UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MENTAL

LÍVIA MARIA BOLSONI

**Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela rememoração
do evento traumático, em pacientes com o diagnóstico
de Transtorno de Estresse Pós-Traumático**

Ribeirão Preto - SP
2020

LÍVIA MARIA BOLSONI

**Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela rememoração do evento traumático,
em pacientes com o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Waldo Zuardi

RIBEIRÃO PRETO - SP

2020

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

Bolsoni, Livia Maria

Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela
rememoração do evento traumático, em pacientes com o
diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Ribeirão
Preto, 2020. 137 p.: il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde Mental.

Orientador: Zuardi, Antonio Waldo

1. Transtorno de Estresse Pós-Traumático. 2. Reexposição ao
trauma 3. Reconsolidação de memórias aversivas. 4. Canabidiol.

Nome: Bolsoni, Livia Maria

Título: Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela rememoração do evento traumático, em pacientes com o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

Esse trabalho foi subvencionado pelo convênio FAPESP/CAPES para a concessão de bolsas em instituições públicas e privadas sem fins lucrativos de ensino superior do Estado de São Paulo, no período de 01/09/2016 a 04/05/2020 (Número do Processo Fapesp 16/01801-5). As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP e da CAPES.

Ribeirão Preto - SP

2020

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lívia Maria Bolsoni

Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela rememoração do evento traumático, em pacientes com o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Saúde Mental.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

*Dedico esse trabalho a todos os pacientes que confiaram em mim para trabalhar com algo
tão perturbador na vida de vocês.*

AGRADECIMENTOS

Essa sessão é uma das mais difíceis de escrever, talvez porque a vida e todo trabalho e dedicação que aqui foi depositado não se coloque em um teste de medidas repetidas e não é pelo valor do p que sabemos da significância das pessoas em nossas vidas. Foram 4 anos de muito trabalho, aprendizado acadêmico e aprendizado humano, como formação de pesquisadora e da pessoa que hoje me tornei. Vários foram os sentimentos e sensações durante esses 4 anos, e tentarei captar, da forma mais honesta, a singularidade de todos àqueles que fizeram com que esse trabalho fosse possível.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Waldo Zuardi, pelo privilégio em ser sua aluna. Privilégio esse que me inspira quanto à ética e pelo exemplo de profissional. Em todas as reuniões, e-mails e conversas, a confiança depositada em mim e sua forma generosa de orientar fizeram com que eu acreditasse mais em mim mesma e quisesse ir cada vez mais longe. Com ele, descobri exatamente o significado da palavra do que é ORIENTADOR.

Ao Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa e a Profa. Dra. Flávia de Lima Osório, pelas oportunidades de trabalho e contribuições quanto à minha formação acadêmica.

Aos Profs. Drs. Jaime Hallack e Francisco Guimarães pelos ensinamentos, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual, quando do exame de qualificação.

Às Profas. Dras. Silvana Quintana e Margareth de Castro, pelas contribuições para a realização do projeto de pesquisa e parcerias concedidas. Ao Thiago Apolinário, por todo auxílio prestado para o recrutamento dos participantes.

Aos docentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental, por todo o aprendizado adquirido em aulas teóricas.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental, em especial à Ivana, que sempre proporcionou uma escuta diante dos períodos mais difíceis.

À Itiana e Muriel pela ajuda na análise do cortisol salivar. Vocês me ajudaram a entender um pouquinho do que é um trabalho de laboratório.

Aos meus pais, pelo apoio durante todos esses anos. Serei eternamente grata por tudo que fizeram por mim. Sei de todas as escolhas que fizeram para que eu e minha irmã conseguíssemos nossos objetivos. À minha irmã, que sempre esteve ao meu lado incentivando de todas as maneiras.

Ao meu companheiro Thales, que sempre me incentivou a ir cada vez mais longe e acreditava em mim, em muitos momentos em que eu mesma não me apropriava disso. Agradeço à parceria na vida e a proporcionar-me uma compreensão antropológica de mim mesma.

À minha querida amiga Karina Pereira Lima, por todo seu apoio em minha jornada acadêmica e de vida. Aquele seu “Vai que dá tempo” foi decisivo para mim. Em todos esses anos, só tenho a te admirar cada vez mais pelo tipo de pessoa e profissional que é. Sua maneira organizada de pensar me ajuda a me organizar.

Às minhas Carol(s): Carol Martins, Carol Cansian, Carol Parada. À Yvone Beltrame, Aline Matias, Luana Zamarrenho. Minha vida com vocês é bem mais leve.

À minha analista Diva, por sempre “me lembrar a não esquecer” quem eu realmente sou, de uma maneira tão delicada.

A todos os pacientes que participaram de maneira direta ou indireta desse estudo. Muito obrigada por depositarem em mim a confiança em dizer algo tão traumático da vida de vocês.

À FAPESP por todo apoio financeiro em três anos de estudo, sob número de processo 2016/01801-5, o qual proporcionou subsídios para a realização desse trabalho.

À CAPES, pelo apoio financeiro no início e final deste trabalho.

A todos que de maneira direta ou indireta contribuíram para que esse trabalho fosse possível.

RESUMO

Bolsoni LM. Título: Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela rememoração do evento traumático em pacientes com o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

O canabidiol (CBD), composto da planta *Cannabis sativa*, tem sido investigado em estudos com animais e humanos. Esses estudos corroboram a hipótese do efeito ansiolítico deste composto, bem como de sua interferência na reconsolidação e extinção de memórias aversivas. O objetivo desse estudo foi avaliar se a administração de 300 mg de CBD, antes da rememoração do evento traumático, atenuaria os sintomas ansiosos produzidos por essa rememoração em pessoas diagnosticadas com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), assim como interferiria na reconsolidação dessa memória aversiva. Foram selecionados 33 participantes, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 60 anos, que possuem o diagnóstico de TEPT, de acordo com a *Structured Clinical Interview for DSM-5* (SCID-V). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Adotou-se um protocolo experimental administrado uma vez por semana por um período de três semanas. No dia 1, foram aplicadas as escalas Inventário de Ansiedade Traço Estado - Traço (IDATE-T), *Posttraumatic Stress Disorder Checklist* (PCL-5) e calculado o índice de massa corpórea (IMC). Ainda nesse dia, foi realizada a prova comportamental, a qual consistiu na gravação em áudio digital, por 90 segundos, do relato do trauma. Após a gravação, os sujeitos imaginaram o trauma por 30 segundos. Antes e após a realização da prova comportamental, foram aferidas as alterações subjetivas de humor e ansiedade (Escala Analógica e Visual do Humor-VAMS e IDATE-estado) e os correlatos fisiológicos da ansiedade: pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e cortisol salivar (CS). No dia 2, 7 dias após dia 1, os participantes foram randomizados em dois grupos, em um procedimento duplo-cego, e receberam CBD (300mg) ou Placebo. A randomização foi feita de acordo com sexo, idade, IMC e escore da PCL-5. Após 2 horas e 30 minutos da intervenção farmacológica, os participantes foram novamente submetidos à prova comportamental. Antes e após a realização da prova comportamental foram aferidas as alterações de humor, a ansiedade e seus correlatos fisiológicos. No dia 3, 7 dias após dia 2, os participantes foram submetidos ao mesmo procedimento do Dia 2 porém sem a intervenção farmacológica, para avaliar o efeito sobre a reconsolidação da memória traumática. A amostra foi predominantemente feminina, com média de idade de 32 anos, escore na PCL-5 variando entre 52 e 54 pontos. Em ambos os grupos, o trauma predominante foi o sexual, constituindo em torno da metade dos participantes. A ANOVA de medidas repetidas (ANOVAmr) não mostrou diferença significativa entre o grupo CBD e Placebo em relação ao aumento de ansiedade induzido pela rememoração do evento traumático, durante a intervenção farmacológica ou na semana posterior, na ausência da mesma. Todavia, no subgrupo de participantes, cujo trauma foi não sexual, observou-se uma atenuação significativa no aumento dos escores do fator ansiedade da escala VAMS, sob o efeito do CBD em relação ao placebo. O CBD foi capaz de atenuar os escores do fator prejuízos cognitivos da escala VAMS, sob o efeito da droga, permanecendo esse efeito uma semana após a administração da droga. Não houve diferença significativa entre os grupos CBD e Placebo com relação aos dados fisiológicos (PA, FC e CS) para os três dias de testes. O presente estudo demonstrou um papel pioneiro do CBD em atenuar os prejuízos cognitivos induzidos pela rememoração do trauma através de um possível mecanismo pelo qual o CBD mediaría a reconsolidação da memória traumática.

Palavras-chave: Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Reexposição ao trauma, Reconsolidação de memórias aversivas, Canabidiol.

ABSTRACT

Bolsoni LM. Title: Effects of Cannabidiol on anxiety induced by recall of traumatic event in patients diagnosed with Posttraumatic Stress Disorder.

Cannabidiol (CBD), a major component of the *Cannabis sativa* plant, has been investigated in animal and human studies. These studies corroborate hypotheses of the anxiolytic effect of CBD, as well as its association with the reconsolidation and extinction of aversive memories. The objective of the present study was to evaluate whether the administration of 300 mg of CBD before the recall of a traumatic event would attenuate anxiety symptoms induced by this recall, as well as associate with the reconsolidation of this aversive memory in people diagnosed with Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). A total of 33 participants of both sexes, aged between 18 and 60 years old, who met a PTSD diagnosis according to The Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5) were selected for the present study and signed the informed consent form. An experimental protocol administered once weekly for three weeks, was adopted. On day 1, participants completed the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T), Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL-5), and had their body mass index (BMI) calculated. In addition, changes in subjective mood and anxiety indicators (Analog and Visual Mood Scale-VAMS and STAI-state), as well as in physiological correlates of anxiety (blood pressure [BP], heart rate [HR], and salivary cortisol [SC]) were assessed before and after the conduction of the following two-step behavioral test. First, participants' reports of the trauma were recorded in digital audio for 90 seconds. After the audio was recorded, participants were asked to imagine the traumatic event for 30 seconds. On day 2, 7 days after day 1, participants were randomized into two groups (300 mg of CBD vs. placebo) using a double-blind procedure. Randomization was stratified by sex, age, BMI, and PCL-5 score. Two hours and 30 minutes after the pharmacological intervention, participants completed the same 2-step behavioral test that was administered on day one, and their changes in subjective mood and anxiety indicators, as well as in their physiological correlates were assessed before and after the behavioral test. On day 3, 7 days after day 2, participants underwent the same procedure as the one performed on day 2 but without pharmacological intervention in order to assess possible effects of CBD on the reconsolidation of the traumatic memory. Most participants were female, with a mean age of 32 years, and a PCL-5 score ranging from 52 to 54 points. In both groups, the predominant type of trauma was sexual, which comprised nearly half of the participants. Repeated measures ANOVA did not show significant differences between the CBD and placebo groups in relation to changes in anxiety induced by the recall of the traumatic event during the pharmacological intervention or in the subsequent week. However, in subgroup analyses for participants whose trauma was non-sexual, participants assigned to the CBD group demonstrated significant attenuation in the increase in VAMS anxiety factor scores when compared to participants assigned to placebo therapy. CBD was associated with reduced cognitive impairment (per VAMS scale) compared to placebo, with this effect remaining one week after the drug was administered. With regard to physiological measures (i.e., BP, HR, and SC), no significant differences were identified between the CBD and placebo groups on any of the three test days. Our study identifies a novel role for CBD in attenuating the cognitive impairment induced by the recall of trauma through a proposed mechanism whereby CBD mediates the traumatic memory reconsolidation.

Keywords: Posttraumatic Stress Disorder, Re-exposure to trauma, Reconsolidation of aversive memories, Cannabidiol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Percurso da seleção amostral	71
Figura 2 -	Média da pontuação para cada Cluster da PCL-5.....	75
Figura 3 -	Interação entre os grupos após a intervenção farmacológica.....	81
Figura 4 -	Interação entre os grupos após a intervenção farmacológica.....	82
Figura 5 -	Variação da ansiedade na escala IDATE-E nos dias 2 e 3.....	83
Figura 6 -	Variação da ansiedade do grupo CBD e PLC, na escala VAMS, comparando traumas sexuais e não sexuais, durante a intervenção medicamentosa.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Evolução do conceito de TEPT	24
Tabela 2 -	Esquematização do protocolo experimental	67
Tabela 3 -	Variáveis de pareamento	71
Tabela 4 -	Características sócio demográficas e clínicas da amostra.....	73
Tabela 5 -	Tipos de traumas.....	76
Tabela 6 -	Valores dos Escores da Escala VAMS antes e após a aplicação do teste comportamental para os três dias de testes.....	78
Tabela 7 -	Valores do teste IDATE – E antes e após a aplicação do teste comportamental para os três dias de testes.....	82
Tabela 8 -	Valores da Escala VAMS, para traumas sexuais e não sexuais, antes e após a aplicação do teste comportamental com e sem intervenção farmacológica.....	84
Tabela 9 -	Valores de PA, FC e CS para comparação de dados fisiológicos.....	87

APÊNDICES

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	127
--	-----

ANEXOS

Anexo A -	Parecer Consubstanciado CEP	134
Anexo B -	Instrumento PCL – 5.....	138

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
<i>Transtorno de Estresse Pós-Traumático</i>	<i>22</i>
1.1 Conceito de Transtorno de Estresse Pós-Traumático e evolução histórica.	22
1.2 Diagnóstico e escalas de avaliação	29
1.3 Prevalência.....	30
1.4 Prevenção e Tratamento	35
<i>Memória</i>	<i>37</i>
1.5 Conceito e tipos de memórias.....	37
1.6 Processo de formação	39
1.7 Estudos sobre intervenção farmacológica na reconsolidação de memórias	42
<i>Canabidiol e Reconsolidação da memória aversiva</i>	<i>45</i>
1.8 Efeitos terapêuticos da Cannabis Sativa e dos canabinóides.....	45
1.9 Efeitos do CBD sobre a ansiedade e memórias aversivas	47
<i>Justificativa do estudo</i>	<i>50</i>
 2 OBJETIVOS	 52
2.1 Objetivo Geral	53
2.2 Objetivos específicos.....	53
 3 MÉTODO	 54
3.1 Aspectos Éticos	55
3.2 Caracterização do local do estudo	57
3.3 Seleção amostral	57
3.4 Recrutamento amostral	59
3.5 Instrumentos	61
3.6 Droga	64
3.7 Procedimento	64
3.8 Análise de Dados	68
 4 RESULTADOS	 70
4.1 Dados clínicos	71
4.2 Dados Psicológicos.....	76
4.3 Dados Fisiológicos.....	86
 5 DISCUSSÃO	 91
5.1 Dados clínicos	92
5.2 Dados Psicológicos.....	95
5.3 Dados Fisiológicos.....	103

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
7 LIMITAÇÕES E CONTRIBUIÇÕES.....	110
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	112
APÊNDICES.....	126
Apêndice A	127
ANEXOS.....	133
Anexo A	134
Anexo B	138

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A introdução do presente estudo encontra-se organizada em 9 tópicos.

No primeiro tópico será abordado o conceito de Transtorno de Estresse Pós-Traumático, sua evolução diante das diversas versões do Manual Estatístico e Diagnóstico dos Transtornos Mentais (DSM) e critérios diagnósticos.

O segundo tópico irá abordar os critérios diagnósticos para avaliação de TEPT bem como as escalas para avaliação do diagnóstico e avaliação dos sintomas.

O terceiro tópico irá abordar os principais estudos relacionados à prevalência do transtorno, em estudos nacionais e internacionais. Também serão abordados os dados de prevalência de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos.

O quarto tópico irá abordar fatores relacionados à prevenção e ao tratamento de TEPT, tais como tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

O quinto tópico irá abordar o conceito de memória, assim como os tipos existentes.

O sexto tópico irá abordar o processo de formação das memórias, a Teoria da Consolidação e da Reconsolidação.

O sétimo tópico abordará estudos sobre intervenção farmacológica na reconsolidação de memórias, mais especificamente sobre a reconsolidação das memórias aversivas.

O oitavo tópico, além de abordar questões relativas à história da *Canabis Sativa* e potenciais efeitos terapêuticos, irá abordar o sistema endocanabinóide.

E, por fim, o nono tópico irá abordar estudos em animais e em humanos sobre os efeitos do Canabidiol na ansiedade e em memórias aversivas.

1.1 Conceito de Transtorno de Estresse Pós-Traumático e evolução histórica.

O conceito de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) foi primeiramente introduzido no DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – APA, 1980), na década de 80, e os critérios de sua classificação foram modificados ao longo das várias edições do DSM, com o intuito de melhor caracterizá-lo e diferenciá-lo de outros transtornos, como por exemplo, o Transtorno de Estresse Agudo (TEA) (Sbasdelloto et al, 2011).

Historicamente, os episódios traumáticos e suas consequências na vida dos indivíduos têm sido estudados anteriormente à publicação do DSM-III. O estresse pós-traumático era conhecido das mais variadas formas, como síndrome de neuroses traumáticas, síndrome do estupro, síndrome do campo de concentração, etc. Freud, desde 1890, iniciou seus trabalhos no conceito de trauma, como sendo a etiologia das histerias, e que os traumas sexuais que as histéricas relatavam, em seus estudos de casos, provocavam consequências na vida adulta sendo a todo o momento reexperimentados. Ao longo dos anos, sua teoria apresentou diversas modificações, pois passou a observar que esses traumas sexuais poderiam ser imaginários. Posteriormente, Freud retoma o tema ao confrontar quadros psiquiátricos decorrentes da Primeira Guerra Mundial, visto que as pessoas estavam desenvolvendo graves consequências biológicas, psicológicas, sociais e existenciais (Freud, 1895; Freud, 1931).

Na década de 80, o conceito de TEPT foi introduzido no DSM-III incluindo várias categorias de traumas, como “trauma do estupro”, “trauma da mulher espancada”, “trauma dos veteranos do Vietnã”, “trauma da criança espancada”. Para o diagnóstico, era necessário somente um sintoma de reexperimentação, dois sintomas de embotamento emocional e um sintoma da lista de critérios inespecíficos, sem critério de duração.

Porém, uma revisão do DSM-III introduziu o sintoma de excitabilidade aumentada. Para o DSM-IV, a maior modificação está no conceito de trauma. Enquanto que no DSM-III o trauma é uma experiência fora da normalidade, no DSM-IV o conceito de trauma enfatiza o quão ameaçador e aterrorizante foi o trauma e também introduz o Transtorno de Estresse Agudo (TEA), sendo uma classificação diagnóstica para pessoas que possuem os sintomas de TEPT, porém com duração máxima de um mês (Schestatsky et al, 2003).

De acordo com o DSM-V (APA, 2013), o TEPT é caracterizado por um conjunto de sintomas, compreendendo altos níveis de ansiedade e lembranças intrusivas angustiantes, recorrentes e involuntárias do evento traumático. Anteriormente ao DSM-V, o TEPT era classificado como pertencente ao grupo dos transtornos de ansiedade e, atualmente, é classificado como transtorno relacionado ao estresse, assim como o transtorno de ajustamento e o transtorno de estresse agudo. Essa nova classificação difere da anterior, pois sintomas como dissociações, *flashbacks* e hiper alerta presentes no TEPT precisam ser tratados de forma diferente dos sintomas de ansiedade (Carmi et al, 2016). A evolução dos critérios diagnósticos de TEPT, comparando o DSM-III, IV e V, está resumida na tabela 1:

Tabela 1. Evolução do conceito de TEPT.

DSM-III (1980)	DSM-IV (1994)	DSM-V (2012)
Critério A – Trauma	Critério A – Trauma	Critério A – Trauma
Estressor reconhecível que evocaria sintomas significativos de angústia	Exposição a um evento traumático: (1) a pessoa testemunhou, vivenciou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolvem morte ou grave ferimento reais ou ameaçadores, ameaça à integridade física própria ou de outros (2) resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror.	Exposição a episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violação sexual. Necessariamente, o indivíduo deve vivenciar diretamente ou testemunhar pessoalmente o evento ocorrido a outras pessoas ou saber que ocorreu com um parente ou amigo próximo. Porém, com caráter violentou ou acidental.
Critério B – Reexperimentação do Trauma	Critério B – Reexperimentação do trauma	Critério B – Reexperimentação do Trauma
Reexperimentação do trauma como evidenciado por pelo menos um dos seguintes: (1) lembranças recorrentes e intrusivas; (2) sonhos recorrentes; (3) atuação ou sensação súbita como se o evento traumático voltasse a ocorrer, devido a uma associação com um estímulo ambiental ou ideacional.	Lembranças intrusivas; Pesadelos traumáticos; “Flashbacks” dissociativos; Sofrimento psíquico evocado por estímulos relacionados ao trauma; Reatividade fisiológica evocada por estímulos relacionados ao trauma	Lembranças intrusivas angustiantes, recorrentes e involuntárias; sonhos angustiantes recorrentes; <i>flashbacks</i> ; sofrimento psicológico intenso ou prolongado; reações fisiológicas intensas.
Critério C – Evitação	Critério C – Esquiva/Entorpecimento emocional	Critério C - Evitação persistente
Insensibilização da capacidade de resposta ou redução do envolvimento com o mundo externo, começando algum tempo após o trauma, em pelo menos um dos seguintes: (1) um interesse diminuído em uma ou mais atividades significativas; (2) sentimento de desapego ou distanciamento de outros; (3) efeito estrito.	Esforços para evitar pensamentos e sentimentos associados com o trauma; Esforços para evitar atividades, locais ou pessoas associados com o trauma; Redução do interesse nas atividades; Sensação de distanciamento das outras pessoas; Restrição da expressão afetiva, entorpecimento emocional; Sentimento de um futuro abreviado.	Evitação ou esforços para evitar recordações, pensamentos ou sentimentos angustiantes; evitação ou esforços para evitar lembranças externas (pessoas, lugares, conversas, atividades, objetos, situações).
Critério D – Hiperestimulação	Critério D – Hiperestimulação autonômica	Critério D - Alterações negativas em cognições e no humor
Pelo menos dois dos seguintes sintomas que não estavam presentes antes do trauma:	Insônia	Incapacidade de recordar algum aspecto importante do evento traumático; crenças ou expectativas negativas

(1) Excitabilidade aumentada; (2) prejuízo cognitivo (3) esquiva de estímulos associados ao trauma; (4) culpa associada a sobrevivência (5) intensificação dos sintomas pela exposição a eventos que simbolizam ou se assemelham ao evento traumático

Irritabilidade
Dificuldade em concentra-se
Hipervigilância
Resposta de sobressalto exagerada

persistentes e exageradas a respeito de si mesmo, dos outros e do mundo; cognições distorcidas persistentes a respeito da causa ou das consequências do evento traumático que levam o indivíduo a culpar a si mesmo ou os outros; estado emocional negativo persistente; interesse ou participação bastante diminuída em atividades significativas; sentimentos de distanciamento e alienação em relação aos outros; incapacidade persistente de sentir emoções positivas.

Critério E – Duração

A duração dos sintomas deve ser superior a 6 meses

Critério E – Duração

A duração dos sintomas deve ser superior a 1 mês

Critério E - Alterações marcantes na excitação e na reatividade

Comportamento irritadiço e surtos de raiva; comportamento imprudente ou autodestrutivo; hipervigilância; resposta de sobressalto exagerada; problemas de concentração; perturbação do sono.

Critério F - Sofrimento e prejuízo significativo

Critério F - Duração

Superior a um mês

Critério G - Sofrimento e prejuízo significativo

Critério H - A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

No *DSM-III*, o critério A considerava a ocorrência do trauma como sendo um evento catastrófico, raro e externo, fora da experiência humana, tais como: tortura, estupro, agressão física, combate militar, aprisionamento em campo de extermínio, desastres naturais, acidentes de carro, exposição à guerra, violência civil e violência doméstica. Nota-se que a experiência do trauma deve ser direta.

Na 4ª edição do *DSM* (APA, 1994), foi ampliada a exposição ao evento estressor, a qual incluiu tanto características descritivas do estressor, como respostas subjetivas do indivíduo ao evento, pois se percebeu que a prevalência de TEPT era maior do que se supunha (Brewin et al, 2009; Sbardelloto et al, 2011). Essa nova categoria também não exigia que o evento estressor fosse restrito ao próprio sujeito, mas sim que englobasse também mortes súbitas ou inesperadas de pessoas próximas, ou seja, incluindo eventos que são indiretamente experimentados pelo indivíduo (Figueira et al, 2003; Dohrenwend, 2010).

A ocorrência de um evento traumático é fator decisivo para o diagnóstico de TEPT (Critério A1), porém pesquisadores verificaram que nem todas as pessoas que eram expostas a um evento traumático desenvolviam TEPT, sendo também necessária uma relação única entre o trauma e a experimentação com intenso medo ou pavor (Critério A2). Essa definição do critério A no *DSM-IV* é alvo de críticas para alguns autores, por ser considerada ambígua e ampla. Não há uma definição de quais eventos estressores poderiam desenvolver TEPT. Dessa forma, muitos dos diagnósticos poderiam ser questionáveis, pois se afastam do conceito original de trauma. Outra contradição é a confluência de alguns sintomas de TEPT com sintomas de outros tipos de transtornos (Brewin, 2009; McNally, 2009; Viola et al, 2011)

Outra característica da 4ª edição foi a introdução do TEA (Transtorno de Estresse Agudo), caracterizado por sintomas graves e de curta duração em até quatro semanas após

o trauma. Quando a duração dos sintomas é superior a um mês, mas inferior a 3 meses, caracteriza-se o TEPT como crônico e, quando o início dos sintomas ocorre em um período superior a 6 meses do evento traumático, caracteriza-se o TEPT tardio.

Após essas contradições, o *DSM-V* apresentou algumas modificações para a classificação do TEPT. Anteriormente, era enquadrado na classe dos “Transtornos de Ansiedade” e nessa edição é classificado como “Transtorno relacionado a Trauma e Estressores”.

De acordo com o *DSM-V*, para realizar o diagnóstico de TEPT, é necessário que o sujeito seja exposto a um evento traumático incluindo episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violação sexual. Quanto à maneira de exposição, ela deve se dar vivenciando diretamente o evento traumático, testemunhando pessoalmente o evento ocorrido a outras pessoas ou saber que o evento ocorreu a um familiar ou amigo próximo, porém é necessário que o evento tenha sido violento ou acidental (APA, 2013). Comparando-se o *DMS-IV* e o *DSM-V*, nota-se a transformação do critério A, tornando mais específico o conceito de trauma estressor. Os traumas fornecidos para avaliação são: 1) desastres, incêndios, combates, acidentes automobilísticos e acidentes no local de trabalho; 2) ameaça ou ocorrência real de agressão ou abuso físico ou sexual; 3) ter visto outra pessoa sendo agredida ou abusada sexual ou fisicamente, ou ainda, ameaçada de agressão física ou sexual; 4) ver uma pessoa assassinada ou morta ou gravemente ferida; 5) ficar sabendo que umas dessas coisas aconteceu com alguém próximo (Câmara Filho et al, 2001; APA, 2013).

Outros critérios a serem avaliados são: a presença de sintomas intrusivos associados ao evento traumático; evitação persistente de estímulos associados ao evento; alterações negativas na cognição e no humor; alterações marcantes na excitação e na

reatividade associadas ao evento e, a duração desse conjunto de sintomas, deve ser superior a um mês decorrido do evento (Araújo, 2014; Carmi et al, 2016).

Porém, os critérios diagnósticos para TEPT, no *DSM-V*, tem sido analisados criticamente, visto que alguns de seus sintomas, tais como: comportamentos irritáveis ou agressivos; fortes emoções negativas, incluindo crenças negativas sobre si e sobre o mundo, podem ser facilmente justapostos com sintomas de transtornos mentais comórbidos (Brewin et al, 2009; Green et al, 2017). Em contraste com o *DSM-V* e as possíveis semelhanças de sintomas entre o TEPT e outras doenças psiquiátricas comórbidas, o CID-11 sugeriu a retirada dos sintomas comuns e o reforço dos sintomas mais específicos da doença, sendo ainda necessários sintomas de revivescência, evitação das lembranças e percepção exagerada de ameaça atual (Green et al, 2017).

Os resultados dessas modificações, comparando-se *DMS-IV* e *DSM-V*, mostram uma taxa de sobreposição de 55% em pessoas diagnosticadas com TEPT de acordo com o *DMS-IV* e aqueles que atendem aos critérios do *DMS-V*, em soldados veteranos de guerra (Shalev, 2017).

Dessa forma, nota-se a complexidade de compreensão e classificação do evento traumático ao longo dos anos. Desde que foi primeiramente nomeado, com Freud e Charcot, nas neuroses de guerra e traumática, ele passou por diversas modificações e ampliações a fim de melhor enquadrá-lo ao contexto vigente. Sua categorização exige certa sutileza quanto à relação entre a ocorrência do trauma e posteriormente analisá-lo quanto à sintomatologia que ele expressa.

1.2 Diagnóstico e escalas de avaliação

Embora os critérios diagnósticos para reconhecimento de TEPT tenham sofrido modificações ao longo dos anos, existem algumas escalas que auxiliam na mensuração dos sintomas desse transtorno.

Em relação ao diagnóstico de TEPT, existem entrevistas estruturadas e padronizadas que avaliam transtornos mentais e do comportamento. Uma dessas entrevistas é a *CIDI (Composite International Diagnostic Interview)*, avaliada no Brasil, em relação à viabilidade e confiabilidade, pelo Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica da Escola Paulista de Medicina/ Unifesp (Miranda et al, 1990). A Entrevista Clínica Estruturada para o *DSM (Structured Clinical Interview for DSM Disorders – SCID)* também realiza o diagnóstico de TEPT, baseado no *DSM*. Essa entrevista possui diversas versões e ampla aplicação, como no contexto clínico e no de pesquisa (Del-Ben, 2016). A SCID-III-R foi validada no Brasil na década de 90 e a SCID-IV teve sua confiabilidade avaliada no final da década de 90 (Del-Ben et al, 1996; Del-Ben et al, 2001).

De acordo com uma revisão sistemática da literatura a respeito de instrumentos para avaliação da ansiedade na população brasileira (De Sousa, 2013), foram encontrados três instrumentos que avaliam a sintomatologia de TEPT: o *Post-Traumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version (PCL; Berger, Mendlowicz, Souza, & Figueira, 2004; Costa e cols., 2001)*, o *Trauma History Questionnaire (THQ; Fiszman, Cabizuca, Lanfredi, & Figueira, 2005)* e o *Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS; Pupo e cols., 2011)*. Nota-se que até a data de 2013 o DSM-V havia sido recentemente lançado e o TEPT ainda era considerado como transtorno de ansiedade.

Em estudo recente (Osório et al, 2017), foi feita a adaptação transcultural da Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5) para o contexto brasileiro.

1.3 Prevalência

Desde 1980, anteriormente à publicação do DSM-III, o TEPT foi muito estudado em veteranos de guerra do Vietnã ou para traumas específicos, como abuso sexual ou desastres (Breslau, 2002). A partir da publicação do DSM-III, vários estudos analisaram a prevalência do TEPT na população geral (Helzer et al, 1987; Davidson et al, 1991).

Em meados da década de 90, estudos epidemiológicos internacionais, na população geral, apontam para uma taxa de TEPT que variou de 6% a 10% (Davidson et al, 1991; Kessler et al, 1995). Esses estudos foram realizados em populações de cuidados primários de saúde. Estudo pioneiro que avaliou a prevalência de TEPT na população geral, de acordo com o DSM-IV foi o de Breslau et al (1998) relatando uma taxa de 9,8%. Outros estudos, realizados nos anos 2000 e, também embasados no DSM-IV, apontaram uma taxa de TEPT de que variou de 10% a 25% (Stein et al, 2000; Gillock et al, 2005; Liebschutz, 2007).

No Brasil, são escassos os estudos que avaliam a prevalência de TEPT na população geral. Um estudo realizado em uma unidade de saúde de uma cidade de grande porte (Stein, 2004), encontrou uma taxa elevada de TEPT, de 59,3%. Porém, deve-se considerar algumas ressalvas que dificultam a generalização dos resultados: a coleta foi realizada em uma sala de espera de um serviço de saúde e a amostra, para estudos epidemiológicos, é relativamente pequena. Em contraste, outro estudo (Binotto et al, 2002) cujo objetivo foi traçar o perfil epidemiológico de usuários atendidos em uma unidade de saúde da família, encontrou uma taxa de TEPT de 11% equiparando-se com a taxa de esquizofrenia para a mesma população.

Nota-se que tanto na literatura internacional quanto na literatura nacional a prevalência de TEPT é relativamente alta e há certa carência de estudos na área, o que

ênfatiza a importância de desenvolvimento de pesquisas nesse campo para um melhor entendimento da sintomatologia para a identificação do transtorno e possíveis tratamentos. Todavia, os estudos disponíveis convergem para o fato de que necessariamente deve haver um evento traumático para que o TEPT seja desenvolvido, mas nem todo evento traumático pode ocasionar TEPT. Essa teoria tem sido reportada em alguns estudos, os quais revelam que o pior evento traumático relatado pelo indivíduo é o que apresenta maiores chances de desenvolver o transtorno (Breslau et al, 1997; Breslau et al, 1998).

Estudos têm relacionado o tipo de trauma e o desenvolvimento de TEPT. Breslau et al (1998), que além de avaliar a prevalência de TEPT na população geral, também forneceu uma estimativa do risco de desenvolvimento de TEPT e da relação entre tipo de evento traumático para o desenvolvimento do transtorno. Foi avaliada uma amostra de 2.000 pessoas de 18 a 45 anos e dois dos principais achados foram que a probabilidade condicional de TEPT após exposição a eventos traumáticos foi de 9,2%, sendo duas vezes mais provável em mulheres do que em homens e o pico etário sendo por volta dos 20 anos. Em relação ao tipo de trauma, o mais provável para o desenvolvimento de TEPT foi a categoria “*assaultive violence*” que incluem traumas como: combates, violência sexual, sequestro, levar um tiro ou ser esfaqueado, ameaça com arma de fogo e outros tipos de abuso sexual, com uma probabilidade de 21%. A categoria com maior número de casos de TEPT foi a morte inesperada de uma pessoa querida com 31,1% dos casos, embora o risco para essa categoria ter sido mediano. Essa porcentagem refletiu a alta prevalência do trauma na população estudada.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Bruce et al (2001) em que 44% dos participantes que relataram trauma, desenvolveram TEPT. O tipo de trauma mais prevalente foram os graves acidentes automobilísticos (38%), porém a associação

entre trauma e tipo de trauma como preditor mais forte para o TEPT foram os abusos sexuais, incluindo estupros ou contatos indesejados. Essa associação foi quatro vezes maior em pessoas que sofreram abuso sexual do que as que sofreram outro tipo de trauma. Esses dados também são corroborados pelo estudo de Nöthling et al (2017) em que o trauma de abuso sexual foi o preditor significativo para o desenvolvimento de TEPT, sendo predominante em mulheres.

O abuso sexual, tanto na infância quanto na idade adulta, pode trazer sérias consequências para a vítima, incluindo abuso e/ou dependência de substâncias, transtornos alimentares, ansiedade, depressão e consequências cognitivas (Kessler et al, 1995; Brady et al, 2000; Gros et al, 2012; Rojas et al, 2014).

O relatório “Estimativas mundiais e regionais da violência contra mulheres: prevalência e efeitos na saúde da violência doméstica e sexual” (2013) foi o primeiro estudo de dados globais sobre a violência contra as mulheres. De acordo com esse relatório, mais de um terço das mulheres em todo o mundo são afetadas pela violência física ou sexual, muitas nas mãos de um parceiro íntimo, sendo que apresentam uma probabilidade quase duas vezes maior de sofrer depressão e, além disso, a propensão para o desenvolvimento de transtornos por consumo de álcool e de ansiedade é 2,3 e 2,6 vezes maior entre as mulheres que sofreram violência física e/ou sexual, respectivamente.

Uma revisão de literatura, que analisou estudos entre os anos de 1998 e 2011, estimou a prevalência de abuso sexual contra mulheres, em 56 países, e encontrou que 7,2% das mulheres com mais de 15 anos sofreram violência sexual feita por não parceiros, ou seja, violência praticada por estranhos (Abrahams et al, 2014). No Brasil, para o ano de 2013, foram notificados 17.523 casos de violência sexual de ambos os sexos, sendo encontrados 15.288 casos para o sexo feminino. Dessa forma, em média 42 mulheres

passam pelos serviços de saúde por terem sofrido violência sexual e, a cada duas horas, uma mulher estuprada é atendida no Brasil (SINAN/MS 2014).

Dessa forma, a violência sexual contra mulher é considerada problema de saúde pública, visto a frequência com que acontece, suas graves consequências para a saúde e ameaça a vida (Minayo e Souza, 1999).

Grande parte dos estudos sobre a prevalência de TEPT na população é realizado em populações específicas, como combatentes de guerra. Essa visão tem mudado ao longo dos anos, dado a mudança nos critérios diagnósticos do *DSM* e a importância de diagnosticar esse transtorno na população geral. Porém, a avaliação do tipo de trauma sofrido com a ocorrência do transtorno deve ser avaliada de forma que nem todos os traumas apresentam riscos condicionais para o desenvolvimento de TEPT, sendo alguns mais prováveis do que outros.

Ainda que a ocorrência de um evento traumático possa ocasionar TEPT, como dito anteriormente, muitas pessoas que são acometidas por trauma podem não desenvolver especificamente esse transtorno e apresentar outros, como depressão maior e transtorno por uso de substâncias (Friedman et al, 1995). A condição comórbida é bastante prevalente em pacientes com TEPT, visto que cerca de 80% destes apresentam algum transtorno associado, elevando a gravidade dos sintomas de TEPT e levando a menores níveis de funcionamento (Shalev et al, 1998; Van Minnen et al, 2015).

Os diagnósticos comórbidos mais comuns incluem depressão maior, transtornos de ansiedade, transtornos por uso de substâncias, transtornos de personalidade limítrofe e transtornos psicóticos (Van Minnen et al, 2015). Estudo que analisou a comorbidade de TEPT com outros transtornos psiquiátricos encontrou que os participantes que apresentaram concomitantemente diagnóstico de TDM e TEPT relataram sintomas mais graves do que os participantes com diagnóstico único (TDM ou TEPT) (Gros et al, 2012).

Outro estudo, analisou a relação entre TEPT e abuso de substâncias e concluiu que esses dois diagnósticos estão altamente relacionados, o que aumentou também a taxa de tentativas de suicídio (Rojas et al, 2014). A prevalência ao longo da vida para transtornos comórbidos com o TEPT foi de aproximadamente 48% para depressão maior, 22% para distímia, 16% para transtorno de ansiedade generalizada, 30% para fobia simples, 28% para fobia social, 73% para abuso de substâncias e 31% para transtorno de personalidade anti-social (Kessler et al, 1995; Brady et al, 2000).

Estudos constataram que alguns fatores de risco podem contribuir para o estabelecimento do quadro de TEPT. Dentre esses, pode-se citar a intensidade do trauma vivido, história prévia de trauma, histórico familiar de transtornos psiquiátricos (Engel et al, 1993; Fontana et al, 1997), história de transtornos psiquiátricos prévios ao trauma, de abuso de substância e habilidades intelectuais pobres (Gurvits et al, 2000). Após a ocorrência do trauma, alguns fatores também podem contribuir para o desenvolvimento de um quadro de TEPT, tais como, a ocorrência de sintomas dissociativos, respostas de pânico, comportamentos psicóticos, e comportamentos suicidas (Zohar et al, 2009).

Dessa forma, há um índice elevado entre TEPT e outros transtorno psiquiátricos, sendo que pacientes que apresentam comorbidades estão mais propensos a um menor funcionamento e aumento da gravidade dos sintomas de TEPT. Revisão brasileira da literatura (Quarantini et al, 2009) sugere que os pacientes com TEPT são mais prováveis de desenvolverem transtornos afetivos e, transtornos afetivos pré-existent aumentam a propensão de uma pessoa aos efeitos indutores de TEPT de eventos traumáticos. Portanto, é fundamental a análise do histórico de traumas dos pacientes, principalmente em populações mais vulneráveis a fim de uma melhor investigação e prevenção de possíveis transtornos psiquiátricos.

1.4 Prevenção e Tratamento

Como o TEPT é um transtorno que necessariamente desenvolve-se após a ocorrência de um evento traumático, a intervenção quando realizada após o trauma é conhecida como prevenção secundária do TEPT e tem como objetivo reduzir os danos trazidos pela experiência vivida. Esse tipo de investigação tem recebido maior atenção, tendo em vista a alta prevalência do transtorno na população e o fato de que intervenções após o trauma podem ser protetivas contra efeitos físicos e psicológicos decorrentes do trauma (Kearns et al, 2012). A ausência de intervenções precoces é prejudicial para o indivíduo, podendo culminar no desenvolvimento de um quadro de TEPT (Kessler et al., 2005).

As intervenções psicoterápicas e psicossociais, tanto para prevenção como tratamento do transtorno, têm tido enfoque especial. Para a prevenção do TEPT, as terapias mais utilizadas são: (1) *Psychological debriefing*, (2) Aconselhamento, com enfoque em medidas adaptativas, e não no trauma propriamente dito e, (3) Terapia cognitivo comportamental (TCC) (Soares e Lima, 2003)

O “*Psychological debriefing*” é uma terapia breve que oferece apoio emocional e psicológico imediatamente após a ocorrência do evento traumático, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento do transtorno. Esse tipo de terapia inclui aconselhamentos e informações com o objetivo de normalizar a expressão emocional. Na maioria das vezes, é envolvida uma única sessão, de 3 a 4 horas, em até 10 dias após um evento traumático (Nice, 2005; Kearns et al, 2012). Porém, sua utilização foi questionada em revisões sistemáticas as quais afirmaram que essa metodologia não preveniu o desenvolvimento de TEPT, podendo até aumentar a sintomatologia (Rose et al, 2002; Van Emmerik et al, 2002).

A Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) baseia-se em modelos psicológicos que descrevem a relação entre pensamentos, emoções e comportamento. Os programas de terapia cognitivo-comportamental para TEPT incluem um ou mais dos seguintes grupos de técnicas de tratamento: exposição, terapia cognitiva e controle do estresse. Geralmente, para o tratamento de TEPT com a exposição é utilizado dois caminhos: imaginar o evento ou descrevê-lo em forma de escrita e uma exposição “ao vivo” colocando a pessoa em situações semelhantes, porém sem a presença do estímulo aversivo. O manejo do estresse inclui técnicas de relaxamento, treinamento de assertividade e técnicas de respiração.

Algumas pesquisas têm avaliado a ação de drogas e procedimentos terapêuticos logo após o trauma, a fim de intervir precocemente e reduzir a probabilidade do desenvolvimento do TEPT.

Um procedimento que vem sendo testado é a terapia de exposição embasada na Terapia Cognitiva Comportamental (TCC). Uma pesquisa constatou que a intervenção baseada na exposição, quando iniciada poucas horas após o trauma, reduziu reações de estresse e sintomas de depressão entre 1 e 3 meses após a ocorrência do trauma (Rothbaum et al., 2012). Apesar do resultado positivo, mais pesquisas precisam ser realizadas a fim de corroborar esse achado.

Entre os estudos farmacológicos destacam-se estudos com o propranolol, cortisona, morfina e ketamina. O propranolol administrado seis horas após o trauma parece auxiliar na diminuição de respostas fisiológicas e na quantidade de lembranças do trauma quando avaliado três meses depois (Pitman et al, 2002; Vaiva et al, 2003). Um estudo randomizado, mais recente, não encontrou diferenças nas taxas de TEPT mediante a administração de propranolol 48h após o trauma (Stein et al, 2007).

A administração precoce de altas doses de glucocorticóides tem apresentado resultados satisfatórios na prevenção do TEPT. Um estudo que administrou hidrocortisona em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (Schelling et al, 2004) registrou redução do estresse crônico e de sintomas do TEPT. Zohar et al (2011) relataram que altas doses de hidrocortisona nas primeiras horas após uma experiência traumática associaram-se a significativas mudanças favoráveis na trajetória de exposição ao trauma, diminuindo a vulnerabilidade ao TEPT. Os pesquisadores apontam que mais estudos são necessários a fim de confirmar esses efeitos da hidrocortisona.

Pesquisas fazendo uso da administração de morfina e de ketamina mostraram alguma associação com reduzidas taxas de TEPT, mas a existência de dados contraditórios ressalta a necessidade de estudos randomizados (Bryant et al, 2009; McGhee et al; 2008).

Apesar de relevantes, as drogas testadas nas pesquisas descritas apresentam resultados contraditórios ou insuficientes, sugerindo que outras drogas devem ser testadas a fim de buscar alternativas ao tratamento de um trauma e seus possíveis desdobramentos.

Memória

1.5 Conceito e tipos de memórias

A memória é um processo que envolve aquisição, formação, conservação e evocação de informações. A aquisição é conhecida como aprendizado. Após a aquisição, a memória passa por um processo de *seleção*, que determina quais informações serão armazenadas e quais não. Dessa forma, somente lembramos aquilo que gravamos, aquilo que foi aprendido. Apesar de a memória ser um processo inerente da espécie humana,

esse processo é caracterizador da individualidade, pois a lembrança de cada indivíduo é distinta, é única (Izquierdo, 2011).

Ainda de acordo com Izquierdo (2011), as memórias provêm das experiências diárias, sendo que podem trazer experiências afetivas positivas e negativas. As memórias podem ser classificadas de acordo com sua função, conteúdo e tempo que duram.

Em relação à sua função, a memória pode ser de trabalho ou imediata. A memória de trabalho é um tipo de memória imediata, aquela comparável com a memória RAM do computador, ou seja, ela mantém a informação “viva” pelo momento em que está sendo processada, ou então até enquanto ela for útil. A memória de trabalho pode ser medida por meio da memória imediata, ficando retida por um curto período de tempo. Dessa forma, podem ser consideradas sinônimas (Izquierdo, 2011; Izquierdo et al, 2013).

Em relação ao conteúdo, as memórias podem ser declarativas e procedurais. As memórias declarativas são as que registram os fatos e os acontecimentos. Elas podem ser autobiográficas, quando participamos do evento que estamos lembrando e semânticas, relacionadas a eventos gerais. As memórias procedurais estão relacionadas às habilidades motoras e sensoriais, como andar de bicicleta, nadar, soletrar, etc.

Outra maneira de classificação da memória é de acordo com o tempo de duração. As memórias de curta duração duram poucos minutos ou horas e as memórias de longa duração podem durar a vida toda. Todas elas dependem do mecanismo de formação da memória e do tempo de consolidação, que serão analisados adiante.

Todas essas classificações dos tipos de memórias não devem ser avaliadas de uma maneira isolada, pois no decorrer do processo de formação e armazenamento da memória, vários tipos são justapostos.

1.6 Processo de formação

Após os primeiros minutos ou horas após a aquisição, a memória pode ser suscetível a interferências de outras memórias, drogas ou tratamentos. Até sua formação final, o processo de consolidação da memória requer entre três e oito horas até completar-se (Izquierdo, 2011, McGaugh, 1996). Durante esse processo é que as memórias são suscetíveis a interferências, permanecendo lábeis. Esse processo denomina-se consolidação.

Durante o processo de consolidação da memória, há a síntese de proteínas em diversas regiões cerebrais, tais como o hipocampo dorsal, os núcleos da amígdala, e neocórtex. A síntese de proteínas induz a plasticidade sináptica necessária no circuito neuronal utilizado para aquisição de um aprendizado e assim garantem a formação e manutenção da memória (McGaugh, 2000).

A teoria da Consolidação da Memória foi proposta por Muller e Pilzecker, com estudos em humanos. Após a aprendizagem de uma informação, esse conteúdo necessita de um tempo para formar uma memória, para ser consolidada. Elas devem ser submetidas a esse processo a fim de fixarem-se. Durante esse período, ocorrido entre a aprendizagem e a estabilização, as memórias encontram-se em um estado frágil e são suscetíveis a interferências que podem ser de outras memórias, por drogas ou por outros tratamentos. O período de instabilidade ou labilidade, conhecido como janela de consolidação, persiste durante várias horas após a evocação da memória, porém ainda não está claro, em estudo em humanos, o exato momento em que essa janela é fechada. Estudos em animais revelam que a janela de consolidação persiste por 6h (Monfils et al, 2009).

A Consolidação da Memória envolve dois processos: um que ocorre logo nos primeiros minutos ou horas após a aquisição, chamado de consolidação sináptica e outro,

que ocorre após semanas, meses ou anos, que envolve circuitos cerebrais ou sistemas. A consolidação sináptica envolve modificações nos neurônios e reestruturação das sinapses existentes e/ou formação de novas sinapses, além de síntese de proteínas em um circuito local. Em relação aos circuitos cerebrais, o traço de memória leva maior tempo para estabelecimento, pois ele pode migrar para novos locais cerebrais, diferindo dos locais presentes durante a aquisição. A duração de sua ocorrência é questionável, pois muitas vezes esse processo pode ocorrer ao mesmo tempo da reconsolidação sináptica. (McGaugh, 2000; Dudai, 2004).

Dessa forma, a consolidação é a estabilização, pós aquisição, da memória. Uma memória bem consolidada é difícil de ser extinta, já uma memória mal consolidada se extingue ou se enfraquece mais facilmente. Para atestar a consolidação da memória, após a cessação de uma experiência, uma janela de tempo, na qual a memória ainda está suscetível, deve ser comprovada. As manipulações somente são efetivas dentro dessa janela. Caso ocorra modificação, as memórias estavam em estado lábil e, caso não ocorra, as memórias estavam estáveis, ou seja, consolidadas (Izquierdo, 1989; Dudai, 2004).

Assim, a memória passa por um conjunto de fases, que podem ser divididas em aquisição, consolidação/armazenamento e evocação. As duas primeiras fases referem-se ao aprendizado de novas informações e ao processo de armazenamento e formação da memória. A última refere-se ao processo no qual mecanismos específicos permitem que uma memória seja recuperada. Quando uma memória é consolidada, ela não é definida para sempre. Podem tornar-se ativas em duas condições: quando recém-adquiridas e quando reativada. Quando adquirida, nossas memórias podem ser atualizadas, o que permite que novas informações sejam integradas, o que restabelece a plasticidade cerebral. Em algumas ocasiões ela pode ser novamente “acessada” e passar por um novo

processo de estabilização, chamado de reconsolidação (Agren et al, 2014; Exton-McGuinness et al, 2015).

A hipótese da reconsolidação evidencia que, quando reativada, a memória retorna ao estado transitório de labilidade seguida, novamente, de uma re-estabilização, tanto em nível celular quanto em nível de circuitos cerebrais (Agren, 2014; Einarsson et al, 2012). Essa ideia contrasta com a ideia inicial de que a memória é consolidada apenas uma vez, ficando mais forte e estável ao longo do tempo (Alberini, 2005). Durante a reconsolidação, as memórias podem ser fortalecidas ou enfraquecidas por meio de intervenções medicamentosas que modulam a consolidação. Porém, nem todas as memórias evocadas são reconsolidadas. O tempo desde a consolidação da memória pode interferir na possibilidade de modificação por intervenções farmacológicas (Einarsson et al, 2012; Risbrough et al, 2016). De acordo com Agren (2014), a questão crucial nos estudos de reconsolidação é em que circunstâncias as memórias podem ser induzidas a um estado de labilidade.

Em resumo, a vulnerabilidade da memória ocorre quando a mesma se encontra em estado lábil, ou seja, através da transição de um estado instável para um estado estável, já consolidado. Esse período de transição denomina-se “janela de reconsolidação”, na qual as memórias podem ser modificadas ou interrompidas por meio da inibição da síntese de proteínas (Exton-McGuinness et al, 2015).

Os estudos a respeito do tempo das modificações cerebrais durante a reconsolidação da memória variam de poucos minutos a horas após a aprendizagem da informação, sugerindo que a evolução temporal desse processo ainda é desconhecida (Alberini, 2005). Esse autor ainda analisa, em uma revisão de literatura, se a reconsolidação da memória é simplesmente a repetição dos processos da consolidação. Os resultados ainda são contrastantes, com alguns estudos indicando processos distintos

(Taubenfeld et al, 2001) e outros indicando semelhanças entre ambos os processos (Nader et al, 2000). O autor conclui que ambos os processos envolvem diferentes áreas e circuitos cerebrais, como também distintas dinâmicas temporais. O processo de aprendizagem de uma informação sempre ocorre com um estado de labilidade em que a memória pode ser modificada ou interrompida, porém nem sempre a reativação dessa informação induz a um estado de labilidade. Assim como as memórias recém-adquiridas, as memórias recuperadas também são suscetíveis à perturbação de uma maneira dependente do tempo. Izquierdo (2011) afirma que os requerimentos cerebrais moleculares da evocação de uma memória são diferentes dos da formação da memória, sugerindo que a consolidação difere da reconsolidação.

1.7 Estudos sobre intervenção farmacológica na reconsolidação de memórias

Nos últimos anos, é considerável o aumento na publicação de estudos a respeito da reconsolidação da memória. Os principais achados a respeito sugerem que esse processo ocorre em várias espécies, com diferentes protocolos e depende de certas condições para sua ocorrência, não sendo simplesmente a repetição da consolidação (Dudai, 2004).

Estudos em humanos são bastante escassos, em contraste com estudos em animais. Uma revisão narrativa da literatura (Schiller et al, 2011) relaciona, na primeira década dos anos 2000, 300 estudos em animais, em contraste com apenas 13 pesquisas em humanos. Há grandes dificuldades para realizar tais pesquisas em seres humanos devido às dificuldades metodológicas para reproduzir os mesmos procedimentos de estudos em animais que, muitas vezes, utilizam técnicas invasivas, como infusão de bloqueadores de síntese proteica no hipocampo e compostos tóxicos para os seres humanos (Hubbach et al, 2009; Schiller et al, 2010; Schiller et al, 2011).

Durante o processo de reconsolidação da memória, sua recuperação torna o material armazenado lábil e, manipulações farmacológicas nesse período, podem resultar em dificuldades na recuperação dessas memórias (Dudai, 2004; Sara et al, 2006). Pesquisas recentes sobre o medo aprendido sugerem que essas memórias podem ser “apagadas” através de interferências no processo de reconsolidação (Golkar et al., 2012). Essas observações podem justificar a importância de intervenções, durante a reconsolidação, no quadro de TEPT.

O processo de reconsolidação da memória pode ser interrompido, dentro do período da janela de reconsolidação, pelo uso de agentes farmacológicos, tais como antagonistas beta-adrenérgicos incluindo o propranolol ou inibidores da síntese de proteínas, levando à perda ou enfraquecimento de uma memória existente (Exton-McGuinness et al, 2015). Assim, a reconsolidação pode servir como um mecanismo de atualização adaptativa, possibilitando que novas informações sejam adicionadas àquela representação (Schiller et al, 2010). Esses dados são importantes para atenuar memórias mal adaptativas que prejudicam a vida diária, tal como intervenções em memórias traumáticas de pessoas que apresentam TEPT, pois nesse tipo de patologia a memória é considerada disfuncional, ou seja, as pessoas revivenciam as memórias indesejadas através de pesadelos, flashbacks ou lembranças intrusivas do um evento traumático (Brunet et al, 2008).

Numa revisão sistemática da literatura sobre os estudos randomizados e duplo-cegos, que utilizaram intervenções farmacológicas durante a reconsolidação de memórias aversivas, em humanos, localizamos 10 estudos que satisfizeram os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos (Bolsoni e Zuardi, 2019). Dois desses estudos envolveram memórias aversivas autobiográficas, um deles com portadores de TEPT, e nos demais as memórias aversivas foram produzidas numa condição experimental, com voluntários

saudáveis, através do medo condicionado Pavloviano ou de tarefas com memória declarativa de conteúdo aversivo. A droga mais utilizada nesses estudos foi o propranolol e o momento da intervenção farmacológica em relação à rememoração da memória aversiva foi um aspecto metodológico controverso. Com relação ao momento da intervenção farmacológica, parece ser importante assegurar que a droga atinja um nível adequado para sua atividade, dentro da “janela de reconsolidação”.

O fato de o propranolol ter sido a droga mais estudada, justifica-se pelo seu efeito beta bloqueador. A exposição a eventos traumáticos ativa a liberação de adrenalina e noradrenalina, responsáveis por uma série de alterações fisiológicas - denominadas “reações de alarme” - fundamentais para o indivíduo lidar com a eventual ameaça, pois prepara o organismo para grandes esforços físicos, estimulando o coração e elevando a pressão arterial. Estudos em animais indicam que a administração de hormônios de estresse, como a epinefrina e a corticosterona favorecem a consolidação de memórias aversivas (Hui et al, 2004). Dessa forma, o papel dos beta bloqueadores é de bloquear os receptores do sistema adrenérgico e impedir, ou dificultar, a consolidação de memórias aversivas (Cahill et al 2000; Ferry et al, 1999; Kroon et al, 2009).

O propranolol, administrado seis horas após o trauma, parece auxiliar na diminuição de respostas fisiológicas e na quantidade de lembranças do trauma quando avaliado três meses depois (Pitman et al., 2002; Vaiva et al., 2003). Outro estudo (Brunet et al, 2008), em que o propranolol foi administrado em sujeitos com TEPT, apresentou resultados semelhantes.

Processo semelhante foi analisado com a droga metirapona, porém em voluntários saudáveis em protocolo de medo aprendido. A metirapona tem como função diminuir significativamente os níveis de cortisol, um hormônio do estresse (Marin et al, 2011). Quando o sujeito se encontra em estado de estresse, há a estimulação de hormônios

glicocorticóides (cortisol em humanos, corticosterona em roedores). A secreção de glicocorticóides resulta da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), e exerce um papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos, incluindo os estressores psicológicos (Jurueña et al, 2004; Drexler et al, 2015). A atividade desse eixo na amígdala baso-lateral apresenta um importante papel na consolidação da memória, permitindo uma melhor consolidação de eventos emocionais (de Quervain et al, 2009). Dessa forma, ao reviver a cena traumática insistentemente, o indivíduo estaria, cada vez mais, reforçando a reconsolidação dessa memória aversiva por meio da liberação desses hormônios. A administração da metirapona, 90 minutos antes da reconsolidação de uma memória induzida experimentalmente, diminuiu a recuperação da memória emocional (Marin et al, 2011).

Dessa forma, estudos que analisaram uma intervenção farmacológica após a reconsolidação de memórias aversivas, porém dentro da janela de labilidade, mostraram-se bastante promissores como tratamento para TEPT (Pitman et al, 2002; Vaiva et al, 2003, Brunet et al, 2008).

Canabidiol e Reconsolidação da memória aversiva

1.8 Efeitos terapêuticos da *Canabis Sativa* e dos canabinóides

A *Canabis Sativa* (*canabis*) é uma das plantas mais antigas cultivadas pelo homem. Suas primeiras evidências são datadas na China, há 4000 anos antes de Cristo, sendo suas fibras utilizadas para fabricação de tecidos e seus frutos para fabricação de óleo de cozinha (Zuardi, 2008a).

Sua história como medicamento é conhecida desde 2.700 anos antes da Era Cristã, sendo utilizada com inúmeras indicações, entre elas para o tratamento de dores reumáticas, constipação intestinal, malária e também como agente sedativo e hipnótico (Fankhauser, 2002; Zuardi, 2008a).

Em relação à medicina ocidental, a introdução da *Canabis* ocorreu em meados do século XIX a partir dos trabalhos do médico irlandês Willian B. O'Shaughnessy com estudos sobre seu efeito terapêutico no reumatismo, convulsões e nos espasmos musculares devido ao tétano e a raiva. Porém, nessa época ainda não haviam sido isolados os componentes da *Canabis* e ela era utilizada como extrato ou tintura, estando sujeita a diferentes proporções entre seus componentes, que variavam dependendo de inúmeros fatores, entre eles a espécie de planta, o solo onde germinou, as condições climáticas e a parte da planta utilizada para a preparação do medicamento. Assim, a variabilidade de efeitos dos medicamentos que continham *Canabis*, contribuiu para o declínio de seu uso, na primeira metade do século vinte (Zuardi 2008a).

No Brasil, sua história data de 1500, com a chegada dos portugueses e seu uso não médico pelos escravos e índios. Na década de 30, a repressão quanto ao uso da maconha ganhou força no Brasil, contando com o apoio da Convenção Única de Entorpecentes, da Organização das Nações Unidas (ONU), de 1961. O Decreto-Lei nº 891 do Governo Federal proibia totalmente o uso, o plantio e a exploração da planta.

Na primeira metade dos anos 1960, os principais componentes da planta começaram a serem isolados graças aos trabalhos do Professor Rafael Mechoulam, da Universidade Hebraica de Israel, entre eles o Delta -9 Tetrahydrocannabinol (THC), responsável pelos efeitos psicoativos da planta e o canabidiol (CBD), inicialmente considerado inativo por não reproduzir os efeitos psicoativos da planta (Zuardi, 2008a).

Na década de 70, o número de publicações sobre os canabinóides, recém-isolados, aumentou com a importante contribuição de pesquisadores brasileiros, liderados pelo Professor Elisaldo Carlini, da Escola Paulista de Medicina. Os estudos iniciais desse grupo mostraram que o CBD interagia com os efeitos do THC e apresentava efeitos farmacológicos próprios (Carlini, 2006; Zuardi, 2008a).

O primeiro canabinóide isolado a ser utilizado como medicamento foi o THC, indicado como antiemético em casos de vômitos induzidos pela quimioterapia, como estimulante do apetite, em neoplasias e HIV e como analgésico. O Δ^9 THC em altas doses apresenta efeitos na elevação do humor, concentração prejudicada, ansiedade intensa, ideação paranóide, alucinações, entre outros (Carlini, 2006).

O CBD é livre dos efeitos psicoativos causados pelo THC e, em algumas condições, apresenta efeitos opostos a ele (Zuardi et al, 1983; Zuardi, 2008b). Possíveis efeitos terapêuticos do CBD vêm sendo estudados em várias condições, destacando-se os efeitos: antiepiléptico (Guimarães dos Santos, et al., 2017) antipsicótico (Zuardi et al., 2012), ansiolítico (Zuardi et al, 1993, Zuardi et al., 2017a). Além desses possíveis efeitos terapêuticos, o CBD tem sido estudado, também, em inúmeras outras condições, tais como: doença de Parkinson, doença de Alzheimer, isquemia cerebral, diabetes, náusea, câncer, artrite reumatóide e outras doenças inflamatórias (Zuardi 2008b).

1.9 Efeitos do CBD sobre a ansiedade e memórias aversivas

O CBD, apesar da pequena afinidade por receptores canabinóides endógenos (CB1), tem uma série de efeitos sobre o sistema nervoso, tais como: inibição da captação e hidrólise de anandamida, um ligante endocanabinóide, e ativação de vários receptores, entre eles: GPR55, TRPA1, glicina, TRPV1, adenosina e 5HT1A (Ahrens et al., 2009;

Bisogno et al., 2001; Campos et al, 2008, 2009; de Petrocellis et al. 2008; Russo et al., 2005, Zuardi, 2008b).

As primeiras evidências de efeitos ansiolíticos do CBD surgiram de estudos de interação entre o CBD e o THC. Voluntários saudáveis que receberam CBD, THC, THC + CBD, diazepam e placebo em diferentes sequências e dias, mostraram aumento da ansiedade após receberem o THC, porém esse aumento foi significativamente atenuado com administração da mistura de THC e CBD (Zuardi et al, 1982). As propriedades ansiolíticas do CBD têm sido demonstradas em vários estudos pré-clínicos com diferentes paradigmas, tais como a resposta emocional condicionada (Zuardi et al, 1983; Campos et al, 2009), o teste de conflito de Vogel (Moreira et al., 2006) e o labirinto em cruz elevado (Soares et al, 2010).

Em humanos, foi testada a eficácia do CBD em dois estudos que fizeram uso do teste de simulação de falar em público (modelo ansiogênico). O primeiro administrou CBD, bem como diazepam e ipsapirona em participantes saudáveis (Zuardi et al., 1993). O segundo fez uso de CBD em pacientes com o transtorno de ansiedade social (Bergamashi et al., 2011). Ambos os estudos registraram diminuição dos níveis de ansiedade aferidos após a administração do CBD. Estudo recente em voluntários saudáveis submetidos ao teste de falar em público em condições reais, mostrou que o efeito ansiolítico do CBD ocorre numa curva dose-resposta em U invertido, com resultados significativos na dose de 300mg, mas não em doses menores (100 mg) ou maiores (900 mg) (Zuardi et al, 2017b).

Ao lado do seu efeito ansiolítico, evidências em animais sugerem que o CBD interfere nas memórias aversivas. O CBD e o inibidor de recaptação de endocanabinóides, AM404, facilitaram a extinção do medo condicionado contextual em ratos previamente expostos ao pareamento entre um contexto e um estímulo aversivo (Bitencourt et al,

2008). Além disso, animais previamente tratados com AM404 ou CBD apresentaram redução de respostas condicionadas de medo durante sessões de extinção (exposição ao contexto sem o choque), mesmo sem receber uma das drogas antes da sessão, sugerindo efeito persistente das mesmas. Os autores também apontam que esses resultados corroboram a literatura a respeito do papel de receptores CB1 na extinção do medo condicionado em ratos, bem como as pesquisas sobre o sistema endocanabinóide na extinção do medo condicionado (Kamprath et al, 2006; Marsicano et al, 2002; Pamplona et al, 2006). No sentido contrário a essas observações, um estudo em camundongos observou que a administração do CBD antes do condicionamento de medo aumentou tanto o medo ao contexto como o medo generalizado e dificultou a extinção (Ubernik et al, 2018). Diferenças nos protocolos experimentais podem justificar essas diferenças. Nesse sentido, verificou-se, em ratos, um efeito bidirecional do CBD sobre a extinção do medo condicionado contextual, dependendo da natureza do condicionamento inicial de medo. Quando o estímulo utilizado no condicionamento inicial foi forte, o medo contextual foi reduzido pelo CBD agudamente e na extinção, e um efeito no sentido oposto foi observado quando o condicionamento inicial foi fraco (Song et al, 2016). Estudos futuros são necessários para um melhor esclarecimento dessa questão.

Verificou-se, também em animais, que além de interferir na extinção do medo condicionado, o CBD, administrado próximo à rememoração, foi capaz de bloquear a reconsolidação de uma memória aversiva num paradigma de medo condicionado ao contexto (Stern et al, 2012, 2014 e 2015). O efeito de atenuar a consolidação do medo condicionado ao contexto envolve a ativação de receptores CB1 e CB2 do hipocampo dorsal e é provavelmente mediado pela anandamida, que tem sua disponibilidade aumentada pelo CBD (Stern et al, 2017).

Em humanos, o efeito do CBD foi estudado sobre a extinção e a consolidação, empregando-se um paradigma Pavloviano de condicionamento de medo em voluntários saudáveis (Das et al, 2013). Neste estudo, os voluntários foram condicionados pareando um estímulo visual, apresentado na tela de um computador, com um choque elétrico na mão não dominante e, em seguida, submetidos à extinção pela apresentação do estímulo visual sem o choque, na mesma sessão. Os voluntários foram divididos em três grupos, para receberem CBD inalado, antes ou depois da extinção e placebo. Vinte e quatro horas depois, os voluntários foram submetidos à sessão de rememoração e restabelecimento, onde foram apresentadas as imagens do condicionamento sem o choque (rememoração) e precedidos de um choque (restabelecimento). Os resultados desse estudo mostraram que os grupos que receberam o CBD atenuaram a resposta de medo durante a rememoração e o restabelecimento de forma significativa (após a extinção) ou com tendência (antes da extinção). Os autores interpretaram esses resultados sugerindo que o CBD potencializou a consolidação do aprendizado de extinção. Todavia, como a administração do CBD ocorreu próximo ao estabelecimento do condicionamento aversivo, poderíamos sugerir, também, que o CBD pode ter sido administrado dentro da “janela de consolidação” e dessa forma tenha interferido com a consolidação dessa memória.

Justificativa do estudo

A terapia farmacológica do TEPT ainda está em seus estágios iniciais. Atualmente, são utilizados inibidores de recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos, porém muitos pacientes permanecem sintomáticos após o tratamento sendo, às vezes, associados vários tipos de medicações com efeitos adversos (Pamplona e Takahashi, 2008).

Evidências experimentais, em animais, mostram que o uso do CBD pode facilitar a extinção de memórias aversivas bem como interferir no processo de reconsolidação, diminuindo os efeitos aversivos após a reexposição à condição geradora dessa memória. Nesse sentido, uma droga que mereceria ser estudada na prevenção ou tratamento do TEPT, é o CBD.

Porém, são escassos os estudos que avaliam a interferência do CBD na extinção e reconsolidação de memórias aversivas em humanos, sendo que os que avaliam o fazem por meio de voluntários saudáveis (Das et al, 2013). Sendo assim, devido à escassez de estudos na área e dos achados positivos em relação ao uso de canabinóides para intervenção e tratamento de memórias mal adaptativas em animais, justifica-se o estudo da intervenção farmacológica do CBD na reconsolidação de memórias aversivas, em humanos, com diagnóstico de TEPT.

O presente estudo pretende verificar, em pacientes com diagnóstico de TEPT, se a administração do CBD antes da rememoração do evento traumático, gerador do TEPT, atenua as manifestações subjetivas e fisiológicas de ansiedade induzidas por essa rememoração. Caso essa hipótese se confirme, o uso do CBD seria útil em sessões de extinção do trauma em pacientes com TEPT. Além disso, objetiva-se avaliar, também, se uma rememoração do evento traumático sob o efeito do CBD, poderá interferir na reconsolidação dessa memória, avaliada por uma rememoração posterior, agora na ausência do CBD.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo é avaliar se a administração de 300mg de CBD, antes da rememoração do evento traumático, atenua os sintomas ansiosos produzidos por essa rememoração em pessoas diagnosticadas com TEPT.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar se a administração de 300mg de CBD, antes da rememoração do evento traumático, interfere na ansiedade subjetiva e nos correlatos fisiológicos da ansiedade (pressão arterial, frequência cardíaca e níveis de cortisol salivar) em pacientes com TEPT.

- b) Avaliar se a administração de 300mg de CBD, antes de uma rememoração do evento traumático, altera a reconsolidação do evento, interferindo na ansiedade subjetiva e nos correlatos fisiológicos da ansiedade, após ser submetido à uma nova rememoração do evento, na ausência de intervenção farmacológica, uma semana após a rememoração sob o efeito do CBD.

MÉTODO

3. MÉTODO

Adotou-se um delineamento de ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparando grupos de pessoas, diagnosticadas com Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e que receberam o Canabidiol (CBD) ou Placebo, antes de uma rememoração do evento traumático.

3.1 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, em agosto de 2017 e aprovado em dezembro de 2017 (Parecer número: 2.405.299) (Anexo A).

Os participantes recrutados e que preencherem os critérios necessários para constituir a amostra do presente estudo foram convidados a participar da pesquisa, sendo esta participação absolutamente voluntária. Foi assegurada ao participante total liberdade para retirar seu consentimento em qualquer momento no transcorrer da pesquisa, bem como a possibilidade de abandonar o estudo sem que isso lhe trouxesse qualquer prejuízo. Os voluntários receberam, em cada visita, para os procedimentos do estudo, uma ajuda de custo no valor de R\$80,00, para ressarcimento das despesas com transporte e alimentação.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) foi lido para todos os voluntários, fornecendo-lhes informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo ao qual foram convidados a participar. Somente foram aceitos no estudo os sujeitos que assinaram o TCLE.

Foram garantidos a todos os voluntários os direitos de receberem informações e esclarecimentos quanto a quaisquer dúvidas que surgissem no decorrer do procedimento

e informações atualizadas sobre o estudo, mesmo que isso afetasse sua vontade em continuar participando. Da mesma forma, foi garantida a segurança de não serem identificados, bem como de que todas as informações fornecidas por eles fossem mantidas sob caráter confidencial. Possíveis danos decorrentes da pesquisa poderiam ser indenizados nas formas da lei brasileira.

Um possível desconforto em relação à participação na pesquisa estava relacionado ao fato de rememorar o evento traumático. Além disso, o participante deveria dispor de tempo para participar de três entrevistas. Um efeito colateral possível do CBD é a sonolência, porém com a dose de 300mg é pouco provável.

Participando dessa pesquisa, independentemente do grupo em que o paciente fosse alocado (CBD ou placebo), ele seria submetido a uma série de escalas de avaliação, que habitualmente não são utilizadas no acompanhamento rotineiro, o que permitiria a detecção de alterações em seu estado emocional. Caso o voluntário recebesse o Canabidiol e ele se mostrasse efetivo, iria beneficiar-se de seus efeitos terapêuticos. Além desses benefícios pessoais, o paciente estaria contribuindo para avaliar os possíveis efeitos do Canabidiol e se o mesmo seria efetivo como medicamento capaz de amenizar sintomas de ansiedade em pacientes com estresse pós-traumático.

O CBD foi doado pela empresa BioSynthesis Pharma Group (BSPG - United Kingdom) sem exigir qualquer contrapartida dos investigadores. A empresa BSPG não teve participação na realização do desenho experimental e nem na análise e/ou interpretação dos resultados provenientes do estudo, sendo a condução do trabalho, bem como a decisão de submissão para publicação, de inteira e única responsabilidade dos pesquisadores responsáveis.

Recentemente o CBD teve sua classificação alterada pela Anvisa, passando de droga proscrita para droga de uso controlado. Em dezembro de 2014, o Conselho Federal

de Medicina autorizou a prescrição do CBD, como uso compassivo em crianças com epilepsia refratária.

3.2 Caracterização do local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) – Universidade de São Paulo. O HCRP tem por missão desenvolver a assistência, o ensino e a pesquisa científica em estreita colaboração com as demais unidades de ensino da Universidade de São Paulo.

O terceiro andar do HC é destinado à enfermaria de psiquiatria, bem como sala de professores e laboratórios. O estudo foi realizado no Laboratório de Psicofarmacologia. Esse laboratório contém salas de professores, secretaria, sala para procedimentos experimentais e uma sala de avaliação. Optou-se por esse local por ser de fácil acesso a uma sala para procedimentos experimentais que contém equipamentos de laboratório (máquina de centrífuga para exames laboratoriais) que foram utilizados nos dias de testes.

3.3 Seleção amostral

A estimativa do tamanho amostral foi calculada com base na comparação de dois grupos independentes (Miot, 2011). Como não existem estudos anteriores dos efeitos do CBD na ansiedade produzida pela rememoração de evento traumático, foi utilizado como referência estudos do CBD sobre outros estímulos eliciadores de ansiedade. Usamos a diferença entre as médias do CBD e placebo na escala VAMS, que será uma das medidas utilizadas neste estudo. Considerou-se dois estudos anteriores, que utilizaram a escala

VAMS para avaliar os efeitos do CBD sobre a ansiedade produzida pelo procedimento de falar em público, numa condição simulada e real (Zuardi et al, 1993 e Zuardi et al, 2017b, respectivamente). Com a média dos resultados desses dois estudos, para o fator ansiedade da escala VAMS podemos esperar uma diferença significativa de 10,8 mm e um desvio padrão de 13 mm para o grupo placebo e 8,5 mm para o grupo CBD. Com esses dados e um poder do teste de 80% para detectar uma diferença a um nível de significância de 5%, foi estimado um número de 16 voluntários por grupo.

Foram selecionados 33 participantes (homens e mulheres de 18 a 60 anos) que passaram por algum tipo de trauma, caracterizado pelo DSM-V, e que apresentaram o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT). De acordo com o DSM-V, são caracterizados traumas: exposição à guerra como combatente ou civil, ameaça ou ocorrência real de agressão física (ataque físico, assalto, furto, abuso físico infantil), ameaça ou ocorrência real de violência sexual (p. ex., penetração sexual forçada, penetração sexual facilitada por álcool/droga, contato sexual abusivo, abuso sexual sem contato, tráfico sexual), sequestro, ser mantido refém, ataque terrorista, tortura, encarceramento como prisioneiro de guerra, desastres naturais ou perpetrados pelo homem e acidentes automobilísticos graves.

Os critérios de inclusão foram:

- a) Ter entre 18 e 60 anos;
- b) Possuir o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático, de acordo com o DSM-V.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Presença de síndromes cerebrais orgânicas;
- b) Abuso e/ou dependência de drogas psicoativas;

c) Presença de outros transtornos psiquiátricos, exceto transtornos depressivos e de ansiedade.

Terminada a avaliação dos critérios de elegibilidade, os participantes foram randomizados em dois grupos (grupo CBD e grupo Placebo). Os grupos foram pareados em relação à idade, sexo, massa corporal e escore da PCL-5. Para assegurar a randomização e o pareamento, foi feita uma randomização por minimização, ou seja, foi feita uma randomização simples para os primeiros sujeitos e após alguns indivíduos terem sido alocados, os próximos tiveram suas características analisadas e quando tiveram características pareadas a um sujeito já incluído no estudo, foram alocados no grupo oposto ao atribuído a esse sujeito.

Os grupos foram divididos da seguinte forma:

Grupo 1 - CBD: composto por 17 pacientes com diagnóstico de TEPT e submetidos à administração de CBD (300mg).

Grupo 2 - Placebo: composto por 16 pacientes com diagnóstico de TEPT e submetidos à administração de placebo.

3.4 Recrutamento amostral

O recrutamento dos participantes deu-se por meio da busca de pacientes com diagnóstico de TEPT no Ambulatório de Psiquiatria do HCRP, na unidade de atendimento a vítimas de violência (SEAVIDAS) e também foi feita a divulgação do estudo em mídias sociais (Facebook, Rádio CBN, Imprensa da USP).

Após aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa, o parecer foi encaminhado ao Serviço de Dados Médicos do HCRP com o objetivo de recrutar, por meio do prontuário eletrônico, todos os pacientes que foram atendidos no hospital, com

intervalo de tempo entre os anos 2000 e 2017, e que alguma vez apresentaram a palavra-chave “Transtorno de Estresse Pós-Traumático” em seu prontuário.

Quanto à segunda forma de recrutamento, o SEAVIDAS é um serviço específico de atendimento a vítimas de abuso sexual. É referência para a cidade de Ribeirão Preto e para os 25 Municípios da Rede de Atenção à Saúde (RAS) da Direção Regional de Saúde XIII (DRS XIII). As pacientes que chegam ao SEAVIDAS são provenientes da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (UE), Delegacia da Mulher ou por demanda espontânea. O psiquiatra responsável pelo serviço, em colaboração com o presente estudo, encaminha casos em que há diagnóstico de TEPT e é feito o convite para possível participação.

Após várias tentativas para recrutamento dos participantes e uma busca ativa por pacientes atendidos pelo Ambulatório do HCRP e SEAVIDAS, com uma baixa taxa de resposta de casos elegíveis, o estudo foi divulgado em mídias sociais a fim de abarcar o maior número de pessoas possível. Foi criada uma página no Facebook, com o objetivo de recrutar voluntários, e também foi realizada uma entrevista na rádio CBN.

Para todos que manifestaram interesse em participar do estudo, foi encaminhado, por e-mail, um questionário para pré-triagem e avaliação de possíveis casos elegíveis. Esse questionário continha perguntas relacionadas aos critérios de elegibilidade do estudo. Também foi encaminhada a escala PCL-5 (Anexo B). Essa fase denominou-se *Fase 1*. Após a devolutiva dos questionários, as respostas foram analisadas e os critérios de elegibilidade aplicados. Essa fase denominou-se *Fase 2*. Foram excluídos casos em que o trauma relatado não se encaixava nos critérios do DSM-V, casos em que há abuso de substâncias e casos em que previamente eram relatados diagnósticos psiquiátricos não permitidos pela elegibilidade. Depois de considerados os possíveis elegíveis, iniciou-se a *Fase 3*. Essa fase consistiu na aplicação do módulo de TEPT da SCID-V, por telefone,

para confirmação do diagnóstico. Também, por telefone, foram aplicados os módulos de transtornos psicóticos e uso ou abuso de substâncias, critérios que classificam a exclusão no estudo.

Somente depois de avaliados todos os critérios e confirmado o diagnóstico, era agendado o primeiro encontro para início do protocolo experimental no HCRP (*Fase 4*).

3.5 Instrumentos

Foram utilizados os seguintes instrumentos:

1) Questionário de caracterização sócio - demográfica e clínica do TEPT:

Este questionário foi elaborado para esse estudo e é constituído por itens relacionados à caracterização sócio demográfica dos participantes, tais como: idade, sexo, estado civil, escolaridade e situação laboral. Para as características socioeconômicas foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (ABEP, 2012; versão 8), que enfatiza a função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas. O resultado se dá pela soma de todos os escores obtidos, que corresponde a uma pontuação na tabela de “classe social”.

2) Inventário de Ansiedade Traço Estado - IDATE (*State-Trait Anxiety Inventory*):

Escala de auto-avaliação que tem como objetivo realizar medidas de ansiedade. Foi desenvolvida por Spielberger (Spielberger et al, 1970), traduzida e adaptada para o Brasil (Biaggio et al, 1977; Andrade e Gorestein, 2001). Essa escala caracteriza-se por apresentar dois componentes, sendo o primeiro relacionado à Ansiedade Estado, ou seja, um estado emocional transitório em que a ansiedade pode variar de intensidade ao longo

do tempo; e, à Ansiedade Traço, que se caracteriza por um estado estável de ansiedade do indivíduo ao longo da vida, a maneira como ele percebe as situações como ameaçadoras (Andrade e Gorestein; 2001). Dessa forma, ansiedade traço e ansiedade estado podem ser consideradas independentes.

Ambos os componentes, IDATE E e IDATE T, são compostos por 20 itens, que avaliam o entrevistado “nesse momento/agora” (estado) e como ele se sente “em geral” (traço), respectivamente. A pontuação é dada por meio de uma escala tipo *Likert*, com escores variando de 1 (absolutamente não) a 4 (muitíssimo) na subescala Estado e de 1 (quase nunca) a 4 (quase sempre) na subescala Traço. A pontuação total para cada uma das subescalas variam de 20 a 80 pontos. Quanto mais alta a pontuação, maior o nível de ansiedade do sujeito (Caumo W, Calvetti PU, Henriques AA; 2016).

3) Escala Analógica e Visual do Humor (VAMS):

Essa escala foi desenvolvida por Norris (Norris, 1971), traduzida e adaptada para o português do Brasil (Zuardi et al, 1981). Ela é composta por 16 itens, para medir estados subjetivos, que são divididos em 4 fatores: ansiedade, sedação mental, sedação física e outros sentimentos. Uma análise fatorial da versão em português também produziu 4 fatores semelhantes (Zuardi et al., 1993). Os fatores da versão em português foram renomeados de maneira a refletirem os itens de maior carga fatorial dentro do fator, com exceção do fator ansiedade que teve sua denominação mantida. Os fatores foram assim nomeados: (1) Ansiedade, composto pelos itens: calmo – agitado; tenso – relaxado; preocupado – tranquilo; (2) Sedação (antigo sedação mental), composto pelos itens: alerta – sonolento; atento – distraído; (3) Prejuízo Cognitivo (antigo sedação física), composto pelos itens: raciocínio difícil – perspicaz; incapaz – capaz; ágil – desajeitado, confuso – ideias claras; retraído – sociável; forte – fraco; apático – dinâmico; (4) Desconforto

(anteriormente outros sentimentos): satisfeito – insatisfeito; alegre – triste; hostil – amistoso; interessado – desinteressado (Parente et al, 2005) .

O participante deve marcar, em uma linha de 10mm entre dois adjetivos opostos, um ponto que melhor represente seus sentimentos naquele momento.

4) Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL-5):

Foi proposto como um instrumento de triagem para o TEPT, pelo DSM, com 17 itens por Weathers et al, 1993. Esta escala foi adaptada para o DSM-5, agora com 20 itens (Weathers et al, 2013). Os estudos iniciais de validação dessa escala apontam para um ponto de corte, o escore total, entre 28 e 38 (Ashbaugh et al, 2016). Esta escala foi adaptada para o português do Brasil (Osório et al, 2017).

5) Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-V (SCID-V – versão clínica):

A SCID é uma entrevista clínica estruturada baseada no DSM (Manual de Diagnóstico de Transtornos Mentais) mostrando-se útil para diagnóstico de transtornos mentais. A quinta versão dessa entrevista foi traduzida para o contexto brasileiro (First et al, 2017). Foi validada no Brasil por Osorio et al (2019), apresentando excelente confiabilidade e alta especificidade, sendo um instrumento de principal escolha para avaliação diagnóstica em psiquiatria, principalmente no contexto de pesquisa clínica.

O tempo de aplicação de todos esses questionários é de 30 minutos a 1h, aproximadamente.

3.6 Droga

O CBD, fornecido em pó com 99,9% de pureza, pela empresa BioSynthesis Pharma Group (BSPG - United Kingdom), foi dissolvido em óleo de milho (200 mg/ml) e acondicionados em cápsulas de gelatina na dose de 300 mg.

O placebo será constituído apenas pelo óleo de milho, acondicionado em cápsulas idênticas.

3.7 Procedimento

O processo de coleta de dados ocorreu durante todo o ano de 2018 até junho de 2019. Foram coletados os dados de 33 participantes, divididos em dois grupos.

Após recrutamento dos participantes, realizado pela internet, por indicação do serviço em colaboração com o presente estudo (SEAVIDAS) ou por ambulatório de saúde mental, foi agendado o primeiro dia de coleta dos dados. Como esclarecido anteriormente, todo o protocolo experimental foi realizado no Laboratório de Psicofarmacologia do HCRP.

Nesse dia, considerado como *Dia 1*, os participantes foram esclarecidos com relação à metodologia do estudo e, os que concordaram em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - ver item 3.2 – Seleção dos sujeitos) e responderam a um questionário socioeconômico. Após esses esclarecimentos, foram aferidos peso e altura dos participantes, para randomização e aplicada a escala PCL-5, para o pareamento nos grupos CBD e placebo e também aplicada a escala IDATE-T. Ainda nesse dia, foi iniciada a prova comportamental. A prova comportamental é uma adaptação de Pitman (Pitman et al, 2002), com a diferença de que as gravações não foram editadas e o procedimento neutro não foi

aplicado (Lindauer et al, 2006). A prova comportamental consiste no relato de informações sobre o trauma, que é gravado na forma de áudio digital. É solicitado ao participante, que descreva o evento traumático gerador de seu TEPT de forma sumária, durante aproximadamente um minuto e meio, porém destacando detalhadamente os pontos que julga mais importante. Encerrada a gravação, os participantes são orientados a fecharem os olhos e imaginarem o trauma, que acabou de descrever, por trinta segundos e da forma mais vívida possível. A cada rememoração do evento traumático, independentemente do tempo do evento, a memória é passível de sofrer mudanças. Neste estudo os participantes estavam munidos de um cronômetro a fim de limitarem-se no tempo estipulado. Antes e após a gravação, foram avaliados os correlatos fisiológicos (frequência cardíaca –FC; pressão arterial – PA e cortisol salivar - CS) e psicológicos (IDATE-E e VAMS) de ansiedade, com a intenção de traçar a linha de base de cada participante.

No *Dia 2*, sete dias após o *Dia 1*, foi feita a intervenção medicamentosa e aplicação da prova comportamental. Nesse dia, os participantes, ao chegarem ao laboratório, foram submetidos a um período de habituação (15min) e, após esse período, foi feita a intervenção medicamentosa, CBD (300mg) ou placebo, em ensaio duplo-cego. Para inserção em um dos grupos de intervenção medicamentosa, os participantes foram pareados em relação ao sexo, idade, massa corporal e escore da PCL-5. Após um intervalo de 2h30min, intervalo necessário para elevar-se o nível plasmático da droga, os participantes retornaram ao laboratório para a prova comportamental que consistiu na audição da gravação do relato do trauma e imaginá-lo por 30 segundos, sendo aferidos novamente, tanto antes quanto após a audição, os correlatos fisiológicos (FC, PA e CS) e psicológicos (VAMS e IDATE-E) de ansiedade.

No *Dia 3*, sete dias após o *Dia 2*, os participantes retornaram ao laboratório com o objetivo de avaliar se, uma semana após a rememoração do evento traumático sob o efeito do

CBD ou placebo, era possível detectar-se alguma mudança nas respostas à nova rememoração, sugerindo interferência na reconsolidação do evento. Após o período de habituação, foi realizada, novamente, a prova comportamental, porém sem a intervenção farmacológica. Os participantes foram novamente submetidos à audição do relato do evento traumático e solicitado a imaginá-lo por trinta segundos, sendo avaliados os correlatos fisiológicos (FC, PA e CS) e psicológicos (VAMS e IDATE-E) de ansiedade tanto antes quanto após a audição. O estudo, para cada participante, encerrou-se nesse dia e sua respectiva gravação foi deletada. Cada participante recebeu uma ajuda de custo no valor de oitenta reais para possíveis gastos com transporte e alimentação.

Para a coleta de amostras de saliva foram utilizados os dispositivos Salivette® (Sarsted, Alemanha). Este dispositivo é composto por um cilindro de algodão similar ao tubo de algodão dental, contido dentro de um recipiente plástico para posterior centrifugação e decantação da amostra de saliva. Esses dispositivos medem aproximadamente 1cm de espessura e 3,5cm de comprimento. Para cada amostra de saliva foi utilizado um Salivette. O dispositivo de algodão foi mastigado por pelo menos 1 minuto. Os participantes receberam os Salivette® previamente identificados e marcados com etiquetas. Após realizados os procedimentos de coleta de dados, os dispositivos de Salivette eram alocados em uma centrífuga para separação do material. Os tubos foram centrifugados a 4°C e a uma velocidade de 1500rpm, por 10 minutos. Após a centrifugação, o material foi armazenado em tubos de ependorf, guardados em um freezer a -20°C. O método utilizado para leitura do cortisol das amostras de saliva foi o método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

As etapas do protocolo experimental podem ser observadas na tabela 2 abaixo:

Tabela 2. Esquematização do protocolo experimental.

Tempo	Fase e local	Procedimento
Dia 0	Recrutamento	Participantes foram contatados no Ambulatório de Ansiedade do HC, SEAVIDAS ou mídias sociais. Quando pela internet, foi aplicado questionário para pré-triagem.
Dia 0	Recrutamento (HCRP ou telefone)	Aplicação entrevista SCID-V para avaliar a elegibilidade para participação na pesquisa.
Dia 1	Avaliação para pareamento (HCRP)	Cálculo do IMC e aplicação da PCL-5
		Aplicação ETISR-SF e IDATE-T.
		Avaliação dos correlatos fisiológicos (PA, FC E CS) e psicológicos (IDATE-E, VAMS)
Dia 1	Estabelecimento de linha de base e Prova Comportamental (HCRP)	Gravação do relato do trauma
		Imaginar o evento traumático
		Avaliação dos correlatos fisiológicos (PA, FC E CS) e psicológicos (IDATE-E, VAMS).
		Habituação (15min)
		Intervenção Farmacológica (CBD ou placebo)
Dia 2 (7 dias após dia 1)	Intervenção Farmacológica + Prova Comportamental – (Rememoração do relato do trauma) (HCRP)	Avaliação dos correlatos fisiológicos (PA, FC E CS) e psicológicos (IDATE-E, VAMS).
		Ouvir o relato do trauma
		Imaginar o evento traumático
		Avaliação dos correlatos fisiológicos (PA, FC E CS) e psicológicos (IDATE-E, VAMS).
		Habituação (15min)
Dia 3 (7 dias após dia 2)	Prova Comportamental – sem Intervenção Farmacológica	Avaliação dos correlatos fisiológicos (PA, FC E CS) e psicológicos (IDATE-E, VAMS).
	(Avaliação da interferência na reconsolidação da memória) (HCRP)	Ouvir o relato do trauma
		Imaginar o evento traumático
		Avaliação dos correlatos fisiológicos (PA, FC E CS) e psicológicos (IDATE-E, VAMS).

3.8 Análise de Dados

Os dados clínicos e demográficos foram analisados pelo teste T para dados contínuos e pelo teste do qui-quadrado para dados nominais. A Análise de Variância de medidas repetidas (ANOVA_{mr}) foi utilizada para avaliar as medidas realizadas nas provas comportamentais. Além disso, o coeficiente de correlação de Pearson e Spearman foram utilizados dependendo distribuição (normal- Pearson ou não- Spearman) para investigar as interações entre os dados dos instrumentos e resultados na tarefa de exposição. Para todas as estatísticas adotou-se nível de significância de $p < 0,05$.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) v.17.0 produzido pela *Statistical Product and Service Solutions Incorporation* (www.spss.com.br).

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os resultados do presente estudo estão divididos em três seções: a primeira relacionada com os dados de pareamento, sócio demográficos e clínicos da amostra, a segunda relacionada às análises psicológicas e a terceira relacionada às análises fisiológicas, tais como pressão sistólica e diastólica e cortisol salivar.

4.1 Seção 1: Dados de pareamento, sócio demográficos e clínicos.

A Figura 1 representa o percurso da seleção da amostra:

Figura 1: Percurso da seleção amostral (n=33)

O fluxograma da figura 1 representa o percurso de seleção amostral. Nota-se que, dos 332 sujeitos interessados em participar do estudo, recrutados por meio de divulgação pela internet, 279 (84%) foram excluídos já na primeira fase de seleção, pelos mais variados motivos, sendo a não devolutiva do questionário de triagem a principal delas (48,74%). A SCID-5 (entrevista clínica estruturada baseada no DSM-5) para avaliação do TEPT atual foi aplicada em 53 sujeitos, sendo que destes, 37,73% não confirmaram o diagnóstico de TEPT atual. 5 sujeitos foram recrutados por meio do SEAVIDAS (Serviço especializado do atendimento de mulheres vítimas de violência) e do Ambulatório de Saúde Mental.

Dessa forma, o tamanho amostral consistiu em 33 participantes para avaliação.

4.1.1 Variáveis de agrupamento

Os 33 participantes foram randomizados em um estudo duplo cego, em dois grupos, Canabidiol e Placebo. As variáveis utilizadas para randomização foram: idade, sexo, massa corporal e escore na escala PCL-5.

Na tabela 3, podemos observar as variáveis de pareamento e a homogeneidade entre os grupos.

Tabela 3. Variáveis de pareamento.

	CANABIDIOL (CBD) (N =17)	PLACEBO (PLC) (N=16)	ESTATÍSTICA*
SEXO (M/F)	4/13	4/12	$X^2= 0,01$; $p= 0,922$
IDADE Média (d.p.)	33,94 (11,55)	32,5 (13,01)	$t= 0,337$; $p=0,738$
PCL-5 Média (d.p.)	52,47 (12,08)	54,12 (9,21)	$t= -0,44$; $p=0,663$
IMC Média (d.p.)	25,69 (5,06)	28,03 (6,57)	$t= -1,14$; $p=0,26$

*Considerando $p<0,05$.

A amostra foi predominantemente feminina, em ambos os grupos, com média de idade variando entre 32 e 33 anos, escore na PCL-5 variando entre 52 e 54 pontos. Apesar do grupo CBD apresentar IMC dentro dos padrões da normalidade (até 25) e o grupo PLC apresentar IMC acima da normalidade, ou seja, sobrepeso, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

As características sociodemográficas e clínicas encontram-se na tabela 4.

Tabela 4. Características sócio demográficas e clínicas da amostra.

VARIÁVEIS		CANABIDIOL (CBD) (N=17)		PLACEBO (PLC) (N=16)		ESTATÍSTICA
		N	%	N	%	
SEXO	Masculino	4	23,5	4	25	$X^2= 0,010$; $p= 0,922$
	Feminino	13	76,5	12	75	
IDADE	X (dp)	33,94 (11,55)		32,5 (13,01)		$t= 0,337$; $p=0,738$
ESCOLARIDADE	Até 11 anos	7	41,17	6	37,5	$X^2=0,047$; $p=0,83$
	> 11 anos	10	58,82	10	62,5	
ESTADO CIVIL	Sem companheiro¹	5	29,41	6	37,5	$X^2=0,24$; $p=0,62$
	Com companheiro	12	70,59	10	62,5	
SITUAÇÃO	Ativo	12	70,59	9	56,25	$X^2=0,73$; $p=0,39$
PROFISSIONAL	Não ativo²	5	29,41	7	43,75	
MEDICAÇÃO	Sim	8	47	9	56,25	$X^2=0,27$; $p=0,59$
PSIQUIÁTRICA	Não	9	53	7	43,75	
COMORBIDADE	Sim³	15	88,23	7	37,5	$X^2=7,34$; $p=0,007^*$
	Não (Somente TEPT)	2	11,76	9	62,5	

¹Solteiros, divorciados, viúvos. ²aposentados, desempregados, serviços domésticos, estudante. ³Transtornos de humor e/ou ansiosos. *considerando $p<0,05$.

De acordo com essa tabela, observa-se que a amostra total foi composta por 33 participantes, sendo 17 do grupo Canabidiol e 16 do grupo Placebo. A amostra é predominantemente feminina, em ambos os grupos, sem diferenças estatísticas quanto a esta variável. Quanto à característica idade, variável de pareamento, observa-se que a média foi de 33,94 e 32,5 para os grupos CBD e PLC, respectivamente, sem diferenças entre ambas.

Em relação à variável escolaridade, observa-se que no grupo CBD a maioria dos participantes apresenta mais que 11 anos de estudo, ou seja, a maior parte dos participantes desse grupo apresenta o ensino superior, sendo completo ou incompleto. Porém, após análise, não houve diferença entre esses grupos. Para as variáveis estado civil e situação laboral, a maior parte dos participantes possuem um companheiro (a) e estão economicamente ativos, porém apesar dessa disparidade, não houve diferença estatística entre os grupos. Quanto à variável uso de medicação psiquiátrica, pode-se notar um equilíbrio entre os grupos. Quanto à variável comorbidades, pode-se observar que houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo CBD e PLC. A maioria dos participantes do grupo CBD apresentou comorbidades psiquiátricas, sendo elas transtornos depressivos e/ou ansiosos.

O escore da PCL-5 pode ser avaliado de duas maneiras: pelo escore total (variando de 0 a 80 pontos) e pela sintomatologia de acordo com cada critério que avalia o diagnóstico de TEPT baseado no DSM-V (Osorio et al, 2019), por exemplo: itens de 1 a 5 avaliam o Cluster B (*sintomas intrusivos*), 6 a 7 avaliam o Cluster C (*sintomas de evitação*), 8 a 14 Cluster D (*alterações negativas na cognição e no humor*) e 15 a 20 Cluster E (*alterações na excitação e na reatividade*).

A figura 2 evidencia a média para cada Cluster em cada grupo:

Figura 2: Média da pontuação para cada Cluster da PCL-5.

Observa-se que a maior média encontrada tanto para o grupo CBD quanto para o grupo PCL foi em relação ao Cluster C, que avalia sintomas de evitação (esforços para evitar recordações ou sentimentos angustiantes acerca do evento traumático, evitação ou esforços para evitar lembranças externas, como: pessoas, lugares, conversas, atividades, objetos e situações que despertem recordações, pensamentos ou sentimentos angustiantes), porém após análise estatística observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos CBD e Placebo em nenhum cluster.

Ainda em relação aos dados clínicos, a tabela 5, evidência a distribuição entre os dois grupos com relação aos tipos de traumas sofridos.

Tabela 5. Tipos de traumas.

TIPOS DE TRAUMAS	CANABIDIOL (CBD) N = 17	PLACEBO (PLC) N = 16	TOTAL
ABUSO SEXUAL N(%)	7(41,17%)	7 (43,75%)	14
VIOLÊNCIA FÍSICA N (%)	2 (11,76%)	2 (12,5%)	4
AMEAÇA COM ARMA DE FOGO N (%)	3 (17,64%)	6 (37,5%)	9
ACIDENTE N (%)	2 (11,76%)	0	2
TRAUMAS INDIRETOS N (%)	3 (17,64%)	1(6,25%)	4

Observa-se que traumas relacionados ao abuso sexual foram os mais prevalentes em ambos os grupos, estando equilibrados. Quanto ao trauma relacionado a acidentes de carro, somente o grupo CBD apresentou esse tipo de trauma.

Por razão do trauma sexual ser encontrado em 42,2% da amostra, essa subvariável será detalhada posteriormente quanto aos dados psicológicos.

4.2 Seção 2: Análise das variáveis psicológicas

Foram analisados os dados psicológicos referentes às análises das provas comportamentais. Os testes utilizados avaliaram as variáveis psicológicas antes e após a aplicação da prova comportamental. A escala VAMS, aplicada nos três dias de testes, mensurou os valores de ansiedade, sedação, prejuízo cognitivo e desconforto. O teste IDATE, mensuração de ansiedade, avalia esse construto em nível basal (IDATE-T) e antes e após a ocorrência dos testes (IDATE-E).

A tabela 6 apresenta os dados relativos às medidas da escala VAMS, para as subescalas ansiedade, sedação, prejuízo cognitivo e desconforto, antes e após a aplicação da prova comportamental, para ambos os grupos.

Tabela 6. Valores dos Escores da Escala VAMS antes e após a aplicação do teste comportamental para os três dias de testes.

		CANABIDIOL (N=17) Média (d.p)	PLACEBO (N=16) Média (d.p)	ESTATÍSTICA		
				Fase	Grupo	Fase x Grupo
Ansiedade	DIA 1					
	Antes	53 (9,93)	56,41 (16,69)	$F_{(1,31)}=26,13(p<0,001)^*$	$F_{(1,31)}=1,02 (p=0,373)$	$F_{(1,31)}=0,11(p=0,32)$
	Após	66,20 (17,98)	71,49 (12,74)			
	Dia 2					
	Antes	40,34(14,55)	36,77(14,92)	$F_{(1,31)}=66,15(p<0,001)^*$	$F_{(1,31)}=,08 (p=0,375)$	$F_{(1,31)}=0,15(p=0,70)$
	Após	54,94(15,05)	55(12,57)			
	Dia 3					
	Antes	45,35(7,63)	44,36(14,75)	$F_{(1,31)}=38,14(p<0,001)^*$	$F_{(1,31)}=0,006(p=0,94)$	$F_{(1,31)}=0,081(p=0,78)$
	Após	59,08(15,03)	59,42(15,54)			
Sedação	DIA 1					
	Antes	37,86 (12,01)	40,04 (14,29)	$F_{(1,31)}=3,5(0,071)$	$F_{(1,31)}=0,15(p=0,738)$	$F_{(1,31)}=2,02(p=0,165)$
	Após	36,70 (16,52)	31,47 (16,58)			
	Dia 2					
	Antes	58,52(10,40)	54,34(14,53)	$F_{(1,31)}=25,03(p<0,001)^*$	$F_{(1,31)}=0,35 (p=0,559)$	$F_{(1,31)}=0,48(p=0,5)$
	Após	42,23(14,82)	42,03(13,55)			
	Dia 3					
	Antes	47,86(16,07)	42,83(14,56)	$F_{(1,31)}=6,1(p=0,019)^*$	$F_{(1,31)}=0,44(p=0,513)$	$F_{(1,31)}=0,64 (p=0,430)$
	Após	40,55(14,98)	39,09(16,27)			
Prejuízo Cognitivo	Dia 1					
	Antes	46,93(13,5)	50,72(12,92)	$F_{(1,31)}=3,03(0,092)$	$F_{(1,31)}=0,28(p=0,597)$	$F_{(1,31)}=0,26(p=0,612)$
	Após	53,40(16,2)	54,24(16,73)			
	Dia 2					
	Antes	45,4(11,69)	43,36(11,95)	$F_{(1,31)}=24,61(p<0,001)^*$	$F_{(1,31)}=0,06(p=0,8)$	$F_{(1,31)}=5,14(p=0,03)^*$
	Após	49,15(13,01)	53,41(15,78)			

Desconforto	Dia 3					
	Antes	43,62(11,18)	43,88(12,75)	$F_{(1,31)}=13,42(p=0,001)^*$	$F_{(1,31)}=0,62(p=0,438)$	$F_{(1,31)}=4,59(p=0,04)^*$
	Após	45,79(12,79)	52,19(14,55)			
	Dia 1					
	Antes	42,76(18,1)	44,49(13,37)	$F_{(1,31)}=8,8(p=0,006)^*$	$F_{(1,31)}=0,27(p=0,6)$	$F_{(1,31)}=0,07(p=0,795)$
	Após	49,67(14,20)	52,75(13,84)			
	Dia 2					
	Antes	37,71(11,8)	40,86(11,81)	$F_{(1,31)}=28,14(p<0,001)^*$	$F_{(1,31)}=0,67(p=0,42)$	$F_{(1,31)}=0,004(p=0,952)$
	Após	46,9(12,21)	49,84(11,16)			
	Dia 3					
	Antes	41,07(13,43)	39,21(13,78)	$F_{(1,31)}=22,15(p<0,001)^*$	$F_{(1,31)}=0,01(p=0,916)$	$F_{(1,31)}=0,62(p=0,435)$
	Após	48(13,59)	48,94(13,29)			

*Considerando $p<0,05$.

Nota-se, na tabela 6, que para o construto ansiedade, houve uma diferença estatisticamente significativa para o fator fase, nos 3 dias de teste (gravação do relato do trauma para o dia 1 e rememoração para os dias 2 e 3), ou seja, os participantes apresentaram aumento significativo da ansiedade após realizarem a prova comportamental. Não foi encontrada interação entre fase e grupo, ou seja, o aumento de ansiedade após a prova comportamental não diferiu entre os dois grupos nos 3 dias de teste.

Para o construto sedação, nota-se que nos dias 2 (intervenção medicamentosa seguida de rememoração do evento traumático) e 3 (rememoração do evento traumático na ausência de intervenção medicamentosa) houve uma diminuição significativa da sedação (fator fase), não sendo encontrada na interação entre fase e grupo.

Pode-se notar que, para o construto prejuízo cognitivo, no dia 2, além do aumento significativo do escore médio, após a prova comportamental (fator fase), houve uma diferença estatisticamente significativa quando da interação entre fase e grupo, ou seja, o aumento do prejuízo cognitivo após a rememoração do evento traumático foi significativamente menor para o grupo Canabidiol, quando comparado ao placebo. Efeito esse mantido uma semana após a intervenção medicamentosa (Dia 3), indicando uma interferência na reconsolidação da memória traumática.

Para o construto desconforto, não houve interação fase grupo, sendo significante apenas o fator fase, indicando maior desconforto após a aplicação da prova comportamental, para os três dias de teste.

A figura 3 evidencia a interação entre os grupos para o dia 2, intervenção medicamentosa:

Figura 3. Interação entre os grupos após a intervenção farmacológica.

A variação das médias para os 4 construtos da escala VAMS (ansiedade, prejuízo cognitivo, sedação e desconforto), no segundo dia de teste, o qual ocorreu a intervenção farmacológica são mostradas na figura 3. A figura sugere que, para os participantes alocados no grupo Canabidiol, a variação do prejuízo cognitivo pode ser considerada significativamente menor quando comparado com o grupo Placebo. Diferenças significativas entre as variações das médias, antes e após a prova comportamental, não foram observados para outros construtos.

A manutenção do efeito sobre o prejuízo cognitivo, mesmo na ausência de intervenção farmacológica (dia 3), pode ser observado na figura 4, indicando possível interferência na reconsolidação da memória.

Figura 4. Interação entre os grupos após a intervenção farmacológica.

Pode-se observar que a variação das médias do construto prejuízo cognitivo foi estatisticamente menor no grupo Canabidiol quando comparado ao grupo Placebo.

Os participantes também foram avaliados quanto ao construto ansiedade por meio do teste IDATE-E, antes e após a aplicação da prova comportamental. Os dados encontram-se na tabela 7:

Tabela 7. Valores do teste IDATE – E antes e após a aplicação do teste comportamental para os três dias de testes.

		CANABIDIOL (N=17) Média (d.p)	PLACEBO (N=16) Média (d.p)	ESTATÍSTICA		
				Fase	Grupo	Fase x Grupo
IDATE - E	DIA 1					
	Antes	47,95 (9,56)	46,62 (12,18)	F _(1,31) =50,26 (p<0,001)*	F _(1,31) =0,18 (p=0,67)	F _(1,31) =4,02 (p=0,054)
	Após	54,95 (9,45)	59,12 (10)			

DIA 2

Antes	41,41 (8,74)	40,31 (9,14)	$F_{(1,31)}=39,27$ ($p<0,001$)*	$F_{(1,31)}=0,15$ ($p=0,69$)	$F_{(1,31)}=1,77$ ($p=0,193$)
Após	49,52 (9,11)	52,81 (9,98)			

Dia 3

Antes	43,7 (7,76)	41,93 (12,77)	$F_{(1,31)}=15,57$ ($p<0,001$)*	$F_{(1,31)}=0,15$ ($p=0,69$)	$F_{(1,31)}=2,65$ ($p=0,11$)
Após	48,17 (11,76)	52,68 (12,62)			

*Considerando $p<0,05$.

Observa-se aumento significativo dos escores do IDATE-E, comparando antes e após a aplicação da prova comportamental, para os três dias de testes, tanto para o grupo Canabidiol quanto para o grupo Placebo (fator fase). Todavia, não houve resultados estatisticamente significativos em relação à variação de ansiedade, quando comparado os dois grupos (fator grupo x fator fase), detectado por essa escala.

A figura 5 ilustra a variação das médias de ansiedade para a escala IDATE-E, para os dias 2 (intervenção farmacológica e prova comportamental) e dia 3 (apenas prova comportamental na ausência de intervenção farmacológica).

Figura 5. Variação da ansiedade na escala IDATE-E nos dias 2 e 3.

Foi observado, anteriormente na tabela 5, que o tipo de trauma com maior prevalência entre os participantes foi o trauma sexual, tanto para o grupo Canabidiol

quanto para o grupo Placebo, com um equilíbrio em relação ao número de casos (7 casos por grupo). Dessa forma, foi repetida a análise das variações da escala VAMS, nos dias 2 e 3, no grupo com trauma sexual e sem trauma sexual. Essas análises encontram-se na tabela 8:

Tabela 8. Valores da Escala VAMS, para traumas sexuais e não sexuais, antes e após a aplicação do teste comportamental com e sem intervenção farmacológica

TRAUMAS SEXUAIS (N=14)				TRAUMAS NÃO SEXUAIS (N=19)		
	Canabidiol (n=7) Média (d.p)	Placebo (n=7) Média (d.p)	Estatística Fator interação Fase x Grupo	Canabidiol (n=10) Média (d.p)	Placebo (n=9) Média (d.p)	Estatística Fator interação Fase x Grupo
ANSIEDADE						
Dia 2						
Antes	39,87 (16,45)	40,03 (19,75)	F _(1,12) = 0,49 (p=0,50)	40,68 (14)	34,24 (10,41)	F _(1,17) =5,4 (p=0,03)*
Após	61,17 (9,19)	56,33 (11,93)		50,59 (17,18)	53,97 (13,66)	
Dia 3						
Antes	48,56 (8,65)	45,23 (9,64)	F _(1,12) = 0,25 (p=0,69)	43,11 (6,33)	43,69 (18,36)	F _(1,17) =0 (p=0,99)
Após	64,27 (6,5)	63,71 (8,45)		55,45 (18,38)	56,08 (19,25)	
SEDAÇÃO						
Dia 2						
Antes	58,21 (12,85)	55,91 (15,56)	F _(1,15) = 2,12 (p=0,16)	58,74 (9,06)	53,13 (14,51)	F _(1,17) =0,14 (p=0,7)
Após	34,18 (17,9)	39,6 (16,48)		47,86 (9,67)	43,93 (11,45)	
Dia 3						
Antes	40,08 (15,14)	42,05 (11,16)	F _(1,15) = 0,124 (p= 0,73)	53,31 (15,04)	43,43 (17,42)	F _(1,17) =0,08 (p=0,77)
Após	31,27 (11,05)	39,61 (13,08)		47,04 (14,27)	38,68 (19,17)	
PREJUÍZO COGNITIVO						
Dia 2						
Antes	45,92 (15,41)	44,32 (14,99)	F _(1,15) = 0,56 (p=0,46)	45,04 (9,18)	42,6 (9,88)	F _(1,17) =9,1 (p=0,01)*
Após	51,26 (14,24)	53,37 (21,01)		47,67 (12,65)	53,44 (11,65)	
Dia 3						
Antes	40,26 (10,71)	45,84 (7,62)	F _(1,15) = 0,2 (p=0,65)	45,97 (11,44)	42,36 (15,97)	F _(1,17) =3,82 (p=0,06)
Após	43,67 (11,44)	53,9 (13,21)		47,28 (14,05)	50,86 (16,18)	

DESCONFORTO**Día 2**

Antes	34,24 (13,6)	44,54 (12,05)	$F_{(1,15)} = 2,46$ ($p=0,61$)	40,15 (10,41)	38 (11,47)	$F_{(1,17)} = 1,76$ ($p=0,2$)
Após	46,89 (14,05)	48,91 (6,59)		46,9 (11,56)	50,56 (14,12)	

Día 3

Antes	40,09 (8,25)	42,65 (5,69)	$F_{(1,15)} = 0,45$ ($p=0,51$)	41,76 (16,56)	36,53 (17,71)	$F_{(1,17)} = 0,57$ ($p=0,45$)
Após	49,44 (9,17)	52,62 (5,83)		46,99 (16,42)	46,08 (16,88)	

*Considerando $p < 0,05$.

De acordo com os escores da escala VAMS para análise dos construtos ansiedade, sedação, prejuízo cognitivo e desconforto para os grupos Canabidiol e Placebo, quando analisado somente os participantes com trauma sexual, não se observa diferença estatisticamente significativa no fator interação Fase x Grupo. Conclui-se que vítimas de violência sexual não apresentaram resposta significativa do canabidiol em relação ao placebo. Por outro lado, os participantes que tiveram outros tipos de traumas, que não o sexual, mostraram uma interação significativa no fator interação Fase x Grupo, com um aumento de ansiedade após a rememoração do trauma significativamente menor, quando receberam o canabidiol em relação aos que receberam placebo. A figura 6 ilustra essa variação:

Figura 6. Variação da ansiedade do grupo CBD e PLC, na escala VAMS, comparando traumas sexuais e não sexuais, durante a intervenção medicamentosa.

4.3 Seção 3: Análise das variáveis fisiológicas

Os dados referentes às variáveis fisiológicas, tais como análise do cortisol salivar, frequência cardíaca e pressão sistólica e diastólica foram analisados para os três dias de testes (Tabela 9).

Tabela 9. Valores de PA, FC e CS para comparação de dados fisiológicos.

		CANABIDIOL (N=17) Média (d.p)	PLACEBO (N=16) Média (d.p)	ESTATÍSTICA		
				Fase	Grupo	Fase x Grupo
Cortisol	Dia 1					
	Antes	0,26 (0,33)	0,21 (0,23)	$F_{(1,31)}=0,22$ (p=0,64)	$F_{(1,31)}=0,008$ (p=0,92)	$F_{(1,31)}=1,73$ (p=0,19)
	Após	0,19 (0,19)	0,25 (0,23)			
	Dia 2					
	Antes	0,19 (0,25)	0,17 (0,17)	$F_{(1,31)}=0,4$ (p=0,53)	$F_{(1,31)}=0,72$ (p=0,4)	$F_{(1,31)}=0,4$ (p=0,52)
	Após	0,2 (0,18)	0,14 (0,12)			
	Dia 3					
	Antes	0,36 (0,45)	0,23 (0,2)	$F_{(1,31)}=0,39$ (p=0,53)	$F_{(1,31)}=2,0$ (p=0,16)	$F_{(1,31)}=0,07$ (p=0,78)
	Após	0,3 (0,25)	0,21 (0,17)			
Frequência Cardíaca	Dia 1					
	Antes	81,29(10,8)	80,5(10,84)	$F_{(1,31)}=0,284$ (p=0,598)	$F_{(1,31)}=0,623$ (p=0,436)	$F_{(1,31)}=1,08$ (p=0,305)
	Após	82,58(11,07)	76,5(22,23)			
	Dia 2					
	Antes	79,88(10,36)	81,62(10,09)	$F_{(1,31)}=2,82$ (p=0,103)	$F_{(1,31)}=0,124$ (p=0,727)	$F_{(1,31)}=0,173$ (p=0,68)
	Após	82,05(11,18)	82,93(11,18)			
	Dia 3					
	Antes	79,58(11,28)	83,62(11,49)	$F_{(1,31)}=0,394$ (p=0,535)	$F_{(1,31)}=0,892$ (p=0,352)	$F_{(1,31)}=0,177$ (p=0,677)
	Após	81,17(12,43)	83,93(9,29)			
Pressão Arterial Sistólica	Dia 1					
	Antes	120,47(14,08)	124,56(20,69)	$F_{(1,31)}=22,77$ (p<0,001)*	$F_{(1,31)}=1,02$ (p=0,32)	$F_{(1,31)}=1,85$ (p=0,183)
	Após	125,05(15,49)	132,81(18,34)			
	Dia 2					
	Antes	119,88(13,57)	119,12(14,12)	$F_{(1,31)}=7,94$ (p=0,008)*	$F_{(1,31)}=0,023$ ((p=0,88)	$F_{(1,31)}=0,498$ (p=0,486)
	Após	124,52(15,65)	126,87(21,3)			

Pressão Arterial Diastólica	Dia 3					
	Antes	116,23(13,47)	122,93(18,99)	$F_{(1,31)}=0,817(p=0,373)$	$F_{(1,31)}=0,381(p=0,542)$	$F_{(1,31)}=1,41(p=0,243)$
	Após	122,64(18,91)	122,06(14,84)			
	Dia 1					
	Antes	79,47(10,21)	79,75(11,95)	$F_{(1,31)}=5,62(p=0,024)^*$	$F_{(1,31)}=0,179(p=0,675)$	$F_{(1,31)}=0,892(p=0,352)$
	Após	81,35(10,97)	84,13(10,91)			
	Dia 2					
	Antes	77,71(10,31)	76,44(11,31)	$F_{(1,31)}=2,0(p=0,167)$	$F_{(1,31)}=0,025(p=0,876)$	$F_{(1,31)}=1,4(p=0,245)$
	Após	78,06(9,18)	80,44(13,07)			
	Dia 3					
	Antes	72,41(11,53)	79,06(10,93)	$F_{(1,31)}=0,66(p=0,423)$	$F_{(1,31)}=1,27(p=0,268)$	$F_{(1,31)}=2,83(p=0,102)$
	Após	76,18(10,97)	77,75(11,86)			

*Considerando $p < 0,05$.

PA: Pressão arterial; FC: Frequência cardíaca; CS: Cortisol Salivar.

Para as medidas de cortisol salivar, as análises de variância de medidas repetidas revelaram ausência de interação entre as variáveis grupo e fase, para os dias 1, 2 e 3, [$F_{(1,31)}=1,74$, $p=0,1$; $F_{(1,31)}=0,73$, $p=0,4$; $F_{(1,31)}=0,08$, $p=0,78$, respectivamente].

Foram também analisadas as medidas pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca. Após a rememoração, a pressão arterial sistólica aumentou significativamente nos dias 1 e 2 e a diastólica no dia 1 (fator Fase), porém não foram encontrados resultados significativos quanto a variação da pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca, antes e após a prova comportamental entre os grupos canabidiol e placebo (interação fase x grupo), nos três dias de testes.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A sessão de discussão será distribuída em três tópicos.

No primeiro tópico serão discutidas as análises dos dados clínicos da amostra, ou seja, variáveis utilizadas para pareamento, prevalência de traumas na amostra e sua relação com o desenvolvimento de TEPT, bem como a análise da prevalência dos cluster da escala de avaliação de sintomas de TEPT, a PCL-5.

No segundo tópico serão discutidas questões relativas às análises das variáveis psicológicas da amostra. Para tal, foram utilizadas as escalas VAMS e IDATE-E. A escala VAMS avalia quatro fatores, que são: ansiedade, sedação, prejuízo cognitivo e desconforto. A escala IDATE-E avalia ansiedade. Ambas as escalas avaliam construtos relacionados ao momento da aplicação. Ambas foram aplicadas imediatamente antes e imediatamente após a realização da prova comportamental, para os três dias de teste: basal (dia 1), intervenção farmacológica (dia 2) e somente prova comportamental (dia 3).

O terceiro tópico abordará a análise dos dados fisiológicos. Para tal, foram coletados dados referentes a Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, Frequência Cardíaca e Análise do Cortisol Salivar. Todas as medidas foram aferidas antes e após a aplicação da prova comportamental para os três dias de teste.

5.1 Sessão 1: Dados clínicos

O presente estudo teve como objetivo avaliar se a administração de 300mg de CBD, antes da rememoração do evento traumático, atenua os sintomas ansiosos produzidos por essa rememoração em pessoas diagnosticadas com TEPT.

Em resposta à divulgação do estudo através de mídias sociais, 332 pessoas manifestaram interesse em participar do estudo, porém, apenas 28 preencheram os critérios para o diagnóstico de TEPT e se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Mais cinco pacientes portadores de TEPT foram recrutados através de busca ativa, em serviços de atendimento do HCRP, completando a amostra de 33 participantes.

A amostra do estudo foi predominantemente feminina, com idade variando entre 32 e 33 anos. Esse dado corrobora dados da literatura, em que o TEPT é mais prevalente em mulheres do que em homens (Breslau et al, 1997; Breslau et al, 1998). Alguns tipos de traumas, como abuso sexual e combate, estão mais associados a um maior risco de desenvolvimento de TEPT do que outros (Kessler et al, 1995; Weiss et al, 1992). Frequentemente, abuso sexual é mais prevalente em mulheres do que em homens. Um estudo que analisou os fatores associados a maior taxa de TEPT em mulheres do que em homens encontrou que embora o abuso sexual seja mais prevalente em mulheres, esse fator não explica totalmente a prevalência mais elevada do transtorno. Mulheres que experimentam traumas violentos, estão mais suscetíveis a desenvolverem TEPT do que homens, porém esse dado não se estende para traumas não violentos ou traumas não experimentados diretamente (Stein et al, 2000). Uma revisão quantitativa da literatura encontrou dados semelhantes, mostrando que as mulheres são mais propensas a desenvolverem TEPT, apesar dos homens estarem mais sujeitos a terem experiências

traumáticas ao longo da vida, como acidentes, guerras, assalto, doenças graves. Porém, mulheres apresentam probabilidade maior de desenvolverem abuso sexual ao longo da vida, fato que contribui para desenvolvimento do transtorno (Tolin et al, 2006).

Outra característica a ser analisada quanto aos dados clínicos da amostra é a presença de 67% dos voluntários apresentando comorbidades psiquiátricas. Esses dados encontram respaldo na literatura, que mostra os portadores de TEPT com uma alta frequência de outro transtorno psiquiátrico associado, principalmente depressão, ansiedade e abuso de substâncias, sendo que a alta comorbidade representa importante implicação no tratamento (Kessler et al, 1995). No presente estudo, encontramos transtornos depressivos e ansiosos em 67% dos voluntários. Não foram diagnosticados abuso e dependência de substâncias visto que esse diagnóstico apresentava critério para exclusão do estudo.

A alta prevalência de TEPT com outros transtornos psiquiátricos pode apresentar diversas explicações. A primeira delas diz respeito à sobreposição de alguns de seus sintomas com outros transtornos, por exemplo o transtorno depressivo maior, tais como: distúrbio do sono, dificuldade de concentração e culpa e o transtorno de ansiedade generalizada, tais como: evitação, hipervigilância e irritabilidade. Outra possível explicação é que alguns transtornos prévios podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de TEPT, após a ocorrência de um trauma, tal como o transtorno depressivo maior. A comorbidade também poderia acarretar um pior prognóstico da doença (Brady et al, 2000). A relação entre TEPT e outros transtornos psiquiátricos é complexa, porém uma questão que merece destaque é em relação a subnotificação do transtorno, devido a muitas vezes ser difícil a avaliação da história do trauma. Dessa forma, quando comórbido, torna-se mais difícil o tratamento e o prognóstico de pessoas diagnosticadas com esse transtorno, visto que os pacientes apresentam maior

comprometimento social e cognitivo e o abandono do tratamento é mais provável (Brady et al, 2000; Flory et al, 2015; Van Minnen et al, 2015).

De acordo com os resultados clínicos da amostra, a média do escore da PCL-5 foi de 52 para o grupo Canabidiol e 54 para o grupo Placebo. A PCL-5 (*Posttraumatic Stress Disorder Checklist*) foi inicialmente desenvolvida na década de 90, pelo Centro Nacional de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (APA, 1994). Os entrevistados indicam quanto foram incomodados por cada sintoma no último mês, usando uma escala de 5 pontos, sendo 1 equivalente a nada e, 5, equivalente a extremamente. A escala é composta por 20 itens que avaliam: itens de 1 a 5 avaliam o Cluster B (*sintomas intrusivos*), 6 a 7 avaliam o Cluster C (*sintomas de evitação*), 8 a 14 Cluster D (*alterações negativas na cognição e no humor*) e 15 a 20 Cluster E (*alterações na excitação e na reatividade*). Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos e entre os clusters, o cluster de maior prevalência foi o cluster C, avaliando sintomas de evitação, que são: evitar lembranças, pensamentos, ou sentimentos relacionados à experiência estressante e; evitar lembranças externas da experiência estressante (por exemplo, pessoas, lugares, conversas, atividades, objetos ou situações). A utilização de sintomas de evitação poderiam atenuar os efeitos causados pelos sintomas intrusivos, na tentativa de evitar a reexperimentação do trauma (Asmundson et al, 2004).

Os tipos de traumas mais prevalentes no presente estudo foram, respectivamente: abuso sexual, ameaça com arma de fogo, violência física, traumas indiretos e acidentes. Esses tipos de traumas corroboram com dados da literatura em relação à vulnerabilidade de exposição ao trauma e desenvolvimento de TEPT (Breslau, 2002; White et al, 2015). Estudo pioneiro na análise de ocorrência de trauma e desenvolvimento de TEPT revelou que o risco para desenvolvimento do transtorno após a ocorrência de um trauma é de 9,2%, principalmente quando relacionado à violência sexual, aumento em 2.5 vezes a

chance de desenvolver o transtorno em mulheres (Breslau et al, 1998; Nöthling et al, 2017). Estudos internacionais e no Brasil destacam que mulheres que sofrem violência sexual apresentam de 30 a 50% de chances de desenvolverem TEPT, principalmente quando ocorrendo na infância e adolescência (Kesller et al, 1995; Borges et al, 2008; Oosterbaan et al, 2019). Em um estudo que avaliou o impacto de experiências traumáticas no desenvolvimento de TEPT, apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas, as mulheres apresentaram mais chances de desenvolverem TEPT do que homens e os traumas mais vivenciados foram abusos sexuais e morte de pessoas próximas, enquanto que homens experienciaram mais acidentes, desastres naturais e guerra (Lukaschek, 2012).

5.2 Sessão 2: Dados Psicológicos

Quanto à análise das variáveis psicológicas, foram analisados os dados referentes as escalas VAMS e IDATE-Traço e Estado. A escala VAMS possui 4 fatores, que são designados por: 1) *Fator Ansiedade*, correspondente aos itens: calmo – agitado; tenso – relaxado; preocupado – tranquilo; 2) *Fator Sedação*, correspondente aos itens: alerta – sonolento; atento – distraído; 3) *Fator Prejuízo cognitivo*, correspondente aos itens: raciocínio difícil – perspicaz; incapaz – capaz; ágil – desajeitado, confuso – ideias claras; retraído – sociável; forte – fraco; apático – dinâmico; e, 4) *Fator Desconforto*, correspondente aos itens: satisfeito – insatisfeito; alegre – triste; hostil – amistoso; interessado – desinteressado. No presente estudo, os fatores foram analisados separadamente.

No fator ansiedade, identificamos que, nos três dias de testes os escores de ansiedade após a aplicação do teste aumentaram, de maneira significativa, em relação à

medida que precedeu os testes (ANOVAmr-fator fase). Esta observação indica, que no conjunto dos dois grupos experimentais, a rememoração do evento traumático aumenta significativamente o nível de ansiedade, confirmando a efetividade desse modelo experimental. Porém, quando comparados os grupos CBD e Placeto (ANOVAmr-fator interação) a variação entre os escores antes e depois não diferiu significativamente entre os dois grupos na medida basal (dia 1), sob o efeito do CBD (dia 2) e na semana posterior à intervenção farmacológica (dia 3). Também não ocorreram diferenças significantes no fator grupo, nos três dias de teste.

O fato do CBD não ter atenuado a elevação da ansiedade, após a rememoração do evento traumático, em relação ao placebo (dia 2), indica que nas condições experimentais do presente estudo, o possível efeito ansiolítico do CBD não foi demonstrado. Este resultado está em desacordo com inúmeras evidências anteriores, tanto em animais quanto em humanos, que sugerem um efeito ansiolítico do CBD (Guimarães et al, 1990; Zuardi et al, 1993; Crippa et al, 2010; Zuardi et al, 2017b). Estudos iniciais em animais que analisaram os efeitos do CBD sobre a ansiedade apresentaram resultados contraditórios. Silveira Filho e Tufik (1981) não encontraram efeitos ansiolíticos do CBD para doses acima de 100mg/kg, em teste de conflito, porém, Zuardi e Karniol (1983) mostraram que o CBD diminui a ansiedade modelada pela resposta emocional condicionada em ratos. Essa diferença de resultados foi justificada num estudo posterior, com ratos submetidos ao labirinto em cruz elevada, que mostrou, pela primeira vez, que o efeito ansiolítico do CBD segue uma resposta, dependendo da dose, em U invertido, ou seja, tem uma janela de resposta, com efetividade apenas com doses intermediárias (Guimarães et al., 1990). Esse padrão de respostas, dependente da dose, foi observada também em estudos em humanos, com voluntários saudáveis. Utilizando um procedimento de indução de ansiedade em condições experimentais, através do Falar em

Público em Condição Real (falar diante de uma pequena plateia), constatou-se que, o CBD apresentou um efeito ansiolítico que diferiu do placebo e foi comparável ao do clonazepam (1 mg), porém apenas com a dose de 300 mg e não com doses menores ou maiores (100 e 900 mg), caracterizando uma curva em U invertido (Zuardi et al., 2017b). Efeito semelhante foi encontrado em outro estudo, que utilizou a Simulação do Falar em Público (falar diante de uma vídeo-câmera), com efeito ansiolítico com a mesma dose de 300 mg, e não com 150 ou 600 mg. (Linares et al, 2019). A ausência de efeito ansiolítico do CBD, no presente estudo, foi constatada também pela escala IDATE-Estado.

No presente estudo, utilizou-se a dose de 300mg, que havia apresentado efeitos ansiolíticos em estudos anteriores, porém não nas condições experimentais do presente estudo. Pode ser que na ansiedade produzida pela rememoração de um evento traumático, em pacientes com TEPT, a dose efetiva seja diferente da observada nos estudos de Falar em Público, em voluntários saudáveis. Em apoio a essa possibilidade, observamos que numa outra condição patológica (Transtorno de Ansiedade Social) o efeito ansiolítico do CBD foi observado com a dose de 600 mg (Bergamaschi et al., 2011).

Outra hipótese para a ausência de efeito ansiolítico no grupo CBD quando comparado com o placebo é que, para o grupo CBD, houve uma diferença estatisticamente significativa quando analisado a variável comorbidade, em que 15 dos 17 pacientes apresentavam, além do TEPT, transtornos depressivos e/ou ansiosos. É conhecido que o TEPT é um transtorno altamente comórbido, principalmente com transtornos depressivos, ansiosos e abuso de substâncias (Kessler et al, 1995; Van Minnen et al, 2015). Um estudo (Davidson et al, 1991) verificou uma taxa de 62% de comorbidade em pacientes com TEPT. Outro estudo analisou que, paciente com diagnóstico de TEPT e Transtorno Depressivo Maior relataram sintomas mais graves da doença, quando comparados com pacientes que tinham somente um dos transtornos (Gros et al, 2012).

Altas taxas de comorbidades em pacientes com TEPT podem tanto estar relacionadas à história prévia do indivíduo, o que contribui para o desenvolvimento do TEPT ou podem ter sido desenvolvidas após a ocorrência do transtorno, o que contribui para sua manutenção (Borges et al, 2008).

Praticamente a metade da amostra do presente estudo, envolvia pacientes com TEPT, cujo trauma foi de origem sexual. Em razão disso, resolvemos reanalisar os dados nesta subamostra e na subamostra composta dos participantes com os demais tipos de trauma. Este tipo de análise mostrou que na subamostra de traumas sexuais o aumento de ansiedade pela rememoração do evento traumático, sob a ação do CBD (dia 2), continuou não diferindo do grupo placebo, porém, na subamostra de traumas não sexuais, o CBD atenuou significativamente o aumento da ansiedade em relação ao grupo placebo. É conhecido o fato dos traumas sexuais serem fortes preditores para o desenvolvimento de TEPT (Breslau et al, 1998; Nöthling et al, 2017). Em um robusto estudo que analisou a relação entre eventos traumáticos e risco para TEPT em uma amostra de 4558 adultos encontrou que, embora menos frequente, as agressões físicas e sexuais foram associadas a um maior risco de TEPT (White et al, 2015). Dessa forma podemos sugerir que os pacientes com TEPT, que se originaram de traumas sexuais sejam mais resistentes ao efeito ansiolítico do CBD.

Uma semana após a intervenção farmacológica (dia 3), também não encontramos diferença significativa entre o CBD e o Placebo (ANOVA *mr*-fator interação) em relação ao aumento de ansiedade após a rememoração do evento traumático, tanto na amostra completa, como nas duas subamostra, sugerindo que a administração do CBD na semana anterior (dia 2) não interferiu na reconsolidação memória traumática, evidenciada pela ansiedade. Em animais, o CBD foi capaz de interferir nas memórias aversivas, facilitando a extinção do medo condicionado

contextual (Kamprath et al, 2006; Pamplona et al, 2006; Bitencourt et al, 2008). Em humanos, o CBD foi testado em voluntários saudáveis em um estudo que analisou o paradigma Pavloviano de condicionamento de medo (Das et al, 2013). Voluntários saudáveis foram submetidos a esse paradigma de condicionamento e os resultados mostraram que os grupos que receberam o CBD atenuaram a resposta de medo durante a rememoração, reduzindo a ansiedade. Dois estudos de caso analisaram o efeito do CBD em voluntários que apresentavam TEPT (Shannon et al, 2016; Bolsoni et al., 2019). Em um deles (Shannon et al 2016), uma paciente de 10 anos diagnosticada com TEPT, recebeu 12mg de CBD, por 5 meses, administrado em spray sublingual, com redução da ansiedade e melhora na qualidade do sono. No outro estudo (Bolsoni et al., 2019), o CBD (300 mg em cápsula) foi administrado, em uma adolescente de 15 anos, três dias após a ocorrência de violência sexual, antes da rememoração do evento traumático e não impediu a elevação dos níveis de ansiedade. Em seguida, o CBD foi administrado diariamente, nesta mesma dosagem por sete dias e, após uma semana sem qualquer medicação, os níveis de ansiedade foram novamente testados antes e após a rememoração do evento traumático, na ausência de qualquer intervenção farmacológica. Observou-se então que os níveis de ansiedade não se elevaram sugerindo uma possível interferência na reconsolidação da memória traumática, porém envolvendo um período maior de administração do CBD (7 dias).

Assim, a ausência de resposta do CBD sobre a reconsolidação, no presente estudo, avaliada pela ansiedade, não exclui essa possibilidade, necessitando de estudos com diferentes doses e duração da administração do CBD. A presença de receptores CB1 e CB2 em regiões cerebrais relacionadas com a memória e a modulação no processo de extinção das memórias aversivas, reforçam a participação do sistema endocanabinóide nesse processo (Marsicano et al., 2002).

Os fatores sedação e desconforto da escala VAMS, mostraram resultados significativos, apenas na ANOVAmr-fator fase, indicando uma diminuição da sedação (aumento do alerta) e um aumento do desconforto, após a rememoração do evento, sem diferença significativa entre os grupos CBD e Placebo. Observou-se que o efeito do CBD, duas horas e meia após sua administração e antes da rememoração do trauma (dia 2) mostrou escores intermediários no fator sedação. Este dado concorda com observações anteriores de que nesta dose o CBD mostra-se menos sedativo quando comparados com benzodiazepínicos, o que o faz ser mais vantajoso, uma vez que a sedação está entre os efeitos adversos mais comuns dos benzodiazepínicos, além de dependência, déficit cognitivo e abstinência. Esses efeitos não foram observados com o CBD (Zuardi et al, 1993; Zuardi et al, 2017b).

Com relação ao efeito do CBD sobre a reconsolidação da memória aversiva, um quadro bem diverso do mostrado pelo fator ansiedade da VAMS, foi encontrado nos resultados obtidos com o fator prejuízo cognitivo, da mesma escala. Observou-se que ouvir o relato do evento traumático, provocou uma elevação significativa nos escores de prejuízo cognitivo, tanto no dia 2 como no dia 3, no conjunto dos dois grupos (ANOVAmr-fator fase). No entanto, sob o efeito do CBD (dia 2) e uma semana após, na ausência de intervenção farmacológica (dia 3), o grupo CBD amostrou uma elevação dos escores de prejuízo emocional significativamente menor do que o grupo placebo, após a audição do relato do evento traumático. Essa observação sugere que esse prejuízo foi atenuado, sob o efeito do CBD, e que a rememoração, na presença desse canabinóide, interferiu na consolidação da associação dessa memória traumática com o prejuízo cognitivo, como mostrado pelos resultados obtidos uma semana após, na ausência de intervenção farmacológica.

Alguns teóricos propõem que fatores cognitivos contribuam na persistência do TEPT (Janoff-Bulman, 1985; Mc-Cann et al, 1990). Ehlers e Clark (2000) apresentam um resumo dessas teorias. O conceito central para a persistência do TEPT é que uma ameaça, ocorrida no passado e que proporciona o surgimento de diversos sintomas psicopatológicos, possa influenciar no processamento cognitivo do trauma, isso pode se dar de duas maneiras: a) os indivíduos passam a fazer avaliações excessivamente negativas do trauma e de suas consequências; b) e a natureza da memória do evento traumático é caracterizada por uma pobre elaboração, pobre integração em relação à memória autobiográfica, forte memória associativa e forte pré-ativação (*priming*) perceptual, ou seja, as memórias de trauma não são facilmente elaboradas, apresentam intervenções feitas pelo próprio indivíduo, que a afasta da memória real do trauma e passam a associar essa memória de trauma a diversos acontecimentos do cotidiano, o que a faz ser mais persistente. Dessa forma, essa memória traumática pobremente elaborada passa a ser ativada por diversas associações situacionais e é seguida pela expressão sintomatológica do TEPT (Ehlers e Clark, 2000; Krinstensen et al, 2006).

Esses autores ainda argumentam que vítimas de TEPT vivenciam constantes ameaças, tanto externas (o mundo não é seguro, não posso confiar em ninguém) quanto internas (sou culpado (a), estou enlouquecendo). Para tal, os indivíduos podem iniciar estratégias para controle dessas ameaças, as quais podem contribuir para a persistência do transtorno, tais como: tentar controlar exaustivamente os pensamentos intrusivos a fim de não provocar a sensação de enlouquecimento, ou não ficar sozinho a fim de não ser “atacado” novamente, impedindo alterações na memória do trauma (Dunmore et al, 2001).

Na nova categoria do DSM-V, o TEPT é considerado como um transtorno com má adaptação a um evento traumático, sendo então desenvolvidos sintomas após essa

experiência, tais como: mudanças na cognição, humor, sintomas de evitação e principalmente revivescência do evento traumático (Berardi et al., 2016). Dessa forma, intervenções na memória de trauma poderiam ser benéficas para o tratamento do TEPT.

Levando-se em conta os itens de maior peso no fator prejuízo cognitivo da escala VAMS, pode-se sugerir que um maior escore nesse item, observado no presente estudo, refletiria sensações subjetivas do tipo: raciocínio difícil, confuso, incapaz e apático (Zuardi et al., 1993). Os dados do presente estudo sugerem, que essas sensações seriam induzidas pela rememoração do evento traumático e atenuadas pelo CBD. Estudos anteriores indicam que as recordações de memórias traumáticas não são tão claras, quanto as recordações de eventos não traumáticos (Byrne et al., 2001). Esta memória defeituosa, provavelmente está relacionada ao fato de, na codificação dos eventos traumáticos, serem utilizados processos cognitivos alterados e que irão se correlacionar, posteriormente, com a gravidade do TEPT. Um estudo realizado com 57 pacientes com TEPT, vítimas de agressão física ou sexual, mostrou que, por ocasião da agressão ou próximo dela, ocorrem alterações cognitivas, tais como, sensação do evento não estar acontecendo com a própria pessoa ou confusão mental, que interferem na codificação da memória e estão correlacionadas a gravidade de sintomas, avaliados nove meses depois (Dunmore et al., 2001). Assim, os indivíduos expostos a eventos traumáticos, que desenvolvem TEPT, ainda que retenham memória clara para alguns fatos relacionados ao trauma, mostram uma estrutura geral dessas memórias, que é confusa, com sequência incerta de eventos e alguns aspectos que não são lembrados (Halligan et al., 2003). Essas características confusas da memória traumática poderiam estar induzindo sensações semelhantes de prejuízo cognitivo nos participantes do presente estudo, durante sua rememoração.

Na primeira avaliação, através da escala VAMS, das sensações subjetivas, induzidas pela administração do CBD, em voluntários saudáveis (Zuardi et al., 1982),

verificou-se um aumento significativo nos escores dos itens perspicaz (oposto de raciocínio difícil) e com ideias claras (oposto de confuso). Esse efeito do CBD poderia explicar a redução significativa do fator prejuízo cognitivo, verificada no presente experimento. Esse efeito agudo do CBD pode ter interferido com a reconsolidação da memória traumática, no que se refere aos prejuízos cognitivos, uma vez que a atenuação desse efeito, induzido pela rememoração do evento, persistiu mesmo na ausência da intervenção medicamentosa.

5.3 Sessão 3: Dados fisiológicos

Foram analisados os dados referentes as variáveis fisiológicas, tais como: análise da pressão sistólica e diastólica, análise da frequência cardíaca e análise do cortisol salivar, sendo todos aferidos antes e após a aplicação da prova comportamental.

No primeiro e segundo dia de teste, os escores de pressão arterial sistólica após a aplicação do teste aumentaram, de maneira significativa, em relação à medida que precedeu os testes (ANOVA_{mr}-fator fase). Porém, quando comparados os grupos CBD e Placedo (ANOVA_{mr}-fator interação) a variação entre os escores antes e depois não diferiu significativamente entre os dois grupos na medida basal (dia 1), sob o efeito do CBD (dia 2) e na semana posterior à intervenção farmacológica (dia 3). Também não ocorreram diferenças significantes no fator grupo, nos três dias de teste. Para a pressão arterial diastólica, os escores variaram significativamente, antes e após a aplicação do teste somente para o primeiro dia (ANOVA_{mr}-fator fase). Quando comparados os grupos CBD e Placedo (ANOVA_{mr}-fator interação) a variação entre os escores antes e depois não diferiu significativamente para os três dias de teste, como mencionado acima. O aumento nas pressões sistólicas e diastólicas após a gravação do relato do evento

traumático (dia 1) indica uma repercussão fisiológica do aumento da ansiedade induzida por esta rememoração. O aumento na pressão arterial provocado em laboratório por estímulos ansiogênicos e a ausência de efeito do CBD sobre o mesmo havia sido observado anteriormente em diversos estudos (Zuardi et al., 1993; Bergamashi et al., 2011; Zuardi et al., 2017; Linares et al., 2019). O fato desse aumento perder significância estatística na terceira rememoração do evento, para a pressão sistólica e na segunda e terceira para a diastólica, poderia indicar algum grau de habituação a esse estímulo aversivo.

Em relação aos escores relativos à frequência cardíaca, não foram observadas alterações antes e após a aplicação da prova comportamental para os três dias de teste. Quando avaliado a interação entre os grupos CBD e Placebo, essa variação não foi significativa (ANOVA_{mr}-fator fase e ANOVA_{mr}-fator interação). O aumento na FC, após estímulo aversivo em laboratório é menos consistente do que o efeito sobre a PA, não sendo observado em todos os estudos (p.ex.: Zuardi et al., 1993; Linares et al., 2019).

A análise do cortisol salivar, antes e após a aplicação da prova comportamental, não mostrou alterações significativas, nos três dias de teste (ANOVA_{mr}-fator fase) e também em relação diferenças de resposta entre os grupos CBD e Placebo (ANOVA_{mr}-fator interação). Porém, algumas observações merecem serem destacadas.

A maioria dos estressores tanto físicos quanto mentais agem sobre nós por um período limitado de tempo, após isso nos adaptamos a eles. O estresse, por sua vez, não é algo necessariamente patológico, sendo necessário para nossa adaptação ao meio. Porém, como o próprio nome diz, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático é uma reação anormal a um estressor presente em nosso meio (Graeff et al, 2003).

O sistema de resposta ao estresse compreende uma complexa organização neuroendócrina que abrange o eixo Hipotálamo Hipófise e Adrenal (HHA) e o sistema

locus ceruleus epinefrina (LC-NE). Eles interagem entre si provocando diversas respostas do organismo diante de um agente estressante, dando condições ao organismo de luta e fuga, como por exemplo aumento da pressão arterial, níveis de insulina e frequência cardíaca. Após a ocorrência de um agente estressor, o sistema LC-NE atua sobre o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente sobre o hipotálamo, o qual controla a temperatura corporal, fome, sede e o ciclo circadiano. O hipotálamo passa então a liberar os hormônios corticotrofina (CRH) e adrenocorticotrófico (ACTH) que quando caem na corrente sanguínea ativam a produção e liberação do cortisol pelas glândulas adrenais. O cortisol, por sua vez, age como contrarregulador no hipotálamo e na hipófise, diminuindo a secreção de CRH e ACTH.

Em um estado de estresse normal, essa regulação entre cortisol – CRH – ACTH obedece a um ritmo circadiano, estando suas concentrações mais elevadas pela manhã e mais baixas a noite. Em situações de estresse crônico, a liberação excessiva do cortisol pode causar aumento da resistência a insulina, maior deposição de gordura visceral e alterações na imunidade (Mattos, 2011). No mesmo sentido, no TEPT a atividade do eixo HHA, também tem seu funcionamento alterado.

Essa alteração inclui uma atenuação da resposta de elevação do cortisol no TEPT, o que seria compatível com o que foi observado no presente trabalho. Uma das maneiras de demonstrar essa atenuação pode ser observada com a resposta do cortisol ao acordar (*cortisol awakening response* -CAR). Essa é uma resposta que compõe o ritmo circadiano na secreção do cortisol e caracteriza-se por uma elevação dos níveis desse hormônio logo após o acordar. Vários estudos mostram a atenuação dessa resposta nos pacientes com TEPT, quando comparados com controles sadios (Rohleder et al, 2004; Wessa et al, 2006; Yehuda et al, 2005; de Kloet et al, 2007). Outros dois estudos mostraram que há uma relação inversa entre maior gravidade do TEPT e os níveis de

cortisol (Neylan et al, 2005; Rauch et al, 2015). Estes estudos comparam grupos de pacientes com TEPT e controles saudáveis, porém tivemos a oportunidade de verificar numa mesma pessoa a mudança de uma resposta normal do CAR, antes de desenvolver o TEPT, para uma abolição de resposta após o desenvolvimento dessa patologia (Bolsoni et al., 2019). Nesse estudo, uma adolescente de 15 anos, que sofreu violência sexual, foi avaliada por 6 meses e nesse período desenvolveu TEPT. Pode-se verificar, uma resposta do CAR como a esperada em pessoas saudáveis, nas 48 horas e 16 dias após a ocorrência do evento traumático, porém nas avaliações feitas 60 e 180 dias após o evento traumático, quando passou a preencher os critérios diagnósticos para TEPT, verificou-se uma atenuação dos índices de cortisol salivar durante o CAR. O presente estudo não avaliou o CAR, ou seja, a variação do cortisol ao acordar, mas sim uma avaliação antes e após a rememoração do evento traumático, feita no período vespertino, o qual já apresenta atenuadas variações de escores, mas a ausência de resposta pode estar refletindo um fenômeno semelhante ao observado com o CAR.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerações Finais

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático é caracterizado por um conjunto de sintomas, compreendendo altos níveis de ansiedade e lembranças intrusivas angustiantes, recorrentes e involuntárias do um evento traumático, sendo que esse evento deve ser algo que ameace a vida da pessoa. A prevalência de TEPT na população é levada, sendo uma particularidade importante a alta comorbidade com outros transtornos. Um dado a ser destacado é que, no presente estudo, o TEPT foi mais prevalente em mulheres e o tipo de trauma predominante foi o abuso sexual, em ambos os grupos, Canabidiol e Placebo, corroborando com dados da literatura.

A intervenção sobre a memória traumática, a fim de minimizar seus efeitos, foi inicialmente estudada em estudos em animais, utilizando-se do modelo de condicionamento de medo, o qual pode ser, em humanos, generalizado para o Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Intervenções farmacológicas realizadas após a rememoração do evento traumático, podem minimizar ou atenuar a intensidade da evocação das emoções provenientes dessa rememoração.

O Canabidiol (CBD), principal componente da planta *Canabis Sativa*, tem sido estudado em diversos experimentos, tais como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, isquemia cerebral, diabetes, náusea, câncer, artrite reumatoide, outras doenças inflamatórias e também na reconsolidação de memórias aversivas, sendo assim um potencial medicamento para o tratamento de TEPT. O presente estudo analisou o CBD em pacientes nessas condições e os resultados encontrados sugerem esse possível efeito.

O procedimento utilizado nesse estudo, de rememoração do evento traumático, mostrou-se efetivo em elevar o nível de ansiedade dos participantes. Todavia, o CBD, na dose de 300 mg, não diferiu do placebo com relação à essa elevação de ansiedade, em

contraste com outros estudos que mostram efeito ansiolítico desse canabinóide. Como o efeito ansiolítico do CBD apresenta resposta em U invertido, pode-se sugerir que, nessa dose, os pacientes com TEPT são resistentes ao efeito ansiolítico do CBD. Quando analisadas subamostras de pacientes que sofreram traumas sexuais com pacientes que não sofreram esse tipo de trauma, observou-se que o CBD atenuou significativamente a ansiedade no grupo traumas não sexuais, indicando uma resistência de pacientes com TEPT derivados de traumas sexuais ao efeito ansiolítico do CBD. Uma semana após a intervenção medicamentosa, em que somente foi realizada a aplicação da prova comportamental, não observamos atenuação da ansiedade no grupo CBD, sugerindo uma não interferência na reconsolidação da memória traumática, evidenciada pela ansiedade. Porém, a ausência de resposta do CBD sobre a reconsolidação, no presente estudo, avaliada pela ansiedade, não exclui essa possibilidade, necessitando de estudos com diferentes doses e duração da administração do CBD.

Para os fatores sedação e desconforto avaliados pela escala VAMS, observou-se uma diminuição da sedação (aumento do estado de alerta) e aumento do desconforto para ambos os grupos.

Um dado importante, do presente estudo, a ser destacado foi o observado com o fator prejuízo cognitivo da escala VAMS. Observa-se que rememorar o evento traumático traz sensações de prejuízo cognitivo em ambos os grupos, quando avaliados antes e após a rememoração do evento traumático, porém quando comparado os dois grupos, o CBD foi capaz de atenuar, significativamente mais, esse prejuízo nos dias 2 e 3 de teste. Isso sugere uma possível interferência na reconsolidação da memória aversiva, avaliando esse fator.

Considerando-se a análise dos dados fisiológicos (pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e análise do cortisol salivar) constata-se que, para o

primeiro dia de teste, foram observados aumentos significativos das pressões sistólicas e diastólicas, comparando antes e após o relato do evento traumático, evidenciando caráter ansiogênico desse modelo experimental. Porém, quando comparados os grupos CBD e PLC essa variação de escores não diferiu entre os grupos. Ressalta-se que, a perda da significância estatística em relação ao aumento das pressões sistólica para o terceiro dia de teste e diastólica para o segundo e terceiro dia de teste evidenciam uma habituação em relação ao modelo experimental estudado. Para a análise da frequência cardíaca, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas tanto em relação a avaliação de antes e após a aplicação da prova comportamental quanto para a comparação entre os grupos, sendo seu efeito fisiológico menos expressivo quando comparado a análise da pressão arterial.

O cortisol salivar não apresentou alterações estatisticamente significativas nem em relação ao fator fase, ou seja, comparação entre a alteração mensurada antes e após a aplicação da prova comportamental, para os três dias de teste, nem em relação ao fator grupo e o mesmo seguindo para a interação entre fase e grupo. Porém, destaca-se que, em pacientes com diagnóstico de TEPT, estudos mostram que há uma atenuação da resposta do cortisol ao acordar (CAR). O presente estudo não analisou o CAR e sim as taxas de cortisol, coletadas em período vespertino, porém a ausência de respostas significativas quanto à variação antes e após a aplicação da prova comportamental podem estar refletindo a atenuação dessa resposta hormonal em pacientes com TEPT.

Limites e contribuições

Deve-se considerar, como primeiro limite do presente estudo, o fato do recrutamento dos participantes ter ocorrido, em grande parte, por meio da divulgação em

mídias digitais. Isso pode refletir em uma amostra majoritária de pessoas que possuem acesso à internet. A divulgação do estudo por meio do jornal eletrônico da faculdade refletiu na composição da amostra, visto que 60% dela apresenta mais do que 11 anos de estudo, ou seja, com ensino superior completo ou incompleto.

Outra limitação foi a não inclusão da presença de comorbidades entre as variáveis utilizadas no pareamento entre os dois grupos, possibilitando que ocorresse uma maior concentração de participantes com comorbidades num dos grupos (CBD), o que dificultou a interpretação de alguns resultados.

Também, não foi considerada, na avaliação do diagnóstico do transtorno, se o TEPT foi de início imediato, até 3 meses após a ocorrência do trauma, ou de início tardio, após 6 meses da ocorrência do trauma, sendo por sua vez, mais raros. TEPT de início tardio pode ser desencadeado pela presença de fatores eliciadores da experiência traumática.

Enquanto contribuições, destaca-se a efetividade do protocolo experimental, de rememoração do evento traumático, como fator eliciador de ansiedade e outras alterações de humor, bem como, para avaliar a possível interferência de fármacos na reconsolidação da memória traumática.

Outra contribuição foi a observação de que pacientes com TEPT, cujo trauma foi de origem sexual parecem mais resistentes ao efeito ansiolítico do CBD, quando comparado aos que desenvolveram o transtorno a partir de outros tipos de traumas.

A principal contribuição desse estudo foi mostrar que o CBD atenuou significativamente as sensações subjetivos, que caracterizam um prejuízo cognitivo, tais como: confusão, incapacidade e falta de agilidade, induzidos pela rememoração do evento traumático e que esse efeito persistiu na ausência da droga, sugerindo uma interferência na reconsolidação da memória traumática, associada à essas sensações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, N.; DEVRIES, K.; WATTS, C.; PALLITTO, C.; PETZOLD, M.; SHAMU, S.; GARCÍA-MORENO, C. World wide prevalence of non-partner sexual violence: a systematic review. **Lancet.**, v. 383, n. 9929, p. 1648-1654, 2014.

AGREN, T. Human reconsolidation: a reactivation and update. **Brain Res Bull.**, v. 105, p. 70-82, 2014.

ALBERINI, C.M. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? **Trends Neurosci.**, v.28, n.1, p.51-56, 2005.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 3rd ed. São Paulo: Manole, 1980.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. São Paulo: Manole, 2013.

ARAÚJO, A.C.; LOTUFO, F.N. A nova classificação Americana para os Transtornos Mentais: o DSM-5. **Rev Bras Ter Comport Cogn.**, v.16, n.1, p. 67-82, 2014.

AHRENS, J.; DEMIR, R.; LEUWER, M.; DE LA ROCHE, J.; KRAMPFL, K.; FOADI, N. The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-beta glycine receptor function. **Pharmacology**, v.83, n.4, p.217- 222, 2009.

ASHBAUGH, A.R.; HOULE-JOHNSON, S.; HERBERT, C.; EL-HAGE, W.; BRUNET, A. Psychometric Validation of the English and French Versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). **PLoS One**, v.11, n.10, p.e0161645, 2016.

ASMUNDSON, G.J.; STAPLETON, J.A.; TAYLOR, S. Are avoidance and numbing distinct PTSD symptom clusters? **J Trauma Stress.**, v.17, n.6, p.467-475, 2004.

BERARDI, A.; SCHELLING, G.; CAMPOLONGO, P. The endocannabinoid system and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD): From preclinical findings to innovative therapeutic approaches in clinical settings. **Pharmacol Res.**, v.111, p. 668-678, 2016.

BERGAMASCHI, M.M.; QUEIROZ, R.H.; CHAGAS, M.H.N.; DE OLIVEIRA, D.C.G.; DE MARTINIS, B.S.; KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; ROESLER, R.; SCHRODER, N.; NARDI, A.E.; MARTIN-SANTOS, R.; HALLAK, J.E.C.; ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. **Neuropsychopharmacol.**, v.36, n.6, p.1219-26, 2011.

BINOTTO, A.L.; SANTOS, L.L.; LOUROS, Q.L.; SANT'ANNA, S.C.; ZANETTI, A.C.G.; MARQUE JMA. Interface saúde da família & saúde mental: uma estratégia para o cuidado. **Rev Bras Med Fam Comunidade.**, v.7, n.23, p.83-89, 2012.

BISOGNO, T.; HANUS, L.; DE PETROCELLIS, L.; TCHILIBON, S.; PONDE DE BRANDI, I. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **Br J Pharmacol**, v. 134, n. 4, p. 845-852, 2001.

BITENCOURT, R.M.; PAMPLONA, F.A.; TAKAHASHI, R.N. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v.18, n.12, p.849-59, 2008.

BOLSONI, L.M.; ZUARDI, A.W. Pharmacological interventions during the process of reconsolidation of aversive memories: A systematic review. **Neurob of Stress.**, v. 11, n. 2, p. 1-11, 2019.

BOLSONI, L.M.; DA SILVA, T.D.A.; QUINTANA, S.M.; DE CASTRO, M.; CRIPPA, J.A.; ZUARDI, A.W. Changes in Cortisol Awakening Response Before and After Development of Posttraumatic Stress Disorder, Which Cannot be Avoided with Use of Cannabidiol: A Case Report. **Perm J.**, v. 8, p.23, 2019.

BORGES, J.L., DELL'AGLIO, D.D. Relações entre abuso sexual na infância, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e prejuízos cognitivos. **Psicologia em Estudo**, v.13, n.2, p.371-379, 2008.

BRADY, K.T.; KILLEEN, T.K.; BREWERTON, T.; LUCERINI, S. Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. **J Clin Psychiatry.**, v.61 Suppl., n. 7, p.22-32, 2000.

BRESLAU, N.; DAVIS, GC.; PETERSON, E.; SCHULTZ, L. Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. **Arch Gen Psychiatry.**, v. 54, p. 81-87, 1997.

BRESLAU, N; KESSLER, R.C.; CHILCOAT, H.D.; SCHULTZ, L.R.; DAVIS. G, C.; ANDRESKI, P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. **Arch Gen Psychiatry.**, v.55, n.7, p. 626-632, 1998

BRESLAU, N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. **Can J Psychiatry.**, v.47, n.10, p.923-929, 2002.

BREWIN CR, LANIUS RA, NOVAC A, SCHNYDER U, GALEA S. Reformulating PTSD for DSM-V: life after Criterion A. **J Trauma Stress.**, v.22, n.5, p.366-373, 2009.

BRUNET, A., ORR SP.; TREMBLAY J.; ROBERTSON K.; NADER K.; PITMAN RK. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. **J Psychiatr Res.**, v.42, n.6, p.503-506, 2008.

BRUCE, S.E.; WEISBERG, R.B.; DOLAN, R.T.; MACHAN, J.T.; KESSLER, R.C.; MANCHESTER, G. et al. Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in Primary Care Patients. **Prim Care Companion J Clin Psychiatry.**, v.3, n.5, p.211-217, 2001.

BRYANT, R.A.; CREAMER, M.; O'DONNELL, M.; SILOVE, D.; MCFARLANE, A.C. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. **Biol Psychiatry.**, v.65, n.5, p. 438–440, 2009.

BYRNE, C.A.; HYMAN, I.E.; SCOTT, K.L. Comparisons of memories for traumatic events and other experiences. **Applied Cognitive Psychology**, v.15, n.7, p.119–133, 2001.

CÂMARA FILHO, J.W.S.; SOUGEY, E. Transtorno de estresse pós-traumático: formulação diagnóstica e questões sobre comorbidade. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.23, n.4, p.221-228, 2001.

CAHILL L.; PHAM CA.; SETLOW B. Impaired memory consolidation in rats produced with beta-adrenergic blockade. **Neurobiol Learn Mem.**, v.74, n.3, p.259-266. 2000.

CAMPOS, A.C.; GUIMARÃES, F.S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology (Berl)**, v.199, n.2, p.223-230, 2008.

CAMPOS, A.C.; GUIMARÃES, F.S. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.**, v.33, n.8, p.1517-1521, 2009.

CARLINI, E.A. A história da maconha no Brasil. **J Bras Psiquiatr.**, v.55, n.4, p.314-317, 2006.

CARMI, L.; FOSTICK, L.; BURSHTIN, S.; CBIKEL-HAMZANY, S.; ZOHAR, J. PTSD treatment in light of DSM-5 and the “golden hours” concept. **Spectrum**, v.1, n.21, p.279-282, 2016.

COSTA, M.F.; MENDLOWICZ, M.V.; VASCONCELOS, A.G.G.; BERGER, W.L.M.P.; FIGUEIRA, I.; GARCIA ROSA M.L. Confirmatory factor analysis of posttraumatic stress symptoms in Brazilian primary care patients: An examination of seven alternative models. **J Anxiety Disord.**, v.25, n.7, p.950-963, 2001.

CRIPPA, J.A.S.; ZUARDI, A.W.; HALLAK, J.E.C. Therapeutic use of the cannabinoids in psychiatry. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.32 (Suppl), p.S56–66, 2010.

DAS, R.K.; KAMBOJ, S.K.; RAMADAS, M.; YOGAN, K.; GUPTA, V.; REDMAN, E.; CURRAN, H.V.; MORGAN, C.J. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. **Psychopharmacology (Berl)**, v.226, n.4, p.781-792, 2013.

DAVIDSON, J.R.; HUGHES, D.; BLAZER, D.G.; GEORGE, L.K. Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. **Psychol Med.**, v. 21, n. 3, p.713-721, 1991.

DEL-BEN, C.M.; RODRIGUES, C.R.; ZUARDI, A.W. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. **Braz J Med Biol Res.**, v.29, n.12, p.1675-1682, 1996.

DEL-BEN, C.M.; VILELA, J.A.A.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C.; LABATE, C.M.; ZUARDI, A.W. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV -

Versão Clínica" traduzida para o português. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.23, n.3, p.156-159. 2001.

DE PETROCELLIS L.; VELLANI V.; SCHIANO-MORIELLO A.; MARINI P.; MAGHERINI PC.; ORLANDO P. Plant- derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 325, n. 3, p.1007-1015. 2008.

de KLOET, C.S.; VERMETTEN, E.; HEIJNEN, C.J.; GEUZE, E.; LENTJES, E.G.; WESTENBERG, H.G. Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v.32, n.3, p.215-226, 2007.

DE QUERVAIN, D.J.; AERNI, A.; SCHELLING, G.; ROOZENDAAL, B. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. **Front Neuroendocrinol.**, v.30, n.3, p.358-370, 2009.

DOHRENWEND, B.P. **The stressor criterion A in posttraumatic stress disorder: Issues, evidence, and implications.** In: SIMPSON, H.B.; LEWIS-FERNANDEZ, R.; NERIA, Y.; SCHNEIER, F editors. *Anxiety Disorders: Theory, Research and Clinical Perspectives.* Cambridge: Cambridge University Press, p. 216–226, 2010.

DREXLER, S.M.; MERZ, C.J.; HAMACHER-DANG, T.C.; TEGENTHOFF, M.; WOLF, O.T. Effects of Cortisol on Reconsolidation of Reactivated Fear Memories. **Neuropsychopharmacology**, v.40, n.13, p. 3036-3043, 2015.

DUDAI, Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? **Annu Rev Psychol.**, 55:51-86. 2004

DUNMORE, E.; CLARK, D.M.; EHLERS, A. A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault. **Behav Res Ther.**, v.39, n.9, p.1063-1084, 2001.

EHLERS, A; CLARK, D.M. A cognitive model of posttraumatic stress disorder. **Behav Res Ther.**, v.38, n.4, p.319-345, 2000.

EINARSSON, E.Ö.; NADER, K. Involvement of the anterior cingulate cortex in formation, consolidation, and reconsolidation of recent and remote contextual fear memory. **Learn Mem.**, v.19, n.10, p.449-452, 2012.

ENGEL, C.C. JR.; ENGEL, A.L.; CAMPBELL, S.J.; MCFALL, M.E.; RUSSO, J.; KATON, W. Posttraumatic stress disorder symptoms and precombat sexual and physical abuse in Desert Storm veterans. **J Nerv Ment Dis.**, v.181, n.11, p. 683-688, 1993

EXTON-MCGUINNESS MT.; LEE JL.; REICHEL AC. Updating memories--the role of prediction errors in memory reconsolidation. **Behav Brain Res.** , v.1, n.278, p. 375-384, 2015.

FERRY, B.; MCGAUGH, J.L. Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. **Neurobiol Learn Mem.**, v.72, n.1, p.8-12, 1999.

FANKHAUSER, M. **History of cannabis in Western Medicine.** In: GROTENHERMEN, F.; RUSSO, E. Editors. Cannabis and Cannabinoids. New York: The Haworth Integrative Healing Press. p. 37-51, 2002.

FIGUEIRA, I; MENDLOWICZ, M. Diagnosis of the posttraumatic stress disorder. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.25 (Supl I), p.12-16, 2003.

FIRST, M.B.; WILLIAMS, J.B.W.; KARG, R.S.; SPITZER, R.L. **Entrevista Clínica e Estruturada para os transtornos do DSM-V – SCID-5 – CV.** Porto Alegre: Artmed, 2017.

FISZMAN, A.; CABIZUCA, M.; LANFREDI, C.; FIGUEIRA, I. The cross-cultural adaptation to Portuguese of the Trauma History Questionnaire to identify traumatic experiences. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, n.1, p. 63-66, 2005.

FLORY, J.D.; YEHUDA, R. **Dialogues Clin Neurosci.** v.17, n.2, p.141–150, 2015.

FREUD, S. **Estudos sobre histeria.** Rio de Janeiro: Imago;. p. 13-59. Vol. II. 1895.

FREUD, S. **A sexualidade feminina.** Rio de Janeiro: Imago;. p. 257-79. Vol. XXI. 1931.

FRIEDMAN, M.J.H.; YEHUDA, R. **Post-traumatic stress disorder and comorbidity: psychobiological approaches to differential diagnosis.** In: FRIEDMAN MJ, CHARNEY, D.S; DEUTCH, A.Y. editors. Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to post-traumatic stress disorder. New York: Lippincott-Raven;. p 429–445. 1995

FONTANA, A.; SCHWARTZ, L.S.; ROSENHECK, R. Posttraumatic stress disorder among female Vietnam veterans: a causal model of etiology. **Am J Public Health**, v.87, n.2, p.169-175, 1997.

GILLOCK KL.; ZAYFERT C.; HEGEL M.; FERGUSON R. Posttraumatic stress disorder in primary care: prevalence and relationships with physical symptoms and medical utilization. **Gen Hosp Psychiatry**, v.27, n.6, 392-399, 2005.

GOLKAR, A.; BELLANDER, M.; OLSSON, A.; OHMAN, A. Are fear memories erasable?-reconsolidation of learned fear with fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. **Front Behav Neurosci.**, v. 6, p. 80, 2012.

GRAEFF, F.G. Bases biológicas do transtorno de estresse pós-traumático. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.25, (Supl I), p.21-24, 2003.

GROS, DF.; PRICE, M.; MAGRUDER, K.M.; FRUEH, B.C. Symptom overlap in posttraumatic stress disorder and major depression. **Psychiatry Res.**, v.196, n. 2-3, p. 267-270, 2012.

GREEN, J.D.; ANNUNZIATA, A.; KLEIMAN, S.E.; BOVIN, M.J.; HARWELL, A.M.; FOX, A.M.L. Examining the diagnostic utility of the DSM-5 PTSD symptoms among male and female returning veterans. **Depress Anxiety**, v. 34, n. 8, p.752-760, 2017.

GUIMARÃES, F.S.; CHIARETTI, T.M.; GRAEFF, F.G.; ZUARDI, A.W. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. **Psychopharmacology (Berl)**, v.100, p.558-559, 1990.

GUIMARÃES DOS SANTOS, R.; HALLAK, J.E.C.; ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S. **Cannabidiol for treatment of epilepsy: An overview of possible mechanisms of action and preclinical and human studies**. In: Handbook of Cannabis and Related Pathologies, V Preedy (Ed). Academic Press, p. 795-801, 2017.

GURVITS, T.V.; GILBERTSON, M.W.; LASKO, N.B. Neurologic soft signs in chronic posttraumatic stress disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 57, n. 2, p. 181-186, 2000.

HALLIGAN, S.L.; MICHAEL, T.; CLARK, D.M.; EHLERS, A. Posttraumatic stress disorder following assault: the role of cognitive processing, trauma memory, and appraisals. **J Consult Clin Psychol.**, v.71, n.3, p.419-431, 2003.

HELZER, J.E.; ROBINS, L.N.; MCEVOY, L. Post-traumatic stress disorder in the general population. Findings of the epidemiologic catchment area survey. **N Engl J Med.**, v.317, n.26, p.1630-1634, 1987.

HUI, G.K.; FIGUEROA, I.R.; POYTRESS, B.S.; ROOZENDAAL, B.; MCGAUGH, J.L.; WEINBERGER, N.M. Memory enhancement of classical fear conditioning by post-training injections of corticosterone in rats. **Neurobiol Learn Mem.**, v.81, n.1, p.67-74, 2004.

HUPBACH, A.; GOMEZ, R.; NADEL, L. Episodic memory reconsolidation: updating or source confusion? **Memory**. v.17, n. 5, p.502-510, 2009.

JANOFF-BULMAN, R. **The aftermath of victimisation: rebuilding shattered assumptions**. In C. R. Figley, Trauma and its wake: the study and treatment of posttraumatic stress disorder. New York: Brunner and Mazel. pp. 15–35, 1985.

JURUENA, M.F.; CLEARE, A.J.; PARIANTE, C.M. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 26, n. 3, p.189-201, 2004.

KAMPRATH, K.; MARSICANO, G.; TANG, J.; MONORY, K.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V.; LUTZ, B.; WOTJAK, C.T. Cannabinoid CB1 receptor mediates fear extinction via habituation-like processes. **J Neurosci.**, v.26, n. 25, p.6677–6686, 2006.

KEARNS MC.; RESSLER KJ.; ZATZICK D.; ROTHBAUM BO. Early interventions for PTSD: a review. **Depress Anxiety**, v.29, n.10, p. 833-842, 2012.

KESSLER, R.C.; SONNEGA, A.; BROMET, E.; HUGHES, M.; NELSON, C.B. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry.**, v.52, n.12, p.1048-1060, 1995.

KESSLER, R.C.; BERGLUND, P.; DELMER, O. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Arch Gen Psychiatry.**, v.62, n.6, p.593–602, 2005.

KRISTENSEN, C.H.; PARENTE, M.A.M.P.; KASZNIAK, A.W. Transtorno de estresse pós-traumático e funções cognitivas.. **Psico-USF**, v.11, n.1, p.17-23, 2006.

KROON, JA; CAROBREZ, A.P. Olfactory fear conditioning paradigm in rats: effects of midazolam, propranolol or scopolamine. **Neurobiol Learn Mem.** v.91, n.1, p.32-40, 2009.

LIEBSCHUTZ, J.; SAITZ, R.; BROWER, V.; KEANE, T.M.; LLOYD-TRAVAGLINI, C.; AVERBUCH, T.; SAMET, J.H. PTSD in urban primary care: high prevalence and low physician recognition. **J Gen Intern Med.**, v.22, n.6, p.719–726, 2007.

LINARES, I.M.; ZUARDI, A.W.; PEREIRA, L.C.; QUEIROZ, R.H.; MECHOULAM, R.; GUIMARÃES, F.S.; CRIPPA, J.A. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. **Braz J Psychiatry.**, v.41, n.1, p.9-14, 2019.

LINDAUER, R.T.L.; VAN MEIJEL, E.P.M.; JALINK, M.; OLFF, M.; CARLIER, I.V.E.; GERSON, B.P.R. Heart rate responsivity to script-driven imagery in posttraumatic stress disorder: specificity of response and effects of psychotherapy. **Psychosom Med.**, v. 68, p.33-40, 2006.

LUKASCHEK, K; KRUSE, J; EMENY, R.T.; LACRUZ, M.E.; VON EISENHART ROTHE, A.; LADWIG, K.H. Lifetime traumatic experiences and their impact on PTSD: a general population study. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.**, v. 48, n. 4, p.525-532, 2013.

MARSICANO, G.; WOTJAK, C.; AZAD, S.; BISOGNO, T.; RAMMES, G.; CASCIO, MG.; *et al.* The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. **Nature**, 418: 530–534. 2002

MARIN, M.F.; HUPBACH, A.; MAHEU, F.S.; NADER, K.; LUPIEN, S.J. Metyrapone administration reduces the strength of an emotional memory trace in a long-lasting manner. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.96, n.8:E1221-1227, 2011.

MATTOS P. A **Psiconeuroendocrinologia**. In: MELLO, M.F.; FIKS, J.P. Transtorno de Estresse Pós Traumático – Violência, Medo e Trauma no Brasil. São Paulo: Editora Atheneu, p: 77 – 90, 2011.

MCCANN, I.L.; PEARLMAN, L.A. **Psychological trauma and the adult survivor: theory, therapy, and transformation**. New York: Brunner and Mazel, 1990.

MCGAUGH, J.L.; CAHILL, L.; ROOZENDAAL, B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v.93, n.24, p.13508-13514, 1996.

MCGAUGH, J.L. Memory--a century of consolidation. **Science**, v.287, n.5451, p.248-251, 2000.

MCGHEE, L.L.; MAANI, C.V.; GARZA, T.H.; GAYLORD, K.M.; BLACK, I.H. The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members. **J Trauma**, v.64 (suppl 2), p.195-198, 2008.

MINAYO, M.C.S.; SOUZA, E.R. É possível prevenir a violência? Reflexões a partir da saúde pública. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.4, n.1, p 07-32, 1999.

MIOT, H.A. Sample size in clinical and experimental trials. **J Vasc Bras.**, v.10, n.4, p. 275-278, 2011.

MONFILS, M.H.; COWANSAGE, K.K.; KLANN, E.; LEDOUX, J.E. Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. **Science**, v.324, n. 5929, p.951-955, 2009. doi: 10.1126/science.1167975.

MOREIRA, F.A.; AGUIAR, D.C.; GUIMARAES, F.S. Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.30, n.8, p.1466-1471, 2006.

NORRIS, H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. **Neuropharmacology**, v.10, n.2, p.181 – 191, 1971.

NÖTHLING, J.; SIMMONS, C.; SULIMAN, S.; SEEDAT, S. Trauma type as a conditional risk factor for posttraumatic stress disorder in a referred clinic sample of adolescents. **Compr Psychiatry**, v.76, p.138-146, 2017.

MCNALLY, R. Can we fix PTSD in DSM-V? **Depress Anxiety**, v.26, n.7, p.597-600, 2009.

MIRANDA, C.T.; MARI, J.J.; RICCIARDI, A.; ARRUDA, M.E. **Patient Reactions to the CIDI in Brazil**. In: Stefanis CN editor. *Psychiatry: a world perspective*. Amsterdam: Elsevier, 1990.

NADER, K.; SCHAFE, GE.; LE DOUX, JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. **Nature**, v.406, n. 6797, p.722-726, 2000.

NEYLAN, T.C.; BRUNET, A.; POLE, N.; et al. PTSD symptoms predict waking salivary cortisol levels in police officers. **Psychoneuroendocrinology**, v.30, n.4, p.373-381, 2005.

OOSTERBAAN, V.; COVERS, M.L.V.; BICANIC, I.A.E.; HUNTJENS, R.J.C.; DE JONGH, A. Do early interventions prevent PTSD? A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of early interventions after sexual assault. **Eur J Psychotraumatol**, v.10, n.1, p.1682932, 2019.

OSÓRIO, F.L.; SILVA, T.D.A; SANTOS, R.G.; HORTES, M.; CHAGAS, N.; CHAGAS, N.M.; SANCHES RF, CRIPPA JAS. Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): transcultural adaptation of the Brazilian version. **Arch Clin Psychiatry**, v. 44, n.1, p.10-19, 2017.

OSÓRIO, F.L.; LOUREIRO, S.R.; HALLAK, J.E.C.; MACHADO-DE-SOUSA, J.P.; USHIROHIRA, J.M.; BAES, C.V.W et al. Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). **Psychiatry Clin Neurosci**, v.73, n.12, p.754-760, 2019.

PAMPLONA, F.A.; TAKAHASHI, R.N. WIN 55212-2 impairs contextual fear conditioning through the activation of CB1 cannabinoid receptors. **Neurosci Lett**, v.397, n.1-2, p. 88-92, 2006.

PARENTE, A.C.B.V.; GARCIA-LEAL, C.; DEL-BEM, C.M.; GUIMARÃES, F.S.; GRAEFF, F.G. Subjective and neurovegetative changes in health volunteers and panic patients performing simulated public speaking. **European Neuropsychopharmacology**, v.15, n.6, p.663-671, 2005.

PITMAN, R.; SANDERS, K.; ZUSMAN, R. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. **Biol Psychiatry**, v.51, n.2, p.189-192, 2002.

PUPO, M.C.; JORGE, M.R.; SCHOEDL, A.F.; BRESSAN, R.A.; ANDREOLI, S.B.; MELLO, M.F.; MARI, J.J. The accuracy of the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) to identify PTSD cases in victims of urban violence. **Psychiatry Research**, v.185, n.1-2, p.157-160, 2011.

QUARANTINI, L.C.; NETTO, L.R.; ANDRADE-NASCIMENTO, M.; ALMEIDA, A.G.; SAMPAIO, A.S.; MIRANDA SANGELA et al . Transtornos de humor e de ansiedade comórbidos em vítimas de violência com transtorno do estresse pós-traumático. **Rev. Bras. Psiquiatr.** ,v.31(Supl 2), p. S66-S76, 2009.

RAUCH, S.A.; KING, A.P.; ABELSON, J.; et al. Biological and symptom changes in posttraumatic stress disorder treatment: A randomized clinical trial. **Depress Anxiety**, v.32, n.3, p.204-212, 2015.

ROHLEDER N.; JOKSIMOVIC L.; WOLF JM.; KIRSCHBAUM C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. **Biol Psychiatry**, v.55, n.7, p.745-751, 2004.

2 ROJAS, S.M.; BUJARSKI, S.; BABSON, K.A.; DUTTON, C.E.; FELDNER, M.T. Understanding PTSD comorbidity and suicidal behavior: associations among histories of alcohol dependence, major depressive disorder, and suicidal ideation and attempts. **J Anxiety Disord.**, v.28, n.3, p.318-325, 2014.

ROSE, S.; BISSON, J.; CHURCHILL, R.; WESSELY, S. Psychological debriefing for preventing posttraumatic stress disorder (PTSD). **Cochrane Database Syst Rev.**, n.2, p.CD000560, 2002.

ROTHBAUM, B.O.; KEARNS, M.C.; PRICE, M.; MALCOUN, E.; DAVIS, M.; RESSLER, K.J. et al. Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: a randomized pilot civilian study with modified prolonged exposure. **Biol Psychiatry**, v.72, n.11, p.957-963, 2012.

RUSSO, E.B.; BURNETT, A.; HALL, B.; PARKER, K.K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. **Neurochem Res.**, v.30, n.8, p.1037-1043, 2005.

SBARDELLOTO, G.; SHAEFER, L.S.; JUSTO, A.R.; KRISTENSEN, C.H. Transtorno de Estresse Pós Traumático: evolução dos critérios diagnósticos e prevalência. **Psico-USF**, v.16, n.1, p. 67-73, 2011.

SCHELLING, G.; KILGER, E.; ROOZENDAAL, B.; QUERVAIN, D.J.; BRIEGEL, J.; DAGGE, A. Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: A randomized study. **Biol Psychiatry**, v.55, n.6, p.627– 633, 2004.

SCHESTATSKY, S.; SHANSIS F.; CEITLIN L.H.; ABREU, P.B.S.; HAUCK, S. A evolução histórica do conceito de estresse pós-traumático. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.25 (Supl 1), p. 8-11, 2003.

SCHILLER, D.; MONFILS, M.H.; RAIIO, C.M.; JOHNSON, D.C.; LEDOUX, J.E.; PHELPS, E.A. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. **Nature**, v.463, n.7277, p.49-53, 2010.

SCHILLER, D.; PHELPS, E.A. Does reconsolidation occur in humans? **Front Behav Neurosci.**, v.5, n.24, p.5-24, 2011.

SHALEV, A.Y.; FREEDMAN, S.; PERI, T.; BRANDES, D.; SAHAR, T.; ORR, SP and others. Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma. **Am J Psychiatry**, v.155, p.630–637, 1998.

SHANNON, S.; OPILA-LEHMAN, J. Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: A case report. **Perm J Fall**, v.20, n.4, p.108-111, 2016.

SILVEIRA FILHO, N.G.; TUFIK, S. Comparative effects between cannabidiol and diazepam on neophobia, food intake and conflict behavior. **Res Commun Psychol Psychiatry Behav.**, v.6, p. 25-26, 1981.

SOARES, B..G.O; LIMA, M.S. Estresse pós-traumático: uma abordagem baseada em evidências. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.25 (Supl I), p.62-66, 2003.

SOARES, V.D.E.P.; CAMPOS, A.C.; BORTOLI, V.C.; ZANGROSSI, H.J.R.; GUIMARÃES, F.S.; ZUARDI, A.W. Intra-dorsal periaqueductal gray administration of

cannabidiol blocks panic-like response by activating 5-HT1A receptors. **Behav Brain Res.**, v.213, n.2, p.225-229, 2010.

SONG, C.; STEVENSON, C.W.; GUIMARÃES, F.S.; LEE, J.L. Bidirectional effects of cannabidiol on contextual fear memory extinction. **Front. Pharmacol.**, v.7, p.493, 2016.

STEIN, M.B.; MCQUAID, J.R.; PEDRELLI, P.; LENOX, R.; MCCAHERN, M.E. Posttraumatic stress disorder in the primary care medical setting. **Gen Hosp Psychiatr.**, v. 22, n.4, p.261-269, 2000.

STEIN, A.T.; DE CARLI, E.; CASANOVA, F.; PAN, M.S.; PELLEGRIN, L.G. Transtorno de estresse pós-traumático em uma unidade de saúde de atenção primária. **Rev psiquiatr Rio Gd Sul.**, v. 26, n. 2, p. 158-166, 2004.

STEIN, M.B.; KERRIDGE, C.; DIMSDALE, J.E.; HOYT, D.B. Pharmacotherapy to prevent PTSD: results from a randomized controlled proof of concept trial in physically injured patients. **J Trauma Stress.**, v.20, n.6, p. 923–932, 2007.

STERN, C.A.; GAZARINI, L.; TAKAHASHI, R.N.; GUIMARÃES, F.S.; BERTOGLIO, L.J. On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: evidence from cannabidiol treatment. **Neuropsychopharmacology**, v.37, n.9, p.2132-2142, 2012.

STERN, C.A.; GAZARINI, L.; VANXOSSEN, A.C.; ZUARDI, A.W.; GUIMARÃES, F.S.; TAKAHASHI, R.N.; BERTOGLIO, L.J. **Involvement of the prelimbic cortex in the disruptive effect of cannabidiol on fear memory reconsolidation.** 27th ECNP Congress, 2014.

STERN, C.A.; GAZARINI, L.; VANVOSSSEN, A.C.; ZUARDI, A.W.; GALVE-ROPERH, I.; GUIMARAES, F.S.; TAKAHASHI, R.N.; BERTOGLIO, L.J. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol alone and combined with cannabidiol mitigate fear memory through reconsolidation disruption. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v.25, n.6, p.958-965, 2015.

STERN, C.A.J.; DA SILVA, T.R.; RAYMUNDI, A.M.; DE SOUZA, C.P.; HIROAKI-SATO, V.A.; KATO, L.; GUIMARÃES, F.S.; ANDREATINI, R.; TAKAHASHI, R.N.; BERTOGLIO, L.J. Cannabidiol disrupts the consolidation of specific and generalized fear memories via dorsal hippocampus CB1 and CB2 receptors. **Neuropharmacology**, v.125, p.220-230, 2017.

TAUBENFELD, S.M.; MILEKIC, M.H.; MONTI, B.; ALBERINI, C.M. The consolidation of new but not reactivated memory requires hippocampal C/EBPbeta. **Nat Neurosci.** v.4, n.8, p. 813-818, 2001.

TOLIN, D.F.; FOA, E.B. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. **Psychol Bull.** , v.132, n.6, p. 959-992, 2006.

UHERNIK, A.L.; MONTOYA, Z.T.; BALKISSOON, C.D.; SMITH, J.P. Learning and memory is modulated by cannabidiol when administered during trace fear-conditioning. **Neurobiol Learn Mem.**, v. 149, p.68-76, 2018.

VAIVA, G.; DUCROCQ, F.; JEZEQUEL, K. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. **Biol Psychiatry**, v.54, n.9, p.947–949, 2003.

VAN EMMERIK, A. A.; KAMPHUIS, J. H.; HULSBOSCH, A. M.; et al () Single session debriefing after psychological trauma: a meta-analysis. **Lancet**, v.360, p.766–771, 2002.

VAN MINNEN, A.; ZOELLNER, L.A.; HARNED, M.S.; MILLS, K. Changes in comorbid conditions after prolonged exposure for PTSD: a literature review. **Curr Psychiatry Rep.**, v.17, n.3, p.549, 2015.

VIOLA, T.W.; SCHIAVON, B.K.; RENNER, A.M.; GRASSI-OLIVEIRA, R. Trauma complexo e suas implicações diagnósticas. **Rev psiquiatr Rio Gd Sul**, v.33, n.1, p.55–62, 2011

WEATHERS, F.W.; LITZ, B.T.; HERMAN, D.S.; HUSKA, J.A.; KEANE, T.M. **The PTSD checklist (PCL): reliability, validity, and diagnostic utility**. In: Paper Presented at the Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies. San Antonio, TX; 1993

WEATHERS, F.W.; LITZ, B.T.; KEANE, T.M.; PALMIERI, P.A.; MARX, B.P.; SCHNURR, P.P. **The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5)** [Internet]. 2013 [2018 Apr 2]. Available from: <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>.

WEISS, D.S.; MARMAR, C.R.; SCHLENGER, W.E.; FAIRBANK, J.A.; JORDAN, B.K.; HOUGH, R.L.; et al. The prevalence of lifetime and partial post-traumatic stress disorder in Vietnam theater veterans. **J Trauma Stress.**, v.5, n.3, p.365–376, 1992.

WESSA, M.; ROHLEDER, N.; KIRSCHBAUM, C.; FLOR, H. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v.31, n.2, p.209–215, 2006.

WHITE, J.; PEARCE, J.; MORRISON, S.; DUNSTAN, F.; BISSON, JI.; FONE, DL. Risk of post-traumatic stress disorder following traumatic events in a community sample. **Epidemiol Psychiatr Sci.**, v.24, n.3, p.249–257, 2015.

ZOHAR, J.; JUVEN-WETZLER, A.; SONNINO, R.; CWIKEH-HAMZANY, S.; BALABAN, E.; COHEN, H. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder. **Dialogues Clin Neurosci.**, v.13, n.3, p.301–309, 2011.

ZUARDI, A.W.; KARNIOL, I.G. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. **J Bras Psiquiatr.**, v.30, n.5, p.403–406, 1981.

ZUARDI, A.W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E.; KARNIOL, I.G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology (Berl)**. v.76, n.3, p.245–250, 1982.

ZUARDI, A.W.; KARNIOL, I.G. Changes in the conditioned emotional response of rats induced by Δ^9 -THC, CBD and mixture of the two cannabinoids. **Arq Biol Tecnol**, v.26, p.391-397, 1983.

ZUARDI, A.W.; COSME, R.A.; GRAEFF, F.G.; Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. **J Psychopharmacol.**, v.7 (1Suppl), p.82–88, 1993.

ZUARDI, A.W. (a). **Aspectos históricos da Cannabis na Medicina e em Saúde Mental**. In: ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; GUIMARÃES, F.S. et al. Cannabis e Saúde Mental – Uma revisão da droga de abuso e medicamento. São Paulo: FUNPEC, p 3-16. 2008a.

ZUARDI, A.W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Braz J Psychiatry.**, v.30, n.3, p.271-280, 2008b.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; HALLAK, J.E.; BHATTACHARYYA, S.; ATAKAN, Z.; MARTIN-SANTOS, R.; MCGUIRE, PK.; GUIMARÃES, F.S. A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. **Curr Pharm Des.**, v.18, n.32, p.5131-5140, 2012.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; HALLAK, J.E.C.; CAMPOS, A.C.; GUIMARÃES, F.S. **The anxiolytic effects of cannabidiol**. In: Handbook of Cannabis and Related Pathologies, V Preedy (Ed). Academic Press, e131-e139, 2017^a.

ZUARDI, A.W.; RODRIGUES, N.P.; SILVA, A.L.; BERNARDO, S.A.; HALLAK, J.E.C.; GUIMARÃES, F.S.; CRIPPA, J.A.S. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. **Front Pharmacol.**, v.11, n.8, p.259, 2017b.

YEHUDA, R.; GOLIER, J.A.; KAUFMAN, S. Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD. **Am J Psychiatry**, v.162, n.5, p.998-1000, 2005

APÊNDICE

Apêndice A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela rememoração do evento traumático, em pacientes com o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Pesquisador: Livia Maria Bolsoni

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 74177817.9.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.427.944

Apresentação do Projeto:

Resumo:

O canabidiol (CBD), composto da planta cannabis sativa, tem sido investigado em estudos com animais e humanos. Esses estudos corroboram a hipótese do efeito ansiolítico deste composto, bem como de sua interferência na reconsolidação e extinção de memórias aversivas. É avaliar se a administração de 300 mg de CBD, antes da rememoração do evento traumático, atenua os sintomas ansiosos produzidos por essa rememoração em pessoas diagnosticadas com TEPT. Serão selecionados 40 sujeitos, do sexo feminino e masculino, com idades entre 18 e 60 anos, que possuem o diagnóstico de TEPT, de acordo com a SCID-V e que concordarem em participar do estudo. Todos os participantes serão submetidos aos critérios de inclusão e exclusão e, casos se enquadrem no estudo, será agendando um dia para início dos testes. Nesse dia (Dia 1), será calculado o IMC e aplicada a PCL-5 e após, serão randomicamente divididos em dois grupos para adicionalmente receberem, num procedimento duplo-cego, CBD (300mg) ou placebo. Ainda nesse dia, serão realizados testes para aferir correlatos fisiológicos (PA, FC e CS) e psicológicos (IDATE-E e VAMS). Após, será feito o teste de rememoração do evento aversivo, o que inclui a gravação do relato do evento traumático, seguido da solicitação de imaginarem o trauma por trinta segundos da forma mais vívida possível. Após o teste, serão aferidos novamente os correlatos fisiológicos e psicológicos. Sete dias após (Dia 2), os participantes, em ambiente laboratorial, deverão receber o

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.427.944

CBD ou placebo. Após 2, 5h serão aferidos os correlatos fisiológicos e psicológicos e os participantes serão reexpostas ao teste de rememoração. Novas aferições serão realizadas. Passados sete dias (Dia 3), os participantes serão submetidos ao mesmo procedimento do Dia 2, porém sem a intervenção farmacológica. Os resultados deste projeto poderão contribuir para um maior conhecimento dos potenciais efeitos terapêuticos do CBD e fornecer dados para novas aplicações clínicas do fármaco.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é avaliar se a administração de 300 mg de CBD, antes da rememoração do evento traumático, atenua os sintomas ansiosos produzidos por essa rememoração em pessoas diagnosticadas com TEPT.

Objetivo Secundário:

a) Avaliar se a administração de 300 mg de CBD, antes rememoração do evento traumático, interfere na ansiedade subjetiva e nos correlatos fisiológicos da ansiedade (pressão arterial, frequência cardíaca e níveis de cortisol salivar) em pacientes com TEPT. b) Avaliar se a administração de 300 mg de CBD, antes de uma rememoração do evento traumático, altera a reconsolidação do evento, interferindo na ansiedade subjetiva e nos correlatos fisiológicos da ansiedade, após ser submetido à uma nova rememoração do evento, uma semana após à rememoração sob o efeito do CBD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O canabidiol é um dos cerca de 400 componentes da cannabis sativa, mas não é o componente responsável pelos efeitos psicológicos comumente observados com a cannabis em humanos. O Canabidiol já foi estudado em outras pessoas e não apresentou efeitos indesejáveis a não ser sonolência em doses muito altas. Um possível desconforto de sua participação nessa pesquisa está relacionado ao fato de ter que lembrar novamente do evento traumático. Além disso, você deverá dispor de um tempo para participar de três entrevistas. A qualquer momento você poderá retirar-se da pesquisa, sem prejuízo de seu tratamento no Hospital das Clínicas.

Benefícios:

Participando dessa pesquisa, independente do grupo em que estiver alocado (CBD ou placebo) você será submetido a uma série de escalas de avaliação, que habitualmente não são utilizadas no acompanhamento rotineiro o que permitirá a detecção de alterações em seu estado emocional. Além disso, o fato de rememorar por três vezes o evento traumático, numa condição assistida,

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.427.944

pode contribuir para a atenuação de seus efeitos emocionalmente negativos (habituação) Caso receba o Canabidiol e ele se mostre efetivo, irá beneficiar-se de seus efeitos terapêuticos. Além desses benefícios pessoais, a paciente estará contribuindo para avaliar os efeitos do Canabidiol e se ele será efetivo como medicamento capaz de amenizar sintomas de ansiedade bem como de estresse pós-traumático pessoas que sofreram algum trauma.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

O recrutamento dos participantes dar-se-á por meio da busca de pacientes com diagnóstico de TEPT no Ambulatório de Psiquiatria do HCRP e na unidade de atendimento à vítimas de violência, SEAVIDAS. No ambulatório de Psiquiatria serão obtidos todos os dados dos pacientes com diagnóstico de TEPT. No dia de seu retorno ao ambulatório, ou por ligação telefônica, eles serão convidados a participarem do estudo. Por ocasião do convite, os sujeitos serão esclarecidos com relação à metodologia do estudo e os que concordarem deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - ver item 3.2 – Seleção dos sujeitos). Em seguida, será agendado um dia e horário para a triagem com o objetivo da confirmação do diagnóstico de TEPT bem como outros transtornos comórbidos. Para isso, os participantes deverão responder a um Questionário com dados sócio-demográficos e clínicos do TEPT. Em seguida serão submetidos à entrevista SCID-V. Após a confirmação do diagnóstico, os sujeitos que satisfizerem os critérios de inclusão e exclusão terão seu peso e altura aferidos, para avaliação de IMC e submetidos à aplicação da escala PCL-5, com o objetivo de realizar a randomização e pareamento dos grupos. Ainda neste dia, denominado Dia 1 serão aferidos dos participantes os correlatos fisiológicos (frequência cardíaca – FC; pressão arterial- PA e cortisol salivar - CS) e psicológicos (IDATE- E e escala VAMS) e iniciada a prova comportamental. A prova comportamental é uma adaptação de Pitman (Pitman et al., 2002), com a diferença de que as gravações não serão editadas e o procedimento neutro não será aplicado (Lindauer et al., 2006). A prova comportamental consiste no relato de informações sobre o trauma, que serão gravados na forma de áudio digital. Será solicitado ao participante, que descreva o evento traumático gerador de seu TEPT de forma sumária, durante aproximadamente um minuto, porém destacando detalhadamente os pontos que julga mais importantes. Encerrada a gravação os participantes serão orientados a fecharem os olhos e imaginarem o trauma, que acabou de descrever, por trinta segundos e da forma mais vívida possível. Os participantes estarão munidos de um cronômetro a fim de limitarem-se no tempo estipulado. Em seguida serão aferidos novamente os correlatos fisiológicos (FC, PA e CS) e psicológicos (IDATE – E, VAMS), com a intenção de traçar a linha de base

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.427.944

de cada participante. Passados sete dias, os participantes retornarão ao laboratório, Dia 2, para a rememoração do relato do trauma e intervenção farmacológica. Ao chegarem ao laboratório, os participantes passarão por um período de habituação ao local, por volta de 15min. Após esse período, será fornecido o CBD (300 mg) ou placebo. Após 2h30min (intervalo para a droga atingir o pico plasmático), serão medidos os correlatos fisiológicos (FC, PA e CS) e psicológicos (IDATE-E e VAMS). Em seguida, os participantes ouvirão o relato do trauma, feito no Dia 1, e deverão imaginá-lo por 30 segundos, da forma mais vivida possível. Serão feridos, novamente, os correlatos fisiológicos e psicológicos. Passados 7 dias, os participantes deverão retornar ao laboratório, Dia 3, com o objetivo de avaliar se a rememoração do evento traumático sob o efeito do CBD alterou a reconsolidação do evento, interferindo na ansiedade após ser submetido à uma nova rememoração do evento, uma semana depois. O procedimento será semelhante ao dia 2, porém excluída a intervenção farmacológica. Após o período de habituação, serão aferidos os correlatos fisiológicos e psicológicos e ouvido o relato do trauma, feito no Dia 1. Após a imaginação do evento traumático, por 30 segundos, serão aferidos novamente os correlatos fisiológicos e psicológicos da ansiedade.

Critério de Inclusão:

- a) Ter entre 18 e 60 anos
- b) Possuir o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós Traumático, de acordo com o DSM-V.

Critério de Exclusão:

- a) Presença de síndromes cerebrais orgânicas;
- b) Abuso e/ou dependência de drogas psicoativas;
- c) Presença de outros transtornos psiquiátricos, exceto transtornos depressivos e de ansiedade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram corrigidos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão Final 01/12/17 e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 3 (03/12/2017) podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.427.944

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_962752.pdf	05/12/2017 09:41:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCBD_Reconsolidacao_TEPT_ver_sao3.docx	05/12/2017 08:28:30	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Outros	CEP_Respostas_pendencias_4_12_17.doc	04/12/2017 21:22:53	Livia Maria Bolsoni	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao3.doc	04/12/2017 21:13:48	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Outros	Traducao_CartaCBD.docx	04/12/2017 20:59:34	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Outros	Letter_of_support_Trials.pdf	04/12/2017 20:57:48	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Orçamento	Orcamento_versao2.doc	04/12/2017 20:56:26	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Respostas_pendencias.doc	01/11/2017 10:01:46	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCBD_Reconsolidacao_TEPT_ver_sao2.docx	01/11/2017 10:01:36	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Outros	SEAVIDAS.pdf	01/11/2017 08:37:02	Livia Maria Bolsoni	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2.doc	01/11/2017 08:34:54	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Folha de Rosto	doc10367720170822143810.pdf	22/08/2017 16:39:37	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Outros	folha_livia.pdf	21/08/2017 16:37:51	Livia Maria Bolsoni	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	17/07/2017 13:21:32	Livia Maria Bolsoni	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.427.944

Cronograma	CRONOGRAMA_EXECUCAO.pdf	17/07/2017 13:21:07	Livia Maria Bolsoni	Aceito
------------	-------------------------	------------------------	---------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 11 de Dezembro de 2017

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

ANEXOS

Anexo A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA:

“Efeitos do Canabidiol na ansiedade induzida pela rememoração do evento traumático, em pacientes com o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático.”

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

Dr. Antonio Waldo Zuardi:- Professor Titular de Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Dr. José Alexandre de Souza Crippa – Professor Associado da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Dr^a Silvana Maria Quintana – Professora Associada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Lívia Maria Bolsoni - Psicóloga aluna de Pós Graduação em Saúde Mental - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Tiago Apolinário – Psiquiatra do Hospital Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto atuando no SEAVIDAS.

TELEFONES DE CONTATO

Lívia Maria Bolsoni – (16) 99165 0619

Tiago Apolinário – (16) 98811 5680

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa porque é um paciente diagnosticado com TEPT (Transtorno de Estresse Pós-Traumático). Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve participar da pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e em caso de dúvida converse com o pesquisador responsável pelo projeto.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, assinando a última página do documento no local indicado e rubricando todas as outras páginas, caso queira participar.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO DA PESQUISA

Vários estudos mostram que uma substância extraída da planta *Cannabis sativa*, chamada Canabidiol, poderia ter efeitos de diminuir a ansiedade, a depressão e a recordação de situações traumáticas.

Assim, é possível que o uso do Canabidiol, durante a rememoração de um evento traumático, possa diminuir a ansiedade, que a lembrança desse evento pode ocasionar e atenuar o sofrimento que essa recordação provoca.

O objetivo desse estudo é avaliar se o tratamento com o Canabidiol, antes da rememoração do evento traumático, atenua os sintomas ansiosos produzidos por essa rememoração em pessoas diagnosticadas com TEPT.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS

Se você aceitar participar do estudo será agendado um horário para você

comparecer ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HC), onde será entrevistado e preencherá algumas escalas para avaliar seu estado emocional e se poderá participar do estudo. Caso preencha as condições para participar do estudo, deverá fazer uma gravação descrevendo como foi o trauma a que você foi submetido e imaginar essa situação por trinta segundos da forma mais vívida possível. Antes e depois dessa gravação responderá escalas para avaliação da ansiedade e será medida sua frequência cardíaca e pressão arterial. Deverá comparecer a esse mesmo local mais duas vezes com intervalo de uma semana entre elas. Na segunda vez que comparecer ao HC tomará o Canabidiol, 300mg, ou placebo, que é o óleo de milho, sem efeito sobre o que está sendo estudado. Eles estarão em cápsulas (comprimidos) que você deverá ingerir com um pouco de água. Tanto o Canabidiol quanto o placebo serão fornecidos sem custo algum. Receber um ou outro tratamento vai depender de um sorteio e nem você nem o profissional que vai acompanhá-lo irá saber qual o tratamento que estará recebendo. Todavia, um dos pesquisadores terá conhecimento do que você estará tomando e poderá informar você e o profissional que a acompanha em caso disso ser necessário. Duas horas e meia após tomar o CBD ou Placebo irá ouvir a gravação sobre o evento traumático, que fez no primeiro dia e imaginá-lo. Antes e depois desse procedimento responderá as mesmas escalas para avaliação da ansiedade. Na terceira vez que comparecer ao HC repetirá os mesmos procedimentos da segunda vez, porém sem tomar qualquer medicamento.

A qualquer momento você será esclarecido (a) de quaisquer dúvidas que você possa ter a respeito da pesquisa. Após cumprido todo o protocolo experimental, as gravações dos relatos da experiência traumática serão apagadas do material eletrônico.

DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS

O canabidiol é um dos cerca de 400 componentes da cannabis sativa, mas não é o componente responsável pelos efeitos psicológicos comumente observados com a cannabis em humanos. O Canabidiol já foi estudado em outras pessoas e não apresentou efeitos indesejáveis a não ser sonolência em doses muito altas.

Um possível desconforto de sua participação nessa pesquisa está relacionado ao fato de ter que lembrar novamente do evento traumático. Os testes podem ser cansativos, apesar de sua duração ser curta (15 minutos) e algumas pessoas podem sentir algum tipo de desconforto, neste caso você terá total liberdade para nos avisar e interromper o teste. Providências serão tomadas caso a pesquisa lhe cause algum prejuízo, como encaminhamento para atendimento de psicologia e/ou psiquiatria. Você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso lhe traga qualquer prejuízo no seu tratamento no Hospital das Clínicas.

Além disso, você deverá dispor de um tempo para participar de três entrevistas.

BENEFÍCIOS QUE SE PODE OBTER

Participando dessa pesquisa, independente do grupo em que estiver alocado (CBD ou placebo) você será submetido a uma série de escalas de avaliação, que habitualmente não são utilizadas no acompanhamento rotineiro o que permitirá a detecção de alterações em seu estado emocional. Além disso, o fato de rememorar por três vezes o evento traumático, numa condição assistida, pode contribuir para a atenuação de seus efeitos emocionalmente negativos (habituação), pois a cada rememoração do evento traumático, independentemente do tempo do evento, a memória é passível de sofrer mudanças. Caso receba o Canabidiol e ele se mostre efetivo, irá beneficiar-se de seus efeitos terapêuticos. Caso receba o placebo, e o CBD mostrar-se efetivo em diminuir ansiedade após a

rememoração do evento traumático, será oferecido a você a oportunidade de receber a mesma intervenção, porém agora com o uso do CBD. Além desses benefícios pessoais, a paciente estará contribuindo para avaliar os efeitos do Canabidiol e se ele será efetivo como medicamento capaz de amenizar sintomas de ansiedade bem como de estresse pós-traumático pessoas que sofreram algum trauma.

CUSTOS

Este projeto não envolve custo para você. Em cada visita você receberá R\$80,00, como ajuda de custos para despesas com transporte e alimentação.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar deste projeto de pesquisa, as informações sobre seus dados pessoais serão mantidos de maneira confidencial e sigilosa. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados. Mesmo que estes dados sejam usados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer prejuízos no seu acompanhamento no Hospital das Clínicas. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação no projeto, o pesquisador principal deverá ser comunicado e seus dados serão excluídos do projeto.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Você terá direito:

- A receber a resposta de qualquer pergunta sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outras dúvidas relacionadas a essa pesquisa.
- Não será identificado e suas informações relacionadas com a sua privacidade mantidas sob caráter confidencial.
- Disponibilidade de tratamento médico e a indenização, por parte da Instituição à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa.
- Se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
- A receber informações sobre os resultados da pesquisa assim que eles estiverem disponíveis.
- A receber uma via deste documento assinada e rubricada pelo pesquisador responsável.

Qualquer dúvida ligue para (16) 99165 0619 ou (16) 98811 5680. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCFMRP-USP, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolve os seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem estar de todas as pessoas que se voluntariam para participar. Se ainda tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do HCFMRP-USP situado no endereço, Campus Universitário, S/N, Monte Alegre, prédio central, Subsolo em Ribeirão Preto/SP, de segunda a sexta de 08h00min as 17h00min,

no telefone (16) 3602-2228 ou também pelo e-mail: cep@hcrp.usp.br.

CONSENTIMENTO

Li e concordo em participar da pesquisa:

Eu _____, abaixo assinado, declaro ter recebido as informações acima, estou ciente dos meus direitos acima relacionados e concordo participar da pesquisa.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Assinatura do Participante ou do seu Responsável Legal

Eu, _____, declaro ter fornecido as informações acima e ter conhecimento das minhas responsabilidades.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Assinatura do Pesquisador Responsável

Anexo B

PCL-5

Abaixo há uma lista de problemas que as pessoas às vezes apresentam em resposta a uma experiência muito estressante. Por favor, leia cuidadosamente cada problema e então coloque um **X** no quadrado correspondente a um dos números para indicar o quanto você tem sido incomodado por este problema no último mês.

No último mês, quanto você foi incomodado por:	De modo nenhum	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
	0	1	2	3	4
1. Lembranças indesejáveis, perturbadoras e repetitivas da experiência estressante?					
2. Sonhos perturbadores e repetitivos com a experiência estressante?					
3. De repente, sentindo ou agindo como se a experiência estressante estivesse, de fato, acontecendo de novo (como se você estivesse revivendo-a, de verdade, lá no passado)?					
4. Sentir-se muito chateado quando algo lembra você da experiência estressante?					
5. Ter reações físicas intensas quando algo lembra você da experiência estressante (por exemplo, coração apertado, dificuldades para respirar, suor excessivo)?					
6. Evitar lembranças, pensamentos, ou sentimentos relacionados à experiência estressante?					
7. Evitar lembranças externas da experiência estressante (por exemplo, pessoas, lugares, conversas, atividades, objetos ou situações)?					
8. Não conseguir se lembrar de partes importantes da experiência estressante?					
9. Ter crenças negativas intensas sobre você, outras pessoas ou o mundo (por exemplo, ter pensamentos tais como: "Eu sou ruim", "existe algo seriamente errado comigo", "ninguém é confiável", "o mundo todo é perigoso")?					
10. Culpar a si mesmo ou aos outros pela experiência estressante ou pelo que aconteceu depois dela?					
11. Ter sentimentos negativos intensos como medo, pavor, raiva, culpa ou vergonha?					
12. Perder o interesse em atividades que você costumava apreciar?					
13. Sentir-se distante ou isolado das outras pessoas?					
14. Dificuldades para vivenciar sentimentos positivos (por exemplo, ser incapaz de sentir felicidade ou sentimentos amorosos por pessoas próximas a você)?					
15. Comportamento irritado, explosões de raiva ou agir agressivamente?					
16. Correr muitos riscos ou fazer coisas que podem					

lhe causar algum mal?					
17. Ficar “super” alerta, vigilante ou de sobreaviso?					
18. Sentir-se apreensivo ou assustado facilmente?					
19. Ter dificuldades para se concentrar?					
20. Problemas para adormecer ou continuar dormindo?					

Copyright: Weathers et al. (2013). **PCL-5**: Versão autorizada, traduzida e adaptada para o português do Brasil por Osório et al. (2016)