SISTEMA ENDOCANABINOIDE E MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE: IMPLICAÇÕES FISIOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS

Júlia Campero Nimrichter[1], Telma Florio[2], Adriana Marcassa Tucci[2], Maria Aparecida da Silva[1].

[1]Universidade Federal do Espírito Santo, Alto Universitário, S/N, Guararema - 29500-000 - Alegre-ES, Brasil, julianimrichter.vet@gmail.com, mvmariaaparecida@gmail.com
[2]Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Biociências, R. Silva Jardim, 136 - Vila Matias, 11015-020 - Santos - SP, Brasil, telma.florio@unifesp.br, atucci@unifesp.br

Resumo
O sistema endocanabinoide (SEC) é um importante sistema de sinalização envolvido na manutenção da homeostase e na modulação de processos fisiológicos. Constituído por receptores canabinoides, endocanabinoides e enzimas de síntese e degradação, participa da regulação neural, imunológica, inflamatória e da nocicepção. O crescente interesse terapêutico pela *Cannabis* spp. tem ampliado os estudos sobre seus mecanismos de ação e aplicações clínicas. Este estudo teve como objetivo discutir o papel do SEC na homeostase e suas implicações terapêuticas, por meio de revisão sistemática de literatura fundamentada em artigos científicos indexados (1997 a 2024). Os estudos demonstraram que o SEC exerce papel fundamental na modulação da atividade neural e das respostas imunes e inflamatórias. Além disso, derivados de *Cannabis* spp. apresentam potencial terapêutico promissor, especialmente em distúrbios neurológicos, dores crônicas e doenças inflamatórias. Conclui-se que o SEC constitui importante mecanismo regulador da homeostase e representa um alvo promissor para novas abordagens terapêuticas na medicina veterinária.

Palavras-chave: Fisiologia. Canabinoides. Neuromodulação. *Cann*abis spp.

Área do Conhecimento: Ciências da saúde – Medicina Veterinária.

Introdução

A planta do gênero *Cannabis* pertence à família Cannabaceae, de origem asiática, caracterizando-se por apresentar porte reduzido e intensa ramificação. Embora o uso medicinal da *Cannabis* seja descrito desde a antiguidade, apenas nas últimas décadas houve ampliação das investigações científicas voltadas aos seus mecanismos de ação e potenciais aplicações terapêuticas (Pertwee *et al*., 2010). Os primeiros compostos derivados da planta foram isolados muitos anos antes da identificação de seus alvos fisiológicos. Posteriormente, esse avanço científico possibilitou a descoberta do sistema endocanabinoide (SEC), descrito a partir da década de 1990, considerado atualmente um importante sistema modulador de diversas funções orgânicas (Howlett *et al.,* 2002).

O SEC é composto por receptores canabinoides específicos, principalmente CB1 e CB2, além de moléculas sinalizadoras endógenas e enzimas responsáveis por sua síntese e degradação. Esse sistema participa ativamente de processos relacionados ao crescimento celular, diferenciação tecidual e regulação das respostas imunes e inflamatórias (Schatz *et al.,* 1997). Sua distribuição ocorre em diversos tecidos do organismo, estando presente tanto em vertebrados quanto em determinadas espécies de invertebrados. Além disso, o SEC exerce importante papel na manutenção da homeostase, atuando na modulação da dor, da resposta inflamatória, do humor, da memória, da ingestão alimentar e de diferentes funções fisiológicas. Sua ação está diretamente relacionada à modulação das respostas sinápticas por meio de mecanismos neuromodulatórios (Kano *et al.,* 2009).

As investigações acerca do SEC tiveram início com a identificação do delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), principal composto psicoativo da *Cannabis* spp., seguida pela descoberta dos receptores CB1 e CB2 (Howlett *et al.,* 2002). Esses receptores pertencem à família dos receptores de membrana acoplados à proteína G (Pertwee *et al.,* 2010). O receptor CB1 encontra-se predominantemente distribuído no sistema nervoso central (SNC), enquanto o receptor CB2 está majoritariamente presente no sistema nervoso periférico (SNP), no trato gastrointestinal e em células relacionadas à imunidade inata e adaptativa (Schatz *et al.,* 1997).

Após a caracterização dos receptores canabinoides, foram identificadas duas moléculas endógenas capazes de se ligar a esses receptores: a araquidonoiletanolamida (AEA), também denominada anandamida, isolada em 1992, e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), isolado em 1995. A AEA, derivada do ácido araquidônico, atua como agonista parcial dos receptores CB1 e CB2, ao passo que o 2-AG apresenta maior afinidade por esses receptores, sendo considerado agonista completo de ambos. Além disso, sua concentração cerebral é aproximadamente 200 vezes superior à da AEA, sugerindo sua relevância como principal endocanabinoide do organismo (Howlett *et al.,* 2002; Pertwee *et al.,* 2010). Nos últimos anos, o interesse pela utilização da *Cannabis* spp. como alternativa terapêutica na medicina veterinária tem aumentado consideravelmente, impulsionando o desenvolvimento de diversos estudos científicos. Compostos derivados da planta, como o THC, o canabidiol (CBD) e seus análogos, vêm sendo investigados para o tratamento de diferentes enfermidades (Garcia *et al.,* 2022). Entre os efeitos terapêuticos descritos na literatura destacam-se as propriedades anticonvulsivantes, anti-inflamatórias, analgésicas, antioxidantes, ansiolíticas, antidepressivas e antineoplásicas (Garcia *et al.,* 2022; Bala; Porel; Aran, 2024). Diante disso, o presente estudo teve como objetivo discutir o papel do sistema endocanabinoide na manutenção da homeostase fisiológica, bem como suas principais implicações terapêuticas.

Metodologia

Realizou-se análise de dados secundários através de revisão sistemática de literatura realizada por meio das plataformas de base de dados científicos: Scielo, Pubmed – MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Periódicos Capes e Google Scholar, utilizando os descritores *endocannabinoid system* (sistema endocanabinoide), *homeostasis* (homeostase), *cannabinoids* (canabinoides) e *physiology* (fisiologia), combinados pelo operador booleano AND. Foram selecionados artigos publicados entre 1997 e 2024, em português e inglês, relacionados à fisiologia do sistema endocanabinoide e suas aplicações terapêuticas. Excluíram-se resumos de congresso, trabalhos de conclusão de curso (literatura cinzenta) e dissertações acadêmicas, de modo a garantir que o escopo da discussão fundamentasse exclusivamente em artigos científicos indexados, revisados por pares e publicados em periódicos de impacto científico comprovado.

Resultados

A busca bibliográfica rigorosa nas bases de dados selecionadas resultou na identificação e seleção de exatamente 10 artigos científicos que preencheram todos os critérios de elegibilidade temporal e metodológica estabelecidos. Estes trabalhos foram sistematicamente organizados de forma cronológica na Tabela 1, listando-se seus títulos originais, anos de publicação, periódicos científicos indexados e autoria correspondente. A análise minuciosa destas fontes deu suporte direto à elaboração da síntese fisiológica e clínica apresentada na discussão subsequente.

Tabela 1 – Organização cronológica dos 10 artigos científicos indexados avaliados e selecionados para realização da revisão sistemática sobre o sistema endocanabinoide e a homeostase.

Título do Artigo	Ano	Periódico Indexado	Autoria
Cannabinoid receptors CB1 and CB2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system	1997	Toxicology and Applied Pharmacology	Schatz *et al.*
International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors	2002	Pharmacological Reviews	Howlett *et al.*
Cannabinoids ablate release of TNFα in rat microglial cells stimulated with lypopolysaccharide	2003	Glia	Facchinetti *et al.*

Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission	2009	Physiological Reviews	Kano *et al.*
International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2	2010	Pharmacological Reviews	Pertwee *et al.*
Endocannabinoid signaling and synaptic function	2012	Neuron	Castillo *et al.*
Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation	2016	Science	Ji; Chamessian; Zhang
A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain	2020	Pain	Verrico *et al.*
Uso da cannabis em cães com doenças crônicas: quais as evidências?	2022	RECIMA21	Garcia *et al.*
Emerging roles of cannabinoid receptor CB2 receptor in the central nervous system: therapeutic target for CNS disorders	2024	Psychopharmacology	Bala; Porel; Aran

Fonte: as autoras.

Discussão

O entendimento do SEC como um importante modulador da transmissão sináptica no SNC tem se fortalecido ao longo das últimas décadas. Estudos experimentais demonstram que esse sistema atua como um sinalizador retrógrado, capaz de reduzir a liberação de neurotransmissores de forma transitória ou prolongada, tanto em sinapses excitatórias quanto inibitórias. A ativação dos receptores canabinoides também promove a inibição da liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas e prostaglandinas, envolvidos nos processos inflamatórios e nociceptivos (Castillo *et al.,* 2012).

A sinalização promovida pelos endocanabinoides ocorre de maneira retrógrada, iniciando-se no neurônio pós-sináptico e atuando sobre receptores localizados na membrana pré-sináptica. Nesse contexto, o aumento da concentração intracelular de cálcio (Ca^{2+}) é considerado o principal estímulo para desencadear a biossíntese de endocanabinoides (Kano *et al.,* 2009). Após serem sintetizados nos neurônios pós-sinápticos, esses mediadores são liberados e difundem-se até os receptores CB1 e CB2 presentes na membrana pré-sináptica, sendo posteriormente degradados por vias enzimáticas e não enzimáticas. Em sua maioria, os receptores canabinoides encontram-se acoplados à proteína G do tipo Gi, cuja ativação exerce efeito inibitório principalmente por meio da supressão da enzima adenilato ciclase (AC). Como consequência, ocorre redução da liberação de neurotransmissores, como o glutamato, na fenda sináptica (Kano *et al.,* 2009).

A AEA é produzida predominantemente pela via enzimática transacilação-fosfodiesterase, responsável pela conversão de fosfolipídios de membrana em N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE), seguida da clivagem dessa molécula pela enzima NAPE-PLD. Sua inativação ocorre por difusão passiva ou pela hidrólise catalisada pela enzima FAAH, que a converte em ácido araquidônico e etanolamina. Por sua vez, o 2-AG é sintetizado pela hidrólise de precursores oriundos do metabolismo dos fosfolipídios, envolvendo as diacilglicerol lipases sn-1-seletivas DAGL-α e DAGL-β. A FAAH também participa da degradação do 2-AG, originando glicerol e ácido araquidônico. Além disso, processos de esterificação, acilação e oxidação mediados pela ciclo-oxigenase-2 podem gerar prostaglandina-etanolamidas, constituindo rotas adicionais do metabolismo desses endocanabinoides, todos perfeitamente elucidados sob bases de controle fisiológico por Kano *et al.* (2009).

Os receptores CB1 e CB2 exercem papel relevante na regulação de diferentes vias de sinalização intracelular, também modulam a liberação de mensageiros químicos, embora desempenhem funções distintas. O CB1 atua predominantemente na regulação da neurotransmissão no sistema nervoso

central, enquanto o CB2 influencia a liberação de citocinas inflamatórias, modulando a resposta imunológica (Howlett *et al*., 2002). A ativação do receptor CB1 promove a inibição da AC, reduz a atividade de quinases e favorece o efluxo de K^+. Além disso, inibe canais de Ca^{2+} e K^+ dependentes de voltagem, resultando em hiperpolarização neuronal e diminuição da liberação de neurotransmissores. Nos neurônios pós-sinápticos, esse receptor também participa da regulação da excitabilidade neuronal e da plasticidade sináptica (Kano *et al*., 2009).

Sob a perspectiva imunológica, o receptor CB2 é expresso preferencialmente em células do sistema imune inato e adaptativo, incluindo linfócitos B e células natural killer (NK), reforçando seu papel como principal elo entre o SEC e a resposta imune periférica (Schatz *et al.,* 1997). Entretanto, sua atuação não se restringe ao sistema imune periférico, uma vez que também participa ativamente dos processos de neuroinflamação por meio da modulação da atividade de micróglias e astrócitos. Evidências consistentes demonstram que a ativação desse receptor exerce efeito neuroprotetor frente a estímulos neuroinflamatórios, sendo observada inclusive sua superexpressão em doenças neurodegenerativas (Bala; Porel; Aran, 2024). Esse efeito está relacionado à modulação de vias intracelulares específicas, envolvendo a inibição da AC e a ativação das vias MAPK, responsáveis pela regulação da resposta inflamatória e sobrevivência celular (Pertwee *et al*., 2010; Bala; Porel; Aran, 2024).

A ativação dos receptores CB2 na micróglia está associada à diminuição da produção de óxido nítrico e à redução da expressão de interleucina-1β (IL-1β), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), como consequência da inibição da via da proteína quinase p38. Observa-se também redução da proliferação microglial, concomitantemente ao aumento da produção de interleucina-10 (IL-10), importante citocina com propriedades anti-inflamatórias. A ativação do receptor CB2 na micróglia atenua as respostas de hiperexcitabilidade de vias de sinalização nociceptiva em células gliais de suporte e neurônios de segunda ordem. Em conjunto, essas alterações imunológicas e gliais atenuam a resposta inflamatória e estão diretamente correlacionadas à redução de comportamentos associados à dor central e periférica (Ji; Chamessian; Zhang, 2016).

O fitocanabinoide THC exerce seus efeitos analgésicos principalmente por meio da ativação direta dos receptores CB1 expressos nas vias neurais aferentes e no SNC, contribuindo para o controle central da nocicepção (Howlett *et al*., 2002). Por outro lado, o fitocanabinoide CBD apresenta mecanismos neuromodulatórios e imunológicos extremamente abrangentes, atuando ativamente na modulação das respostas neuroimunes centrais e periféricas (Schatz *et al.,* 1997). Na microglia central sob cenários patológicos e inflamatórios induzidos, a ativação e a sinalização dos receptores canabinoides são capazes de anular completamente a liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias clássicas e fatores de necrose tumoral como a IL-1 e o TNF-α, protegendo o microambiente neuronal contra a senescência e o estresse citotóxico (Facchinetti *et al*., 2003).

Na medicina veterinária de animais de companhia, as evidências científicas têm demonstrado robustez substancial, especificamente quanto ao uso de fitocanabinoides no controle da dor e de distúrbios de hiperexcitabilidade central. O controle da dor osteoartrítica crônica em cães tem demonstrado melhora significativa na mobilidade, redução de escores de dor clínica e aumento da qualidade de vida de forma dose-dependente, sem a indução de efeitos adversos clinicamente relevantes (Verrico *et al.,* 2020). Adicionalmente, no campo da neurologia de cães e gatos, o uso clínico e adjuntivo do CBD demonstra eficácia consistente na redução significativa da frequência de crises convulsivas em pacientes portadores de epilepsia idiopática refratária aos anticonvulsivantes convencionais (Garcia *et al.,* 2022). Estes achados clínicos práticos corroboram de forma robusta e translativa os mecanismos fisiológicos basais de controle de neurotransmissão e de modulação neuroimune celular demonstrados experimentalmente por Kano *et al.* (2009) e Schatz *et al.* (1997).

Dessa maneira, a modulação farmacológica do SEC sob estados inflamatórios e degenerativos agrava e reforça a sua importância vital como um circuito homeostático do organismo animal. O estudo aprofundado e a compreensão das alterações fisiopatológicas que acometem o SEC e o seu eixo neuroimune durante distúrbios inflamatórios crônicos e neuropatológicos abrem novos caminhos na identificação de alvos moleculares específicos para o desenvolvimento de terapias inovadoras, individualizadas e eficazes para animais de companhia (Bala; Porel; Aran, 2024).

Conclusão

O sistema endocanabinoide desempenha papel primordial na manutenção da homeostase fisiológica e no equilíbrio do eixo neuroimune. A ampla e bem delineada distribuição de seus principais

receptores biológicos, CB1 e CB2, reforça a relevância biológica desse circuito de sinalização na regulação fina de processos neurais, comportamentais, imunológicos e inflamatórios em vertebrados. Conforme amplamente respaldado pela literatura científica indexada avaliada neste estudo, fitocanabinoides como o THC e o CBD atuam como importantes agentes de modulação sináptica e celular, demonstrando eficácia terapêutica no controle de distúrbios neuroinflamatórios, síndromes de dor crônica osteoartrítica e quadros convulsivos refratários na clínica de animais de companhia. Embora haja sólido progresso científico na caracterização de suas rotas fisiológicas básicas, salienta-se a necessidade de novos ensaios clínicos longitudinais de alta evidência que permitam estabelecer protocolos e posologias rigorosas, assegurando terapias canabinoide seguras, reproduzíveis e eficazes para a medicina veterinária.

Referências

BALA, K.; POREL, P.; ARAN, K. R. Emerging roles of cannabinoid receptor CB2 receptor in the central nervous system: therapeutic target for CNS disorders. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 241, n. 10, p. 1939-1954, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s00213-024-06683-w

CASTILLO, P. E. *et al*. Endocannabinoid signaling and synaptic function. **Neuron**, v. 76, p. 70-81, 2012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020

FACCHINETTI, F. *et al*. Cannabinoids ablate release of TNFα in rat microglial cells stimulated with lypopolysaccharide. **Glia**, v. 41, p. 161-168, 2003. DOI: https://doi.org 10.1002/glia.10177

GARCIA, I. V. B. *et al*. Uso da cannabis em cães com doenças crônicas: quais as evidências? **RECIMA21**, v. 3, n. 9, p. 1-11, 2022. DOI: https://doi.org/10.47820/recima21.v3i9.1742

HOWLETT, A. C. *et al*. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002. DOI: https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161

JI, R. R.; CHAMESSIAN, A.; ZHANG, Y. Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. **Science**, v. 354, n. 6312, p. 572-577, 2016. DOI: https://doi.org/10.1126/science.aaf8924

KANO, M. *et al*. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiological Reviews**, v. 89, n. 1, p. 309-380, 2009. DOI: https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008

PERTWEE, R. G. *et al*. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. **Pharmacological Reviews**, v. 62, n. 4, p. 588-631, 2010. DOI: https://doi.org/10.1124/pr.110.003004

SCHATZ, A. R. *et al*. Cannabinoid receptors CB1 and CB2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 142, n. 2, p. 278-287, 1997. DOI: https://doi.org/10.1006/taap.1996.8034

VERRICO, A. K. *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 2191-2202, 2020.