

UNILEÃO  
CENTRO UNIVERSITÁRIO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CLARA MATIAS SILVA NASCIMENTO  
NATÁLIA MACÊDO PINHEIRO CARNAÚBA

**FARMACOLOGIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE E SUAS PERSPECTIVAS  
NA MEDICINA VETERINÁRIA: Uma Revisão de Literatura**

JUAZEIRO DO NORTE-CE  
2022

CLARA MATIAS SILVA NASCIMENTO  
NATÁLIA MACÊDO PINHEIRO CARNAÚBA

**FARMACOLOGIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE E SUAS PERSPECTIVAS  
NA MEDICINA VETERINÁRIA: Uma Revisão de Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à  
Coordenação do curso de Graduação em  
Medicina Veterinária do Centro Universitário  
Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às  
exigências para obtenção do grau Bacharel em  
Medicina Veterinária.

Orientador(a): Esp. Artur de Brito Sousa

JUAZEIRO DO NORTE-CE  
2022

CLARA MATIAS SILVA NASCIMENTO  
NATÁLIA MACÊDO PINHEIRO CARNAÚBA

**FARMACOLOGIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE E SUAS PERSPECTIVAS  
NA MEDICINA VETERINÁRIA: Uma Revisão de Literatura**

Este exemplar corresponde à redação final aprovada do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentada à Coordenação de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Data da aprovação: 05/ 12/ 2022

BANCA EXAMINADORA

Orientador: ESP. ARTUR DE BRITO SOUSA

Membro: DR. WEIBSON PAZ PINHEIRO ANDRÉ/ UNILEÃO

Membro: MSc. EDLA IRIS DE SOUSA COSTA/ UNILEÃO

JUAZEIRO DO NORTE-CE  
2022

*“Tudo que sabemos ainda é infinitamente menos do que tudo que ainda permanece desconhecido.”*  
*- William Harvey*

## FARMACOLOGIA DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE E SUAS PERSPECTIVAS NA MEDICINA VETERINÁRIA: Uma Revisão de Literatura

Clara Matias Silva Nascimento<sup>1</sup>  
Natália Macêdo Pinheiro Carnáuba<sup>1</sup>  
Artur de Brito Sousa<sup>2</sup>

### RESUMO

O sistema endocanabinóide é composto pelos receptores canabinóides, seus agonistas endógenos e as enzimas envolvidas em seu metabolismo. Ele é um sistema fisiológico presente no corpo de todos os vertebrados que possui funções cerebrais complexas e exclusivas. A modulação de seus receptores a partir de novas abordagens farmacêuticas surge como uma relevante perspectiva terapêutica no tratamento não convencional de diversas enfermidades na medicina veterinária. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sistemática sobre as propriedades medicinais da *C. sativa*, assim como o seu mecanismo de ação e seu uso para fins terapêuticos voltados à medicina veterinária. Foram realizadas pesquisas bibliográficas e documentais de autores de grande importância publicados em revistas científicas que abordam o uso da *Cannabis* para fins terapêuticos. A utilização terapêutica da *Cannabis* baseia-se principalmente nos agonistas de receptores canabinóides e potencializadores de ação dos endocanabinóides, no qual pode-se perceber a sua eficácia como terapia alternativa na medicina veterinária, porém, ainda são escassos os estudos e relatos de caso com grupos controlados a respeito da utilização desses compostos.

**Palavras-chave:** *Cannabis sativa*. Canabidiol. Receptores canabinóides. Sistema endocanabinóide. Tetrahydrocannabinol.

### ABSTRACT

The endocannabinoid system is composed of cannabinoid receptors, their endogenous agonists and the enzymes involved in their metabolism. It is a physiological system present in the body of all vertebrates that has complex and unique brain functions. The modulation of its receptors from new Pharmaceutical approaches emerges as a relevant therapeutic perspective in the unconventional treatment of several diseases in veterinary medicine. This work aims to carry out a systematic literature review on the medicinal Properties of *C. sativa*, as well as its mechanism of action and its use for therapeutic purposes aimed at veterinary medicine. Bibliographical and documentary research was carried out by authors of great importance, published in scientific journals that address the use of *Cannabis* for therapeutic purposes. The therapeutic use of *Cannabis* is based mainly on cannabinoid receptor agonists and endocannabinoid action potentiators, in which one can see its effectiveness as alternative therapy in veterinary medicine, however, there are still few studies and case reports with controlled grounds regarding the use of these compounds.

**Keywords:** *Cannabis sativa*. Cannabidiol. Cannabinoid receptors. Endocannabinoid system. Tetrahydrocannabinol.

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. [clarasilvan@hotmail.com](mailto:clarasilvan@hotmail.com); [nataliamacedo99@hotmail.com](mailto:nataliamacedo99@hotmail.com)

<sup>2</sup>Docente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. [arturdebrito@leaosampaio.edu.br](mailto:arturdebrito@leaosampaio.edu.br)

## 1 INTRODUÇÃO

A espécie de *Cannabis sativa* é uma planta da família *Moraceae*, pertencente ao gênero *Cannabis*. Originada na região central da Ásia, as evidências de seu uso antecedem a era cristã, onde a *Cannabis* foi uma das primeiras plantas a serem cultivadas pelo homem, utilizada como fonte de alimento e para obtenção de fibra (KALANT, 2001). O seu uso para tratamento medicinal foi descrito na mais antiga farmacopéia do mundo, o Pen-tsao chinês, de 1558, onde era empregada no tratamento de dor reumática, malária e falta de concentração (ZUARDI, 2005).

**Figura 1:** Imperador Shen Nung (2700 A.C)

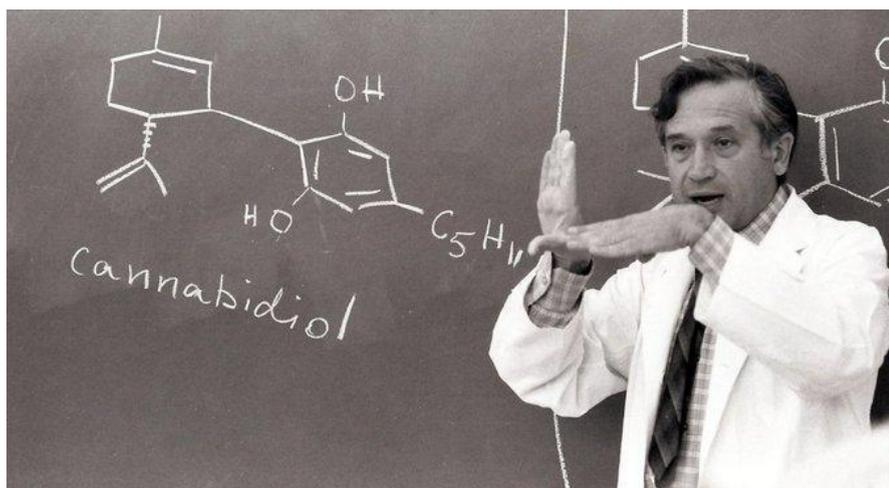


Fonte: disponível em: <<https://historiadecannabis.lasagradamaria.org/linea-tiempo/>>. Acesso em 03 dez. 2022

A *Cannabis* foi introduzida na Europa em 1799, onde era utilizada para sedação e alívio da dor. O primeiro artigo científico sobre aplicações da planta para fins terapêuticos foi publicado pelo médico inglês William O'Shaughnessy, que relata que em doses altas a *Cannabis* pode ser empregada como terapia alternativa no tratamento de convulsões e cólera. Shaughnessy juntamente com Moreau de Tours, em 1844 se tornaram os pioneiros pela introdução da *Cannabis* na medicina no Ocidente (KALANT, 2001). Em meados do século XIX até o início do século XX, o uso da *Cannabis* no Ocidente tinha recomendação medicamentosa como sedativo, hipnótico, analgésico, estimulante do apetite dentre outros, porém, o seu uso para fins terapêuticos entrou em declínio, principalmente pela falta de conhecimento dos princípios ativos da planta.

Em 1960, o professor israelense Raphael Mechoulam e sua equipe conseguiram isolar os componentes e identificar as estruturas químicas da *C. sativa*. Dentre os componentes isolados, somente dois deles são utilizados para fins terapêuticos, o delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) e o canabidiol (CBD) (GUILHERME et al, 2014). O sistema endocanabinóide é composto pelos receptores canabinóides, seus agonistas endógenos e as enzimas envolvidas em seu metabolismo. Trata-se de um sistema complexo, altamente distribuído pelo corpo e tem como função a regulação de mecanismos essenciais para a manutenção do balanço biológico, essencial na conservação da saúde e homeostase do corpo (DE FONSECA et al, 2005). O sistema endocanabinóide também possui função neuromoduladora, disposta por todo o sistema nervoso central, contribuindo para a resposta a estímulos endógenos, plasticidade sináptica e neuroproteção (LU et al, 2016).

**Figura 2:** Pesquisador Raphael Mechoulam



Fonte: disponível em:

<https://www.cannabisesaude.com.br/as-10-pesquisas-mais-relevantes-da-historia-da-cannabis/>. Acesso em 03 dez. 2022.

Na medicina veterinária, a procura pelo canabidiol como forma de terapia alternativa vem crescendo por parte dos tutores. Atualmente, na medicina humana, a *Cannabis* possui indicações para o tratamento de epilepsia, dor crônica, sintomas provocados pelo tratamento de quimioterápicos, Alzheimer, dentre outras enfermidades (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016).

Com a criação de novos compostos farmacológicos que possuem como alvo os receptores e as enzimas que sintetizam e degradam endocanabinóides, pode-se perceber que o sistema endocanabinóide possui funções cerebrais complexas e exclusivas. A modulação de

seus receptores a partir de novas abordagens farmacêuticas surge como uma relevante perspectiva terapêutica no tratamento não convencional de diversas enfermidades na medicina veterinária.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura realizada através de pesquisas bibliográficas e documentais, em sites como Google Acadêmico, Frontiers, ScienceDirect, PubMed, entre outros de autores de grande importância e artigos publicados em revistas científicas, em períodos que abrangem o final dos anos 90 até 2021, que abordam o uso da *Cannabis* para fins terapêuticos e o seu mecanismo de ação. Foram utilizadas palavras chaves, como *Cannabis sativa*, canabidiol e sistema endocanabinoide para a realização da busca eletrônica.

Portanto foram utilizados artigos científicos, livros e relatos de caso que abordassem o assunto, a fim de coletar informações que explicassem a ação da *Cannabis* no organismos dos animais e o seu uso na medicina veterinária.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 CANABINÓIDES

A variedade de plantas *Cannabis* spp. possui mais de 400 compostos químicos identificados cuja presença e concentração variam de acordo com a espécie e a forma de cultivo da planta (BORILLE,2016). Os canabinóides fazem parte dos compostos encontrados na cannabis e têm sido utilizados na medicina humana e veterinária como forma de tratamento alternativo para enfermidades diversas como neuropatias, convulsões e problemas dermatológicos, além de possuírem ação anti-inflamatória, neuromoduladora e analgésica (LANDA; SULCOVA; GBELEC, 2016).

Existem três tipos de compostos canabinóides e dois deles ocorrem de maneira natural no ambiente: os fitocanabinoides, que são compostos particulares da planta *Cannabis* e endocanabinoides ou canabinóides endógenos, encontrados e sintetizados no organismo (MECHOLAUM et al, 2014;). O terceiro tipo refere-se aos canabinoides sintéticos, utilizados para fins terapêuticos ou recreacionais (KHAN et al, 2016).

Além de canabinóides, as plantas do gênero *Cannabis* possuem uma complexa mistura de vários compostos, como terpenos, alcalóides, amidas, flavonóides, ácidos graxos e fenóis

não canabinóides. Alguns desses compostos podem trazer efeitos farmacológicos adicionais à planta ou modular os efeitos farmacológicos dos canabinóides (HUESTIS, 2005).

**Tabela 1:** Compostos canabinóides encontrados na planta *C. sativa*

Canabinóides	Número de compostos encontrados
Canabigerol (CBG)	6
Canabicromeno (CBC)	4
Canabidiol (CBD)	7
$\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol	9
Outros canabinóides	35
<b>Total: 61</b>	

Fonte: Adaptado de MATOS et al, 2017.

### 3.1.1 Fitocannabinóides

Canabinóides derivados da planta, ou simplesmente “fitocannabinóides” se referem a compostos químicos provenientes de fontes botânicas que interagem com o sistema endocanabinóide. Esse termo é geralmente associado com os compostos farmacologicamente ativos isolados da *Cannabis*.

Entre todos os compostos, 150 possuem apenas carbono, hidrogênio e oxigênio e são caracterizados como fitocannabinóides. Dentre eles, somente dois grupos são utilizados para fins terapêuticos: o  $\Delta$ 9-THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) e o CBD (canabidiol). O CBD compõe mais de 40% do extrato da planta enquanto o  $\Delta$ 9-THC é extraído do ácido tetrahydrocannabinólico (THCA) (GARCIA et al, 2020).

Os fitocanabinóides são considerados uma classe de metabólitos secundários e terpenofenólicos, com baixa solubilidade em água e relacionados aos compostos terpenóides. Eles são encontrados nas folhas, flores e principalmente na resina (SMALL E NARAINÉ,2016).

**Figura 3:** Resina da planta *Cannabis*



Fonte: disponível em:

<[https://www.motaradio.com/pt-br/crescer/dicas-para-obter-mais-producao-de-resina->](https://www.motaradio.com/pt-br/crescer/dicas-para-obter-mais-producao-de-resina-).

Acesso em 03 dez. 2022

Os dois principais fitocanabinóides, THC e CBD, são os mais conhecidos e estudados. Ambos se ligam a receptores no sistema nervoso e impactam funções como ansiedade, sono e humor. Apesar de os dois serem os mais conhecidos, a planta *C. sativa* produz muitos outros fitocanabinóides (HAZZAH et al, 2020).

#### **3.1.1.1 $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC)**

$\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) é o principal composto responsável pelos efeitos farmacológicos da *cannabis* (GROTHENHERMEN, 2003). Alguns dos potenciais terapêuticos do THC incluem analgesia, propriedades antieméticas e anticonvulsivas e relaxamento muscular (GROTHENHERMEN, 2003).

**Figura 4:** Estrutura química do THC

Fonte: disponível em:

<<https://www.thailandmedical.news/news/thc-cannabinoids-could-be-used-to-improve-symptoms-in-endometriosis>>. Acesso em 03 dez. 2022

De forma adicional, o THC também possui propriedades imunomodulatórias e anti-inflamatórias, que são produzidas pela ativação do receptor CB2. Outros benefícios terapêuticos do THC incluem broncodilatação, suporte gastrointestinal, neuroproteção e regulação do sono (HAZZAH et al, 2020).

O metabolismo de primeira passagem do THC é intenso, com a bile sendo a principal via de eliminação. Concentrações baixas de THC podem ser detectadas na urina e fezes por até cinco semanas ou mais (AMERICAN HOLISTIC VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION, 2020)

### 3.1.1.2 Canabidiol (CBD)

O Canabidiol (CBD) é um constituinte natural da planta *C. sativa* que não é considerado psicoativo, mas possui atividade farmacológica que vem sendo explorada para usos terapêuticos (PERTWEE, 2004). Apesar de não ser considerado psicoativo, o CBD é capaz de causar mudanças na função do SNC, resultando em alterações clinicamente detectáveis no humor, consciência, percepção e, por consequência, é frequentemente utilizado como ansiolítico (HAZZAH et al, 2020).

**Figura 5:** Estrutura química do CBD



Fonte: disponível em:

<<https://www.news-medical.net/health/What-is-Cannabinoid-Hyperemesis-Syndrome.aspx>>.

Acesso em 03 dez. 2022

Tem sido reportado que o CBD tem propriedades neuroprotetoras, analgésicas, sedativas, anti-eméticas e anti-inflamatórias (HUETIS, 2005).

O metabolismo do CBD é semelhante ao do THC. Assim como o THC, o CBD passa por um intenso metabolismo de primeira passagem, no entanto, uma grande porção da dose ingerida é excretada de forma inalterada pelas fezes (HUETIS, 2005).

### 3.1.2 Endocanabinóides

A descoberta dos receptores CB1 e CB2 foi seguida por demonstrações de que os tecidos de mamíferos podem produzir agonistas endógenos para estes receptores chamados de endocanabinóides (PERTWEE, 2005).

Endocanabinóides são derivados principalmente do ácido araquidônico e dentre eles, são considerados os mais importantes a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG). A sua produção só é realizada através dos estímulos e precursores membranares de acordo com alterações da homeostase celular, e portanto, não é feito o armazenamento desses compostos. Após produzidos, eles são rapidamente degradados através da amida hidrólise de ácido graxo ou por lipase monoacilglicerol (FONSECA et al, 2014).

Os endocanabinóides associados aos receptores canabinóides constituem o chamado sistema endocanabinóide. Nesse sistema, eles funcionam como imuno e neuromoduladores e no sistema nervoso central (SNC), eles agem como mensageiros sinápticos retrógrados. A produção, transporte de membrana e inativação enzimática dos endocanabinóides podem ser alvos farmacológicos nos quais pode ser modulada a atividade do sistema endocanabinóide para tratamentos terapêuticos (PERTWEE, 2005).

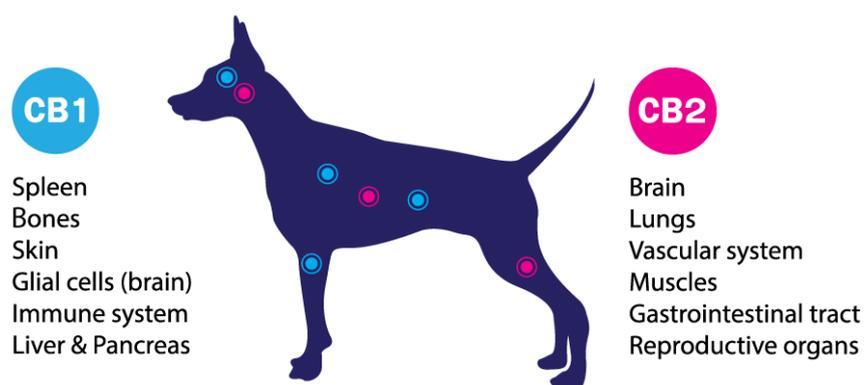
### 3.2 RECEPTORES CANABINÓIDES

Os receptores canabinóides (RC) estão presentes em todo o organismo e são de extrema importância, uma vez que após a sua descoberta, pode-se entender onde os compostos da *C. sativa* irão exercer sua função, uma vez que se conhece a sua localização e distribuição pelo corpo (CRIPPA, 2010).

Apenas dois receptores canabinóides foram identificados e clonados, em 1988 o CB1 e em 1993 o CB2 (FONSECA et al, 2014). Quimicamente, eles são homólogos e fazem parte da classe de receptores acoplados à proteína G (XIE; CHEN; BILLINGS, 2003). O receptor CB1 possui alta afinidade ao  $\Delta^9$ -THC. Dessa forma, os efeitos de excitação do  $\Delta^9$ -THC tem como causador a ativação do CB1 (MEDEIROS et al, 2020).

**Figura 6:** Tipos de Receptores Canabinóides

## TYPES OF CANNABINOID RECEPTORS



Fonte: disponível em:

<<https://www.centralpetaz.com/blog/cbd-products-for-dogs-what-you-need-to-know>>. Acesso em 03 dez. 2022

Os efeitos de interação dos receptores são mediados por uma cascata de transdução de sinais que incluem interações com canais de cálcio e potássio, outras proteínas quinases (ARREPENDINO et al, 2018), e moléculas sinalizadoras extracelulares, que vão se ligando e passando por mudanças na sua conformação para induzir respostas intracelulares através do acoplamento da proteína G (DUGGAN, 2021).

Os efeitos mediados por estes receptores podem ser desencadeados pela ligação com endocanabinóides ou ligantes exógenos como fitocanabinóides, terpenos ou canabinóides sintéticos. Ao se ligarem aos receptores CB, é iniciada a modulação e sinalização de diversas vias celulares (HAZZAH et al, 2020).

A ampla gama de efeitos mediados por canabinóides endógenos e exógenos pode não ser totalmente explicada pela presença dos receptores CB1 e CB2. Isso sugere que pode existir uma rede maior de receptores dentro do sistema endocanabinóide que ainda não foram clonados, que podem explicar a interação complexa de alguns ligantes do sistema, que não são totalmente elucidadas apenas com a presença dos receptores do tipo CB (HAZZAH et al, 2020).

**Tabela 2:** Receptores canabinóides atípicos

<b>RECEPTOR</b>	<b>LOCALIZAÇÃO</b>	<b>FUNÇÃO</b>
<b>GPR55</b>	Amplamente expressados em todo o corpo, mas especialmente no sistema nervoso.	Regulação da migração de células do sistema imune, de forma dependente ou independente do CB2. Também podem estar envolvidos na transmissão de estímulos sensoriais, regulação da fisiologia óssea, neuroproteção, modulação de cálcio e analgesia.
<b>GPR18</b>	Cerebelo, medula espinhal, sistema imune, duodeno, pulmão e tecidos reprodutivos.	Ativação da microglia em resposta a danos neuronais além de produzirem efeitos neuroprotetores.
<b>GPR119</b>	Tecidos pancreático e gastrointestinal.	Regulação de energia, controle do apetite e homeostase da glicose.

Fonte: Adaptado de ALEXANDER., 2015.

O CB1 é responsável pelos efeitos psicotrópicos da planta, além de agir nos neurotransmissores pré-sinápticos, gerando alterações no desenvolvimento físico e psíquico. Já o CB2, quando estimulado, atua sobre as proteínas G, inibindo a adenilato ciclase e ativando a cascata de proteínas quinase, regulando as funções celulares para a manutenção da homeostase (COSTA,2017).

### **3.2.1 Receptor Canabinóide Tipo 1 (CB1)**

Os receptores CB1 são encontrados principalmente no sistema nervoso central, concentrados particularmente em regiões anatômicas associadas a cognição, memória, recompensa, ansiedade, percepção de dor, coordenação motora e função endócrina (HERKENHAM et al, 1990) e em neurônios que regulam neurotransmissores como a glicina, noradrenalina, acetilcolina, serotonina e dopamina. Por ser encontrado em neurônios envolvidos na produção e transmissão da dor, e por estarem localizados principalmente na medula espinhal e encéfalo, quando ativado o CB1 diminui a transmissão da dor originada nas terminações nervosas periféricas, fazendo com que essa informação não chegue ao cérebro, agindo assim como analgésico (RIBEIRO, 2007).

Quando estimulado pelos seus ligantes, sejam eles endocanabinoides, fitocanabinoides ou canabinóides sintéticos, o CB1 realiza a ativação das proteínas G, levando a uma gama de reações em cadeia, entre elas, a inibição da adenilato ciclase (AC), reduzindo a produção de adenosina 3'5'-monofosfato cíclico (cAMP); fechamento dos canais de cálcio (Ca) e abertura dos canais de potássio (K), levando a uma queda na liberação de neurotransmissores, o que é eficiente para o controle da dor; e por fim a estimulação de proteínas quinases (HONÓRIO et al, 2006).

A estimulação deste receptor nos animais está associada a indução da analgesia, supressão de atividade locomotora, hipotermia, catalepsia e aumento do apetite (DUGGAN, 2021.)

### **3.2.2 Receptor Canabinóide Tipo 2 (CB2)**

O CB2 é encontrado em grande quantidade no sistema imunológico e hematopoiético (COSTA, 2017). Localizado no baço, tecidos periféricos e algumas células do sistema imune, acredita-se que eles possam ter um importante papel na imunidade celular, como a modulação da liberação de citocinas, migração de células do sistema imune (HOWLETT et al, 2002), e

supressão da resposta celular e humoral a partir da síntese de anticorpos. Além de estar presente nas células do sistema imunológico, o CB2 encontra-se também em células adiposas participando nos efeitos da planta no sistema fisiológico e metabólico (RIBEIRO, 2007). Em animais, a ativação do CB2 está associada à melhora da dor e efeitos anti-inflamatórios (DUGGAN, 2021).

A existência de outros receptores canabinóides têm sido amplamente pesquisada. Um terceiro receptor recentemente foi identificado chamado de GPR55 (ARREPENDINO et al, 2018) cujos seus efeitos farmacológicos nas ações do  $\Delta^9$ -THC e nos canabinóides endógenos ainda são controversos. Este receptor está localizado em osteoclastos e osteoblastos de humanos e ratos e exerce um papel essencial na fisiologia dos ossos (WHYTE et al, 2009).

**Tabela 3:** Localização dos dois principais receptores canabinóides

<b>CB1</b>	<b>CB2</b>
Sistema Nervoso Central	Células do sistema imune
Adipócitos	Baço
Rins	Sistema Nervoso Central
Pulmão	Osteócitos
Fígado	Tecido adiposo

Fonte: Adaptado de ARREPENDINO et al, 2018.

### 3.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

A presença de receptores canabinóides implica a existência de moléculas endógenas que se ligam a eles. Em 1992, Mechoulam e Devane identificaram o primeiro ligante endógeno e a batizaram de anandamida. A identificação deste composto permitiu a posterior elucidação de todos os elementos que compõem o sistema endocanabinóide (ARREPENDINO; CHIANESE; TAGLIALATELA-SCAFATI, 2011).

O sistema endocanabinóide é formado pelos neurotransmissores endógenos, os lipídios que se ligam aos receptores do tipo CB e outras proteínas expressas no corpo dos vertebrados (DUGGAN, 2021). Ele está envolvido na regulação de inúmeros e variados processos fisiológicos no organismo como fertilidade, apetite, dor, humor, memória e regulação do sistema imunológico (BROWN et al, 2020).

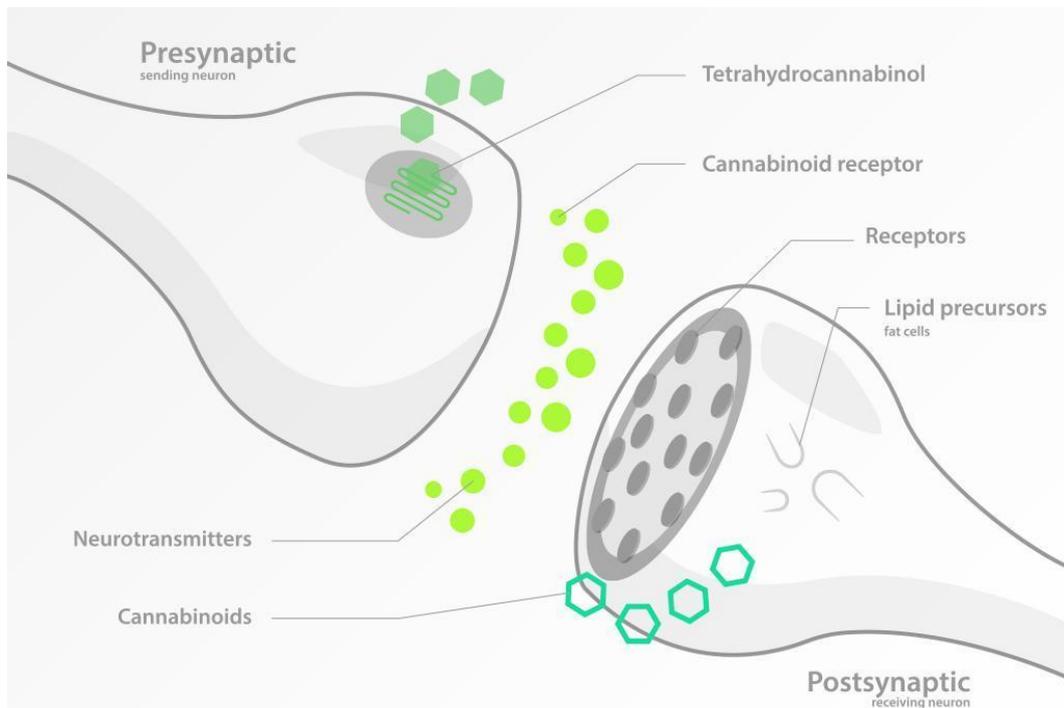
O processo de sinalização que ocorre no sistema endocanabinóide é realizado através de duas etapas que incluem o transporte dos endocanabinóides para as células e a hidrólise de enzimas. Essas etapas exercem um forte controle dos níveis de endocanabinóides existentes nos tecidos além de rapidamente eliminarem essas moléculas sinalizadoras. (BATTISTA et al, 2012). A degradação dos endocanabinóides é realizada por duas enzimas específicas: hidrolase amida de ácido graxo (FAAH) e lipase de monoacilglicerol (MAGL) (DINH et al, 2002).

### **3.3.1 Fisiologia do Sistema Endocanabinóide**

Diferente da maioria dos neurotransmissores como acetilcolina, dopamina e serotonina, a anandamida e a 2-AG não são armazenadas em vesículas, elas são sintetizadas de acordo com a demanda (MECHOULAM; PARKER, 2013). Após exercerem um efeito local e transitório, eles têm sua atividade biológica terminada por enzimas do tipo FAAH ou MAGL (BATTISTA et al, 2012).

Estudos sugerem que após sua ativação, o sistema endocanabinóide interfere em várias vias de sinalização para exercer seus efeitos em diferentes tecidos e órgãos. Eles estão envolvidos na modulação de transmissão sináptica no SNC, através de um sistema de sinalização retrógrado que provoca liberação de neurotransmissores excitatórios ou inibitórios, dependendo da situação fisiológica (OLIVEIRA, 2009).

**Figura 7:** Esquema de Sinalização Retrógrada do Sistema Endocanabinóide



Fonte: disponível em:

<<https://www.littlegreenpharma.com/au/medical-cannabis/the-endocannabinoid-system/>>.

Acesso em 03 dez. 2022

Os compostos endocanabinóides agem como mensageiros cerebrais retrógrados, ou seja, o estímulo se inicia no neurônio pós-sináptico e a excitação neuronal leva à despolarização e ao influxo de íons cálcio que estimulam várias fosfolipases, iniciando assim a síntese dos endocanabinóides (DE PETROCELIS; CASCIO; DI MARZO, 2004).

### 3.3.2 Agonistas de receptores canabinóides

De acordo com a União Internacional de Farmacologia, os agonistas canabinóides podem ser definidos em: canabinóides clássicos, canabinóides não clássicos, “aminoalkylindoles” e eicosanóides.

- **Canabinóides clássicos:** Esses são compostos que ocorrem naturalmente na planta ou são análogos sintéticos de fitocanabinóides. O maior representante desse grupo é  $\Delta^9$ -THC, que é um agonista parcial de CB1 e CB2. Os canabinóides clássicos são geralmente agonistas de CB1/CB2.

- **Canabinóides não-clássicos:** São análogos sintéticos de THC e o maior representante é um composto criado pela empresa Pfizer chamado CP-55 940 que é um agonista potente e completo de CB1 e CB2.

### 3.3.3 Hidrolase Amida de Ácido Graxo (FAAH) e Lipase de Monoacilglicerol (MAGL)

A FAAH é uma enzima que pertence a família de serina-hidrolase e é amplamente distribuída pelo corpo, com altas concentrações no fígado e no cérebro. A FAAH pode degradar várias aminas de ácidos graxos como a anandamida. Apesar da FAAH conseguir inativar o 2-AG, a principal enzima responsável por hidrolisar este monoglicerídeo é a MAGL. Essa enzima também é uma serina-hidrolase e tem distribuição em terminais nervosos de neurônios específicos (RUSSO, 2002).

A FAAH está presente em grandes neurônios principais, como as células piramidais do córtex cerebral, células piramidais do hipocampo, células de Purkinje do córtex e as células mitrales do bulbo olfatório (PERTWEE, 2005).

A MAGL é localizada principalmente no hipocampo, córtex, cerebelo e tálamo anterior, com expressão moderada na amígdala. Comparando a distribuição do FAAH e MAGL, se vê que a FAAH é primariamente uma enzima pós-sináptica enquanto a MAGL é pré-sináptica (RUSSO, 2002).

## 3.4 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Existem vários estudos acerca de indicações terapêuticas e formulações farmacológicas de produtos à base de *Cannabis* no mercado. De acordo com a literatura referente às indicações clínicas, existe uma hierarquia de terapias cujo efeito pode ser percebido durante o tratamento. Essa hierarquia divide-se em: terapias com efeitos estabelecidos, efeitos relativamente bem confirmados, efeitos menos confirmados e aqueles que ainda necessitam de pesquisa científica (GROTENHERMEN, 2003).

Na medicina humana, a cannabis tem sido cada vez mais utilizada para uma variedade de patologias cujo uso medicinal é apoiado em várias publicações (in vivo e in vitro) (PERTWEE., 2005). Apesar disso, na medicina veterinária, apenas alguns estudos in vivo foram realizados.

O desenvolvimento de medicações que se baseiam na modulação do sistema endocanabinóide incluem, principalmente, agonistas e antagonistas de receptores CB, que buscam diminuir os efeitos colaterais do CBD e do THC (PERTWEE, 2005).

### 3.5 ADMINISTRAÇÃO DE COMPOSTOS CANABINÓIDES

#### 3.5.1 Administração Oral

A absorção através da administração oral é lenta e irregular como resultado da degradação do composto pelos ácidos estomacais e um metabolismo de primeira passagem extenso. Através dessa via a concentração máxima no plasma é atingida aproximadamente após 60-120 minutos da administração (GROTHENHERMEN, 2003).

**Figura 8:** Tutor administrando a gato um composto à base de CBD



Fonte: disponível em:

<<https://cannalize.com.br/10-curiosidades-da-cannabis-no-mundo-anim/>>. Acesso em 03 dez. 2022

O extenso metabolismo hepático de primeira passagem reduz ainda mais a biodisponibilidade oral, ou seja, muitos dos compostos canabinóides são inicialmente metabolizados no fígado antes de atingirem seus locais de ação. No entanto, a absorção pode ser quase completa quando são usados diferentes veículos, como óleo e xarope (GROTHENHERMEN, 2003).

### **3.5.2 Administração Sublingual e Tópica**

Compostos canabinóides podem ser administrados de forma sublingual ou tópica para evitar o metabolismo hepático de primeira passagem (HUESTIS, 2005).

### **3.5.3 Administração Retal**

Com administração retal, a bioviabilidade sistêmica difere de acordo com a formulação do supositório. Essa forma de administração tem sido explorada para ser utilizada após a utilização oral para melhorar sua biodisponibilidade sistêmica (GROTENHERMEN, 2003).

### **3.5.4 Administração intravenosa**

Fitocannabinóides são substâncias bastante lipofílicas e a solubilidade do THC em água é bastante baixa, o que dificulta a administração intravenosa (GROTENHERMEN, 2003).

### **3.5.5 Administração oftálmica**

Administração oftálmica do THC tem sido realizada para se atingir uma redução da pressão intraocular em casos de glaucoma sem que haja nenhum efeito psicotrópico (GROTENHERMEN, 2003).

## **3.6 USO NA MEDICINA VETERINÁRIA**

O primeiro uso da *C. sativa* na medicina veterinária possui registro datado em 1607, na área de clínica de equinos, onde Edward Topsell declarou que o uso da semente junto com a ração aumentava o ganho de peso em curto período de tempo. Já em 1800, veterinários americanos prescreviam com frequência medicamentos que continham altas concentrações de *C. sativa* para o tratamento de síndrome cólica em equinos (BRIYNE et al, 2021).

**Figura 9:** Equino alimentando-se de *C.sativa*



Fonte: disponível em:

<<https://www.horsenation.com/2012/11/07/14-horses-that-voted-for-the-legalization-of-recreational-marijuana/>>. Acesso em 03 dez. 2022

Sabe-se que na rotina clínica do médico veterinário, o manejo da dor é de extrema importância devendo assim ser tratada da forma correta. Para isso, o médico veterinário deve entender a fisiologia da dor e a sua conduta terapêutica para promover analgesia.

Em estudo realizado por BUSHLIN e colaboradores em 2010, foi demonstrado que assim como os opióides, os compostos canabinóides possuem ação analgésica, o que mostra a sua interação funcional com os receptores no sistema nervoso, pois assim como os receptores Mu (receptores opióides), o CB1 está localizado nos mesmos neurônios da medula espinhal, modulando a liberação de neurotransmissores que reduzem a atividade neural, estabelecendo efeito calmante e reduzindo a ansiedade, afetando assim a modulação da dor. Associado a esse fator, o CB2 quando estimulado libera citocinas das células imunológicas auxiliando na redução da dor e inflamação.

RITTER et al., 2020 evidenciou que o uso de canabinóides trouxe melhora à dor de animais diagnosticados com osteoartrite. A osteoartrite trata-se de uma enfermidade onde há degeneração inflamatória contínua de baixo grau, não infecciosa da cartilagem articular acompanhada de neoformação óssea nas margens sinoviais e fibrose do tecido periarticular, sendo comum em cães de grandes raças.

PHILPOTT et al., 2017 realizou um estudo em cobaias roedores, a fim de avaliar se a inibição da inflamação pelo CBD poderia impedir o desenvolvimento de dor e neuropatia em casos de osteoartrite induzida por monoiodoacetato de sódio. O estudo apresentou bons resultados na aplicação intra arterial do CBD, no qual agiu inibindo a dor e a sensibilização periférica.

Além do tratamento para osteoartrite, estudos comprovam a eficiência do CBD na redução da dor oncológica e neuropática, ou como terapia auxiliar no tratamento de crises epiléticas idiopáticas.

MCGRATH et al., 2019, realizou um estudo com cães que apresentavam epilepsia idiopática, no qual um grupo recebeu CBD via oral duas vezes ao dia por 12 semanas, e o outro grupo recebeu placebo. Os resultados foram positivos para os animais tratados com CBD, apresentando redução das crises epiléticas.

Além da aplicação medicinal, a *C. sativa* pode ser utilizada na alimentação animal. Seu óleo pode ser usado como suplemento misturado com ração, atuando como fonte em ácidos graxos essenciais, já a sua semente pode ser usada em dietas para bovinos com fonte de proteína bruta e gorduras essenciais (DELLA ROCCA; DI SALVO, 2020).

Estudos mostram que os derivados da *Cannabis* possuem efeitos nutracêuticos melhorando perfil lipídico sérico, efeito protetor sobre o desenvolvimento de doenças hepáticas, atividade antimicrobiana e antiinflamatória (DELLA ROCCA; DI SALVO, 2020).

#### **4 CONCLUSÃO**

Conclui-se que a utilização terapêutica da *Cannabis* baseia-se principalmente dos agonistas e antagonistas dos receptores canabinóides e os potenciadores da ação dos endocanabinóides, no qual foi perceptível a sua eficácia como terapia alternativa na medicina veterinária, porém ainda são poucos os estudos e relatos de casos sobre a utilização desses compostos. Uma vez que, existem bases científicas que fundamentam seu uso como terapia alternativa, porém existem poucos testes clínicos que comprovem a sua eficácia farmacológica.

A variedade de funções fisiológicas do sistema endocanabinoide indica que vale a pena investir no aprofundamento do seu estudo e na sua manipulação clínica, a fim de permitir o desenvolvimento de novos fármacos com maior acessibilidade.

## REFERÊNCIAS

- APPENDINO, G. CHIANESE, G.; TAGLIALATELA-SCAFATI, O. Cannabinoids: Occurrence and Medicinal Chemistry. *Current medicinal chemistry*, v. 18, n. 7, p. 1085–1099, 2011.
- BAB, I. et al. Endocannabinoids and the regulation of bone metabolism. *Journal of neuroendocrinology*, v. 20 Suppl 1, n. s1, p. 69–74, 2008.
- BAENA, R. D. DE; RETTORE, J. V. P. Uso medicinal da Cannabis em dores crônicas. In: *Tópicos Especiais em Ciências da Saúde: teoria, métodos e práticas 4*. [s.l.] AYA Editora, 2022. p. 58–71.
- BATTISTA, N. et al. The endocannabinoid system: an overview. *Frontiers in behavioral neuroscience*, v. 6, p. 9, 2012.
- BROWN, J. D. et al. Natural and synthetic cannabinoids: Pharmacology, uses, adverse drug events, and drug interactions. *Journal of clinical pharmacology*, v. 61 Suppl 2, n. S2, p. S37–S52, 2021.
- DE PETROCELLIS, L.; CASCIO, M. G.; DI MARZO, V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions: Endocannabinoid biochemistry updated. *British journal of pharmacology*, v. 141, n. 5, p. 765–774, 2004.
- DUGGAN, P. J. The chemistry of cannabis and cannabinoids. *Australian journal of chemistry*, v. 74, n. 6, p. 369, 2021.
- FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, n. 2, p. 37–44, 2013.
- GALIÈGUE, S. et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *European journal of biochemistry*, v. 232, n. 1, p. 54–61, 1995.
- GARDNER, E. L.; LOWINSON, J. H. Marijuana's interaction with brain reward systems: update 1991. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 40, n. 3, p. 571–580, 1991.
- GROTENHERMEN, F. Cannabinoids for therapeutic use: Designing systems to increase efficacy and reliability. *American journal of drug delivery*, v. 2, n. 4, p. 229–240, 2004.
- GROTENHERMEN, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics*, v. 42, n. 4, p. 327–360, 2003.
- GUEDES GUILHERME, C. et al. Cannabis Sativa (Maconha): Uma Alternativa Terapêutica no Tratamento de Crises Convulsivas.
- HAZZAH, Trina *et al.* Cannabis in Veterinary Medicine: A Critical Review. *American Holistic Veterinary Medical Association Journal*, Maryland, v. 61, p. 17-41, nov. 2020.

- HERKENHAM, M. et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 87, n. 5, p. 1932–1936, 1990.
- HONÓRIO, K. M.; ARROIO, A.; SILVA, A. B. F. DA. Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quimica nova*, v. 29, n. 2, p. 318–325, 2006.
- HOWLETT, A. C. The cannabinoid receptors. *Prostaglandins & other lipid mediators*, v. 68–69, p. 619–631, 2002.
- HUESTIS, M. A. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handbook of experimental pharmacology*, n. 168, p. 657–690, 2005.
- KALANT, H. Medicinal use of cannabis: history and current status. *Journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur [Pain research & management]*, v. 6, n. 2, p. 80–91, Verão 2001.
- KHAN, B. A. et al. Antibacterial properties of hemp hurd powder Against *E. coli*. *Journal of applied polymer science*, v. 132, n. 10, 2015.
- LANDA, L.; SULCOVA, A.; GBELEC, P. The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. [s.d.].
- LU, H.-C.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological psychiatry*, v. 79, n. 7, p. 516–525, 2016.
- MATOS, R. L. A. et al. The cannabidiol use in the treatment of epilepsy. *Revista Virtual de Química*, p. 786–814, 2017.
- MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The endocannabinoid system and the brain. *Annual review of psychology*, v. 64, n. 1, p. 21–47, 2013.
- OLIVEIRA, L. J. N. DE C. Sistema endocanabinóide e neuroprotecção no sistema nervoso central. [s.l.: s.n.].
- PERTWEE, R. G. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handbook of experimental pharmacology*, n. 168, p. 1–51, 2005.
- RIBEIRO, J. A. C. *A cannabis e suas aplicações terapêuticas*. [s.l.] [s.n.], 2014.
- RIBEIRO, R. M. L. E. *Maconha, cérebro e saúde*. Rio de Janeiro : Vieira e Lent, 2007.
- RUSSO, E. B.; RUSSO, E. B. *Cannabis and Cannabinoids*. [s.l.] Routledge, 2013.
- SANTOS, G. V. DOS. *A utilização da cannabis sativa para analgesia na medicina veterinária: uma revisão sistemática*. 2021.
- WHYTE, L. S. et al. The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 106, n. 38, p. 16511–16516, 2009.

XIE, X.-Q.; CHEN, J.-Z.; BILLINGS, E. M. 3D structural model of the G-protein-coupled cannabinoid CB2 receptor. *Proteins*, v. 53, n. 2, p. 307–319, 2003.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. *Revista brasileira de psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil: 1999), v. 28, n. 2, p. 153–157, 2006.