



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

ISABELLA FIEBIG GONÇALVES

INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR E NA OBESIDADE

Juiz de Fora
2021



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

ISABELLA FIEBIG GONÇALVES

INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR E NA OBESIDADE

Projeto de Conclusão de Curso
apresentado na Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Nutrição.

Orientador(a): Marcela Melquiades de
Melo

Juiz de Fora
2021



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

ISABELLA FIEBIG GONÇALVES

INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR E NA OBESIDADE

BANCA EXAMINADORA

Prof. Marcela Melquiades de Melo

Prof. Anna Marcella Neves Dias

INFLUÊNCIA DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR E NA OBESIDADE

ISABELLA FIEBIG GONÇALVES¹, ANNA MARCELLA DIAS NEVES²,
MARCELA MELQUIADES DE MELO³.

Resumo

Introdução: A *Canábis sativa* é cultivada pelo homem há mais de 5.000 anos, para fins medicinais ou recreativos. Apresentando estudos que relatam um aumento do efeito estimulador de apetite, sobretudo para alimentos doces e palatáveis. O sistema endocanabinóide é um sistema de sinalização endógena que atua fisiologicamente na regulação da homeostase energética e no metabolismo de lipídeos e hidratos de carbono. Foram identificados dois receptores de canabinóides: os receptores ligados à proteína G - receptor de canabinóides do tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2). Sendo assim, os receptores CB1, os tipos de receptor ligado à proteína G mais abundante no SNC. Já os receptores CB2 estão presentes quase exclusivamente nas células do sistema imunitário. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo relatar a influência do sistema endocanabinóide no comportamento alimentar e, conseqüentemente, na obesidade, **Método:** Foi realizado estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente, livros e dissertações e banco de dados, Google Acadêmico, Scielo, Pub med. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, de condição mais atual possível. **Revisão de Literatura:** Concomitantemente, devido ao seu papel no controle da ingestão alimentar e balanço energético, vem crescendo a atenção no potencial terapêutico das substâncias que interferem com o sistema endocanabinóide. O sistema endocanabinóide (SE) desempenha um papel extremamente importante da modulação do apetite, ingestão alimentar e balanço energético, intervindo nos circuitos de recompensa mesolímbicos, no hipotálamo e em órgãos periféricos como o tecido adiposo, fígado, músculo esquelético e trato gastrointestinal. Seus efeitos centrais da ativação dos receptores CB1 se refletem fundamentalmente na modulação do balanço energético e controle do apetite, ao qual estudos mostraram que a ativação de receptores CB1 por canabinóides endógenos ou THC e a injeção de endocanabinóide diretamente no hipotálamo ou região mesolímbica estimulam o consumo de alimentos. **Conclusão:** Conclui-se que o sistema endocanabinóide realmente modula o comportamento alimentar, sendo os seus principais locais de ação o hipotálamo (componente homeostático) e o sistema mesolímbico (componente hedônico).

Descritores *Canábis sativa*, Comportamento alimentar, Sistema endocanabinóide,

¹ Acadêmica do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

² Nutricionista, Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC

³ Nutricionista, Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC

INFLUENCE OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM ON FOOD BEHAVIOR AND OBESITY

Abstract

Introduction: Cannabis sativa has been cultivated by man for more than 5,000 years, for medicinal or recreational purposes. Presenting studies that report an increased appetite-stimulating effect, especially for sweet and palatable foods. The endocannabinoid system is an endogenous signaling system that acts physiologically in the regulation of energy homeostasis and without lipid and carbohydrate metabolism. Two cannabinoid receptors were identified: receptors linked to protein G - cannabinoid type 1 (CB1) and type 2 (CB2) receptors. Thus, CB1 receptors, the types of receptors linked to the most abundant G protein in the CNS. CB2 receptors are present almost exclusively in the cells of the immune system. **Objective:** The present study aimed to report the influence of the endocannabinoid system on eating behavior and, consequently, on obesity. of electronically researched works, books and dissertations and database, Google Academico, Scielo, Pub med. Works from the English and Portuguese medical literature, of the most current condition possible, were selected. **Literature Review:** Concomitantly, due to its role in controlling food intake and energy balance, attention without therapeutic potential of substances that interfere with the endocannabinoid system has been growing. The endocannabinoid system (SE) plays an extremely important role in the modulation of appetite, food intake and energy balance, intervening in the mesolimbic reward circuits, in the hypothalamus and in peripheral organs such as adipose tissue, liver, skeletal muscle and gastrointestinal tract. Its central effects of activation of CB1 receptors are fundamentally reflected in the modulation of energy balance and appetite control, by qualifying the studies that the activation of CB1 receptors by endogenous cannabinoids or THC and the injection of endocannabinoid directly without hypothalamus or mesolimbic stimulate the consumption of food in the region **Conclusion:** It is concluded that the endocannabinoid system really modulates eating behavior, with its main sites of action being the hypothalamus (homeostatic component) and the mesolimbic system (hedonic component).

Keywords: *Cannabis sativa*, Eating behavior, Endocannabinoid system

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa*, conhecida como maconha ou marijuana, é a droga ilícita mais consumida no mundo a partir de 1960. No entanto, atualmente vem sendo amplamente estudada com efeito medicinal.¹ A história da *Cannabis* teve sua evolução estimulada e conduzida para a medicina após a descoberta e caracterização química do seu principal princípio ativo, o D⁹-Tetrahydrocannabinol (THC).²

Com a descoberta do THC e, posteriormente, de receptores CB1 e CB2 desenvolveram-se estudos de exploração do sistema de endocanabinoides.⁵ Esse sistema é um sistema biológico composto por canabinóides, de sinalização endógena que atua fisiologicamente na regulação da homeostase energética e no metabolismo de lipídeos e hidratos de carbono que são expressas em todo o sistema nervoso central dos vertebrados (incluindo o cérebro) e sistema nervoso periférico.¹ O sistema endocanabinóide é responsável por regular e equilibrar os restantes sistemas dos seres vertebrados, desde de processos fisiológicos, cognitivos e todas atividades do sistema imunológico, como: apetite, sensação de dor, humor e memória, e na recepção dos efeitos farmacológicos da *Cannabis*.^{3,4}

O CB1 é o receptor mais abundante de membrana-ligados-a-proteína G, no sistema nervoso central, mas também se encontra presente no sistema nervoso periférico enquanto o CB2 está presente nas células do sistema imunológico. Seus principais agonistas endógenos são anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), ambos derivados de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa.⁵

Os endocanabinóides agem como mediadores locais de forma parácrina e autócrina, sendo captados por células neuronais através de transportadores e metabolizados rapidamente. Assim, são rapidamente hidrolisados pelas enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletalona-seletiva (FAAH) e lipase sn-1-diacilglicerol seletiva. De grande relevância é considerar que os endocanabinóides são prontamente sintetizados e liberados para as células, onde e quando forem necessários, sua disponibilidade é regulada por captação-degradação, portanto, que a enzima de degradação da FAAH pode determinar maior atividade do sistema quando inativada.¹

Com efeito de estudo, demonstraram uma hiperatividade na sinalização do sistema endocanabinóide na obesidade uma associação entre um polimorfismo no gene da FAAH e obesidade em humanos, mostrando que os endocanabinóides anandamida e 2-AG estão aumentados no plasma de humanos obesos (na gordura visceral) e seus níveis estão inversamente relacionados com a atividade da FAAH, enquanto, a gordura subcutânea não apresentava alterações significativas nos níveis de endocanabinóides. ⁶

Alguns estudos retratam que as alterações do sistema endocanabinóide na obesidade afetam não só os órgãos diretamente envolvidos na regulação do metabolismo, mas também zonas cerebrais que medeiam aspectos comportamentais da alimentação.⁷ O sistema endocanabinóide realmente modula o comportamento alimentar, sendo os seus principais locais de ação o hipotálamo e o sistema mesolímbico. No hipotálamo é ativado “on demand” após curtos períodos de privação alimentar, regulando os níveis e/ou a ação de mediadores orexigênicos e anorexigênicos de forma a induzir o apetite. No sistema mesolímbico, reforça a motivação para procurar e consumir alimentos de elevado valor hedônico, produtos para domínios afetivos que suscita prazer.⁷

O presente estudo teve como objetivo relatar a influência do sistema endocanabinóide no comportamento alimentar e, conseqüentemente, na obesidade.

MÉTODOS

Foi realizado estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente, livros e dissertações e banco de dados, Google Academico, Scielo, Pub med. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, de condição mais atual possível.

Os descritores foram determinados a partir dos utilizados em artigos pré-selecionados. Sendo assim, foram usados isoladamente e em combinação na pesquisa. Os descritores utilizados foram Cannabis, sistema endocanabinóides, comportamento alimentar, obesidade e outros.

DESENVOLVIMENTO

Comportamento Alimentar

O hábito alimentar é entendido como sendo um ato, uso e costume, ou um padrão de reação adquirido por frequente repetição. Assim, os alimentos que os indivíduos consomem rotineiramente no seu cotidiano caracterizam o seu comportamento alimentar. No entanto, não é simplesmente a repetição do consumo do alimento que desenvolve o comportamento alimentar. Existem fatores interrelacionados, de origem interna e externa ao organismo, que influenciam a aquisição desse comportamento.⁸

O mesmo, como todas as formas de convívio com o alimento, as atitudes relacionadas às práticas alimentares em associação a atributos socioculturais, como os aspectos subjetivos intrínsecos do indivíduo e próprios de uma coletividade, que estejam envolvidos com o ato de se alimentar ou com o alimento em si. Portanto, é um conjunto de ações relacionadas ao alimento, que começa com a decisão, disponibilidade, modo de preparo, utensílios, horários e divisão das refeições e encerra com a ingestão.^{9,10}

Estudos apontam que o comportamento alimentar trata-se de algo muito complexo, pois comer é um ato social que vai para além das necessidades básicas de alimentação indispensável ao desenvolvimento dos valores vitais, comum a todo ser humano, além de estar associado com as relações sociais, às escolhas inseridas em cada indivíduo através de gerações e às sensações proporcionadas pelos sentidos. Nesse momento, o indivíduo busca atender suas necessidades fisiológicas e prazerosas, a partir de suas relações com o meio.⁹

As necessidades prazerosas, também denominadas hedônicas, são moduladas pela ativação do sistema de recompensa. Essa ativação e alto consumo calórico geram desregulação do controle de apetite, influenciando no balanço positivo e ganho de peso, favorecendo obesidade, modulação do apetite, ingestão alimentar e balanço energético, intervindo nos circuitos de recompensa mesolímbicos, no hipotálamo e em órgãos periféricos como o tecido adiposo, fígado, músculo esquelético e trato gastrointestinal.⁷

Sistema Endocanabinoide

O sistema endocanabinóide (SE) desempenha um papel extremamente importante da modulação do apetite, ingestão alimentar e balanço energético, intervindo nos circuitos de recompensa mesolímbicos, no hipotálamo e em órgãos periféricos como o tecido adiposo, fígado, músculo esquelético e trato gastrointestinal.⁷

Esse sistema é constituído pelos receptores canabinóides CB1 e CB2, substâncias canabinóides agonistas e antagonistas e enzimas que catalisam sua síntese e degradação.¹¹ Nele, moléculas endógenas ativam os receptores canabinóides, que estão presentes em diferentes tecidos, incluindo os nervos periféricos, o sistema nervoso central e sistema imunológico. Assim, implica em uma gama de funções fisiológicas, incluindo a cognição, o humor, o controle motor, o comportamento alimentar e a dor.^{12,13}

Os endocanabinóides são considerados lipídeos endógenos capazes de se ligar a ambos os receptores canabinóides, CB1 e CB2, ao qual, pertencem à família de receptores acoplados à proteína G e foram descobertos durante a investigação do modo de ação do tetrahydrocannabinol, um componente da Cannabis sativa, ao qual se ligam com alta afinidade.¹³

O receptor CB1 está presente nos núcleos hipotalâmicos envolvidos no controle do balanço energético e do peso corporal, bem como nos neurônios do sistema mesolímbico, que se acredita mediar o valor de incentivo dos alimentos. Em relação ao sistema nervoso central, a ativação de CB1 é necessária para induzir a ingestão de alimentos após um curto período de privação alimentar, e quando CB1 é ativado por endocanabinóides, uma estimulação da ingestão de alimentos palatáveis foi descrita. Sua estimulação leva à modulação da liberação de alguns mediadores hipotalâmicos anorexigênicos e orexigênicos, bem como de dopamina na concha do núcleo accumbens.¹¹ Assim, o SE possui ações neuromodulatórias em razão de influenciar a atividade de outros sistemas neurotransmissores. Todavia, ao contrário dos neurotransmissores clássicos, os endocanabinóides são sintetizados sob demanda em resposta a estimulação aguda.¹⁴ A principal função dos endocanabinóides consiste em restaurar a homeostase nas situações que tenham ocorrido algum desequilíbrio causado por condições patológicas ou de estresse,

como por exemplo, jejum, atividade neural intensa, danos celulares, intensa atividade dos receptores de citocinas inflamatórias e obesidade, dentre outras.⁶

O SE é um sistema de sinalização que controla o comportamento alimentar onde sua desregulação manifesta-se como hiperatividade desse sistema ¹⁵, parece ter relação crítica com a obesidade, principalmente a visceral e suas comorbidades. ¹⁶ Este sistema é responsável por acentuar ou diminuir o desejo de consumir alimentos, modular os mediadores orexígenos ou anorexígenos, e induzir o apetite após períodos de jejum, desempenhando papel chave na regulação da homeostase energética. ¹⁷

Sugere-se que o SE integra a ingestão de nutrientes, o metabolismo e o armazenamento energético, mantendo o equilíbrio homeostático.. ¹¹

Verificou-se que indivíduos com obesidade apresentam níveis elevados de endocanabinóides plasmáticos. A ativação de receptores endocanabinóides do tipo CB1 aumenta a formação de adipócitos através das enzimas lipogênicas ^{20,21} justificando a importância da análise tanto da sua atividade quanto da sua expressão na obesidade. Atualmente, estudos buscam estratégias que previnam ou atenuam os efeitos deletérios da obesidade. A modificação de estilo de vida, como a melhora da qualidade nutricional da dieta, mostrou compreender uma benéfica estratégia de controle da obesidade ¹⁸

Sistema Endocanabinoide e Comportamento Alimentar

Uma interessante característica do sistema endocanabinoide é o fato de agir "sob demanda". Isto significa que é acionado apenas quando necessário e funciona para reparar ou modular a função de outros mediadores. Obviamente, pela abundância no SNC, os neurotransmissores são os principais candidatos à sua interação. Diversos sítios de produção de neurotransmissores relacionados ao comportamento alimentar localizados próximos aos receptores CB1.¹⁹ Uma série de estudos têm sido realizados para tentar perceber o papel do SE na regulação do apetite. Como a restrição alimentar aumenta os níveis hipotalâmicos dos endocanabinóides, que diminuem quando os animais são alimentados. ¹⁹

De outra forma, a administração central e periférica de anandamida aumenta a ingesta alimentar em roedores. Já a leptina, substância anorexígena secretada

pelo adipócito com efeito de redução da ingestão alimentar, promoveu redução dos níveis hipotalâmicos de AEA E 2-AG, quando administrada agudamente a ratos normais ou obesos. Sugere-se, deste modo, que uma deficiência da sinalização da leptina proporcionaria o aumento dos níveis de endocanabinoides e que, na obesidade, este sistema estaria hiperativo.

Assim, parece que o SE e a leptina fazem parte do sistema homeostático que regula a ingestão alimentar e o peso corporal. Isto parece se confirmar em humanos. Portanto, receptores CB1 estão presentes no trato gastrointestinal, nas mesmas regiões onde se expressam peptídeos envolvidos no controle alimentar, sugerindo um possível papel do SE na modulação da alimentação através de uma sinalização intestino-cérebro, quando em jejum aumenta os níveis de anandamida no intestino delgado, o que se relacionaria ao estímulo da ingestão alimentar.¹⁹

Os efeitos centrais da ativação dos receptores CB1 se refletem fundamentalmente na modulação do balanço energético e controle do apetite, ao qual estudos mostraram que a ativação de receptores CB1 por canabinóides endógenos ou THC e a injeção de endocanabinóide diretamente no hipotálamo ou região mesolímbica estimulam o consumo de alimentos. Sendo assim, em condições normais, a ingestão de nutrientes reduz os níveis de endocanabinóides no hipotálamo e no pró-encéfalo límbico, enquanto o jejum tem efeito oposto, elevando-os de forma expressiva.²⁰

Tem sido salientado que o SE, ao interagir com o sistema mesolímbico, reforça a motivação para procurar e ingerir alimentos de elevado valor hedônico, desempenhando a este nível, um papel importante nos processos motivacionais que desencadeiam a ação de obter alimento ao qual a resposta hedônica consiste numa resposta afetiva aos estímulos sensoriais da ingestão de alimentos de elevada palatabilidade.²¹

Em estudos com animais de laboratório atestam a intrínseca relação entre o SE e o controle alimentar. De maneira, a restrição alimentar aumenta os níveis hipotalâmicos dos endocanabinoides, que diminuem quando os animais são alimentados.²² De outra forma, a administração central e periférica de anandamida, aumenta a ingestão alimentar em roedores. Já a leptina, que é secretada pelo adipócito e apresenta efeito na redução da ingestão alimentar, promoveu redução dos níveis hipotalâmicos de AEA E 2-AG, quando administrada agudamente a ratos

normais ou obesos. Assim, parece que o SE e a leptina fazem parte do sistema homeostático que regula a ingestão alimentar e o peso corporal. Isto parece se confirmar em humanos.²³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o sistema endocanabinóide realmente modula o comportamento alimentar, sendo os seus principais locais de ação o hipotálamo (componente homeostático) e o sistema mesolímbico (componente hedônico). Logo, no hipotálamo é ativado após curtos períodos de privação alimentar, regulando os níveis e/ou a ação de mediadores, de forma a induzir o apetite e no sistema mesolímbico, reforça a motivação para procurar e consumir alimentos de elevado valor hedônico, interagindo com determinadas vias do circuito de recompensa cerebral.

REFERÊNCIAS

1. Francischetti AE, Abreu GV. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico [revisão]. Rio de Janeiro. Universidade do Estado do Rio de Janeiro- UERJ; 2006.
2. Amélio F, Matos G; Guedes PE; Souza LL; Valério MC. O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. [atualização]. Rio de Janeiro: Serviço de Metabologia e Nutrologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE/RJ); 2006.
3. Olaizola A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery*. 2016; (2): 105-10.
4. Donvitto G, Nass RS, Wilkersson J, Curry AZ, Schurman DL, Kinsey GS et al. The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain». [periódico na Internet].2017 [citado 2020 Set 28]; 43(1) [cerca 17p].
5. Corrêa TL, Plata FC, Ricci LE, Nicoletti AM, Caperuto CE, Spinoza SH et al. Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia. [monografia] São Paulo. University of São Paulo; 2019.
6. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L. et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001;410:822-825.

7. Ribeiro CGA. O Papel do Sistema Endocanabinóide no Comportamento Alimentar. [monografia] Porto. Faculdade de Nutrição e Alimentação; 2010.
8. Ramos M, Stein ML. Desenvolvimento do comportamento alimentar infantil. *Jornal de Pediatria*. 2000;Out. 76(2): 90-5
9. Vaz SSD, Bennemann MR. Comportamento alimentar e hábito alimentar. *Revista UNINGÁ Review*. 2014; 20 (1): 108-12
10. Carvalho PHB, Filgueiras JF, Neves CM, Coelho FD, Ferreira MEC. Checagem corporal, atitude alimentar inadequada, insatisfação com a imagem corporal de jovens universitários. *J Bras Psiquiatr*. 2013;62(2):108-14.
11. Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med*. 2005;37(4):270-5.
12. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology* de 2020;16(1):9–29
13. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metabolism*. 2013;17(2):475-490.
14. Lau BK, Cota D, Cristino L, Borgland SL. Endocannabinoid modulation of homeostatic and non-homeostatic feeding circuits. *Neuropharmacol*. 2017;24(15):38-51
15. Bennetzen MF. Investigations of the endocannabinoid system in adipose tissue: effects of obesity/ weight loss and treatment options. *Dan Med Bull*. 2011;58(4):B4269.
16. Bellocchio L, Cervino C, Pasquali R, Pagotto U. The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:850-857.
17. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metabolism*. 2013;17(2):475-490.
18. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a disease. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):13- 33.

- 19.** Godoy-Matos A et al. O sistema endocanabinóide e o comportamento alimentar. *Arq Endocrinol Metab.* 2006; 50 (2):01-2.
- 20.** Francischett AE, Abreu GV. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006; 87 (4):01-1
- 21.** Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Correia-da- Silva G, Teixeira NA. Endogenous cannabinoids revisited: a biochemistry perspective. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013; 102-103:13-30
- 22.** Morales BJP, Porras Galindo LF, Fandiño Sánchez DA, Burgos Castro ED, Rodríguez Munevar DS, Agudelo Cañas S, Poveda Espinosa E. La relación entre el sistema endocannabinoide y la adicción a la comida: una revisión exploratoria. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2021; 25(2).
- 23.** Cota D, Marsicano G, Tschop M et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003;11(2):423-31.