



**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC  
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**COMPREENSÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SUA RELAÇÃO  
COM O USO DE CANNABIS PARA FINS MEDICINAIS**

**BARBACENA**

**2021**

**ANA CLÁUDIA DOMICIANO CASTILHO FREITAS**

**LÍVIA APARECIDA DE MATOS COSTA**

*Rodovia MG 338 - km 12 - Colônia Rodrigo Silva*

*Barbacena/MG - CEP: 36.201-143 - CX Postal 266 – (32) 3339 - 4920*

**unipac.br**



## COMPREENSÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SUA RELAÇÃO COM O USO DE CANNABIS PARA FINS MEDICINAIS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, como um dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista.

**BARBACENA**

**2021**

*Rodovia MG 338 - km 12 - Colônia Rodrigo Silva*

*Barbacena/MG - CEP: 36.201-143 - CX Postal 266 – (32) 3339 - 4920*

**unipac.br**



## COMPREENSÃO DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SUA RELAÇÃO COM O USO DE CANNABIS PARA FINS MEDICINAIS

ANA CLÁUDIA DOMICIANO CASTILHO FREITAS <sup>(1)</sup>; LÍVIA APARECIDA DE MATOS COSTA <sup>(2)</sup>; JOÃO VITOR PAES RETTORE <sup>(3)</sup>

### RESUMO

Desde a antiguidade, o uso de *Cannabis* para fins terapêuticos tem sido aplicado para o tratamento de dores e inflamações. Com a evolução da medicina, descobriram-se substâncias presentes na planta, sendo as principais o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), que promovem sensações de bem estar e relaxamento. Posteriormente, novos estudos elucidaram a presença de um sistema canabinóide endógeno, que basicamente consiste num conjunto de receptores, ligantes endógenos e enzimas de síntese e de degradação dos canabinóides, no organismo de diversos eucariotos, inclusive os seres humanos. Por conseguinte, foi observado que as substâncias presentes no vegetal interagem por afinidade com os receptores desse sistema, o que reforça a ideia da utilização da planta como medicamento. Nesse contexto, a presente revisão tem como objetivo buscar compreender os mecanismos do sistema endocanabinóide e a sua relação com os compostos químicos da planta, bem como citar os principais tratamentos atualmente estudados por meio desta planta medicinal.

**Palavras-chave:** *Cannabis*. Sistema endocanabinóide. Tetrahydrocannabinol. Canabidiol.

---

<sup>1</sup> Aluna do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: acdcastilho@gmail.com

<sup>2</sup> Aluna do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: livinha.mattos@hotmail.com

<sup>3</sup> Professor do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: joãoretto@unipac.br

## 1- Introdução

Diferentes estudos têm sido feitos nas últimas décadas sobre o uso medicinal, nutricional e industrial da planta *Cannabis sativa*. Já é de conhecimento que sua aplicação medicinal tem sido recomendada para tratamento de epilepsia, dores crônicas, ansiedade e outras indicações clínicas.

<sup>1</sup> Diversas pesquisas científicas já comprovaram o potencial terapêutico da *Cannabis sativa*, particularmente do composto Canabidiol (CBD), de forma expressiva e eficaz para a farmacoterapia principalmente de doenças neuropsiquiátricas, como a depressão, a doença de Alzheimer, a esquizofrenia, o transtorno de ansiedade, entre outros.<sup>2</sup>

A *Cannabis sativa* é uma planta da família Cannabaceae, composta por mais de 400 componentes químicos dos quais cerca de 60 estão classificados no grupo dos canabinóides. Pesquisas lideradas por Raphael Mechoulam determinaram duas das estruturas químicas principais dos componentes da planta: o delta-nove tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ - THC) e o canabidiol (CBD), que possuem ação farmacológica interagindo com os componentes do sistema endocanabinóide.<sup>3</sup>

Esse sistema consiste em um sistema neuromodulatório que envolve os receptores canabinóides classificados como receptor endocanabinóide do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2) e receptores vanilóides; seus respectivos ligantes endógenos, a Anandamida e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG); e enzimas de síntese, transporte e degradação desses componentes, que possuem importante papel fisiológico na regulação de vias de sinalização, incluindo as vias envolvidas na fisiopatologia da dor.<sup>4</sup>

Dessa forma, através do exposto, percebe-se a importância de conhecer o comportamento desse sistema, bem como a aplicação do uso de *Cannabis* para novos métodos de tratamento de diversas patologias não responsivas às terapias convencionais. O presente estudo tem, portanto, o objetivo de apresentar o funcionamento do sistema endocanabinóide, bem como a ação dos compostos químicos presentes na planta para entendimento do seu potencial uso medicinal.

*Rodovia MG 338 - km 12 - Colônia Rodrigo Silva*

*Barbacena/MG - CEP: 36.201-143 - CX Postal 266 – (32) 3339 - 4920*

## 2- Revisão da Literatura

### 2.1 *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* é uma planta nativa da Ásia, conhecida há milhares de anos. Segundo pesquisas arqueológicas, conhece-se o uso da planta desde os anos 4000 a.C. para fabricação de cordas, tecidos e papéis, a partir de suas fibras, e o uso também do óleo proveniente de seus frutos. A utilização medicinal da planta foi introduzida na medicina chinesa, mas está espalhada hoje por todo o mundo.<sup>2</sup> À partir de 1839, especificamente, a planta começou notadamente a ser utilizada para fins terapêuticos pois foram observados seus efeitos analgésicos, antieméticos e anticonvulsivantes.<sup>5</sup> No entanto, apenas a partir da década de 1960 é que foram identificados e isolados seus principais componentes e, à partir daí, ampliaram-se os estudos para a interpretação dos efeitos terapêuticos, psicotrópicos e alucinógenos da mesma.<sup>3</sup>

A *Cannabis sativa* é uma planta herbácea, anual, pertencente à família Cannabaceae, geralmente dióica, ou seja, que apresenta flores masculinas e femininas em plantas separadas, podendo, porém, ocorrer na mesma planta flores de ambos os sexos (Figura1). Quando dióica, a planta do sexo masculino é geralmente mais alta e robusta que a do sexo feminino.<sup>6</sup> Seu ciclo de crescimento é dividido em germinação, fase vegetativa, floração e formação de sementes, e senescência. O dimorfismo sexual ocorre no final do desenvolvimento da planta, sendo possível sua diferenciação após o início da floração.<sup>6</sup> Ela pode variar de tamanho, desde cerca de 1,6 a até 6 metros. As plantas femininas possuem maior tempo de vida, sobrevivendo até a maturidade da semente, e suas folhas são mais frondosas. Já as plantas masculinas, apesar de maiores, morrem após terem espalhado seu pólen.<sup>7</sup>



**Figura 1-** Característica morfoanatômica da *Cannabis sativa*. 1) sementes, 2) fase de germinação da semente, 3) fase de formação das sementes, 4) planta adulta masculino e 5) planta adulta feminino  
 FONTE: Walther Otto Müller - From Franz Eugen Köhler's *Medizinal - Pflanzen*.  
<https://pt.wikipedia.org/wiki/Cannabis>. Adaptado pelas autoras.

Atualmente, a *Cannabis* tem despertado interesse cada vez maior em estudos científicos no intuito de elucidar seu potencial farmacológico. Sabe-se que os medicamentos à base de compostos canabinóides já são alternativas para o tratamento de inúmeras doenças neurológicas, comportamentais e sistêmicas. Das múltiplas aplicações clínicas pode-se observar, através da tabela 1, algumas indicações terapêuticas. <sup>8</sup>

**Tabela 1-** Aplicação terapêutica dos canabinóides em diferentes morbidades.

<b>Aplicação Terapêutica</b>	<b>Resposta</b>	<b>Referência</b>
Esquizofrenia	Adaptação a elevação Glutamatérgica (elevação de 2-AG)	Hu S, Mackie K. In: Pertwee, R. 2015
Esclerose múltipla	Diminuição do tremor e espasticidade	Baker D, Pryce G, Croxfor JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al, 2000
Epilepsia	Modulação da excitabilidade, prevenção de excitotoxicidade	Fraguas-Sanchez A, Torres-Suarez A., 2018
Dor	Modulação da dor neuropática e inflamatória	Katchan V, David P, Shoenfeld, Y.,2016
Ansiedade	Ativação do sistema límbico e paralímbico produzindo efeito ansiolítico	Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. In: Pertwee, R.2015
Sistema cardiovascular	Vasodilatação, diminuição da contratilidade e antiinflamatório	Ho W, Kelly M. In: Kendall, D.; Alexander, S. 2017

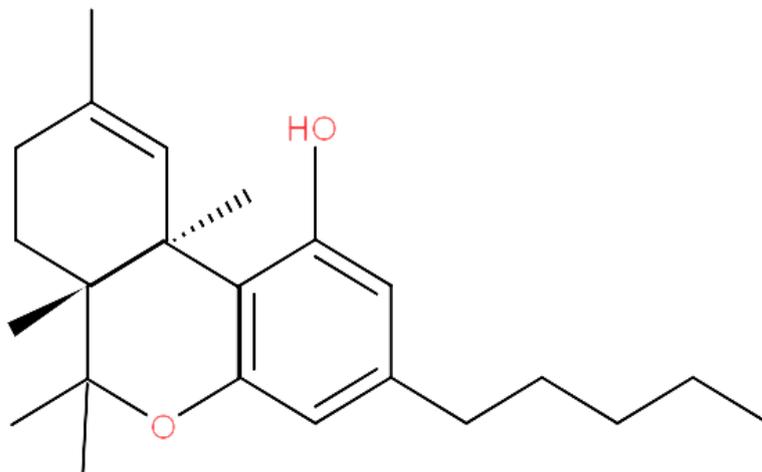
Câncer	Indução do apoptose e antiproliferação	Fraguas-Sanchez A, Torres-Suarez A. 2018 Bogdanovic V, Mrdjanovic J, Borisev I. 2017
--------	--	---

**Fonte:** Revisão Bibliográfica Sistemática – Sistema de Endocanabinoides Tendências de Uso na Farmacologia. Corrêa et al. (2020). Adaptado pelas autoras.

Acredita-se que há uma interação entre os compostos extraídos da planta com o sistema canabinóide endógeno por ação direta sobre seus receptores (ativação ou bloqueio) e ação indireta (como inibição, degradação ou recaptação de enzimas relacionadas à síntese e degradação desses compostos).<sup>8</sup>

## 2.2 Canabinóides

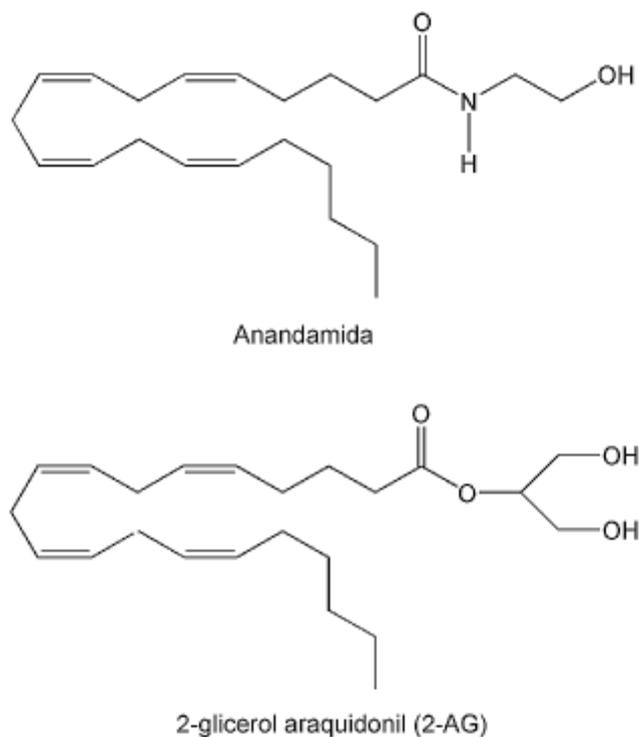
A *Cannabis* é considerada uma planta bastante complexa, pelo seu vasto arsenal químico, como carboidratos, mono e sesquiterpenos, compostos hidrogenados, hidrocarbonetos, aminoácidos, flavonoides, esteroides, entre outros. Porém, a classe que mais desperta interesse são os canabinóides, que podem ser classificados como terpenofenóis. Estes são substâncias complexas que apresentam uma estrutura química carbocíclica com 21 átomos de carbono, geralmente formados por 3 anéis: ciclohexeno, tetrahidropirano e benzeno (Figura 2).<sup>7</sup> Os canabinóides são, quimicamente, substâncias lipofílicas que podem ser classificadas em 3 grupos quanto à sua origem: os canabinóides endógenos ou endocanabinóides; os fitocanabinóides; e os canabinóides sintéticos.



**Figura 2-** Estrutura química geral de fitocanabinóide. FONTE: As autoras.

### 2.2.1- Endocanabinóides

São um conjunto de moléculas lipídicas sintetizadas pelo próprio organismo, a partir de fosfolipídeos de membrana, e derivadas do ácido araquidônico. Essas moléculas são produzidas sob demanda através de estimulação, e não são armazenadas em vesículas sinápticas como os neurotransmissores clássicos.<sup>9</sup> Os primeiros endocanabinóides identificados foram a N-araquidonoil-etanolamina, que ficou conhecida como Anandamida (derivada do termo sânscrito *ananda* que significa “felicidade extrema”) e posteriormente o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Figura 3). Recentemente já se conhecem mais três: o éter de noladina, a virodamina e a N-araquidonoil dopamina (NADA).<sup>7</sup>

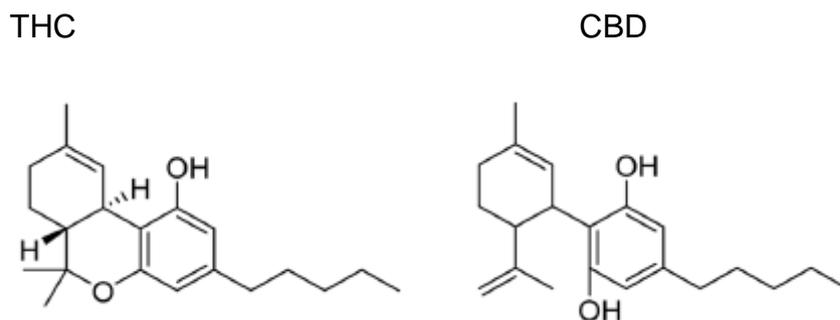


**Figura 3-** Estrutura química da Anandamida e do 2-AG. FONTE: Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. Honório et al. 2006.

### 2.2.2 – Fitocanabinóides

Fitocanabinóide é o termo utilizado para designar compostos que são originários do vegetal e interagem com os receptores do sistema canabinóide endógeno. Os dois principais canabinóides extraídos da planta são o delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC ou THC) e o canabidiol (CBD) (Figura 4). O  $\Delta^9$ -THC é o canabinóide que possui maior potência psicoativa, com concentração variando de 0,5 a 5,0% no vegetal. Tem caráter hidrofóbico e exerce atividade neural tanto excitatória quanto inibitória. De um modo geral, seus efeitos incluem atividade analgésica, anti-inflamatória, neuroprotetora, antioxidante e relaxante muscular. O CBD é o segundo composto mais encontrado na planta, não possuindo propriedades psicoativas e com efeitos clínicos relacionados à

redução da ansiedade e do pânico, entre outros. Diversos outros fitocannabinóides já foram extraídos da planta e estão em estudo como, por exemplo, o canabinol, o canabicromeno, o canabidivarino, o canabigerol, o  $\Delta^8$ -THC, entre outros.<sup>7, 10.</sup>



**Figura 4-** Estrutura química do composto THC à esquerda e do composto CBD à direita. (adaptado de Bow e Rimoldi, 2016; Mechoulam e Hanus, 2000). FONTE: Análise toxicológica de cannabinóides sintéticos em contexto forense. Santos, 2018.

### 2.2.3- Canabinóides sintéticos

Esta classe de cannabinóides não é extraída da planta, e sim modificada à partir da molécula protótipo, ou seja, a estrutura química original é modificada para formação de compostos análogos, sintetizados quimicamente. Os cannabinóides análogos aos naturais começaram a ser sintetizados com o propósito de se investigar potenciais efeitos terapêuticos. Uma das mudanças estruturais já realizadas teve como objetivo, a título de exemplo, modificar sua natureza hidrofóbica, com o intuito de aumentar a sua solubilidade em água. Outra alteração relatada foi aumentar a afinidade da molécula pelo seu receptor. Como resultado, estas e outras alterações permitiram avanços na farmacologia e fisiologia.<sup>7</sup>

Baseado então no entendimento desses tipos de cannabinóides sabe-se que o organismo de seres eucariotos possui um sistema complexo denominado sistema endocanabinóide, e com isso torna-se interessante compreender o funcionamento desse sistema.

### 2.3 - Sistema de Endocanabinóides

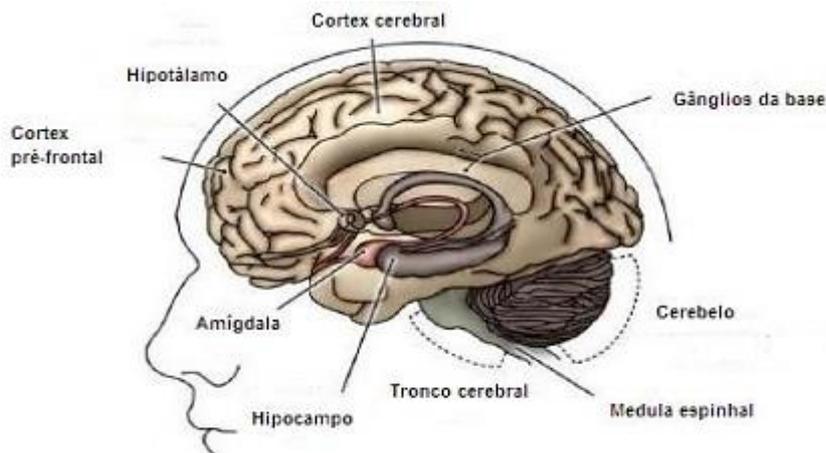
Os primeiros estudos científicos sobre a *Cannabis* e suas propriedades foram liderados pelo professor e químico orgânico Raphael Mechoulam. Em 1964, foi isolado o principal psicoativo da planta,  $\Delta$ 9-THC. Um pouco mais tarde, em 1988, William Devane e sua equipe realizaram uma experiência em cérebros de ratos e descobriram o primeiro local de resposta ao análogo de THC. Esses estudos fizeram despertar o interesse para outras pesquisas que começaram a sugerir a existência de receptores endógenos e disponibilidade de ligantes para estes receptores, e com isso foi descoberto o Sistema Endocanabinóide (SEC).<sup>11</sup> Esse sistema engloba os receptores canabinóides, ligantes endógenos e enzimas de síntese e degradação de canabinóides, conforme descritos a seguir:

- Receptores canabinóides – receptores acoplados à proteína G inibitórias (Gi/o) CB1 e CB2, receptor potencial transitório de vanilóide tipo 1 (TRPV1), receptor 55 ligado à proteína G (GPR55), receptor metabotrópico dopaminérgico tipo 2 (CB1/mDA-R2), CB1-CB1 splening alternativo, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e os recentemente descobertos, em 2017, receptores órfãos GPR3, GPR6 e GPR12.<sup>12</sup>
- Ligantes endógenos: Anandamida, 2-AG, dopamina N-araquidonoil (NADA), éter glicerol 2-araquidonoil (noladina) e a etanolamina O-araquidonoil (virodamina).<sup>12</sup>
- Enzimas de síntese e de degradação: estas estão relacionadas principalmente na participação da síntese e da degradação dos canabinóides endógenos. As enzimas de síntese são a N-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D seletiva (NAPE-PLD) para Anandamida e a sn-1-diacilglicerol lipase seletiva (DAGL) para o 2-AG; e as enzimas de degradação são *fatty acid amide hidrolase* (FAAH) e *monoacyl glicerol lipase* (MGLipase), respectivamente.

Esse sistema, em geral, possui importante papel fisiológico para regulação de diferentes vias sinalização.<sup>1</sup>

### 2.3.1- Receptores

Por volta de 1990, através de um estudo conduzido por Lisa Matsuda (apud. Howlett *et. al.*) e sua equipe, foi clonado o primeiro receptor canabinóide do tipo 1, denominado CB1, e um pouco mais tarde, em 1993, foi descoberto o receptor canabinóide do tipo 2, o CB2. Ambos os receptores são pertencentes à família de proteínas de membrana celular acoplado a proteína Gi/o. (GPCR).<sup>13</sup> A ativação de receptores CB1 leva a uma diminuição no acúmulo de monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) e, conseqüentemente, a inibição da proteína quinase dependente de cAMP (PKA). Essa ativação do receptor CB1 estimula uma proteína ativada por mitogênio (MAP), sendo este um mecanismo por qual os canabinóides afetam a plasticidade sináptica, a migração celular e, possivelmente, o crescimento neuronal.<sup>14</sup> O receptor CB1 é encontrado abundantemente no cérebro, conforme mostrado na figura 5. As regiões com nível de expressão mais alta em CB1 são: bulbo olfatório, hipocampo, gânglios da base e cerebelo. Em expressão moderada é encontrado também no córtex cerebral, septo, amígdala, hipotálamo e partes do tronco encefálico. Em menor expressão estão o tálamo e o corno ventral da medula espinhal. A distribuição desses receptores no Sistema Nervoso Central atua no controle da função motora, cognitiva, memória e analgesia. Estudos demonstram receptores CB1 mais elevados em neurônios gabaérgicos, o que não descarta a possibilidade de encontrá-los também, porém em menor quantidade, em neurônios glutamatérgicos, colinérgicos, glicinérgicos e serotoninérgicos. O CB1 pode ser encontrado também em alguns tecidos periféricos como o coração, fígado, útero, glândula adrenal, pulmão, próstata, medula óssea, testículos, entre outros, porém em menor grau quando comparado com o Sistema Nervoso Central.<sup>13</sup> No Trato Gastrointestinal (TGI), por exemplo, o CB1 é enriquecido no sistema nervoso entérico e nas células da mucosa intestinal, onde favorece a motilidade intestinal, a secreção de ácido gástrico e a modulação da liberação de hormônios.<sup>15</sup>



**Figura 5-** Expressão de receptor CB1 no cérebro. Fonte: Aspectos gerais da Cannabis sativa e seu potencial farmacológico. Adaptado de MESA; BELLO, 2015.

Os receptores CB2, por sua vez, são expressos sobretudo no sistema imunológico, em órgãos periféricos como baço, amígdala, timo, etc. Observa-se também expressão em células como macrófagos e leucócitos. Estudos indicam que receptores CB2 são regulados positivamente em resposta à ativação e inflamação de células imunes.<sup>13</sup> Atualmente, sabe-se que o CB2 também pode estar expresso no cérebro, embora num nível muito inferior em relação aos receptores CB1.<sup>9</sup>

Recentemente descobriu-se, além dos receptores CB1 e CB2, o receptor TRPV1 que é ativado pelo endocanabinóide Anandamida. Este receptor está expresso em neurônios periféricos aferentes e sua ativação controla a transmissão sináptica relacionada à nocicepção ou algesia. Também são expressos em neurônios pós-sinápticos atuando nos fenômenos de plasticidade sináptica.<sup>9</sup> Outro receptor que é ativado pela Anandamida é o receptor PPAR alfa e gama, e sua ativação parece possuir efeitos significativos na transcrição gênica.<sup>16</sup>

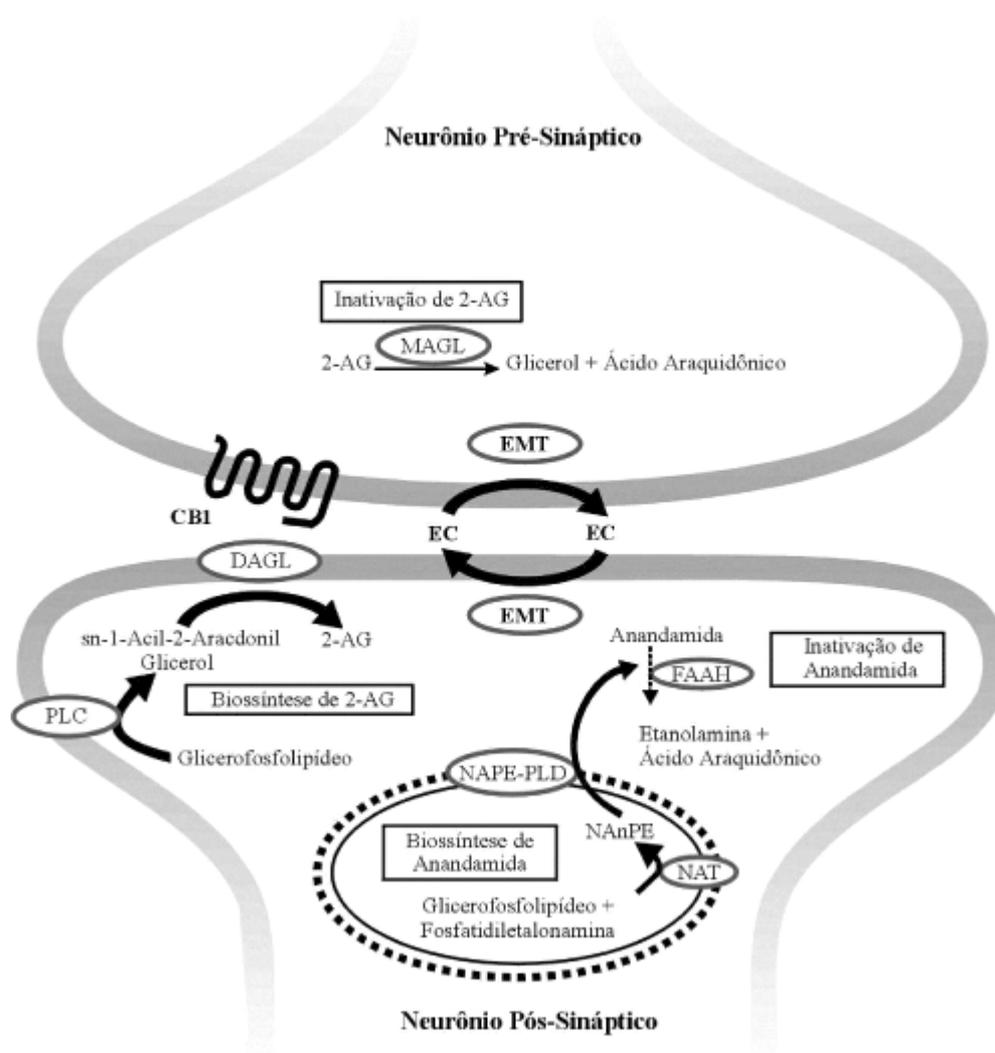
Os demais receptores citados neste texto foram descobertos há pouco tempo e ainda não existe conclusão quanto à suas ações e papéis especificamente em resposta à canabinóides.

### 2.3.2- Ligantes endógenos e enzimas relacionadas

A grande maioria dos estudos sobre o SEC tem como foco os endocanabinóides Anandamida e 2-AG. Ambos, muito bem documentados, apresentam propriedades distintas. A Anandamida tem como característica principal a alta afinidade pelos receptores CB1, sendo quase inativa nos receptores CB2, ao passo que 2-AG é agonista total em ambos os receptores.<sup>15</sup> Os endocanabinóides, como já dito anteriormente, são sintetizados sob demanda e os gatilhos para que ocorra essa síntese estão relacionados com a diminuição da concentração de cálcio intracelular através da despolarização neuronal, pela mobilização dos depósitos intracelulares e/ou pela ativação dos receptores acoplados à proteína G. A via de síntese da Anandamida se dá por meio da “transacilação–fosfodiesterase” (representado na figura 6), onde a enzima N-aciltransferase (NAT), converte fosfatidiletanolamina e fosfatidilcolina em N-araquidonoil-fosfatidiletanolamina (NAPE). A NAPE é hidrolisada pela N-araquidonoil-fosfatidil-etanolamina-fosfolipase D (NAPE-PLD), gerando assim a Anandamida.

A biossíntese do 2-AG ocorre a partir da enzima fosfolipase C-beta, diacilglicerol lipase (FLC $\beta$ -DAGL). A fosfolipase C-beta converte fosfoinosítídeos em 1,2-diacilglicerol que por sua vez é hidrolisado pela diacilglicerol lipase, formando o 2-AG.

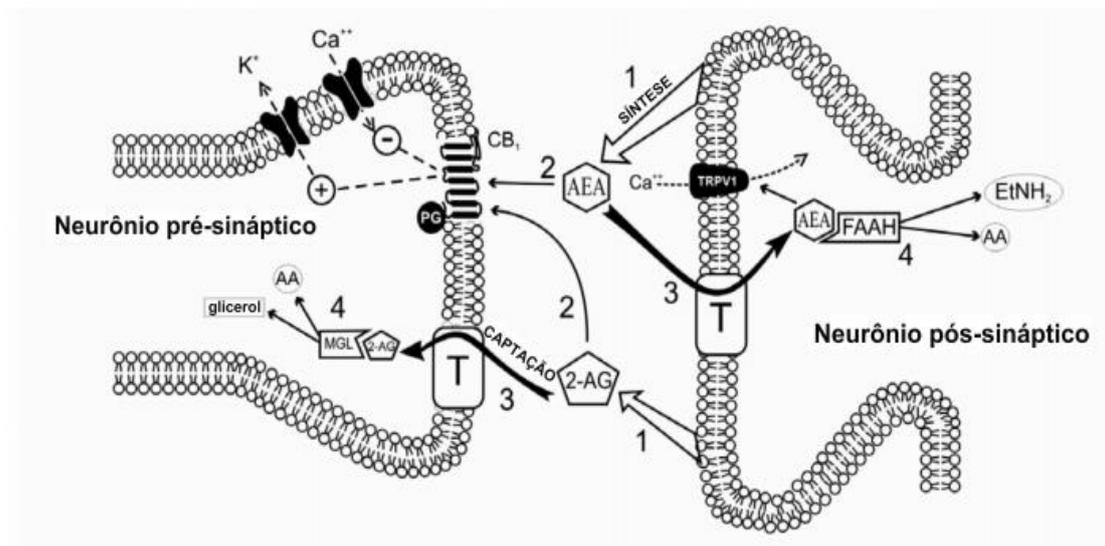
A degradação dos endocanabinóides ocorre mediante captação pré-sináptica ou recaptção pós-sináptica. A Anandamida é degradada pela enzima amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) em ácido araquidônico livre e etanolamina nos neurônios pós-sinápticos, enquanto que o 2-AG é inativado por hidrólise pela enzima monoacilglicerol-lipase (MAGL) resultando nos produtos ácido araquidônico e glicerol, nos neurônios pré-sinápticos.<sup>4</sup>



**Figura 6-** Biossíntese e degradação dos endocanabinóides Anandamida e 2-AG. Enzimas de síntese: N-aciltransferase (NAT); araquidonil-fosfatidiletanolamina (NAPE); enzima sintetizadora de anandamida - araquidonil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase D (NAPE- PLD); fosfolipase C-beta, diacilglicerol lipase (FLC $\beta$ -DAGL); enzima sintetizadora de 2-AG - diacilglicerol lipase (DAGL). Enzima de degradação da Anandamida- amida hidrolase de ácido graxo (FAAH); enzima de degradação de 2-AG- monoacilglicerol-lipase (MAGL). FONTE: O sistema endocanabinóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. Matos et. al. 2006

### 2.3.4- Mecanismo de ação

Os neurotransmissores clássicos como as monoaminas (dopamina, serotonina, noradrenalina), o GABA, o glutamato e a acetilcolina, são armazenados em vesículas sinápticas, sintetizados nos terminais pré-sinápticos e então liberados na fenda sináptica após um influxo de cálcio. Após finalizarem suas ações, estes neurotransmissores sofrem captação e/ou degradação enzimática. O SEC atua de forma contrária, ou seja, os endocanabinóides são sintetizados sob demanda e não são armazenados em vesículas. A síntese acontece de forma retrógrada, onde a transferência de informações ocorre dos terminais pós-sinápticos aos pré-sinápticos. A síntese inicia-se no neurônio pós-sináptico após o influxo de cálcio e a ativação das fosfolipases NAPE-PLD e DAGLipase, que convertem os fosfolípidos em Anandamida e 2-AG, respectivamente.<sup>12</sup> Os endocanabinóides (preferencialmente o 2-AG) atingem a fenda sináptica e se acoplam aos receptores CB1 pré-sinápticos. Uma vez que estes receptores são ativados, ocorre uma inibição de adenililciclase (enzima responsável por hidrolisar adenosina tri-fosfato - ATP), subsequentemente há a diminuição da conversão de ATP em adenosina mono fosfato cíclico – AMPc. Isso leva à redução da atividade da proteína quinase A (PKA), com consequente aumento do efluxo de potássio, inibição dos canais de cálcio e diminuição do influxo de  $Ca^{2+}$  nos terminais pré-sinápticos (Figura 7). Em outras palavras, a ativação dos receptores CB1 gera hiperpolarização neuronal e redução da liberação de neurotransmissores.<sup>4</sup>



**Figura 7-** Representação da ação endocanabinóide. 1- síntese dos canabinóides após influxo de Cálcio; 2- ativação do receptor CB1 e restrição neuronal; 3- Captação de anandamida e 2-AG nos neurônios pré e pós sinápticos, respectivamente; 4 degradação de anandamida pela enzima FAAH e degradação de 2-AG pela enzima MGL. FONTE: Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? Saito et. al. 2010.

### 3- Considerações Finais

O presente trabalho se propôs a elaborar um conjunto de elementos para a compreensão do uso medicinal da *Cannabis sativa* para o tratamento de diversas patologias, uma vez que no organismo humano há uma rede complexa do que se denomina sistema endocanabinóide, o qual possui resposta direta às propriedades químicas da planta.

Através deste, foi possível apontar a importância de todo esse sistema, tal como a significância do vegetal para o uso medicinal, assim como para a área farmacêutica na elucidação das propriedades medicinais, do entendimento da farmacologia para a produção de medicamentos e até mesmo na assistência farmacêutica auxiliando os pacientes quanto ao uso seguro destes. Com isso, ponderamos que esta pesquisa apresenta aspectos relevantes propostos pelo estudo, porém as possibilidades deste tema não foram esgotadas. Futuramente, espera-se que esse sistema continue a ser

estudado e elucidado para melhor compreensão do seu funcionamento, das vias de sinalização e metabolismo, bem como a importância de maiores realizações de ensaios clínicos para diferentes formas de utilidade e tratamento.

## UNDERSTANDING THE ENDOCANABINOID SYSTEM AND ITS RELATIONSHIP TO THE USE OF CANNABIS FOR MEDICINAL PURPOSES

ANA CLÁUDIA DOMICIANO CASTILHO FREITAS <sup>(4)</sup>; LÍVIA APARECIDA DE  
MATOS COSTA <sup>(5)</sup>; JOÃO VITOR PAES RETTORE <sup>(6)</sup>

### ABSTRACT

Since ancient times, the use of Cannabis for therapeutic purposes has been applied, treating pain and inflammation. With the evolution of medicine, substances inherent to the plant were discovered, the main tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) that promote feelings of well-being and relaxation. Subsequently, new studies presented an endogenous cannabinoid system that basically consists of a set of receptors, endogenous ligands and cannabinoid synthesis and degradation enzymes. Therefore, it was observed that the substances present in the plant interact by affinity with the receptors of this system, which reinforces the idea of using the plant as a medicine. This review aims to understand the mechanisms of the endocannabinoid system and its relationship with the chemical compounds of the plant, as well as mention the main possible treatments through this herbal medicine.

**Keywords:** Cannabis. Endocannabinoid system. Tetrahydrocannabinol.  
Cannabidiol.

---

<sup>4</sup> Aluna do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: acdcastilho@gmail.com

<sup>5</sup> Aluna do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: livinha.mattos@hotmail.com

<sup>6</sup> Professor do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: joãoretore@unipac.br

## Referências Bibliográficas

1. Lessa, MA; Cavalcanti, IL; Figueiredo, NV. **Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain**; Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Investigação Cardiovascular, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, Rev Dor. São Paulo, 2016
2. Nascimento, AGTP do; Dalcin, MF. **USO TERAPÊUTICO DA Cannabis sativa: UMA BREVE REVISÃO; THE THERAPEUTIC USE OF Cannabis sativa: A BRIEF REVIEW**, Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, Vol.27,n.2,pp.164-169 2019
3. Vieira, LS; Marques, AEF; Sousa, VA de. **O uso de Cannabis sativa para fins terapêuticos no Brasil: uma revisão de literatura**, Scientia Naturalis, Rio Branco, v. 2, n. 2, p. 901-919, 2020
4. Costa, JLGP *et al.* **Neurobiologia da Cannabis: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de Cannabis**, Universidade do Porto, Faculdade de Medicina (FMUP), Porto, Portugal. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Departamento de Psicobiologia, Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID). SP,2011
5. Santos, AMN. **Análise toxicológica de canabinóides sintéticos em contexto forense**, Faculdade Ciências da Saúde Universidade Fernando Pessoa Porto, 2018
6. Borille, BT; **Caracterização química da planta cannabis sativa I. A partir de sementes apreendidas pela polícia federal no estado do Rio Grande do Sul**, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, (Trabalho de Conclusão de Curso) Porto Alegre, 2016.
7. Cureno, BJH. **Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review**, Review - Human and Animal Health, Vol.63 ISSN 1678-4324 Online Edition 2020.
8. Correa, TL *et. al.* **Revisao bibliográfica sistemática – sistema de endocanabinóides tendencias de uso na farmacologia** Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics 9(2):146-167(2020)
9. Hall, JM; Capela, JP. **O sistema endocanabinoide no controlo da dor neuropática**; The endocannabinoid system and neuropathic pain control, Acta Farmacêutica Portuguesa, vol. 8, nº2,2019

*Rodovia MG 338 - km 12 - Colônia Rodrigo Silva*

*Barbacena/MG - CEP: 36.201-143 - CX Postal 266 – (32) 3339 - 4920*

10. Yien, RMK. **Proposta de acompanhamento clínico farmacêutico do tratamento de epilepsia refratária com extratos de Cannabis**, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, (Trabalho de Conclusão de Curso), RIO DE JANEIRO 2017
11. Honório, KM; Arroio, A; Silva, BF da. **Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa**, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos – SP, Quim. Nova, Vol. 29, No. 2, 318-325, 2006
12. Saito, VM; Wotjak, CT; Moreira, FA. **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?** Department of Pharmacology, Institute of Biological Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), • Revista Brasileira de Psiquiatria • vol 32• Supl I • mai2010
13. Howllet, AC; Abood, ME. **CB1 & CB2 Receptor Pharmacology**, \*Department of Physiology and Pharmacology, and Center for Research on Substance Use and Addiction, Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, North Carolina, USA, Adv Pharmacol. 2017
14. Mechoulam, R; Parker, LA. **The Endocannabinoid System and the Brain**, Institute for Drug Research, Hebrew University, Medical Faculty, Jerusalem 91120, Israel; Annu. Rev. Psychol. 2013
15. Zou, U; Kumar, U. **Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System**, Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of British Columbia, Vancouver, BC V6T 1Z4, Canada; Received: 9 February, Int. J. Mol. Sci. 2018
16. Lu, H; Mackie, K. **An introduction to the endogenous cannabinoid system**, Indiana University, Bloomington, IN USA, Biol Psychiatry. 2016