ReGeo ISSN: 2177-3246

# RELAÇÃO ENTRE USO DE CANNABIS E ALTERAÇÕES CENTRAIS E ENDÓCRINAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

# RELATIONSHIP BETWEEN CANNABIS USE AND CENTRAL AND ENDOCRINE ALTERATIONS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

# RELACIÓN ENTRE EL USO DE CANNABIS Y ALTERACIONES CENTRALES Y ENDOCRINAS: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA DE LA LITERATURA

https://doi.org/10.56238/revgeov17n10-111

**Data de submissão:** 16/09/2026 **Data de publicação:** 16/10/2026

**Jordana Barbosa Guimarães Carvalho**
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: jordanabarbosa2002@gmail.com

**Giulia Vicente Carneiro da Paixão**
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: giuliapaixao94@gmail.com

**Sophia Artiaga Gomes**
Graduando em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: sophiartiaga@gmail.com

**Andressa Adorno e Albuquerque**
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: andressa.a.albuquerque@hotmail.com

**João Eduardo Gervásio Pereira**
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiro (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: joaodeiro2@gmail.com

**Ana Clara Ferreira Segato**
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: segatoanaclara@gmail.com

**Yasmim Vicente da Paixão**
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
E-mail: yasmimpaixao1508@gmail.com

**Isabella Vicente da Paixão**
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: isabellavpaixao@gmail.com

**Luiza Stábile de Oliveira**
Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás
E-mail: luizastabile36@gmail.com

**Ronair Rosa Dias Filho**
Graduado em Medicina
Instituição: PUC Goiás (PUC-GO)
E-mail: ronairfilho@hotmail.com

**Jaidan Rezende dos Santos Lopes**
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: jaidanrezende@hotmail.com

**Ana Julia Mota Clemente**
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: clementeanajuliaa@gmail.com

**João Cássio Rebouças Saldanha Filho**
Graduado em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: joaocassio64@gmail.com

**João Pedro de Godoy Pitaluga**
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: jp7godoy@gmail.com

**Paola Ochoa Michelon**
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: paola.michelon28@gmail.com

**RESUMO**
Os compostos da Cannabis atuam através de receptores endógenos, CB1 e CB2, que estão distribuídos pelo corpo. O CB1 está localizado principalmente no cérebro e tem um efeito inibitório sobre neurotransmissores como GABA e glutamato, mas seu principal efeito é a liberação da dopamina, gerando uma sensação de recompensa. O CB2, por outro lado, está principalmente em órgãos periféricos com função imunológica. O estresse pode interferir na saúde mental, afetando a cognição, aprendizagem, causando transtornos de ansiedade, obesidade e depressão. Além disso, o estresse pode afetar a qualidade de vida, aumentando o absenteísmo no trabalho e impactando negativamente a produtividade econômica. O estudo foi realizado como uma revisão narrativa da literatura, pesquisadas

de agosto de 2022 a janeiro de 2023 com as seguintes palavras-chave em inglês: *Cannabis sp, THC, CBD, neuroendocrin pathways*, *stresse.* A busca resultou em 34 artigos, dos quais 6 foram selecionados, devido á maior relação com os objetivos do estudo. Diante disso, há uma necessidade de desenvolver pesquisas para a compreensão dos mecanismos neuroendócrinos que possam esclarecer o caminho para novas abordagens terapêuticas no manejo do estresse e de condições relacionadas.

**Palavras-chave:** *Cannabis sp.* THC. CBD. Vias Neuroendócrinas. Estresse.

**ABSTRACT**

Cannabis compounds act through endogenous receptors, CB1 and CB2, which are distributed throughout the body. CB1 is primarily located in the brain and exerts an inhibitory effect on neurotransmitters such as GABA and glutamate; however, its main effect involves the release of dopamine, which generates a sense of reward. CB2, on the other hand, is found mainly in peripheral organs associated with immune function. Stress can interfere with mental health by affecting cognition and learning, and by contributing to anxiety disorders, obesity, and depression. Furthermore, stress can diminish quality of life, leading to increased absenteeism in the workplace and negatively impacting economic productivity. This study was conducted as a narrative literature review, with research carried out between August 2022 and January 2023 using the following English-language keywords: *Cannabis sp.,* THC, CBD, neuroendocrine pathways, and stress. The search yielded 34 articles, 6 of which were selected due to their high relevance to the study's objectives. Given this, there is a need for further research to understand the neuroendocrine mechanisms that could pave the way for new therapeutic approaches in the management of stress and related conditions.

**Keywords:** *Cannabis sp*. THC. CBD. Neuroendocrin Pathways. Stress.

**RESUMEN**

Los compuestos del cannabis actúan a través de receptores endógenos, CB1 y CB2, distribuidos por todo el cuerpo. El CB1 se localiza principalmente en el cerebro y ejerce un efecto inhibitorio sobre neurotransmisores como el GABA y el glutamato; sin embargo, su efecto principal es la liberación de dopamina, lo que genera una sensación de recompensa. Por su parte, el CB2 se encuentra principalmente en órganos periféricos con función inmunológica. El estrés puede interferir en la salud mental, afectando la cognición y el aprendizaje, y provocando trastornos de ansiedad, obesidad y depresión. Además, el estrés puede afectar la calidad de vida, incrementando el absentismo laboral e impactando negativamente en la productividad económica. El estudio se llevó a cabo mediante una revisión narrativa de la literatura, realizada entre agosto de 2022 y enero de 2023, utilizando las siguientes palabras clave en inglés: *Cannabis sp,* THC, CBD, *neuroendocrine pathways* y *stress*. La búsqueda arrojó 34 artículos, de los cuales se seleccionaron 6 por su mayor relevancia respecto a los objetivos del estudio. Ante esto, resulta necesario desarrollar investigaciones que permitan comprender los mecanismos neuroendocrinos, con el fin de abrir camino a nuevos enfoques terapéuticos para el manejo del estrés y las afecciones relacionadas.

**Palabras clave:** *Cannabis sp.* THC. CBD. Vías Neuroendocrinas. Estrés.

## 1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis* é um gênero de planta com flor que possui várias espécies, sendo as mais conhecidas e estudadas *Cannabis sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*; quando usada na forma fumada é popularmente chamada de maconha. Esta planta tem sido utilizada para fins medicinais há milênios, em várias partes do mundo, para tratar diversas condições médicas, incluindo dor crônica, náusea e vômito associados à quimioterapia, espasmos musculares em pacientes com esclerose múltipla, glaucoma, epilepsia, entre outros (Legare et al., 2022). O princípio ativo desta planta engloba inúmeros componentes, dentre eles os mais estudados são, o THC (delta-9-tetrahidrocanabinol) que é o principal composto psicoativo da Cannabis, e o CBD (canabidiol) um agente com atividade anti-inflamatória. As propriedades de cada planta variam dependendo da dosagem e do meio de extração empregados. Esses compostos atuam em diferentes locais do organismo humano, incluindo o sistema nervoso central, o sistema imunológico e o sistema endócrino (Urits et al., 2021).

O mecanismo pelo qual estes compostos atuam sobre o sistema nervoso, está relacionada aos seus receptores distribuídos pelo organismo; são receptores endógenos [canabinóide 1 (CB1) e canabinóide 2 (CB2)] acoplados a proteína G. Os receptores CB1 estão localizados no encéfalo (maior expressão no bulbo olfatório, hipocampo, gânglios da base e cerebelo), sistema nervoso periférico (expresso principalmente em terminais nervosos simpáticos) e tecidos periféricos, como intestino, coração, fígado, órgãos reprodutivos, sistema imunológico e vias aéreas (Saito et al., 2010). Seu efeito neurológico também diz respeito a sua capacidade inibitória de neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato (Turgeman & Bar-Sela, 2017). Contudo, seu principal fator gerador da sensação de recompensa é o efeito sobre a dopamina, agindo no sistema límbico. Em contraste, os receptores CB2 estão localizados principalmente em órgãos periféricos com função imunológica, como baço, amígdalas, timo, além de células como macrófagos e leucócitos. O CB2 também está presente na micróglia e nas estruturas vasculares (Dhein, 2020).

Estudos tem demostrado a capacidade do sistema endocanabinóide de modular o humor, a partir das vias do córtex pré-frontal medial, complexo amigdaloide e hipocampo. Esse achado possibilitaria a indicação de novos tratamentos para pacientes com transtornos psiquiátricos, como transtorno de estresse pós-traumático, depressão, insônia, transtornos psicóticos e ansiedade (Lisboa et al., 2017).

Nos últimos anos, frente a discussão sobre novos efeitos terapêuticos, a percepção social sobre a Cannabis sp. está se tornando mais positiva. Por exemplo, a legalização de uso terapêutico no Canadá, em outubro de 2018, somado a legalização em algumas regiões dos Estados Unidos, mostrou ao mundo que há um aumento no número de usuários que se beneficiam de seu potencial terapêutico (Lowe et al., 2019). Estes fatos mostram o quanto é importante pensar nas aplicações clínicas e práticas

desse produto para o desenvolvimento de terapêuticas eficientes e seguras. Diante do intrincado mecanismo de ação compensatória dos ativos da Cannabis sp, o sistema endocanabinóide também vem sendo estudado para modular os processos de estresse (Sarris et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o estresse como "uma reação fisiológica, psicológica e comportamental do organismo quando há um desequilíbrio entre as demandas do ambiente e a capacidade de resposta do indivíduo" (OMS, 2021). Esse fenômeno complexo que tem sido objeto de estudo em diversas áreas da saúde, tais como a psicologia, a medicina e a enfermagem. Trata-se uma resposta fisiológica natural do corpo humano diante de uma situação desafiadora ou ameaçadora. No entanto, quando esta resposta é ativada com frequência ou de forma intensa, pode gerar prejuízos à saúde física e mental.

O termo "estresse" foi introduzido na literatura científica por Hans Selye, médico e pesquisador canadense, em 1936. Selye definiu o estresse como "a resposta não específica do corpo a qualquer demanda que lhe é feita". Ele observou que essa resposta inclui a ativação do sistema nervoso simpático e a liberação de hormônios como o cortisol, que prepara o corpo para lidar com a situação de estresse. Selye propôs que a resposta ao estresse do corpo se dá em três fases: a fase de alarme, a fase de resistência e a fase de exaustão. Na fase de alarme, o corpo entra em um estado de alerta, liberando hormônios do estresse como o cortisol e a adrenalina. Esse aumento nos hormônios do estresse ajuda a preparar o corpo para enfrentar o estressor. Na fase de resistência, o corpo tenta se adaptar ao estresse e manter a resposta de alerta. Isso pode incluir a produção de mais hormônios do estresse, bem como a ativação do sistema imunológico. Na fase de exaustão, o corpo esgota suas reservas de energia e a resposta ao estresse começa a falhar. Isso pode levar a uma ampla gama de sintomas físicos e mentais, incluindo fadiga, doenças e distúrbios emocionais (Ranabir & Reetu, 2011).

Em saúde, o estresse se inicia a partir de um evento estressante, que pode ser desencadeado por situações emocionais, como perda de emprego, morte de um familiar, divórcio ou fisiológicos, como uma doença grave. Esses eventos podem levar a mudanças hormonais agudas, incluindo o aumento do hormônio cortisol (Hannibal & Bishop, 2014). O cortisol, quando mantido em níveis elevados por um longo período, pode ter uma série de efeitos prejudiciais, incluindo o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (Rozanski et al., 1999). A manutenção do agente estressor expões o organismo ao estresse crônico, que se caracteriza por um estado de tensão constante no qual o organismo é exposto a estressores persistentes, como preocupações financeiras, problemas de relacionamento ou trabalho, e problemas de saúde crônico (Hannibal & Bishop, 2014).

Na presença de estresse crônico, há a preocupação com a supressão do sistema imunológico causada pelo hipercortisolismo, tornando o indivíduo mais suscetível a doenças infecciosas. Isso pode

ser particularmente problemático para pessoas com condições de saúde crônicas, como diabetes ou doenças cardíacas, que já têm um sistema imunológico enfraquecido (Yaribeygi et al., 2017). É comprovado que o estresse pode aumentar a pressão arterial, elevar os níveis de colesterol no sangue e levar à inflamação das artérias. Esses fatores podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares, como infarto e acidente vascular cerebral, uma vez que, essas doenças entre o grupo mais importante de doenças psicossomáticas (Golbidi et al., 2015; O' connor et al., 2021). Além disso, a disfunção endócrina desregula os níveis de açúcar no sangue, afetando a saúde de pacientes com diabetes (Hackett & Steptoe, 2017).

Há ainda a relação do estresse emocional com a suscetibilidade do organismo a doenças de pele, como psoríase, dermatite atópica e acne. Isso ocorre porque o estresse, ao alterar o equilíbrio hormonal e afetar o sistema imunológico, aumenta a inflamação no organismo e prejudicando a saúde da pele, especialmente em indivíduos predispostos, mesmo que o evento estresse tenha ocorrido a um tempo anterior (Rousset & Halioua, 2018).

O estresse pode também interferir nas condições de saúde mental, incluindo, interferência na cognição e aprendizagem, transtornos de ansiedade, obesidade e depressão. Ademais, o estresse, além de ativar o eixo Hipofisário- Adrenal (HPA), é responsável por ativar o sistema nervoso autônomo, o sistema de neurotransmissores e neuropeptídeos centrais que tem efeitos diretos nos circuitos neurais do cérebro envolvidos com o processamento de informações, gerando uma maior dificuldade de aprendizagem (Yaribeygi et al., 2017). Um estudo de coorte realizado em Amsterdã, constatou que uma menor reatividade do cortisol ao estresse foi associada à obesidade ou risco de desenvolver a obesidade e a sintomas de depressão e ansiedade (O'connor et al., 2021). Além disso, o estresse também pode afetar a qualidade de vida, levando a um aumento do absenteísmo no trabalho e um impacto negativo na produtividade econômica (Yaribeygi et al., 2017).

Diante do exposto, é perceptível a necessidade de desenvolvimento de pesquisas visando o tratamento deste estresse. Dentre as abordagens recentes, este artigo busca esclarecer parâmetros para o uso da Cannabis sp como mecanismo terapêutico, uma vez que esta já vem sendo utilizada, por exemplo, para o tratamento de estresse pós-traumático, como mostrado por Orsolini et al., em 2019. Nesse estudo, essa doença é sabidamente relacionada a uma ativação crônica de vias de estresse e aumento do fator de liberação de corticotropina, onde o uso de ativos da *Cannabis sp* consegue modular o processo de memória através da alteração das concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro. Portanto, percebe-se um potencial terapêutico para a cannabis frente mecanismos de estresse.

Portanto, a compreensão dos fatores que levam ao estresse e a prevenção dessa condição tem importância para a saúde pública. Seria interessante desenvolver políticas públicas de saúde que

incluam estratégias para prevenir e tratar o estresse em níveis individuais, organizacionais e sociais. O desenvolvimento de programas de prevenção do estresse e o aumento da conscientização sobre o tema são fundamentais para reduzir o impacto negativo do estresse na saúde pública e na economia.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura fundamentada nas bases de dados MEDLINE/*PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), pesquisadas de agosto de 2022 a janeiro de 2023 com as seguintes palavras-chave em inglês: *Cannabis sp, THC, CBD, neuroendocrin pathways*, *stresse,* e uso do termo booleano AND. As buscas incluíram estudos originais e revisões bibliográficas, publicadas em português e em inglês desde 2010 a 2022, sendo estes realizados com humanos e outros animais. Este trabalho utiliza dados de domínio público conforme resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, dispensa apreciação e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa.

Foram usados artigos de acesso gratuito e a coleta de dados foi realizada por meio da leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho), logo após, foi feita a leitura seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente respondem os objetivos propostos pelo estudo), em seguida foi feito o registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano e objetivo geral).

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a busca resultou em 34 artigos, dos quais 6 foram selecionados após leitura completa, por se enquadrarem nos critérios de inclusão, deste modo obtivemos o seguinte quadro.

Quadro 1 - Seleção dos artigos publicados entre 2010 e 2022 que estudaram os efeitos da *Cannabis sp* nas alterações centrais e endócrinas

| AUTOR E ANO | OBJETIVO GERAL | CONCLUSÃO |
|---|---|---|
| **De Laurentiis et al., 2022** | Explorar quais fatores e mecanismos moleculares estão envolvidos no processo intersecção dos sistemas nervoso, endócrino e imunológico, utilizando roedores como cobaias. | Estes três sistemas em coordenação respondem as mudanças ambientais; os endocanabinóides provaram ser capazes de alterar estas respostas. |
| **Spinella et al., 2021** | Avaliar se a expectativa de CBD* sozinho poderia influenciar o estresse, a ansiedade e o humor, e até que ponto as crenças em relação aos efeitos do CBD previram essas respostas | Foi demonstrado, que fatores relacionados à expectativa provavelmente desempenham um papel fundamental nos supostos efeitos ansiolíticos do CBD, pelo menos entre aqueles que acreditam que ele é útil para tais propósitos. |
| Glodosky et al., 2021 | Visão geral dos estudos que mediram os desfechos relacionados ao estresse após a exposição aguda ou crônica a canabinoides em humanos e animais. | O estudo concluiu que a administração aguda de canabinoides pode proporcionar alívio temporário dos sintomas de TEPT, como intrusões, flashbacks, irritabilidade e ansiedade. |
| Maldonado et al., 2020 | Função do sistema endocanabinóide na determinação do valor dos estímulos evocadores de medo e promoção de respostas comportamentais adequadas ao estresse. | Pode não ser o melhor método farmacológico devido ao grande número de circuitos cerebrais que são afetados. |
| **Zou & Kumar, 2018** | Definir vários papéis potenciais dos receptores canabinóides na modulação de vias de sinalização e em associação com diversas condições fisiopatológicas. | O THC ** e os receptores canabinóide, possuem expressão generalizada e funções versáteis, isso não só suporta seu potencial promissor como alvo de drogas para várias doenças, mas também tornam os efeitos colaterais indesejados quase inevitáveis. |
| Sharkey & Wiley, 2016 | Discutir o papel do sistema endocanabinóide no eixo cérebro-intestino. | O papel do sistema canabinóide no trato gastrointestinal o torna um alvo terapêutico atraente. No entanto, a ampla distribuição desse sistema e suas extensas atividades em todo o corpo, se mostra um desafio para alterar a seletivamente no intestino, sem afetar outros sistemas orgânicos. |

*CBD- canabidiol ** THC- tetrahidrocanabinol
Fonte: Autores.

Apesar da escassez de estudos que debatem a relação dos efeitos centrais e endócrinos do uso da Cannabis, a partir de nossas pesquisas encontramos trabalhos que visavam mostrar a relação, benéfica ou não, do uso de substâncias presentes na Cannabis. Dos artigos pesquisados, muitos falavam desses efeitos em relação ao estresse, à inflamações, neuroplasticidade e ao metabolismo de maneira geral. Alguns desses artigos serão abordados a seguir.

Os estudos realizados por Zou & Kumar, em 2018 afirmam que os canabinoides, principais constituintes da planta medicinal Cannabis sativa, são mediados por dois membros da família de receptores acoplados à proteína G, os receptores canabinoides 1 (CB1R) e 2 (CB2 2R). O CB1R é o subtipo proeminente no sistema nervoso central (SNC) e tem atraído grande atenção como uma via terapêutica potencial em várias condições patológicas, incluindo distúrbios neuropsicológicos e

doenças neurodegenerativas. As pesquisas feitas por Maldonado et al., 2020, mostram que o sistema endocanabinoide desempenha um papel crucial na regulação das respostas emocionais, e o CBD pode ter efeitos significativos na redução do estresse e da ansiedade. Os autores falam que o CB1R nos terminais GABAérgicos e glutamatérgicos da amígdala modula a superexcitação glutamatérgica, influenciando o comportamento de medo e que o sistema endocanabinoide protege contra essa superativação, regulando negativamente o CB1R nos terminais GABAérgicos. Para os autores, o CB1R apresenta potencial terapêutico devido à sua ampla distribuição no SNC e sua influência em processos como neuroproteção, controle da dor, regulação do apetite, função cognitiva e equilíbrio emocional. A ativação do CB1R por canabinoides endógenos ou exógenos pode modular a liberação de neurotransmissores, como glutamato, GABA e dopamina, contribuindo para a homeostase cerebral e a resposta adaptativa a lesões ou estresse (Zou e Kumar, 2018). Contudo, Le Naour et al., 2013, mostrou que a ativação de CB1R pode ser ineficiente quando associada a outros fármacos devido à complexidade das interações entre os ligantes e os receptores. Os CB1R são proteínas acopladas a G que afetam a neurotransmissão quando ativadas. No entanto, a presença de outros fármacos pode interferir nessa sinalização intracelular, resultando em efeitos imprevisíveis ou reduzidos. Além disso, poucos fármacos são absolutamente específicos para um único receptor, o que pode levar a interações cruzadas e diminuição da eficácia.

Sabe-se que receptores CB1R localizados no eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal) e no sistema nervoso simpático são cruciais para modular o estresse agudo, uma vez que a ativação desses receptores limita a resposta do eixo HPA e do sistema simpático durante o estresse. Outros estudos demonstraram que a ativação dos CB1Rs nos terminais glutamatérgicos corticais, inibem a liberação de glutamato, auxiliando no controle da ansiedade; por outro lado, a ativação do CB1R nos neurônios GABAérgicos do prosencéfalo restringe o tônus inibitório do GABA, estimulando a indução ansiedade (Lee & Gorzalka, 2015). Esses diferentes papéis dos receptores CB1Rs criam circuitos endocanabinoides complexos de controle da ansiedade (Maldonado et al., 2020). Corroborando essas afirmações, (Pourrahimi et al., 2021) demonstraram que a ativação de CB1R na região da substância cinzenta periaquedutal ventrolateral (vlPAG) está envolvida na modulação do comportamento social. Essa modulação ocorre através da interação com o sistema de orexina e influencia a ansiedade e a disfunção social induzidas pela enxaqueca em ratos.

Spinella et al., 2021, avaliou se a expectativa do paciente frente ao uso de CBD poderia influenciar o estresse, a ansiedade e o humor, e até que ponto as crenças em relação aos efeitos do CBD previam essas respostas. Os resultados mostraram que a condição de expectativa de CBD estava associada ao aumento da sedação, bem como a mudanças na variabilidade da frequência cardíaca

(VFC) que eram consistentes com a regulação do estresse antecipatório aprimorada. No entanto, não houve mudanças sistemáticas no estresse subjetivo ou ansiedade, de acordo com a condição de expectativa. No entanto, os participantes que endossaram fortes crenças de que o CBD tem propriedades ansiolíticas relataram ansiedade significativamente diminuída na condição de expectativa de CBD. Isso sugere que a expectativa de CBD sozinha impactou várias respostas subjetivas e fisiológicas. Além disso, os fatores relacionados à expectativa foram implicados nos efeitos ansiolíticos do CBD para aqueles que acreditavam que era útil para tais fins. Portanto, é possível observar a grande influência psicológica nos testes, agindo quase como um placebo.

O trabalho realizado por Glodosky et al., 2021, a partir de uma revisão, revela que a exposição aguda e crônica à cannabis pode alterar a resposta ao estresse, mas que pode variar dependendo de diversos fatores como dosagem e uso concomitante de outras drogas, por exemplo. Especificamente em humanos, doses baixas de THC diminuem os índices de sofrimento, excitação hormonal e reatividade da amígdala após um estressor, enquanto altas doses resultam em sofrimento elevado. Sobre a administração aguda de canabinóides, observou-se um aumento nas concentrações basais do hormônio do estresse (cortisol). Além disso, a exposição crônica pode estar relacionada a um aumento geral do cortisol. De maneira geral, o trabalho relata uma escassez de conteúdo para entender esses efeitos e os mecanismos, que são extremamente complexos e podem sofrer interferência por diversos fatores.

Os canabinoides também modulam as vias de transdução de sinal, incluindo a via MAPK/ERK, PI3K/AKT e cAMP/PKA, afetando a expressão gênica, a sobrevivência celular e a plasticidade sináptica. Esses efeitos não se limitam ao SNC, pois os receptores canabinoides também estão presentes em tecidos periféricos, como o sistema imunológico, o trato gastrointestinal e o sistema cardiovascular. Portanto, a modulação dos receptores canabinoides pode ter implicações terapêuticas em várias doenças, desde transtornos neuropsiquiátricos até condições inflamatórias e metabólicas (Zou & Kumar 2018).

Nessa linha de raciocínio, há estudos que demonstram a ação do sistema endocanabinoide à resposta neuroendócrina diante de desafios imunológicos, como a exposição a lipopolissacarídeo da parede celular das bactérias Gram-negativas (LPS). Trata-se de uma endotoxina característica de cada espécie bacteriana, cuja liberação durante a infecção está associada a eventos como lesão tecidual e até mesmo choque séptico, pois a endotoxina LPS é capaz de sensibilizar o sistema imunológico, estimulando a inflamação (Cole et al., 2021; Kawahara, 2021). Inclusive, o trabalho de Vizuete et al, (2022) mostrou que o LPS é capaz de reprogramar as vias metabólicas das células inflamatórias no hipocampo de camundongos, demonstrando a importância dessa proteína na neuroinflamação (Vizuete

et al., 2022). De Laurentiis et al., 2022, sugerem que o LPS bacteriano, perturba não apenas o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, mas também afeta outros sistemas endócrinos, como o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a liberação de ocitocina pela neuro-hipófise e que o sistema endocanabinoide pode ser crucial para a priorização energética de funções essenciais para a sobrevivência do organismo durante infecções ou inflamações. Além disso, os autores destacam o papel do sistema endocanabinoide na modulação da resposta imune, sugerindo que sua manipulação pode ter implicações terapêuticas para o tratamento de doenças imunomediadas.

O trabalho de Sharkey & Wiley, 2016, tem foco no sistema endocanabinoide e na sua relação com o eixo cérebro-intestino. A análise dos resultados apresentados nesse estudo revela que o sistema endocanabinoide (SEC) desempenha papel crucial na modulação de funções gastrointestinais, tanto perifericamente quanto centralmente. Os endocanabinoides, como anandamida e 2-AG, juntamente com seus receptores CB1 e CB2, são fundamentais na regulação da motilidade gastrointestinal e na resposta ao estresse e dor visceral. Os autores também destacam que polimorfismos do gene que codifica o receptor CB1 estão associados a algumas formas de síndrome do intestino irritável, sugerindo uma conexão direta entre o SEC e disturbios gastrointestinais. Além disso, o SEC está envolvido no controle de náuseas, vômitos e na sensação visceral, estendendo seu papel homeostático ao controle da inflamação intestinal. Eles ainda discutem o papel do SEC na manifestação do estresse, onde a sinalização endocanabinoide reduz a atividade dos caminhos do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, através de ações em regiões cerebrais específicas, como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipotálamo. Em concordância, Osafo et al. (2021) também discutem o papel crítico do SEC na neurodegeneração e em respostas inflamatórias, como inflamação do cérebro, intestino, articulações e pele. Este estudo complementa os achados de Sharkey & Wiley, 2016, ao enfatizar o potencial das vias endocanabinoides como alvos terapêuticos na atenuação de algumas condições inflamatórias.

## 3 CONCLUSÃO

O sistema endocanabinoide (SEC) é um intrincado sistema de sinalização que desempenha um papel crucial na regulação de diversos processos fisiológicos. Composto por receptores canabinoides (CB1 e CB2), ligantes endógenos (endocanabinoides) e enzimas envolvidas na síntese e degradação desses ligantes, o SEC tem sido objeto de estudo em várias áreas da pesquisa científica.

Uma das áreas de interesse é a resposta ao estresse, na qual os estudos avaliados demonstraram que o SEC está envolvido na modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que desempenha um papel central na resposta ao estresse. Quando o organismo é desafiado por estímulos estressores,

como infecções ou inflamações, o SEC é ativado para regular finamente a síntese e secreção de hormônios, neurotransmissores e mediadores pró-inflamatórios.

Em particular, a interação entre o SEC e o sistema imunológico é fundamental. A exposição ao lipopolissacarídeo (LPS), um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas, não apenas perturba o eixo HPA, mas também afeta outros sistemas endócrinos, como o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a liberação de ocitocina pela neuro-hipófise. O SEC parece mediar a inibição do eixo gonadal durante infecções ou inflamações, priorizando energeticamente funções essenciais para a sobrevivência. Além disso, o SEC influencia a resposta ao medo e à ansiedade. Estudos avaliaram os efeitos do canabidiol (CBD) na expectativa de redução do estresse e ansiedade aguda em adultos saudáveis. A expectativa de receber CBD pode influenciar a resposta emocional, independentemente da administração real de CBD.

A comunicação entre o cérebro e o trato gastrointestinal também é modulada pelo SEC. Essa interação é relevante para a função gastrointestinal e a resposta ao estresse. O SEC desempenha um papel na regulação de processos fisiológicos, incluindo neurotransmissão, inflamação e homeostase.

Em conclusão, o SEC emerge como um regulador multifacetado, conectando os sistemas nervoso, endócrino e imunológico. Sua ativação adequada é essencial para manter o equilíbrio durante desafios imunológicos e inflamatórios. A compreensão mais profunda do SEC pode abrir caminho para novas abordagens terapêuticas no manejo do estresse e de condições relacionadas.

## REFERÊNCIAS

Cole, G. B., Bateman, T. J., & Moraes, T. F. (2021). The surface lipoproteins of gram-negative bacteria: Protectors and foragers in harsh environments. *Journal of Biological Chemistry*, *296*, 100147. https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008745

De Laurentiis, A., Correa, F., & Fernandez Solari, J. (2022). Endocannabinoid System in the Neuroendocrine Response to Lipopolysaccharide-induced Immune Challenge. *Journal of the Endocrine Society*, *6*(10). https://doi.org/10.1210/jendso/bvac120

Dhein, S. (2020). Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology*, *105*(11–12), 609–617. https://doi.org/10.1159/000509377

Golbidi, S., Frisbee, J. C., & Laher, I. (2015). Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *308*(12), H1476–H1498. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00859.2014

Hackett, R. A., & Steptoe, A. (2017). Type 2 diabetes mellitus and psychological stress — a modifiable risk factor. *Nature Reviews Endocrinology*, *13*(9), 547–560. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.64

Hannibal, K. E., & Bishop, M. D. (2014). Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*, *94*(12), 1816–1825. https://doi.org/10.2522/ptj.20130597

Kawahara, K. (2021). Variation, Modification and Engineering of Lipid A in Endotoxin of Gram-Negative Bacteria. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(5), 2281. https://doi.org/10.3390/ijms22052281

Le Naour, M., Akgün, E., Yekkirala, A., Lunzer, M. M., Powers, M. D., Kalyuzhny, A. E., & Portoghese, P. S. (2013). Bivalent Ligands That Target μ Opioid (MOP) and Cannabinoid1 ($CB_1$) Receptors Are Potent Analgesics Devoid of Tolerance. *Journal of Medicinal Chemistry*, *56*(13), 5505–5513. https://doi.org/10.1021/jm4005219

Lee, T. T.-Y., & Gorzalka, B. B. (2015). *Evidence for a Role of Adolescent Endocannabinoid Signaling in Regulating HPA Axis Stress Responsivity and Emotional Behavior Development* (pp. 49–84). https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.09.002

Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*, *107*(3–4), 131–149. https://doi.org/10.1159/000521683

Lisboa, S. F., Gomes, F. V., Terzian, A. L. B., Aguiar, D. C., Moreira, F. A., Resstel, L. B. M., & Guimarães, F. S. (2017). *The Endocannabinoid System and Anxiety* (pp. 193–279). https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.006

Lowe, D. J. E., Sasiadek, J. D., Coles, A. S., & George, T. P. (2019). Cannabis and mental illness: a review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*(1), 107–120. https://doi.org/10.1007/s00406-018-0970-7

O'Connor, D. B., Thayer, J. F., & Vedhara, K. (2021). Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annual Review of Psychology*, *72*(1), 663–688. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331

Orsolini, L., Chiappini, S., Volpe, U., De Berardis, D., Latini, R., Papanti, G., & Corkery, J. (2019). Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina*, *55*(9), 525. https://doi.org/10.3390/medicina55090525

Pourrahimi, A. M., Abbasnejad, M., Raoof, M., Esmaeili-Mahani, S., & Kooshki, R. (2021). The involvement of orexin 1 and cannabinoid 1 receptors within the ventrolateral periaqueductal gray matter in the modulation of migraine-induced anxiety and social behavior deficits of rats. *Peptides*, *146*, 170651. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170651

Ranabir, S., & Reetu, K. (2011). Stress and hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *15*(1), 18. https://doi.org/10.4103/2230-8210.77573

Rousset, L., & Halioua, B. (2018). Stress and psoriasis. *International Journal of Dermatology*, *57*(10), 1165–1172. https://doi.org/10.1111/ijd.14032

Rozanski, A., Blumenthal, J. A., & Kaplan, J. (1999). Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*, *99*(16), 2192–2217. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.16.2192

Saito, V. M., Wotjak, C. T., & Moreira, F. A. (2010). Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *32*(suppl 1), 57–514. https://doi.org/10.1590/S1516-44462010000500004

Sarris, J., Sinclair, J., Karamacoska, D., Davidson, M., & Firth, J. (2020). Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*, *20*(1), 24. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8

Sharkey, K. A., & Wiley, J. W. (2016). The Role of the Endocannabinoid System in the Brain–Gut Axis. *Gastroenterology*, *151*(2), 252–266. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.015

Turgeman, I., & Bar-Sela, G. (2017). Cannabis Use in Palliative Oncology: A Review of the Evidence for Popular Indications. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, *19*(2), 85–88.

Urits, I., Charipova, K., Gress, K., Li, N., Berger, A. A., Cornett, E. M., Kassem, H., Ngo, A. L., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2021). Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacology Bulletin*, *51*(1), 94–109.

Vizuete, A. F. K., Fróes, F., Seady, M., Zanotto, C., Bobermin, L. D., Roginski, A. C., Wajner, M., Quincozes-Santos, A., & Gonçalves, C. A. (2022). Early effects of LPS-induced neuroinflammation on the rat hippocampal glycolytic pathway. *Journal of Neuroinflammation*, *19*(1), 255. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02612-w

Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: A review. *EXCLI Journal*, *16*, 1057–1072. https://doi.org/10.17179/excli2017-480

Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(3), 833. https://doi.org/10.3390/ijms19030833