

ARQUITETURA FUNCIONAL DO SISTEMA ENDOCANABINOIDE: O PROMÍSCUO, O MEDIADOR, O FREIO E O PACIFICADOR NO EFEITO COMITIVA DA *Cannabis spp*

FUNCTIONAL ARCHITECTURE OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM: THE PROMISCUOUS, THE MEDIATOR, THE BRAKE AND THE PACIFIER IN THE ENTOURAGE EFFECT OF *Cannabis spp*

PAULO JORDÃO DE OLIVEIRA CERQUEIRA FORTES^{1*}, LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO²

1. Professor Associado II, CCA/CCHL – UFPI. Bach. em Business (UNO), Me. em Administração (FGV/Ebape) e Doutor em Administração (FEI). Diretor do AGROCANN, Núcleo de Pesquisa da UFPI/CNPq voltado ao estudo de insumos de *Cannabis spp.* - Linhas de pesquisa em Agronegócio e Cannabis/ Medicamentos em Cannabis; 2. Médico – Cardiologista e Nutrólogo. Professor e Coordenador de Curso de pós-graduação *lato sensu* do Centro Universitário Ingá. Mestre em Cardiologia pela PUC-RJ e Fellow of the American College of Cardiology (FACC).

* R. José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. paulojordao@ufpi.edu.br

Recebido em 05/10/2025. Aceito para publicação em 29/10/2025

RESUMO

Este artigo propõe uma reinterpretação do conceito de *efeito comitiva (entourage effect)*, a partir de uma abordagem fisiológica, farmacológica e simbólica do Sistema Endocanabinoide humano (SEC). Por meio de pesquisa bibliográfica, qualitativa e interpretativa, foram analisadas 68 publicações científicas, das quais 27 foram selecionadas por relevância metodológica e clareza conceitual. A análise comparativa das interações entre os principais fitocanabinoides da *Cannabis spp.* — Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), Canabidiol (CBD), Canabigerol (CBG) e Canabinol (CBN) — e os endocanabinoides Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) permitiu propor uma estrutura funcional e pedagógica, que traduz a dinâmica do SEC em quatro papéis complementares. O THC é definido como o Promíscuo, ativador multissítio e análogo funcional da AEA e do 2-AG; o CBD como o Freio Homeostático, modulador da intensidade e duração dos sinais; o CBG, como o Mediador Primário, responsável pela integração periférica e imunorregulação; e o CBN, como o Pacificador, agente restaurador da homeostase e do repouso fisiológico. A investigação demonstra que o efeito comitiva não se resume à soma dos compostos, mas constitui uma rede sinérgica de cooperação bioquímica, que espelha os mecanismos endógenos de autorregulação. A combinação dos fitocanabinoides reproduz a sequência natural de ativação, modulação e resolução do SEC, evidenciando que a *Cannabis spp.* funcione como um modelo biomimético de homeostase, no qual a planta e o corpo operam em conjunto para restaurar o equilíbrio. Ao propor uma nomenclatura simbólica e culturalmente adaptada — Promíscuo, Freio, Mediador e Pacificador — este trabalho busca aproximar o conhecimento técnico da prática clínica e educativa, traduzindo a farmacologia canabinoide como uma ciência da harmonia e da cooperação molecular.

PALAVRAS-CHAVE: *Cannabis spp.*; sistema endocanabinoide; efeito comitiva; fitocanabinoides; anandamida; homeostase.

ABSTRACT

This article proposes a reinterpretation of the entourage effect from a physiological, pharmacological, and symbolic perspective of the human endocannabinoid system (ECS). Through a qualitative bibliographic review, 68 scientific publications were analyzed, of which 27 were selected for methodological relevance and conceptual clarity. The comparative analysis of interactions among *Cannabis spp* main phytocannabinoids — Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), and cannabinal (CBN) — and the endocannabinoids anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) allowed the proposal of a functional and pedagogical framework that translates the ECS dynamics into four complementary roles. THC is defined as the Promiscuous Activator, a multisite initiator and functional analog of AEA and 2-AG; CBD as the Homeostatic Brake, modulating the intensity and duration of signals; CBG as the Primary Mediator, responsible for peripheral integration and immune regulation; and CBN as the Peacemaker, a restorative agent of homeostasis and physiological rest. The study demonstrates that the entourage effect is not merely the sum of compounds but a synergistic biochemical network that mirrors endogenous self-regulatory mechanisms. The combination of phytocannabinoids reproduces the natural sequence of activation, modulation, and resolution within the ECS, showing that *Cannabis spp.* functions as a biomimetic model of homeostasis, in which plant and organism operate together to restore equilibrium. By proposing a culturally adapted symbolic nomenclature — Promiscuous, Brake, Mediator, and Peacemaker — this work aims to bridge technical knowledge and clinical practice, translating cannabinoid pharmacology as a science of harmony and molecular cooperation.

KEYWORDS: *Cannabis spp.*; endocannabinoid system; entourage effect; phytocannabinoids; anandamide; homeostasis.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o estudo da *Cannabis* spp. e do Sistema Endocanabinoide humano tem revelado uma rede de regulação fisiológica. A *Cannabis* spp. expressa um conjunto de moléculas bioativas — os fitocanabinoides — capazes de interagir com o mesmo sistema de sinalização lipídica endógeno que o corpo utiliza para manter a homeostase neural, imunológica e metabólica^{1,2}.

Entre as propriedades dessa interação está o chamado efeito comitiva (*entourage effect*), conceito que descreve a sinergia entre canabinoides, terpenos e flavonoides, por meio da qual o conjunto de compostos vegetais atua de forma mais eficaz do que qualquer um isoladamente³. O efeito comitiva evidencia que a força terapêutica da planta não reside em um composto dominante, mas na cooperação molecular entre seus componentes. Essa cooperação reflete o funcionamento do Sistema Endocanabinoide, que opera de forma descentralizada e adaptativa — uma rede de comunicação bioquímica que regula o humor, o sono, o apetite, a dor e a resposta inflamatória.

No entanto, apesar de amplamente mencionado na literatura científica internacional, o conceito de efeito comitiva ainda carece, no Brasil, de uma terminologia que facilite sua compreensão por estudantes, médicos e farmacêuticos. A ausência de uma linguagem simbólica própria dificulta o ensino e a tradução desse conhecimento para a prática clínica, sobretudo quando se busca explicar como diferentes canabinoide interagem entre si e com os endocanabinoides naturais (anandamida e 2-araquidonoilglicerol).

Diante disso, este artigo propõe uma abordagem pedagógica e integrativa, atribuindo nomes conceituais e funcionais aos principais canabinoides vegetais, de modo a refletir seus papéis no Sistema Endocanabinoide. O Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) é descrito como o Promíscuo, por sua capacidade de se ligar a múltiplos receptores e ativar diversas vias simultaneamente, mimetizando a Anandamida (AEA). O Canabidiol (CBD) é definido como o Freio Homeostático, por sua função moduladora e reguladora, controlando a intensidade da ativação provocada pelo Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) e equilibrando os sinais endógenos. O Canabigerol (CBG) é apresentado como o Mediador Primário, responsável por direcionar os efeitos para os receptores periféricos (CB₂), traduzindo a energia neural em resposta imunológica coordenada.

Por fim, o Canabinol (CBN) é identificado como o Pacificador, molécula de transição e encerramento, associada à restauração homeostática e ao relaxamento fisiológico.

A partir da analogia simbólica anteriormente apresentada, observa-se que os endocanabinoides naturais — Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) — apresentam curta duração de ação no Sistema Endocanabinoide (SEC), em virtude de sua rápida degradação enzimática. Tal degradação ocorre, respectivamente, pelas enzimas *fatty acid amide hydrolase* (FAAH) e *monoacylglycerol lipase* (MAGL),

responsáveis pela regulação temporal da sinalização endocanabinoide. Em contraposição, os canabinoides fitogênicos, por não sofrerem metabolização enzimática imediata, apresentam maior persistência sistêmica, prolongando a atividade funcional do SEC.

Nesse contexto, o Canabidiol (CBD) exerce ação indireta sobre o sistema, limitando a captação e o consumo do Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) por meio da ocupação parcial dos receptores canabinoides. Concomitantemente, o Canabidiol (CBD) atua inibindo a enzima FAAH, prolongando, assim, a permanência e o efeito fisiológico da Anandamida (AEA). De maneira análoga, o Canabigerol (CBG) interfere na ação da enzima MAGL, retardando a degradação do 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e, consequentemente, estendendo sua atuação. Dessa forma, compreende-se que o Canabidiol (CBD) pode ser utilizado como modulador do aumento da duração da Anandamida (AEA), enquanto o Canabigerol (CBG) atua de modo semelhante sobre o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), especialmente em situações em que o organismo demanda maior atividade endocanabinoide.

A principal proposição deste estudo é que a Anandamida (AEA) não deve ser considerada um análogo direto do Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC). Ao contrário, o Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) reproduz de maneira parcial os efeitos tanto da Anandamida (AEA) quanto do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), demandando a atuação conjunta de outros fitocanabinoides, como o Canabidiol (CBD) e o Canabigerol (CBG), para que se obtenha uma simulação mais abrangente da dinâmica endocanabinoide. Nesse processo, o Canabinol (CBN) pode desempenhar papel complementar, potencializando a estimulação dos receptores, ainda que apresente maior similaridade funcional com o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) do que com a Anandamida (AEA). Assim, o uso combinado de diferentes canabinoides permite uma reprodução mais fidedigna dos mecanismos fisiológicos naturais do Sistema Endocanabinoide (SEC), fenômeno que corresponde ao denominado “efeito comitiva” (*entourage effect*), descrito na literatura como a interação sinérgica entre múltiplos canabinoides e outros compostos bioativos da planta.

O objetivo final é traduzir a complexidade do sistema canabinoide em uma linguagem acessível e culturalmente adaptada à realidade científica brasileira, permitindo que profissionais da saúde, pesquisadores e educadores compreendam, de modo integrado, a farmacologia da harmonia — um campo em que a química da planta e a fisiologia humana se encontram em perfeita correspondência.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo adota uma abordagem qualitativa, descritiva e interpretativa, fundamentada em pesquisa bibliográfica aprofundada, voltada à compreensão do efeito comitiva (*entourage effect*) sob a perspectiva da farmacologia integrada da *Cannabis* spp. A finalidade central desta investigação é explicar, de modo didático e

conceitualmente sólido, os papéis funcionais dos principais canabinoides majoritários — THC, CBD, CBG e CBN — dentro do Sistema Endocanabinoide (SEC) humano, com o objetivo de propor uma nomenclatura interpretativa que facilite a comunicação científica, médica e farmacêutica no contexto lusófono.

A escolha metodológica baseou-se no entendimento de que o conceito de efeito comitativa, embora amplamente discutido na literatura internacional^{1,3}, ainda carece, no Brasil, de terminologia analógica e simbólica capaz de traduzir, de forma acessível, a interação entre os compostos da planta e o sistema fisiológico humano. Assim, buscou-se construir um modelo de compreensão aplicado à realidade educacional e clínica, no qual cada canabinoide pudesse ser identificado por um papel funcional e metafórico: o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) como o Promíscuo, o Canabidiol (CBD) como o Freio, o Canabigerol (CBG) como o Mediador Primário e o Canabinol (CBN) como o Pacificador.

O levantamento bibliográfico foi conduzido entre janeiro e julho de 2025, com base em artigos indexados nas bases PubMed, ScienceDirect, Scopus, SpringerLink, SciELO e Google Scholar. Foram utilizados descritores em inglês e português, tais como *endocannabinoid system*, *entourage effect*, *phytocannabinoids*, *THC*, *CBD*, *CBG*, *CBN*, *anandamide*, *2-AG* e *homeostasis*. A busca resultou em 68 artigos científicos primários e revisões de literatura publicados entre 2002 e 2024, dos quais 27 foram selecionados com base em critérios de relevância temática, rigor metodológico e clareza conceitual. Outros 13 artigos foram utilizados desta base por colaborarem com os argumentos, totalizando 40 fontes acadêmicas.

Essas fontes foram cruzadas para identificar as relações fisiológicas, farmacodinâmicas e sinérgicas entre os compostos e os receptores CB₁, CB₂, TRPV1, PPAR γ e GPR55, bem como das enzimas FAAH e MAGL, envolvidas na degradação dos endocanabinoides endógenos (AEA e 2-AG). A análise dos textos foi conduzida a partir de uma leitura interpretativa, integrando dados experimentais, revisões sistemáticas e modelos teóricos de interação molecular. Buscou-se identificar convergências descritivas entre os efeitos observados e os padrões de resposta fisiológica, o que permitiu formular uma estrutura conceitual de equivalência funcional entre os fitocanabinoides e seus análogos endógenos.

Com base nessa análise comparativa, elaborou-se uma matriz de correlação simbólica, traduzindo as funções bioquímicas em metáforas pedagógicas: o THC (Promíscuo) representa a ativação ampla e difusa; o CBD (Freio), a modulação e o controle; o CBG (Mediador Primário), a conversão funcional e a imunorregulação; e o CBN (Pacificador), a resolução e o retorno à homeostase.

Essa estratégia metodológica possui caráter educacional e interpretativo, voltado à formação científica e profissional de médicos, farmacêuticos e

pesquisadores que atuam na área de canabinoides e terapias baseadas em *Cannabis* spp. Ao propor uma nomenclatura simbólica coerente e culturalmente adaptada ao português, este estudo busca simplificar a compreensão da farmacologia canabinoide sem reduzir sua complexidade científica, aproximando o conhecimento técnico da linguagem clínica e pedagógica.

Por fim, o método adotado permite compreender o efeito comitativa não apenas como um fenômeno químico de sinergia entre moléculas, mas também como uma estrutura funcional de cooperação bioquímica, cujos elementos interagem de forma análoga às próprias dinâmicas regulatórias do corpo humano. Essa leitura, construída a partir do cruzamento teórico entre farmacologia, fisiologia e semiótica científica, oferece uma base conceitual para o desenvolvimento de futuras pesquisas, guias clínicos e materiais didáticos no campo das ciências biomédicas e farmacêuticas.

Análise de Dados: a harmonia funcional da *Cannabis* e os quatro papéis do sistema canabinoide

A *Cannabis* spp. pode ser compreendida, à luz da fisiologia e da farmacologia moderna, como uma estrutura bioquímica de equilíbrio dinâmico, cuja diversidade molecular reflete a própria lógica homeostática do corpo humano. Se o Sistema Endocanabinoide (SEC) regula a vida celular por meio de ativação, modulação e resolução, a planta expressa essas mesmas fases por meio de seus principais compostos. O resultado é uma correspondência notável entre moléculas vegetais e mecanismos fisiológicos, revelando que os fitocanabinoides não atuam de forma isolada, mas desempenham papéis complementares em uma rede de retroalimentação bioquímica^{1,3,4}.

Dentro desse arranjo, é possível identificar quatro papéis centrais que sintetizam o comportamento funcional dos principais fitocanabinoides — Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), Canabidiol (CBD), Canabigerol (CBG) e Canabinol (CBN) — quando comparados aos endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Esses papéis, aqui definidos metaforicamente como o Promíscuo, o Freio, o Mediador e o Pacificador, traduzem a sinergia farmacológica que fundamenta o chamado efeito comitativa, conceito segundo o qual o conjunto da planta atua de forma mais eficaz do que seus componentes isolados³.

O Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) ocupa o papel do Promíscuo, pois é o composto de maior afinidade multissítio — liga-se não apenas aos receptores CB₁ e CB₂, mas também a TRPV1, PPAR γ e GPR5^{5,6}. Essa promiscuidade molecular o torna o iniciador da cascata endocanabinoide, reproduzindo o impulso da Anandamida (AEA): rápido, neural, emocional e difuso. No entanto, a força de sua ativação exige regulação, sob risco de excesso de sinalização.

Esse controle é exercido pelo Canabidiol (CBD), o Freio Homeostático. O Canabidiol é o mimetizador

multifuncional do sistema endógeno, pois imita a Anandamida (AEA) e o araquidonoilglicerol (2-AG) sem reproduzir seus efeitos de forma descontrolada. Ele inibe a FAAH (a enzima que degrada a AEA) e modula a MAGL (que degrada o 2-AG), prolongando os efeitos naturais sem gerar sobrecarga neural^{7,8}. Ao atuar como modulador alostérico negativo de CB₁, o Canabidiol (CBD) reduz a excitabilidade causada pelo Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), transformando-o em um agente terapêutico mais estável e previsível⁹. Assim, o Canabidiol (CBD) é o freio fisiológico da planta — o mecanismo de moderação que aproxima a ação farmacológica da *Cannabis* do comportamento natural do Sistema Endocanabinoide (SEC) humano.

O Canabigerol (CBG), por sua vez, é o mediador primário, o condutor periférico que converte a energia central gerada pelo Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) em uma resposta sistêmica organizada. Agindo principalmente sobre CB₂, o Canabigerol (CBG) atua como análogo funcional do Araquidonoilglicerol (2-AG), controlando a inflamação, a proliferação celular e a imunomodulação¹⁰. Ele também inibe a recaptção da Anandamida (AEA), estabelecendo uma ponte entre o eixo neural e o eixo imune¹¹. Por essas razões, o Canabigerol (CBG) é o tradutor do sistema, aquele que transforma o estímulo em sinal fisiológico — direcionando o poder do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) para as vias de reparo, proteção e regeneração tecidual.

Por fim, o Canabinol (CBN) desempenha o papel do Pacificador, representando o fechamento do ciclo bioquímico. Produto natural da oxidação do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), o Canabinol (CBN) atua como agonista parcial equilibrado de CB₁ e CB₂, mantendo os efeitos analgésico e sedativo após o término da ativação neural¹². Sua ação é lenta, constante e restauradora — espelhando a fase final do Araquidonoilglicerol (2-AG), quando o organismo retorna ao equilíbrio. Além disso, o Canabinol (CBN) sinergiza com terpenos, como o mircenol e o linalol, ampliando a ação GABAérgica e promovendo sono, relaxamento e recuperação tecidual^{13,14}. Em termos conceituais, o Canabinol (CBN) encerra o circuito da excitação química, conduzindo o sistema de volta à homeostase.

Esses quatro papéis — Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) como o Promíscuo, Canabidiol (CBD) como o Freio, Canabigerol (CBG) como o Mediador e Canabinol (CBN) como o Pacificador — representam não apenas uma classificação farmacológica, mas também uma interpretação simbólica do equilíbrio endocanabinoide, em que cada composto participa de uma sequência funcional que reflete a própria ordem biológica: ativar, modular, resolver e restaurar. A planta, assim, não é um agente externo que perturba o organismo, mas uma estrutura biomimética que reproduz os mesmos mecanismos internos de regulação.

Essa classificação integradora evidencia que os canabinoides da *Cannabis* spp. não atuam de modo isolado, mas formam um sistema funcional que reflete a própria fisiologia humana.

Tabela 1. Síntese funcional dos principais fitocanabinoides

Canabinoide	Analogia endógena	Função fisiológica predominante	Papel conceitual	Tipo de interação com THC
THC	Anandamida (AEA)	Ativador neural e sensorial	O Promíscuo	Agonista direto e dominante; inicia e difunde estímulos
CBD	AEA + 2-AG	Modulador homeostático e enzimático	O Freio	Modula CB ₁ e CB ₂ ; inibe enzimas; regula intensidade e duração do THC
CBG	2-AG	Anti-inflamatório e imunomodulador	O Mediador Primário	Direciona o THC para vias periféricas e protetoras
CBN	2-AG (fase de resolução)	Restaurador, ansiolítico e regenerador	O Pacificador	Suaviza efeitos do THC e encerra o ciclo de sinalização

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

Ao interagirem em sequência — Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) ativando, Canabigerol (CBG) mediando, Canabidiol (CBD) controlando e Canabinol (CBN) restaurando —, esses compostos constroem um modelo natural de homeostase farmacológica, no qual a planta imita o corpo, e o corpo reconhece a planta. Assim, a *Cannabis* spp. deixa de ser compreendida como um agente externo de alteração e passa a ser reconhecida como um espelho molecular do equilíbrio interno — uma biotecnologia ancestral que traduz, em linguagem química, a harmonia biológica da própria vida.

3. DESENVOLVIMENTO e DISCUSSÃO

3.1. O Sistema Endocanabinoide: estrutura, funcionamento e papel fisiológico

O Sistema Endocanabinoide (SEC) é uma rede de regulação homeostática do organismo humano e de outros vertebrados. Ele atua como um mediador químico de equilíbrio fisiológico, integrando funções do sistema nervoso, imunológico e endócrino. Descoberto a partir da investigação sobre os mecanismos de ação do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), principal componente psicoativo da *Cannabis* spp., o Sistema Endocanabinoide (SEC) revelou-se um sistema endógeno, composto por receptores específicos, ligantes lipídicos e enzimas responsáveis pela síntese e degradação dessas moléculas^{1,2}.

O Sistema Endocanabinoide (SEC) é formado por três elementos fundamentais: (1) os **receptores canabinoides**, que são proteínas acopladas à proteína G localizadas na membrana celular; (2) os **endocanabinoides**, que são mensageiros lipídicos produzidos sob demanda; e (3) as **enzimas metabólicas**, responsáveis pela síntese e degradação desses compostos. Essa tríade forma uma arquitetura funcional que regula processos fisiológicos e comportamentais diversos, como dor, humor, apetite, sono e imunidade^{2,14}.

Os receptores canabinoides conhecidos até o momento são dois: o CB₁, amplamente distribuído no sistema nervoso central (SNC), e o CB₂, predominante em tecidos periféricos, especialmente nas células do

sistema imunológico¹. Ambos são receptores metabotrópicos de sete domínios transmembrana, pertencentes à família das proteínas acopladas à proteína G (GPCRs), que convertem estímulos químicos externos em respostas intracelulares. O CB₁ é responsável pela modulação da liberação de neurotransmissores e pela regulação de funções cognitivas, afetivas e sensoriais; já o CB₂ controla processos inflamatórios e de imunomodulação^{10,14}.

Os endocanabinoides — principais mensageiros químicos do sistema — são moléculas produzidas naturalmente pelo organismo. Os dois mais estudados são a Anandamida (AEA), descoberta por Devane *et al.* (1992)¹⁵, e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), identificado posteriormente por Sugiura *et al.* (1995)¹⁶. A Anandamida (AEA) é sintetizada sob demanda a partir de fosfolípidios de membrana pela enzima NAPE-PLD (*N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase D*) e rapidamente degradada pela FAAH (*fatty acid amide hydrolase*), o que explica sua curta duração de ação^{2,17}. Já o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) é produzido pela DAGL (*diacylglycerol lipase*) e degradado pela MAGL (*monoacylglycerol lipase*), atuando como agonista completo tanto de CB₁ quanto de CB₂, enquanto a Anandamida é um agonista parcial^{1,16}.

Essas enzimas — NAPE-PLD, FAAH, DAGL e MAGL — garantem que o sistema funcione por pulsos rápidos de sinalização. Elas sintetizam os endocanabinoides apenas quando há estímulos fisiológicos que demandam reequilíbrio e os degradam logo em seguida, impedindo a ativação contínua do sistema. Dessa forma, o Sistema Endocanabinoide (SEC) funciona de modo dinâmico e autolimitado, evitando tanto a hipoatividade quanto a hiperativação dos receptores².

3.1.1. Mecanismo de funcionamento e sinalização retrógrada

O Sistema Endocanabinoide atua de forma distinta da maioria dos sistemas neurotransmissores clássicos, pois opera principalmente por sinalização retrógrada. Nesse modelo, o neurônio pós-sináptico — que recebe o estímulo — produz endocanabinoides sob demanda, em resposta à ativação excessiva. Essas moléculas difundem-se para trás, atravessando a fenda sináptica, até atingir o neurônio pré-sináptico, onde se ligam aos receptores CB₁. A ativação desses receptores inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato, GABA e dopamina, promovendo uma regulação da excitabilidade neuronal^{1,17}.

Em termos funcionais, o Sistema Endocanabinoide (SEC) atua como um mecanismo homeostático de retroalimentação negativa, equilibrando a atividade neural e prevenindo sobrecargas sinápticas. Esse papel regulador explica por que o sistema influencia fenômenos tão diversos como dor, ansiedade, sono, apetite e memória. No sistema imunológico, o mesmo princípio se aplica: a ativação do CB₂ em macrófagos e células T regula a liberação de citocinas e reduz a inflamação¹⁰.

2.1.2. Papel fisiológico e homeostático

O papel principal do Sistema Endocanabinoide (SEC) é preservar a homeostase¹⁸, isto é, o equilíbrio interno do organismo diante de perturbações externas ou internas. Essa regulação ocorre em diversos níveis:

1. **No sistema nervoso**, modula a liberação de neurotransmissores e influencia estados emocionais, percepção de dor, aprendizado e comportamento¹⁴.
2. **No sistema imunológico**, controla respostas inflamatórias e previne reações autoimunes desreguladas¹⁰.
3. **No metabolismo energético**, regula o apetite e o gasto calórico por meio dos receptores CB₁, localizados no hipotálamo e no tecido adiposo¹.
4. **No sistema endócrino e reprodutivo**, participa da liberação de hormônios e do controle da fertilidade¹⁷.
5. **No sistema cardiovascular e ósseo**, modula a pressão arterial, a proteção contra isquemia e a remodelação óssea².

Essas múltiplas funções demonstram que o Sistema Endocanabinoide (SEC) não é um sistema isolado, mas uma rede integradora. Como sintetizou Di Marzo (1998)¹⁷, os endocanabinoides “agem onde e quando o corpo precisa de equilíbrio”.

3.1.3. Interação entre endocanabinoides e canabinoides exógenos: o Δ⁹-tetraidrocannabinol (THC) simula a Anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG)

Os canabinoides exógenos, provenientes da *Cannabis* spp., interagem diretamente com o Sistema Endocanabinoide (SEC), reproduzindo e modulando suas funções. O Δ⁹-tetraidrocannabinol (THC), por exemplo, atua como agonista parcial ortostérico dos receptores CB₁ e CB₂, mimetizando a ação da Anandamida (AEA), mas com duração mais longa e intensidade maior. Por sua vez, o CBD é um modulador alostérico negativo do CB₁ — ele não se liga ao mesmo local que o THC, mas altera a forma do receptor, reduzindo sua ativação e, ao mesmo tempo, inibe a enzima FAAH, o que aumenta os níveis endógenos de Anandamida^{7,9}.

Além de mimetizar a Anandamida (AEA) ao ocupar os mesmos sítios ortostéricos do receptor CB₁, o Δ⁹-tetraidrocannabinol (THC) também apresenta ação farmacodinâmica semelhante ao 2-araquidonoilglicerol (2-AG), o outro endocanabinoide primário do organismo. Enquanto a Anandamida (AEA) atua como agonista parcial, de liberação situacional e curta duração, o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) funciona como agonista completo dos receptores CB₁ e CB₂, sendo produzido em maiores concentrações e exercendo papel estrutural na homeostase neural e imunológica^{2,16}.

O Δ⁹-tetraidrocannabinol (THC), ao interagir com os mesmos receptores de forma persistente e sem controle enzimático, combina aspectos funcionais da Anandamida (AEA) e estruturais do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), reproduzindo simultaneamente o sinal modulador e o sinal integrador do Sistema Endocanabinoide¹. Diferente dos

endocanabinoides, que são sintetizados e degradados sob demanda — a Anandamida (AEA) pela enzima FAAH e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) pela MAGL —, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) persiste no ambiente lipídico por longos períodos, prolongando artificialmente a ativação dos receptores e produzindo efeitos cumulativos. Assim, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) pode ser compreendido como um agonista híbrido, que mimetiza a Anandamida (AEA) em sua dimensão hedônica e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) em sua dimensão regulatória, embora sem a autolimitação fisiológica que caracteriza o equilíbrio endocanabinoide endógeno^{19,17,35}.

Outros fitocanabinoides, como o CBG, CBC, CBN e THCV, também interagem com os receptores do sistema, alguns como agonistas parciais e outros como moduladores ou antagonistas. Essa diversidade de interações explica o fenômeno conhecido como efeito comitiva, ou *entourage effect*, no qual diferentes compostos da planta atuam de maneira sinérgica para reproduzir, prolongar e equilibrar o funcionamento do Sistema Endocanabinoide (SEC)^{3,21}.

Dessa forma, o uso terapêutico de canabinoides exógenos não substitui o Sistema Endocanabinoide (SEC), mas atua como extensão e potencialização de seus mecanismos fisiológicos, especialmente em situações de deficiência ou disfunção endocanabinoide¹.

O Sistema Endocanabinoide (SEC) é uma rede neuroquímica fundamental para o equilíbrio fisiológico humano. Composto por receptores (CB₁ e CB₂), ligantes endógenos (Anandamida – AEA, e 2-araquidonoilglicerol – 2-AG) e enzimas reguladoras (FAAH, MAGL, NAPE-PLD, DAGL), ele atua como um sistema de controle homeostático que ajusta o funcionamento neural, imunológico e metabólico conforme as necessidades do organismo. Os receptores, portanto, são partes essenciais do sistema — sem eles, não há tradução bioquímica dos sinais endocanabinoides.

A compreensão moderna do Sistema Endocanabinoide (SEC) demonstra que os canabinoides exógenos, como o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD), não apenas ativam ou inibem esse sistema, mas modulam seu equilíbrio natural, reproduzindo o papel regulador da Anandamida (AEA) e do 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Assim, o Sistema Endocanabinoide (SEC) representa uma ponte entre a biologia da regulação interna e o potencial terapêutico dos fitocanabinoides, constituindo um dos campos mais promissores da neurofarmacologia contemporânea.

3.2. Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC): Canabinoides Promíscuos e de Longa Duração

O Sistema Endocanabinoide (SEC) humano é uma rede de sinalização lipídica, distribuída em praticamente todos os tecidos do organismo, cuja função essencial é a manutenção da homeostase celular. Seus principais mensageiros, a Anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), são produzidos sob demanda — isto é, sintetizados localmente apenas

quando ocorre uma necessidade fisiológica de autorregulação, como inflamação, estresse, dor ou hiperatividade neuronal². Diferentemente dos neurotransmissores clássicos, eles não são armazenados em vesículas, mas formados e degradados rapidamente, o que confere ao sistema um caráter dinâmico, responsivo e autorregulado²⁰.

A liberação de endocanabinoides depende do tipo de célula e da localização dos receptores canabinoides CB₁ e CB₂. O CB₁ predomina no sistema nervoso central e atua sobre processos cognitivos, emocionais e motores, enquanto o CB₂ está mais presente em tecidos periféricos e células imunes, modulando inflamação e regeneração¹.

Assim, a resposta canabinoide é tecido-dependente: o mesmo sinal molecular pode gerar relaxamento no córtex pré-frontal, analgesia na medula espinhal ou efeito anti-inflamatório no sistema imune.

Os dois principais endocanabinoides, a Anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), embora compartilhem receptores, diferem quanto à seletividade, à duração e ao controle enzimático. A Anandamida (AEA) é um agonista parcial dos receptores CB₁, com afinidade também por TRPV1, PPAR γ e GPR55, o que lhe confere uma “promiscuidade funcional”: atua de forma ampla, integrando aspectos emocionais, sensoriais e adaptativos^{11,22}. Sua duração, entretanto, é muito curta, pois é rapidamente degradada pela enzima FAAH (*fatty acid amide hydrolase*), que impede a ativação prolongada dos receptores e preserva o equilíbrio neuroquímico¹⁷. A Anandamida (AEA), portanto, é uma molécula de sinalização emocional e transitória, cuja função é modular o prazer, o humor e a percepção da dor de modo pontual e reversível.

Em farmacologia, a distinção entre agonista parcial e agonista completo é fundamental para compreender as diferenças funcionais entre a Anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Um agonista completo é uma molécula capaz de ativar totalmente um receptor, produzindo a resposta máxima que o sistema pode gerar, mesmo em baixas concentrações. Já um agonista parcial se liga ao mesmo receptor, mas gera apenas uma ativação parcial, ainda que todas as suas unidades receptoras estejam ocupadas²³.

No contexto do Sistema Endocanabinoide, o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) é considerado um agonista completo dos receptores CB₁ e CB₂, promovendo forte inibição da liberação de neurotransmissores e ampla modulação da inflamação. A Anandamida (AEA), ao contrário, é um agonista parcial, pois sua ligação aos mesmos receptores desencadeia uma resposta mais suave e transitória, facilmente interrompida pela ação da enzima FAAH^{1,2}. Essa diferença explica por que o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) exerce papel homeostático e estrutural, enquanto a Anandamida (AEA) atua de modo emocional e adaptativo, ajustando respostas de curto prazo, como prazer, ansiedade e percepção da dor. Na interpretação dos autores, essa analogia ao THC, ser o AEA, deve-se a essa semelhança de ligação.

O 2-araquidonoilglicerol (2-AG), por sua vez, é um

agonista completo dos receptores CB₁ e CB₂, produzido em maiores quantidades e com papel mais estrutural e homeostático. Ele regula a excitabilidade sináptica e a resposta imune, estabilizando a comunicação neural e a inflamação. Sua degradação é controlada pela enzima MAGL (*monoacilglicerol lipase*), o que limita sua ação a segundos ou minutos²⁴.

Embora menos “promíscuo” que a Anandamida (AEA) — por atuar quase exclusivamente nos receptores canônicos CB₁ e CB₂ —, o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) é o principal modulador fisiológico do sistema, equilibrando a atividade neuronal e imunológica de forma breve, porém intensa. Ambos os endocanabinoides são, portanto, sinais de curta a média duração (“*fast release*”), metabolicamente controlados e reversíveis.

Em contraste, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), principal fitocanabinoide da *Cannabis* spp., mimetiza a ação tanto da Anandamida (AEA) quanto do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), mas não se submete ao controle enzimático natural. Assim como o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), ele se liga diretamente aos sítios ortostéricos dos receptores CB₁ e CB₂, ativando as mesmas cascatas intracelulares de sinalização².

Além da diferença no grau de ativação dos receptores, a afinidade pelos sítios de ligação constitui outro fator decisivo que distingue os endocanabinoides de seus análogos fitocanabinoides. Os receptores CB₁ e CB₂ possuem duas regiões funcionais principais: os sítios ortostéricos e os sítios alostéricos. O sítio ortostérico é o ponto clássico de ligação, onde se acoplam os agonistas diretos — moléculas que ativam imediatamente o receptor, como a Anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG)¹⁴. Esses dois endocanabinoides interagem quase exclusivamente nesses sítios, modulando respostas rápidas e localizadas (Figura 1).

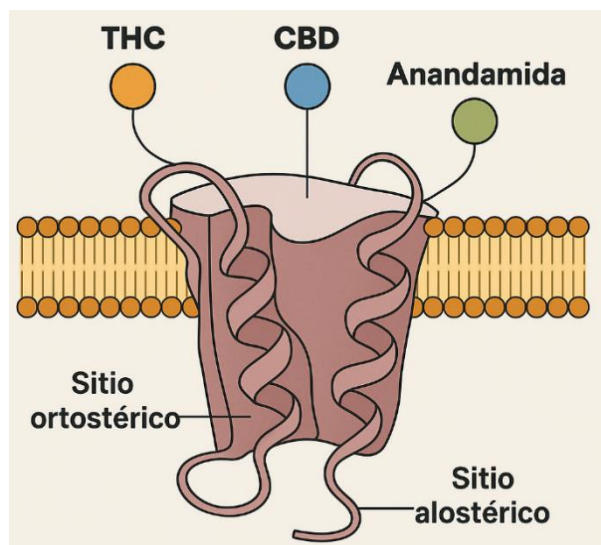


Figura 1. CBD o Freio do THC e o potencializador de Anandamida.
Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

O Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), por sua vez, apresenta um comportamento mais complexo. Estruturalmente, ele se liga primariamente ao sítio

ortostérico, imitando o papel da Anandamida (AEA) e do 2-araquidonoilglicerol (2-AG) na ativação direta do receptor. Contudo, devido à sua conformação tridimensional flexível e à sua elevada lipofilicidade, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) também interage parcialmente com bolsões hidrofóbicos e domínios alostéricos localizados nas alças transmembranares do CB₁^{6,25}. Essa dupla afinidade permite que o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) modifique a configuração espacial do receptor, potencializando ou prolongando sua ativação e aumentando a sensibilidade a outros ligantes, inclusive endógenos.

Enquanto os endocanabinoides endógenos atuam de forma fisiologicamente restrita e reversível, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), por sua interação híbrida, estabiliza o receptor em um estado ativo prolongado, o que explica sua maior duração de efeito e sua capacidade de recrutar vias de sinalização adicionais. Essa característica faz do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) o canabinoide mais promíscuo e duradouro, já que sua ação se estende além dos receptores canônicos CB₁ e CB₂, alcançando TRPV1, PPAR γ , GPR55²⁶ e canais serotoninérgicos, integrando dimensões neuroquímicas, metabólicas e emocionais^{1,22}. Em termos moleculares, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) pode ser compreendido como um agonista orto-alostérico híbrido, isto é, um ligante que ativa diretamente o receptor e, simultaneamente, modula sua própria afinidade por meio de interações secundárias, prolongando a resposta e expandindo o espectro fisiológico de ação.

Entretanto, como a Anandamida (AEA), o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) é farmacologicamente promíscuo, interagindo também com TRPV1, PPAR γ , GPR55, receptores serotoninérgicos 5-HT1A e canais GABA-A, entre outros^{3,22}. Essa amplitude de interação e resistência à degradação — já que o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) não é metabolizado por FAAH nem por MAGL, mas lentamente pelo sistema hepático CYP450²⁷ — faz dele o canabinoide de maior duração (*slow release*) e maior espectro de ação.

Dessa forma, pode-se descrever o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) como o canabinoide mais promíscuo e duradouro: ativa múltiplos receptores, em diversos sistemas corporais e por longos períodos. A Anandamida (AEA) seria uma versão promíscua, porém de curta duração, restrita a respostas emocionais e contextuais. Já o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), em contraposição, representa o modelo seletivo e homeostático, de ação rápida e foco estrutural. Enquanto os endocanabinoides endógenos nascem e morrem com o impulso fisiológico que os criou, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) ultrapassa a regulação natural, prolongando o estado de ativação e influenciando, simultaneamente, o sistema nervoso, imune e metabólico.

Em síntese, o corpo produz Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) em todo o organismo, conforme a demanda dos receptores locais, garantindo equilíbrio dinâmico entre estímulo e repouso. Essas moléculas funcionam como mensageiros de curta e

média duração, modulados por enzimas que asseguram o retorno à homeostase. O Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), por outro lado, rompe essa lógica temporal, permanecendo ativo por longos períodos e ativando mais receptores que qualquer outro canabinoide conhecido. Essa diferença explica por que o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) ocupa simultaneamente o papel de análogo funcional da Anandamida (AEA) e do 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e por que seus efeitos — terapêuticos e psicoativos — são amplos, potentes e duradouros^{1,20}.

3.3. Canabidiol (CBD), o Controlador Multipapel: o freio para a promiscuidade do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) e a melhora da performance da Anandamida (AEA) e do 2-araquidonoilglicerol (2-AG)

Do ponto de vista fisiológico, os endocanabinoides Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) são produzidos sob demanda, ativam os receptores CB₁ e CB₂ e são rapidamente desligados por enzimas (FAAH e MAGL, respectivamente), o que mantém a homeostase^{1,2}. O Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), ao ligar-se ortostericamente aos receptores CB₁ e CB₂, imita a ativação de Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), porém escapa ao freio enzimático (não é quebrado por FAAH/MAGL), prolongando o sinal²⁷. Aqui entra o CBD como “peça reguladora”: embora não degrade nada, ele atua como modulador alostérico negativo de CB₁ (reduzindo a responsividade ao agonismo do Δ^9 -tetraidrocanabinol [THC] no mesmo receptor) e eleva o tônus de Anandamida (AEA) ao inibir a FAAH, isto é, prolonga a ação endógena onde o corpo precisa^{7,9,28}. Em linguagem simples: o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) empurra o sistema; o CBD põe cinto de segurança e ajusta a velocidade.

Esse “controle fino” do CBD tem duas frentes complementares. Na membrana, ele modula CB₁ de fora para dentro (alosterismo), fazendo com que a mesma dose de Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) produza uma resposta menos intensa e mais estável⁹. No metabolismo, ele diminui a quebra da Anandamida (AEA), amplificando o sinal endógeno fisiológico, que é pontual e direcionado⁷. Por isso, dizemos que o CBD não é análogo de um único endocanabinoide, mas um “canabinoide mimético” de vários moduladores (p. ex., comporta-se funcionalmente como PEA/OEA em PPARs e TRP), sem ser psicoativo^{11,20}. Assim, Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) + CBD juntos mimetizam Anandamida (AEA) + araquidonoilglicerol (2-AG) + suas enzimas, melhor do que qualquer isolado: o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) fornece potência agonista; o CBD fornece freio e direcionamento.

Esse racional também sustenta práticas clínicas de dose fracionada ao longo do dia, em vez de uma única dose maciça: o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) tem duração longa e é lipofílico, enquanto o CBD tem meia-vida intermediária e um teto modulador que pode ser mantido por microdoses ou doses divididas^{27,29}. Doses

menores e rítmicas tendem a reduzir picos (ansiedade e taquicardia) e a sustentar o tônus endocanabinoide, de modo mais parecido com a sinalização pulsátil do próprio corpo.

O Canabidiol (CBD) ocupa um papel singular nesse contexto, atuando como regulador e equilibrador do eixo endocanabinoide. Ele não é um agonista direto de CB₁ ou CB₂, mas atua como modulador alostérico negativo de CB₁, diminuindo a responsividade do receptor à ligação de agonistas como Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) ou Anandamida (AEA)^{9,30}. Isso significa que, quando ambos estão presentes, o CBD reduz a intensidade e prolonga a duração da ativação de CB₁, evitando picos de excitação e proporcionando um sinal mais fisiológico. Além disso, o CBD inibe a enzima FAAH, responsável pela degradação da Anandamida (AEA), aumentando os níveis endógenos de AEA⁷. Por essa razão, afirma-se que o CBD atua de modo semelhante às enzimas reguladoras, sem ser uma enzima: ele não degrada ligantes, mas controla a sensibilidade dos receptores e a persistência dos sinais endógenos.

Em termos práticos, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC) é a “força agonista”; o CBD é o “controle modulador”; e CBG/CBN e terpenos adicionam endereçamento e estabilidade, compondo a melhor simulação do ambiente endógeno que temos hoje — o efeito comitiva³.

O CBD não é análogo de um único endocanabinoide. Ele imita o comportamento de vários moduladores endógenos (p. ex., PEA/OEA em PPAR e TRP) e ajusta o eixo CB₁/CB₂ por fora (alosterismo) quanto por dentro (FAAH↓, AEA↑). Ao completar o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), o CBD reaproxima o tratamento do modelo fisiológico (AEA/2-AG + suas enzimas), melhora a tolerabilidade, reduz picos e amplia a janela terapêutica. Em regimes clínicos, isso sustenta doses divididas ao longo do dia e combinações *full-spectrum*, quando possível, maximizando a simulação do Sistema Endocanabinoide (SEC) que o organismo já emprega naturalmente^{3,7,9,27}.

O Sistema Endocanabinoide (SEC) não depende apenas dos ligantes endógenos clássicos — Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) —, mas também de um conjunto de compostos exógenos que modulam, complementam ou refinam sua sinalização. Entre eles, destacam-se o Canabigerol (CBG), o Canabinol (CBN), os terpenos e o Canabidiol (CBD). Embora diferentes em estrutura e afinidade, todos compartilham um papel comum: a regulação fina da atividade canabinoide, modulando a intensidade, duração e seletividade da resposta dos receptores CB₁ e CB₂, e ampliando o alcance terapêutico da *cannabis* medicinal.

3.4. O Canabigerol (CBG) como modulador periférico e análogo funcional do 2-araquidonoilglicerol (2-AG)

Entre os fitocanabinoides não psicoativos, o Canabigerol (CBG) tem se destacado como o principal modulador periférico do Sistema Endocanabinoide (SEC), desempenhando um papel complementar ao do

Canabidiol (CBD). Embora ambos compartilhem propriedades anti-inflamatórias e ansiolíticas, seus mecanismos diferem fundamentalmente: o Canabigerol (CBG) atua prioritariamente sobre o receptor CB₂, enquanto o CBD regula o CB₁ e o metabolismo da Anandamida (AEA). Essa distinção permite que cada um module um eixo distinto da fisiologia endocanabinoide — o imunológico, no caso do Canabigerol (CBG), e o neurológico, no caso do Canabidiol (CBD).

O Canabigerol (CBG) é considerado um agonista parcial de CB₂, com baixa afinidade por CB₁¹⁰. Tal seletividade o direciona a regiões periféricas, como células imunes, fígado, baço, intestino e microglia, onde o receptor CB₂ é predominante. Nesses locais, sua ação se assemelha à do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), o endocanabinoide endógeno com maior afinidade por CB₂ e com função imunorregulatória¹. O araquidonoilglicerol (2-AG) é um agonista completo dos receptores CB₁ e CB₂, responsável por controlar respostas inflamatórias e manter a homeostase tecidual. O Canabigerol (CBG), por sua vez, imita parcialmente essa função, ativando CB₂ de forma mais suave e sustentada, o que reduz a produção de citocinas inflamatórias e auxilia na recuperação celular.

Ao mesmo tempo, o Canabigerol (CBG) não interfere diretamente na Anandamida (AEA), principal agonista parcial de CB₁, mas exerce um efeito cruzado: ele inibe sua recaptação, prolongando sua disponibilidade e mantendo níveis basais de sinalização endocanabinoide¹¹. Assim, o Canabigerol (CBG) atua de modo duplo — suaviza a ativação periférica de CB₂ mediada por araquidonoilglicerol (2-AG) e sustenta a presença de Anandamida (AEA) em níveis baixos, ampliando a estabilidade do sistema. Essa atuação cruzada é fundamental, pois o equilíbrio entre Anandamida (AEA) e araquidonoilglicerol (2-AG) define o tom endocanabinoide global: a Anandamida (AEA) regula a resposta neuronal e emocional, enquanto o araquidonoilglicerol (2-AG) modula a inflamação e o metabolismo.

O Canabigerol (CBG) não bloqueia nem substitui diretamente a Anandamida (AEA) ou o araquidonoilglicerol (2-AG); antes, ele ajusta a sensibilidade dos receptores e limita a ativação excessiva, reproduzindo o comportamento fisiológico de autorregulação do Sistema Endocanabinoide (SEC). Em outras palavras, ele não é um antagonista competitivo, mas um modulador funcional, que atua como amortecedor da resposta inflamatória e protetor da integridade celular. Essa propriedade é especialmente importante em estados de inflamação crônica, doenças autoimunes e condições neurodegenerativas, nas quais a ativação excessiva do araquidonoilglicerol (2-AG) e do CB₂ pode gerar respostas inflamatórias exacerbadas¹.

Enquanto o Canabigerol (CBG) opera no eixo periférico, o Canabidiol (CBD) atua predominantemente no eixo central. O Canabidiol (CBD) é um modulador alostérico negativo de CB₁, diminuindo a resposta do receptor à ligação de agonistas, como o Δ⁹-

tetraidrocanabinol (THC) e a Anandamida (AEA)⁹. Além disso, ele inibe a enzima FAAH, responsável pela degradação da Anandamida (AEA), elevando seus níveis no sistema nervoso central (SNC) e prolongando seus efeitos moduladores⁷. Dessa forma, o Canabidiol (CBD) imita o papel das enzimas regulatórias do Sistema Endocanabinoide (SEC), funcionando como um “freio químico” que controla a intensidade e a duração dos sinais.

Comparativamente, o Canabigerol (CBG) pode ser descrito como o análogo funcional do araquidonoilglicerol (2-AG), enquanto o Canabidiol (CBD) representa o análogo funcional da Anandamida (AEA). O primeiro atua sobre CB₂ e regula o eixo imune-inflamatório, enquanto o segundo modula CB₁ e regula o eixo neuroemocional. Juntos, eles reproduzem o equilíbrio natural entre os dois principais endocanabinoides do corpo humano. Essa complementaridade explica por que a associação THC + CBD + CBG proporciona uma simulação mais fiel da fisiologia endocanabinoide natural, ao mesmo tempo em que evita efeitos colaterais decorrentes da ativação exclusiva de CB₁ como ansiedade, taquicardia ou disforia.

Adicionalmente, o Canabigerol (CBG) interage com outros alvos não canabinoides, como os canais TRPV1, TRPA1 e TRPM8, além dos receptores 5-HT_{1A} e α₂-adrenérgico¹¹. Esses alvos explicam seus efeitos analgésicos, neuroprotetores e ansiolíticos. Ao ativar TRPV1, por exemplo, o Canabigerol (CBG) induz dessensibilização à dor; ao modular 5-HT_{1A}, contribui para a regulação do humor e redução do estresse oxidativo. Essa versatilidade também o aproxima de moléculas endógenas não canônicas, como a Palmitoiletanolamida (PEA) e a Oleamida (OEA), que agem sobre PPAR e TRP, integrando o chamado endocanabinoma⁸.

O efeito combinado de Canabidiol (CBD) e Canabigerol (CBG) reforça o princípio do efeito comitiva (*entourage effect*), no qual diferentes fitocanabinoides e terpenos interagem de maneira sinérgica. O Δ⁹-tetraidrocanabinol (THC), como agonista direto de CB₁ e CB₂, fornece a força motriz; o Canabidiol (CBD) atua como regulador central, controlando o eixo da Anandamida (AEA); o Canabigerol (CBG) estabiliza o eixo periférico, imitando o 2-araquidonoilglicerol (2-AG); e compostos como o β-cariofileno (agonista de CB₂), o mirceno e o limoneno modulam vias sensoriais e inflamatórias^{3,13}. Essa orquestra molecular cria uma sinergia multialvo, que reproduz o comportamento do Sistema Endocanabinoide (SEC) natural com precisão superior à de qualquer composto isolado.

Assim, o Canabigerol (CBG) não deve ser entendido como um simples agonista periférico, mas como um elemento de equilíbrio dinâmico entre a sinalização neural e imunológica. Sua ação seletiva sobre CB₂ o torna uma ferramenta farmacológica valiosa para restaurar a homeostase em estados inflamatórios, enquanto sua capacidade de prolongar a ação da

Anandamida (AEA) o conecta à regulação central. Ao lado do Canabidiol (CBD), o Canabigerol (CBG) amplia o conceito de modulação endocanabinoide para além do binômio CB₁/CB₂, posicionando-se como elo entre o controle imunológico e neurológico e consolidando o paradigma de que o Sistema Endocanabinoide (SEC) é, antes de tudo, um sistema de equilíbrio dinâmico e autorregulatório.

3.5. O Canabinol (CBN) como agonista parcial e modulador de equilíbrio entre CB₁ e CB₂

O Canabinol (CBN) é um fitocanabinoide derivado da oxidação do Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) e representa uma das formas mais antigas e estáveis de canabinoides encontradas na planta *Cannabis* spp. Apesar de compartilhar semelhanças estruturais com o Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC), o Canabinol (CBN) apresenta atividade farmacológica distinta, com menor afinidade e potência sobre os receptores CB₁ e CB₂⁶. Essa característica o posiciona como um agonista parcial de ambos os receptores, capaz de modular a sinalização endocanabinoide de forma branda e prolongada, reproduzindo aspectos funcionais tanto da Anandamida (AEA) quanto do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), porém sem efeitos psicoativos marcantes.

Farmacologicamente, o Canabinol (CBN) atua em baixa intensidade sobre CB₁, o receptor predominante no sistema nervoso central (SNC), e com afinidade um pouco maior sobre CB₂, localizado em células imunes, tecidos periféricos e microglia¹⁰. Essa dupla afinidade o torna um modulador de transição entre o eixo neurológico e o eixo imunológico do Sistema Endocanabinoide (SEC). Ao contrário do Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC), que é um agonista parcial potente de CB₁ e responsável pelos efeitos psicoativos, o Canabinol (CBN) não ativa intensamente o sistema nervoso central (SNC), o que o torna um composto sedativo, analgésico e imunomodulador leve, frequentemente utilizado para distúrbios do sono, inflamação crônica e dores neuropáticas¹².

No contexto endocanabinoide, o Canabinol (CBN) comporta-se como um mimético intermediário entre a Anandamida (AEA) e o araquidonoilglicerol (2-AG), pois sua ligação branda aos dois receptores resulta em ativação prolongada, porém de baixa intensidade. Esse comportamento assemelha-se à sinalização tônica de manutenção da homeostase, típica da Anandamida (AEA), e à regulação periférica anti-inflamatória mediada pelo araquidonoilglicerol (2-AG)¹. Assim, pode-se considerar o Canabinol (CBN) como um modulador híbrido que imita a fase de “descarga lenta” do Sistema Endocanabinoide (SEC), equilibrando respostas neuronais e inflamatórias sem provocar dessensibilização dos receptores.

Além dos receptores clássicos CB₁ e CB₂, o Canabinol (CBN) também interage com alvos não canabinoides, como os canais TRPV1 e TRPA1, associados à modulação da dor e à inflamação periférica¹¹. Ao ativar TRPV1, o Canabinol (CBN) induz dessensibilização nociceptiva, contribuindo para a

analgesia sustentada. Ele também interage com receptores GABA e 5-HT_{1A}, implicados na indução do sono e no controle da ansiedade leve, justificando seu uso como composto calmante natural¹⁰. Essa diversidade de interações reforça sua natureza multialvo, característica essencial dos canabinoides moduladores do efeito comitiva.

Do ponto de vista fisiológico, o Canabinol (CBN) não é produzido endogenamente, sendo um fitocanabinoide de origem secundária — isto é, surge espontaneamente na planta pela oxidação do Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) com o tempo, calor e exposição à luz¹². Entretanto, seu perfil farmacológico imita condições homeostáticas de baixa excitação endocanabinoide, como ocorre quando há redução da síntese de Anandamida (AEA) e araquidonoilglicerol (2-AG), e predomina a necessidade de modulação tônica, e não de resposta aguda. Por isso, o Canabinol (CBN) é considerado um análogo funcional da fase de recuperação do Sistema Endocanabinoide (SEC), que ocorre após a resposta de pico — um estado de “resfriamento” bioquímico.

Sua afinidade equilibrada por CB₁ e CB₂, aliada à sua lenta degradação, explica o efeito sedativo e restaurador frequentemente associado a ele. No sistema nervoso central (SNC), o Canabinol (CBN) reduz a excitabilidade neuronal e modula a liberação de neurotransmissores excitatórios, enquanto, em tecidos periféricos, reduz a produção de citocinas inflamatórias. Essa ação combinada faz do Canabinol (CBN) um agente útil em terapias do sono, da dor e da inflamação, especialmente quando associado a outros fitocanabinoides e terpenos³.

No contexto do efeito comitiva, o Canabinol (CBN) exerce papel de amortecimento. Quando combinado com o Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC), reduz a intensidade psicoativa e prolonga o tempo de ação⁶. Quando associado ao Canabidiol (CBD) e ao Canabigerol (CBG), aumenta a estabilidade do sistema, promovendo uma sinalização contínua semelhante àquela entre Anandamida (AEA) e araquidonoilglicerol (2-AG) durante a homeostase. Os terpenos — como o mircenol, o linalol e o β -cariofileno — potencializam essa função, reforçando as vias GABAérgicas e TRPV1, o que contribui para o efeito calmante e restaurador^{11,13}.

Assim, o Canabinol (CBN) pode ser compreendido como o análogo funcional do estado pós-ativação do Sistema Endocanabinoide (SEC): ele representa a fase de desaceleração do sistema, em que a homeostase é restaurada, a inflamação é reduzida e o organismo retorna ao equilíbrio. Enquanto o Canabigerol (CBG) reflete a função ativa e imunorregulatória do araquidonoilglicerol (2-AG), e o Canabidiol (CBD) imita o controle enzimático da Anandamida (AEA), o Canabinol (CBN) reproduz a fase de relaxamento e resolução do ciclo endocanabinoide. Em conjunto, esses compostos demonstram que a *Cannabis* spp. oferece um modelo químico altamente integrado de autorregulação biológica: um espelho farmacológico da fisiologia humana.

3.6. Canabigerol (CBG), Canabinol (CBN) e Canabidiol (CBD): moduladores e miméticos do Sistema Endocanabinoide (SEC)

O Sistema Endocanabinoide (SEC) humano é um dos mecanismos de regulação mais complexos da fisiologia, responsável pela manutenção da homeostase neural, imunológica e metabólica¹. Na *Cannabis* spp., os fitocanabinoides reproduzem e modulam, em diferentes graus, esse sistema natural. Entre eles, o Canabigerol (CBG), o Canabinol (CBN) e o Canabidiol (CBD) ocupam posições singulares e complementares, compondo um tripé funcional que traduz a própria lógica endocanabinoide: ativar, modular e restaurar. Esses compostos não são psicoativos e atuam como reguladores e integradores do eixo formado pelos receptores CB₁ e CB₂, pelas enzimas de síntese e degradação e pelos alvos não canabinoides, como os canais TRP e os receptores nucleares PPAR⁸.

3.6.1. O Canabigerol (CBG) como modulador periférico e análogo do araquidonoilglicerol (2-AG)

O Canabigerol (CBG) é considerado o “*cannabinoid parent*”, pois seu precursor ácido (CBGA) é a molécula matriz a partir da qual se originam o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), o Canabidiol (CBD) e outros fitocanabinoides¹⁰. Farmacologicamente, o Canabigerol (CBG) é um agonista parcial do receptor CB₂, com baixa afinidade pelo CB₁, o que o torna um modulador periférico e imunológico³¹. Sua ação se aproxima funcionalmente da do 2-araquidonoilglicerol (2-AG), principal endocanabinoide responsável pela regulação de processos inflamatórios e da defesa celular^{1,32}. Em tecidos periféricos, o Canabigerol (CBG) reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, estimula a regeneração tecidual e modula a atividade da microglia, mimetizando o comportamento do araquidonoilglicerol (2-AG) na fase de resolução inflamatória^{6,33,34}.

Além da atuação clássica sobre o CB₂, o Canabigerol (CBG) interage com canais TRPV1, TRPA1 e TRPM8, bem como com os receptores 5-HT_{1A} e α_2 -adrenérgicos, ampliando sua função analgésica, ansiolítica e neuroprotetora¹¹. Outro aspecto relevante é que o Canabigerol (CBG) inibe a recaptção da Anandamida (AEA), prolongando indiretamente seus efeitos neuromodulatórios¹⁰. Assim, o Canabigerol (CBG) atua como um “regulador cruzado” entre o eixo AEA e o eixo 2-AG: mantém a Anandamida (AEA) ativa por mais tempo e controla a intensidade do araquidonoilglicerol (2-AG), equilibrando o Sistema Endocanabinoide (SEC) como um todo. Por essa razão, é correto descrever o Canabigerol (CBG) como o análogo funcional periférico do araquidonoilglicerol (2-AG), cuja principal contribuição é a modulação imune e anti-inflamatória sustentada.

3.6.2. O Canabinol (CBN) como integrador relacional e estabilizador sinérgico

O Canabinol (CBN), produto natural da oxidação do Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), desempenha um papel

intermediário entre os canabinoides clássicos e os moduladores. Ele é um agonista parcial tanto do CB₁ quanto do CB₂, com afinidade equilibrada, embora mais pronunciada pelo CB₂^{6,31}. Essa característica o torna um ligante de transição, com ação suave e prolongada, integrando e harmonizando a atividade dos demais canabinoides. Quando administrado em conjunto com o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), o Canabinol (CBN) reduz a intensidade psicoativa e prolonga o efeito analgésico; enquanto, em associação com o Canabigerol (CBG) ou Canabidiol (CBD), estabiliza a resposta imunológica e promove a homeostase periférica^{10,12}.

O Canabinol (CBN) atua ainda em receptores não canabinoides, como TRPV1, TRPA1, GABA-A e 5-HT_{1A}, o que explica seus efeitos sedativos, ansiolíticos e restauradores^{11,33}. No nível funcional, ele mimetiza o comportamento do araquidonoilglicerol (2-AG), porém de modo mais lento e estável, representando o estado de resolução homeostática³² do Sistema Endocanabinoide (SEC) — a fase de desaceleração e recuperação após a ativação neural e inflamatória^{1,34}.

Por isso, o Canabinol (CBN) é associado à melhora do sono, ao relaxamento muscular e à regeneração celular, funcionando como o elo de transição entre o estímulo (THC/AEA) e a restauração (2-AG/CB₂).

Além disso, o Canabinol (CBN) sinergiza fortemente com outros compostos da planta, especialmente terpenos como mirceno, linalol e β -cariofileno, que modulam as vias GABAérgicas e TRP, ampliando seus efeitos calmantes e anti-inflamatórios^{3,13}. Dessa forma, o Canabinol (CBN) é o canabinoide mais relacional — não apenas interage com os receptores, mas também cria um ambiente sinérgico para que o Δ^9 -tetraidrocanabinol (THC), o Canabigerol (CBG) e o Canabidiol (CBD) atuem de modo mais fisiológico. Ele não imita diretamente o corpo humano, mas facilita a cooperação bioquímica entre os compostos, assegurando estabilidade farmacológica e previsibilidade de resposta.

3.6.3. O Canabidiol (CBD) como mimetizador multifuncional da fisiologia endocanabinoide

O Canabidiol (CBD) é o fitocanabinoide que mais se aproxima do funcionamento natural do Sistema Endocanabinoide (SEC) humano. Ele não atua como agonista direto do CB₁ ou do CB₂, mas como modulador alostérico negativo do CB₁ e agonista parcial do CB₂, além de inibir a enzima FAAH, responsável pela degradação da Anandamida (AEA), e modular a MAGL, que degrada o araquidonoilglicerol (2-AG)^{7,8,9}. Dessa forma, o Canabidiol (CBD) prolonga a ação dos endocanabinoides e controla a intensidade dos sinais, funcionando como uma ponte enzimática e receptorial entre os eixos neural e imunológico.

No eixo neural, o Canabidiol (CBD) mimetiza a Anandamida (AEA), promovendo modulação emocional, ação anticonvulsiva e analgesia, sem superativar o CB₁. No eixo imunológico, o Canabidiol (CBD) replica o comportamento do araquidonoilglicerol (2-AG), controlando inflamação, proliferação celular e

estresse oxidativo¹. Por esse motivo, afirma-se que o Canabidiol (CBD) é um mimetizador duplo, com afinidade funcional por ambos os principais endocanabinoides, embora se assemelhe mais ao araquidonoilglicerol (2-AG), pois sua ação é lenta, difusa e de regulação contínua, em vez de pulsátil como a da Anandamida (AEA). O Canabidiol (CBD) representa, portanto, o estado de autorregulação homeostática — o equilíbrio dinâmico que o organismo busca após a ativação e a resposta inflamatória.

Ao lado do Canabigerol (CBG) e do Canabinol (CBN), o Canabidiol (CBD) completa o ciclo funcional do Sistema Endocanabinoide (SEC). Enquanto o Canabigerol (CBG) atua na ativação periférica e no controle imunológico, o Canabinol (CBN) promove a estabilização e a resolução, e o Canabidiol (CBD) mantém a harmonia e prolonga a homeostase. Juntos, eles reproduzem a sequência natural de sinalização do organismo:

1. Ativação neural e inflamatória (THC/AEA);
2. Regulação periférica e controle imunológico (CBG/2-AG);
3. Resolução e restauração homeostática (CBN/2-AG);
4. Equilíbrio e modulação contínua (CBD/AEA+2-AG).

Esse modelo reproduz fielmente a lógica fisiológica do corpo humano — estímulo, modulação e restauração —, demonstrando que a *Cannabis* spp. é, em si, uma estrutura bioquímica de homeostase, capaz de refletir e reforçar o equilíbrio endógeno que o organismo busca naturalmente³.

Tabela 2. Correlação funcional entre canabinoides, endocanabinoides e condições fisiológicas.

Canabinoides e Combinações	Endocanabinoides simulados	Principais Receptores e Vias	Efeitos fisiológicos predominantes	Condições clínicas e terapêuticas associadas
THC isolado	AEA + 2-AG	CB ₁ (↑), CB ₂ (↑), TRPV1, PPAR _γ	Ativação neural, analgesia, euforia, aumento de apetite	Dor crônica, náuseas, espasticidade, anorexia
CBD isolado	AEA + 2-AG (modulação indireta)	CB ₁ (↓ alostérico), CB ₂ (↑ parcial), FAAH (↓), PPAR _γ	Ansiolítico, anticonvulsivante, anti-inflamatório leve	Ansiedade, epilepsia, inflamações, psicose
CBG isolado	2-AG (análogos periféricos)	CB ₂ (↑ parcial), TRPV1, 5-HT _{1A}	Anti-inflamatório, analgésico periférico, neuroprotetor	Doença inflamatória intestinal, glaucoma, neurodegeneração
CBN isolado	2-AG (fase de resolução)	CB ₁ (↓ parcial), CB ₂ (↑ moderado), TRPV1, GABA	Sedativo, relaxante muscular, restaurador do sono	Insônia, dor neuropática, inflamação crônica
THC + CBD	AEA + 2-AG (sinal combinado)	CB ₁ /CB ₂ (equilibrado), FAAH (↓)	Equilíbrio neural e emocional, redução de psicoatividade do THC	Ansiedade, dor crônica, fibromialgia, TEPT

Canabinoides e Combinações	Endocanabinoides simulados	Principais Receptores e Vias	Efeitos fisiológicos predominantes	Condições clínicas e terapêuticas associadas
THC + CBG	AEA + 2-AG (ativação coordenada)	CB ₁ (↑), CB ₂ (↑), TRPV1	Analgesia central e periférica, modulação inflamatória	Artrite, dor neuropática, espasticidade muscular
THC + CBN	2-AG (fase final)	CB ₁ /CB ₂ (↓ tônico), GABA, TRPV1	Prolonga analgesia, induz relaxamento e sono	Insônia, recuperação pós-estresse, fibromialgia
CBD + CBG	AEA + 2-AG (homeostase completa)	CB ₁ (↓), CB ₂ (↑), FAAH (↓), TRPV1	Anti-inflamatório sistêmico, neuroprotetor, ansiolítico	Doenças autoimunes, ansiedade, esclerose múltipla
CBD + CBN	AEA (fase de resolução)	CB ₁ (↓), CB ₂ (↑), GABA	Modulação do sono, relaxamento, regeneração tecidual	Distúrbios do sono, inflamações, ansiedade noturna
CBG + CBN	2-AG (fase de estabilização)	CB ₂ (↑↑), TRPV1	Anti-inflamatório sustentado e imunorregulador	Doenças crônicas inflamatórias, degeneração neural
THC + CBD + CBG	AEA + 2-AG (modelo endógeno completo)	CB ₁ /CB ₂ (modulado), FAAH (↓), TRPV1	Ativação equilibrada e imunorregulação	Dor crônica, inflamação, transtornos de humor
THC + CBD + CBN	AEA + 2-AG (fase restauradora)	CB ₁ /CB ₂ (modulado), GABA	Analgesia prolongada e sedação fisiológica	Insônia, ansiedade, recuperação neuromuscular
THC + CBD + CBG + CBN	AEA + 2-AG (homeostase plena)	CB ₁ /CB ₂ /PPAR _γ /TRPV1	Equilíbrio neuroimune total, ciclo completo de ativação e restauração	Doenças inflamatórias, crônicas, neurodegenerativas e distúrbios do humor ³⁰

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

3.7. Terpenos

Os terpenos, embora não sejam canabinoides, compõem o grupo de moléculas voláteis que potenciam e modulam a atividade canabinoide, tanto pela via direta quanto pela indireta. O β-cariofileno, por exemplo, é um agonista seletivo do CB₂, exercendo ações anti-inflamatórias e imunorreguladoras¹³. Outros terpenos, como o mirceno, o limoneno e o linalol, não ativam diretamente o CB₁ ou o CB₂, mas modulam receptores colaterais — como TRPV1, GABA e 5-HT_{1A} —, influenciando percepção sensorial, ansiedade e humor^{3,11}. Embora algumas pesquisas indiquem que os terpenos isolados não alteram significativamente a atividade do Δ⁹-tetraidrocanabinol (THC), quando combinados em extratos completos, eles sinergizam com os fitocanabinoides, reforçando ou atenuando determinados efeitos, fenômeno reconhecido como efeito comitiva³.

4. CONCLUSÃO

A farmacologia canabinoide revela-se, em última instância, uma caçada bioquímica pelo equilíbrio. Os canabinoides não são agentes isolados de efeito imediato, mas caçadores de desequilíbrios — moléculas

que percorrem o organismo rastreando excessos de estímulo, inflamação, dor ou excitação neural para devolvê-los à harmonia. Nessa “caçada”, cada composto da *Cannabis* spp. ocupa um papel distinto, porém interdependente: o Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) abre o ciclo ao ativar os receptores e desencadear o impulso; o Canabidiol (CBD) modula e controla a intensidade; o Canabigerol (CBG) conduz o ajuste periférico e imunológico; e o Canabinol (CBN) encerra o processo, restaurando a homeostase e preparando o organismo para um novo ciclo. Esse movimento contínuo — ativar, modular, mediar e restaurar — é a essência do que a literatura denomina efeito comitiva (*entourage effect*)^{1,3}.

O efeito comitiva não é uma simples soma de moléculas, mas uma sinergia fisiológica, uma forma de inteligência química coletiva. Enquanto os canabinoides endógenos, como a Anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), trabalham de modo pulsátil e breve, os fitocannabinoides vegetais reproduzem e prolongam essas funções, criando um espelho funcional do corpo humano. Assim, o Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) mimetiza a Anandamida (AEA) e o araquidonoilglicerol (2-AG) em sua ativação neural e emocional; o Canabidiol (CBD) prolonga o sinal da Anandamida (AEA) e regula o araquidonoilglicerol (2-AG); o Canabigerol (CBG) substitui o araquidonoilglicerol (2-AG) na modulação imune; e o Canabinol (CBN) representa a fase final da resolução e do repouso. A planta, portanto, não substitui o Sistema Endocanabinoide (SEC) — ela o complementa, fornecendo instrumentos químicos que o corpo reconhece como seus próprios mediadores.

O efeito comitiva, neste sentido, é a tradução farmacológica da cooperação biológica. O Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) fornece a faísca da ativação; o Canabidiol (CBD) regula o circuito; o Canabigerol (CBG) reforça a linha periférica e imunológica; e o Canabinol (CBN) finaliza, assegurando a restauração do tônus fisiológico. O conjunto simula a lógica dos endocannabinoides e expande sua duração, criando uma resposta terapêutica integrada. O resultado é uma farmacoeecologia em que cada canabinoide depende do outro para expressar seu máximo potencial, assim como cada célula depende do conjunto para que a vida se mantenha (vide Tabela 2).

O conjunto das combinações canabinoides revela que o efeito comitiva é a expressão prática do Sistema Endocanabinoide expandido. Cada associação reproduz uma etapa do ciclo natural de regulação: Δ^9 -tetraidrocannabinol (THC) ativa, Canabigerol (CBG) modula periféricamente, Canabidiol (CBD) controla centralmente e Canabinol (CBN) encerra o processo. Assim, o uso terapêutico da *Cannabis* spp. constitui uma farmacologia de homeostase, cujo objetivo não é apenas tratar sintomas, mas restaurar o ritmo fisiológico do corpo. Os canabinoides não são remédios no sentido clássico — são mensageiros de harmonia, moléculas que prolongam a inteligência bioquímica da própria vida.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease—successes and failures. *FEBS Journal*. 2013; 280(9):918–1943.
- [2] Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003; 4(11):873–884.
- [3] Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163(7):1344–1364.
- [4] Cascio MG, Pertwee RG. Known pharmacological actions of nine nonpsychotropic phytocannabinoids present in *Cannabis sativa*. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 160(3):713–723.
- [5] Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*. 1964; 86(8):1646–1647.
- [6] Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -THC, CBD and CBN. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 153(2):199–215.
- [7] Leweke FM, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2012; 2:e94.
- [8] Petrosino S, Di Marzo V. The endocannabinoid system and the expanding family of endocannabinoid-like molecules. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(4):692–698.
- [9] Laprairie RB, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172(20):4790–4805.
- [10] Navarro G, et al. Cannabigerol actions at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1–CB2 heteroreceptor complexes. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11:583.
- [11] De Petrocellis L, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163(7):1479–1494.
- [12] Scott DJ, et al. Cannabinol (CBN) as a novel therapeutic agent: receptor selectivity and pharmacology. *Industrial Crops & Products*. 2024; 216(9):116–132.
- [13] Gertsch J, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105(26):9099–9104.
- [14] Howlett AC, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*. 2002; 54(2):161–202.
- [15] Devane WA, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258(5090):1946–1949. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
- [16] Sugiura T, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995; 215(1):89–97. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2437>
- [17] Di Marzo V. ‘Endocannabinoids’ and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1998; 1392:153–175.
- [18] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology*. 2013; 64:21–47.

- [19] Hill MN, *et al.* Endogenous cannabinoid signaling and the regulation of stress responses and emotional behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010; 34(1):13–24. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.013>
- [20] Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015; 16(1):30–42.
- [21] Ben-Shabat S, *et al.* An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European Journal of Pharmacology*. 1998; 353(1):23–31.
- [22] O'sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. 2016; 173(12):1899–1910.
- [23] Kenakin T. *A Pharmacology Primer: Techniques for More Effective and Strategic Drug Discovery*. 4th ed. San Diego: Academic Press. 2014. ISBN 978-0-12-407663-1
- [24] Long JZ, *et al.* Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nature Chemical Biology*. 2009; 5(1):37–44. <https://doi.org/10.1038/nchembio.129>
- [25] Hua T, *et al.* Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1. *Nature*. 2017; 547:468–471.
- [26] Sarnataro D, *et al.* The cannabinoid CB1 receptor is coupled to the G protein-coupled receptor GPR55 and modulates its signaling in the brain. *Journal of Biological Chemistry*. 2017; 292(16):7064–7075.
- [27] Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*. 2007; 4:1770–1804.
- [28] Bisogno T, *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogs: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*. 2001; 134(4):845–852.
- [29] Millar SA, *et al.* A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9:1365. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01365>
- [30] Fezza F, *et al.* Endocannabinoid system and exogenous cannabinoids in depression and anxiety: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*. 2022; 13:845–859.
- [31] Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365:61–65.
- [32] Maccarrone M, *et al.* Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017; 38(5):327–348.
- [33] Ligresti A, *et al.* Pharmacological effects of cannabinoid agents on the immune system. *Current Medicinal Chemistry*. 2006; 13(12):1523–1543.
- [34] Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nature Reviews Immunology*. 2005; 5:400–411.
- [35] Russo EB. Beyond cannabis: plants and the endocannabinoid system. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016; 37(7):594–605.

NOTA EXPLICATIVA DOS AUTORES:

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-Araquidonoilglicerol
5-HT _{1A}	Receptor serotoninérgico 1A
AEA	Anandamida
α ₂ -adrenérgico	Receptor adrenérgico alfa-2
CB ₁	Receptor canabinoide tipo 1
CB ₂	Receptor canabinoide tipo 2
CBC	Canabicromeno
CBG	Canabigerol
CBGA	Ácido canabigerólico
CBN	Canabinol
CBD	Canabidiol
CYP450	Citocromo P450
DAGL	Diacilglicerol lipase
Δ ⁹ -THC	Delta-9-tetraidrocanabinol
FAAH	Hidrolase de amida de ácido graxo (<i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i>)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA-A	Receptor de ácido gama-aminobutírico tipo A
GPCRs	Receptores acoplados à proteína G (<i>G Protein-Coupled Receptors</i>)
GPR55	Receptor acoplado à proteína G 55
MAGL	Lipase de monoacilglicerol (<i>Monoacylglycerol Lipase</i>)
NAPE-PLD	N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase D
OEA	Oleiletanolamida
PEA	Palmitoiletanolamida
PPAR _γ	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama
SEC	Sistema Endocanabinoide
SNC	Sistema nervoso central
THC	Tetraidrocanabinol
THCV	Tetraidrocanabivarina
TRPA1	Receptor transiente potencial anquilina 1
TRPM8	Receptor transiente potencial melastatina 8
TRPV1	Receptor transiente potencial vaniloide 1