

# O uso do THC e do THCV como reguladores de apetite em animais

Ana Clara Pires dos Santos<sup>1\*</sup>

Regina Maria Nascimento Augusto Blaitt<sup>2</sup>

<sup>1\*</sup>Discente de medicina veterinária da Universidade de Sorocaba. Sorocaba-SP, Brasil.

E-mail\*: [ana.clara.pires28@gmail.com](mailto:ana.clara.pires28@gmail.com)

<sup>2</sup>Docente de Universidade de Sorocaba. Sorocaba-SP, Brasil.

**Resumo.** Cannabis vem sendo usada por milhares de anos por suas propriedades medicinais e atualmente vem sendo usado para o tratamento de diversas patologias como o câncer, ansiedade e dores crônicas. Sabe-se que para o tratamento destas e outras patologias os animais utilizam os mais diversos medicamentos que podem contribuir para a perda ou aumento de apetite. Cada vez mais os tutores mostram estar mais conscientizados e dispostos a investir em produtos e serviços de qualidade para seus animais de estimação, conseqüentemente ocorre uma maior busca na pesquisa de meios alternativos ao tratamento clínico e medicamentoso, como o óleo de cannabis. Por seus efeitos orexígenos e anorexígenos respectivamente, o THC e o THCV são usados e estudados para auxiliar na diminuição ou cessão do volume alopático utilizado, podendo assim, reduzir efeitos colaterais.

**Palavras chave:** apetite, cannabis, regulador, thc, thcv

## *The use of THC and THCV as appetite regulators in animals*

**Abstract:** Cannabis has been used for thousands of years for medicinal properties and is currently being used to treat various pathologies such as cancer, anxiety and chronic pain, therefore, animals use the most diverse medications that can contribute to the loss or increase of appetite. More and more tutors are showing that they are more aware and willing to invest in quality products and services for their pets, consequently there is a greater search for alternative means to clinical and drug treatment, such as cannabis oil. Due to their orexigenic and anorexigenic effects, respectively, THC and THCV are used and studied to help reduce or reduce the medicated allopathic volume, reducing side effects.

**Keyword:** appetite, cannabis, regulator, thc, thcv

## **Introdução**

A *Cannabis Sativa* tem sido utilizada por suas propriedades medicinais por milhares de anos. O uso do óleo de cannabis medicinal para cães e gatos são conhecidos por auxiliar no tratamento de diversas patologias como Fiv, Felv, sequelas de cinomose, doenças renais, doenças gastrointestinais, câncer, ansiedade por separação, dores crônicas etc. Por consequência dessas e outras patologias, os animais utilizam os mais diversos medicamentos que podem contribuir para a perda ou aumento de apetite.

Os efeitos do Tetrahydrocannabinol (THC) no organismo dependem da dose utilizada, sendo o bem-estar o mais comum deles. Seus efeitos esperados são: relaxamento, leve estado de

euforia, melhora do paladar por conta do seu efeito orexígeno. Ao ligar-se aos receptores canabinoides no cérebro, o THC ativa os receptores de Grelina que estimula o aumento de apetite.

O Tetrahydrocannabinol (THC) surge com a descarboxilação em altas temperaturas do Ácido Tetrahydrocannabinólico (THCVA) e está presente em baixas concentrações na planta de *Cannabis*. Os efeitos do THC têm ação contrária ao THC, sendo um antagonista dos receptores CB1, atuando como inibidor de apetite e auxiliando ao controle da ansiedade a curto prazo.

## **Revisão de Literatura**

A cada ano que passa o mercado pet mostra ser um setor bastante promissor e em constante crescimento. Cada vez mais os tutores estão se conscientizando e conseqüentemente, se preocupando com fatores que antes não tinham tanta importância, como a possibilidade de adotar um cão ou gato em feiras de adoções, com o bem-estar animal e saúde.

De acordo com o Instituto Pet Brasil, em 2020, o mercado pet teve um crescimento de 27%, baseando-se em clínicas e hospitais, varejo alimentar, pet shops, medicamentos, acessórios para pet, entre outros [2]. Pode-se concluir que cada vez mais os tutores estão mais conscientes e dispostos a investir em produtos e serviços de qualidade para seus animais de estimação, conseqüentemente ocorre uma maior busca na pesquisa de meios alternativos ao tratamento clínico e medicamentoso clássico, citando a alopátia muito usada.

É importante destacar que muitos medicamentos alopáticos usados em grandes volumes e/ou por muito tempo geram efeitos deletérios no organismo, conseqüentemente muitos médicos veterinários estão começando a indicar novos tipos de terapias para auxiliar no tratamento como a acupuntura, aromaterapia, uso de homeopáticos e fitoterápicos.

## **Cannabis e Sistema Endocanabinoide**

A *Cannabis sativa* é cultivada por milhares de anos, sendo utilizada para confecções de papeis, tecidos, uso recreativo e para uso medicinal. A planta da *Cannabis* tem um alto percentual de aproveitamento, de suas raízes são feitos chás e pomadas com potencial analgésico e anti-inflamatório; a semente com alto teor de ácidos graxos ômega 3 e 6, vitamina E e minerais; das folhas de açúcar o tricoma e a resina; e de suas flores, o tricoma é extraído a resina que dá a sua capacidade terapêutica [1,14].

A principal forma de administração da *cannabis* medicinal é através do óleo. As formas mais comuns de extração dos bioativos da planta são a hidrodestilação, destilação a vapor, extração por solventes e extração assistida por ultrassom [1,11].

O Sistema Endocanabinoide (SEC) é encontrado em todos os animais vertebrados e invertebrados, com exceção dos insetos [4]. Este sistema é composto por ligantes endógenos, enzimas desativadoras, receptores canabinoides 1 (CB1) encontrado em abundância no sistema

nervoso central e receptores canabinoides 2 (CB2) encontrado no sistema nervoso periférico, entre outros.

Este sistema tem um papel importante para manter a homeostase, modula o sistema nervoso, imunológico e em outros sistemas do corpo animal, atuando no alívio de dores, inflamações, metabolismo, neuroproteção e entre outros. Este age “sob demanda”, portanto, é acionado quando necessário e funciona para modulação ou reparação a função dos outros mediadores [4,5]

O Tetrahydrocannabinol (THC) é um fitocanabinoide com potencial psicoativo encontrado predominantemente em plantas fêmeas da *Cannabis sativa*. É agonista aos receptores CB1 e antagonista aos receptores CB2. Este fitocanabinoide possui efeitos que atuam no controle de náuseas, ansiolítico em baixas doses, estimulantes de apetite, euforia, alívio de dores, ação neuroprotetora e entre outros.

O Canabidiol (CBD) é o segundo fitocanabinoide encontrado em maior abundância na planta e não apresenta potencial psicoativo. É agonista aos receptores CB2 e antagonista aos receptores CB1. Este fitocanabinoide possui efeitos que atuam como analgésicos, vaso relaxante, ansiolítico, imunossupressor, antiinflamatório, antiemético, antioxidante e por aumentar o número de células mitocondriais e estimular a atividade celular, ele auxilia na perda de peso e nos níveis de insulina.

Até o momento, foram isolados mais de 100 tipos diferentes de canabinoides, terpenos e flavonoides encontrados na planta.

Os receptores de CB1 são encontrados principalmente no sistema nervoso central (córtex, hipocampo, fluxo basal da glândula e cerebelo) e no coração, pulmão, pâncreas, gordura e sistema digestivo. A quantidade e localidade desses receptores podem variar entre as espécies, em cães são encontrados em larga escala. Estudos apontam que quando esses receptores são inibidos, acontece a melhora do metabolismo glicídico, padrão de resistência a insulina e inibição de apetite [5].

Já os receptores de CB2 são encontrados no sistema nervoso periférico e em células do sistema imune (mastócitos, linfócitos, macrófagos entre outros), responsável por efeitos no sistema imunológico, anti-inflamatórios, analgésicos e imunossupressores[4].

### **Hormônios Orexígenos e Anorexígenos**

Dentro do hipotálamo, especialmente no núcleo arqueado (ARC), é responsável pela integração nutricional, recebendo informações de órgãos periféricos e mediados por hormônios circulantes e metabólitos, tronco cerebral e balanço energético [17,18,19].

A leptina, grelina e insulina são hormônios que agem em diversas vias metabólicas para o controle de apetite que tem influência do balanço energético, portanto, no peso corporal sendo originado de maneira central ou periférica.

## **Leptina**

É um hormônio produzida no estomago, placenta, mas principalmente no sistema adiposo. Atua em células neuronais do hipotálamo com função de controlar a ingestão alimentar, aumenta o gasto de energia, regulação neuroendócrinas e no metabolismo de glicose e gorduras [17,18].

No ARC contém os neurônios orexígenos (estimuladores de apetite) que produzem o Neuropeptide Y (NPY) e a Agouti Related Protein (AgRP), e os anorexígenos (inibidores de apetite) produzem o Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina (CART) e a Pró-opiomelanocortina (POMC) é precursora do peptídeo de melanocortina ( $\alpha$ MSH). [18,20]

A saciedade é realizada a partir do bloqueio da liberação do hormônio estimulante de  $\alpha$ -melanócitos e é modulada pelos neuronios pro-opiomelanocortina (POMC) são anorexígenos, ou seja, inibem o apetite [18].

## **Grelina**

Originada da palavra Growthormone release (GHRE), portanto, causa o aumento da secreção do hormônio de crescimento (GH) na hipófise e hipotálamo nas células somatotróficas, esse hormônio regula a ingestão alimentar, consequentemente regulando o peso corporal [21].

É um hormônio produzido no intestino, no hipotálamo, mas principalmente na mucosa gástrica. Atua estimulando a secreção do crescimento, função pancreática endócrina e o metabolismo da glicose, balanço energético e aumento da motilidade gástrica. A grelina tem potencial orexígeno, age nos mesmos neurônios hipotalâmicos que a Leptina, porém induz reações contrárias àquelas feitas por ela. [17,18]

## **Insulina**

É um hormônio produzido no pâncreas pelas células beta, aumenta a captação de glicose. No sistema nervoso central acontece o aumento do gasto energético, regula concentrações de leptina e o aumento do apetite com a diminuição da glicemia. [16,18].

## **O Sistema Endocanabinoide e o Apetite**

Estão sendo estudados os mecanismos de controle do apetite, com foco principal nas funções hipotalâmicas, regulando o aspecto metabólico de alimentação. O sistema de controle do apetite está mais voltado para o armazenamento energético do que para a perda de peso. O hipotálamo é responsável por receber informações de órgãos periféricos e mediados por hormônios circulantes e metabólitos, tronco cerebral e balanço energético [17, 18 e 19].

No trato gastrointestinal, existem peptídeos que desempenham um papel importante no controle da alimentação, incluindo a grelina que é secretada no fundo gástrico e atua como um

hormônio orexígeno, sugerindo um papel na modulação alimentar, no SEC através de uma sinalização intestino-cérebro [22].

O tecido adiposo é o maior estoque energético do organismo, nele é produzido a leptina, que funciona como um potente supressor de apetite. No hipotálamo, este hormônio inibe o NYP e AgRP, são neurônios estimuladores de apetite [23]. A subpopulação neuronal POMC e CART são estimulados pela leptina, portanto funcionam como inibidores de apetite. Os dois sistemas funcionam como reguladores de apetite no sistema nervoso central [18, 20].

O receptor CB1 são encontrados em altas concentrações em áreas no hipotálamo, como a ventromedial, lateral, dorsomedias paraventriculares e núcleos arqueados onde estão envolvidas no controle alimentar. No sistema nervoso central, diversos sítios de produção de neurotransmissores próximos aos CB1, como o Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina (CART), Neuropeptide Y (NPY), grelina, entre outros [24,25].

O CB1 é o receptor mais abundante nos receptores de membrana ligados a proteína G (GPCR), sua ativação possui efeito orexígeno, aumento da lipogênese e alteração do metabolismo glicosídico [26]. Consequentemente, seu bloqueio leva a efeito anorexígeno. De acordo com o estudo realizado em ratos no ano de 2002 mostra o aumento dos níveis hipotalâmicos dos endocanabinoides na restrição alimentar, quando são alimentados nota-se a diminuição dos mesmos [27].

Conclui-se que o sistema endocanabinoide está associado com o controle do apetite e a ingestão alimentar. O bloqueio do receptor CB1 leva ao Sistema nervoso central a diminuir a ingesta alimentar, consequentemente no sistema periférico queda da resistência insulínica, lipogênese, aumento da tolerância à glicose e a diminuição.

### **O uso do THC como estimulador de apetite em animais**

É um dos canabinoides encontrados na planta da *cannabis*, de grande interesse clínico como no controle da atividade ansiolítica, diminuição da pressão intraocular em casos de glaucoma, analgesia, estimulação do apetite [1].

No hipotálamo a saciedade vem do bloqueio da liberação do hormônio estimulante de  $\alpha$ -melanócitos e é modulada pelos neuronios pro-opiomelanocortina (POMC) são anorexígenos, ou seja, inibem o apetite. Conclui-se que o THC inibe os neuronios POMC pela ativação dos receptores de CB1, resultando no aumento do apetite [4].

Um estudo realizado em ratos com obesidade induzida pela dieta em 2015, relata o aumento de apetite em ratos com o uso do THC, mas impedia o aumento de peso, mesmo com uma dieta rica em gordura. Isso acontece devido o THC ligar-se aos receptores celulares cerebrais que estão relacionados com a ativação da Grelina, aumentando a fome e o apetite [15].

Devido a localização dos receptores canabinoides encontrados nos órgãos e no Sistema Nervoso Central, pode ser utilizada como um aliado potente para o aumento do bem-estar e a redução de seus efeitos adversos/colaterais do tratamento algumas patologias. Por exemplo [12]:

### **Pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico**

O THC funciona como um neuroprotetor, analgésico e antiinflamatório com o CB1 atuante diretamente no sistema nervoso promovendo efeito calmante e controle da dor e ansiedade [13], evitando assim os enjoos frequentes, vômitos, dores, fraqueza, dores e perda de apetite [12].

### **Dores crônicas**

Quando o tratamento tradicional da dor crônica com analgésicos não surge o efeito desejado, o uso da cannabis medicinal é indicado para o controle da dor, principalmente para patologias com dores neuropáticas associadas a esclerose múltipla, fibromialgia, dores oncológicas, artrite reumatoide entre outros [28]. O THC tem alto poder analgésico, o receptor CB1 atua no SNC em zonas de transmissão e modulação da dor por inibirem seu impulso nervoso [29].

### **Ansiedade**

Sabe-se que o hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal estão envolvidos com a ansiedade, nestas mesmas estruturas cerebrais encontra-se receptores CB1 presentes o sistema endocanabinoide. Estudos apontam que THC administrados em baixas doses tem efeitos ansiolíticos, quando superdosado podem ser ansiogênicos [30].

### **O uso do THCV como inibidor de apetite em animais**

É um canabinoide encontrado em pouca quantidade na planta, e produzido a partir da descarboxilação do Ácido Tetrahydrocannabivarino (TCHVA) em altas temperaturas, não possui efeitos psicoativos, mas é muito conhecido por seus efeitos inibidores de apetite, aumentar a saciedade e regularização de energia metabólica, o que o torna um potencial tratamento para a obesidade [11].

### **Diabetes**

É uma patologia caracterizada pela deficiência relativa ou total ineficácia da insulina no pâncreas, resultando em hiperglicemia, quando a capacidade de absorver a glicose é excedida, a glicosúria causa poliúria pela diurese osmótica, resultando também em perda de peso em consequência da diminuição do metabolismo tecidual periférico da glicose. No sistema nervoso central, mais especificamente no hipotálamo, regula-se à saciedade pela concentração de glicose

na célula, quanto menor a concentração de insulina, maior será o apetite [31]. O THCv é um canabinoide inibidor de apetite com potencial de melhorar o metabolismo e a controle glicêmico.

Conforme o estudo publicado no *Diabetes Care* foram realizados em pacientes com fitocannabinoides não psicoativos (CBD e TCHV) para comparar efeitos no metabolismo de glicose e lipídeos em animais. O teste realizado em 62 paciente com diabetes tipo 2 não tratados com insulina foram aleatoriamente mandados para 5 tipos de tratamentos (CBD 100mg BID; THCv 5mg BID; 1:1 CBD e THC 5mg BID; 20:1 CBD 100mg e THCv 5mg BID; ou placebo) por 13 semanas. Foi possível observar a alterações no controle glicêmico, sensibilidade a insulina, triglicérides e apetite. O tratamento com o THCv isolado comparado com o de CBD:THCV, se destacou por regularizar o nível de açúcar no sangue e redução a resistência insulínica [3].

### **Obesidade**

Obesidade pode surgir por consequência da ansiedade e por disfunções metabólicas que afetam o controle do apetite e gasto energético como a resistência insulínica (diabetes) e desequilíbrio hormonal (leptina e grelina) [32].

Alguns estudos foram realizados com o uso do THCv, um deles realizado por Luciano de Petrocellis em 2010 mostra que ao contrário do THC, o THCv induz o sistema metabólico a maior sensibilidade para restaurar a insulina em modelos de camundongos obesos [9], já o outro realizado por RIO-Europe em 2005 [10] diz que o tratamento com Rimonabant induz a perda de peso corporal e o receptor CB1 bloqueado é capaz de modular o comportamento alimentar. Portanto conclui-se que o THCv apresenta um abundante potencial terapêutico para a melhora do metabolismo, controle glicêmico e na redução de peso pelo comportamento alimentar.

O mecanismo exato pelo qual o THCv inibe o apetite ainda não é completamente compreendido, mas pode estar relacionado ao seu efeito nos receptores de canabinoides no cérebro e no sistema digestivo. O THCv pode atuar como um antagonista neutro nos receptores CB1, que estão envolvidos na regulação do apetite e do metabolismo. Estudos apontam que o THCv pode auxiliar na tolerância à glicose e a regular os níveis de insulina no organismo [3, 10].

### **Considerações finais**

Diante dessa pesquisa, pode-se notar o potencial para uso terapêutico de canabinóides aplicados à medicina veterinária.

Embora seja promissor como uma possível terapia, o THCv ainda é pouco estudado e não está amplamente disponível como tratamento. O THC apesar de ser amplamente estudado para diversas patologias, não há muitas pesquisas sobre o uso como estimulador de apetite.

## REFERÊNCIAS

- 1- MELLO CALLADO, THIAGO. Cannabis Medicinal no Brasil
- 2- Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/economia/faturamento-do-setor-pet-cresce-27-em-2021-e-atinge-r-517-bilhoes/>
- 3- JADOON, K. A. et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabinol in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes care*, v. 39, n. 10, p. 1777–1786, 2016.
- 4- J. SILVER, ROBERT. The Endocannabinoid System of Animals
- 5- ROBSON, PHILIP. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids
- 6- SCALLET, A. C. Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 40, n. 3, p. 671–676, 1991.
- 7- AMOS ABIOYE, OLADAPO AYODELE, ALEKSANDRA MARINKOVIC, RISHA PATIDAR, ADEOLA AKINWEKOMI, ADEKUNLE SANYAOLU. THCv: a commentary on potential therapeutic benefit for the management of obesity and diabetes - [s.l: s.n.].
- 8- Disponível em: [https://cienciasfarmaceuticas.org.br/wp-content/uploads/2019/11/2.Extra%20a7%20a3o\\_Cannabis-euclides.pdf](https://cienciasfarmaceuticas.org.br/wp-content/uploads/2019/11/2.Extra%20a7%20a3o_Cannabis-euclides.pdf)
- 9- PETROCELLIS, LUCIANO. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes - PubMed (nih.gov)
- 10- ELLIOTT, W. J. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIOEurope study. *The Year book of cardiology*, v. 2006, p. 84–85, 2006.
- 11- GRIECO, Mario. Cannabis Medicinal: baseado em fatos.
- 12- SANTOS, GABRIEL VINÍCIUS. A utilização da Cannabis sativa para analgesia na Medicina Veterinária: Uma revisão sistemática. [s.l: s.n.]
- 13- LEITE, A. C. de S.; FERREIRA, D. .; MATOS, L. M. .; PEZZI JUNIOR, S. A. .; TORRES, J. F. .; GOMES, C. C. O. .; NASCIMENTO, A. R. F. do .; GABRIEL, F. S. M. L. .; FREITAS, D. S. . Integrative therapeutic effects of cannabinoids in breast cancer: scoping review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e29011427212, 2022.
- 14- BRUTLAG, A.; HOMMERDING, H. Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v.48, n. 6, p. 1087–1102, 2018.
- 15- CLUNY, N. L. et al. Prevention of diet-induced obesity effects on body weight and gut Microbiota in mice treated chronically with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *PloS one*, v. 10, n. 12, p.e0144270, 2015.

- 16- VERDICH C, TOUBRO S, BUEMANN B, LYSGARD MADSEN J, JUUL HOSLT J, ASTRUP A. - The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Aug;25(8):1206-14.
- 17- LUCIA ANDREIA. A importância da homeostase entre os limites de leptina e da grelina no controle da obesidade. Corpus ID: 198948478
- 18- FATOUROS, I. G. et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 90, n. 11, p. 5970–5977, 2005.
- 19- GEARY, N. Endocrine controls of eating: CCK, leptin, and ghrelin. *Physiology & behavior*, v. 81, n. 5, p. 719–733, 2004.
- 20- RIBEIRO, S. M. L. et al. Leptina: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, v. 51, n. 1, p. 11–24, 2007.
- 21- KOJIMA, M. et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growthhormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metabol.* p, p. 118–122, 2001.)
- 22- BERTHOUD, H.-R.; MORRISON, C. The brain, appetite, and obesity. *Annual review of psychology*, v. 59, n. 1, p. 55–92, 2008.
- 23- GODOY-MATOS, A. F.; GUEDES, E. P.; SOUZA, L. L. O sistema endocana binóide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 50, n. 2, p.390–399, 2006.
- 24- ROSENBAUM, M. et al. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 87, n. 5, p. 2391–2394, 2002.
- 25- ROSEBERRY, A. G.; LIU, H.; JACKSON, A. C. Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron*, v. 41, n. 5, p. 711–722, 2004.
- 26- MARZO, D.; MATIAS, V. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci*, v. 8, p. 585–589, 2005.
- 27- RKHAM, T. C. et al. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-a. [s.l: s.n.].
- 28- FINE, P. G.; ROSENFELD, M. J. The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain. *Rambam Maimonides medical journal*, v. 4, n. 4, p. e0022, 2013.
- 29- WARE, M. A. et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *journal de l'Association medicale canadienne [Canadian Medical Association journal]*, v.182, n. 14, p. E694-701, 2010.
- 30- VIVEROS, M. P.; MARCO, E. M.; FILE, S. E. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 81, n. 2, p. 331–342, 2005.

- 31- NELSON, R.W. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. Medicina Interna de Pequenos Animais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998 p. 582-603.
- 32- WOODS, S. C. & D'ALESSIO, D. A. (2008). Central control of body weight and appetite. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(11 Suppl 1), S37-S50.