

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Calebe Ferreira Floriano da Silva

Canabidiol: uma revisão dos seus efeitos no metabolismo

Brasília

2024

Calebe Ferreira Floriano da Silva

Canabidiol: uma revisão dos seus efeitos no metabolismo

Apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade de Brasília, este Trabalho
de Conclusão de Curso é submetido
como requisito indispensável para a
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof^ª Dr. Angélica Amorim Amato

Brasília

2024

Resumo

A pandemia da Covid-19 trouxe inúmeras consequências sociais, uma delas sendo a alteração nos hábitos alimentares, que impactou significativamente a saúde mental e metabólica da população global. Estudos demonstram uma relação bidirecional entre obesidade e distúrbios psicológicos como depressão e ansiedade, e observou-se um aumento dessas condições durante a pandemia, juntamente com doenças metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica e obesidade. Este trabalho visou revisar narrativamente os efeitos do canabidiol (CBD) no metabolismo, com foco em suas potenciais aplicações terapêuticas para doenças metabólicas. A revisão é baseada em artigos científicos, particularmente em ensaios pré-clínicos em animais, publicados nos últimos 30 anos. Foram selecionados 23 estudos para análise detalhada. Os estudos revisados indicam que o CBD pode influenciar positivamente o metabolismo energético, a composição da microbiota intestinal, o metabolismo lipídico e glicêmico, além de promover a recuperação muscular após exercícios. Há evidências de que o CBD possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, influenciando positivamente a homeostase da glicose e a sensibilidade à insulina, sendo promissor no manejo da obesidade e síndrome metabólica. No entanto, é necessária uma maior compreensão dos mecanismos de ação do CBD para validar sua eficácia clínica e segurança. Este trabalho destaca a importância de continuar a pesquisa sobre CBD como uma intervenção terapêutica potencial para desordens metabólicas, especialmente em um contexto pós-pandêmico onde tais condições se tornaram mais prevalentes.

Abstract

The Covid-19 pandemic has brought about numerous social consequences, one of them being changes in dietary habits, which significantly impacted the mental and metabolic health of the global population. Studies demonstrate a bidirectional relationship between obesity and psychological disorders such as depression and anxiety, with an observed increase in these conditions during the pandemic, alongside metabolic diseases like type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia, metabolic syndrome, and obesity. This work aims to narratively review the effects of cannabidiol (CBD) on metabolism, focusing on its potential therapeutic applications for metabolic diseases. The review is based on scientific articles, particularly preclinical trials in animals, published in the last 30 years. A total of 23 studies were selected for detailed analysis. The reviewed studies indicate that CBD may positively influence energy metabolism, intestinal microbiota composition, lipid and glycemic metabolism, and promote muscle recovery after exercise. There is evidence that CBD possesses anti-inflammatory and antioxidant properties, positively influencing glucose homeostasis and insulin sensitivity, showing promise in managing obesity and metabolic syndrome. However, a deeper understanding of CBD's mechanisms of action is necessary to validate its clinical efficacy and safety. This work highlights the importance of continued research on CBD as a potential therapeutic intervention for metabolic disorders, particularly in a post-pandemic context where such conditions have become more prevalent.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
OBJETIVO.....	7
METODOLOGIA	7
RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
1.Efeito do canabidiol sobre o metabolismo e microbiota intestinal	8
2. Efeito do canabidiol em modelos de disfunção cognitiva e compulsão alimentar.....	9
3. Efeitos do canabidiol sobre a obesidade, disfunção metabólica e inflamação.....	10
4. Efeitos do canabidiol em outros modelos de disfunção metabólica.....	14
5. Efeitos do canabidiol em modelos celulares de disfunção metabólica	15
CONCLUSÕES.....	16
REFERÊNCIAS.....	18

INTRODUÇÃO

Das diversas problemáticas sociais amplificadas pela pandemia da Covid-19, uma delas carrega consigo uma série de consequências que não só interferem ao indivíduo, mas também a suas futuras gerações. A mudança repentina de estilo de vida impactou de forma significativa toda a sociedade, não obstante, muitas pessoas podem não ter dado relevância suficiente aos impactos causados nos hábitos alimentares. No entanto, é de conhecimento geral que a pandemia intensificou múltiplos fatores de estresse, e como um dos resultados tivemos um aumento da prevalência global de ansiedade e depressão em 25% como demonstrado em um resumo científico divulgado pela própria Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2022 (1).

Já é sabido por muitos que a depressão e ansiedade possuem relação bidirecional com os hábitos alimentares, de forma que tanto a obesidade pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da depressão, como a depressão pode ser um fator preditivo do desenvolvimento de obesidade (2,3,4). A ansiedade, quando experienciada de forma crônica, pode levar ao indivíduo a uma retroalimentação como forma de escape para que então possa aliviar os seus sintomas (4). Dessa forma, temos uma associação clara entre obesidade/sobrepeso e doenças psicológicas. Logo, com a pandemia causada pelo vírus Sars-Cov-2, podemos observar um aumento não somente em transtornos mentais, mas também em doenças metabólicas que podem ser decorrentes de um desequilíbrio alimentar do indivíduo, temos como as principais: diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome metabólica e obesidade.

Além de buscar novas abordagens terapêuticas para os distúrbios psiquiátricos, deve-se também realizar pesquisas voltadas a novos tratamentos para as condições médicas que envolvem alterações nos processos metabólicos. Apesar de ter havido, nas últimas décadas, avanços no tratamento das doenças, um artigo publicado em 2023 no periódico *Cell Metabolism* demonstrou um aumento global de casos para todas as doenças metabólicas, ao analisar o período entre 2009 e 2019 (5). O próprio estudo ressalta que o aumento da prevalência dessas doenças crônicas deve ser uma preocupação global. Portanto, tratamentos inovadores, com mecanismos de ação diferentes e menos efeitos adversos se fazem mais necessários do que nunca.

Descoberto no final do século XX pelo pesquisador Raphael Mechoulam, o sistema endocanabinoide possui papel importante no organismo humano. O mesmo possui dois receptores definidos como receptores canabinoides CB1 e CB2, que são receptores acoplados à proteína G (6). Ambos podem ser ativados pelo canabidiol (CBD), um fitocanabinoide presente nos tricomas das flores produzidas pelas plantas fêmeas da *Cannabis sativa*. O uso dessa substância como tratamento/alternativa

para várias condições de saúde vem sendo discutido há anos, tanto no meio acadêmico quanto no meio político. No entanto, seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido e por isso há uma dificuldade em produzir resultados clínicos que justifiquem o uso desse composto como primeira opção para qualquer tratamento. Apesar disso, alguns estudos em animais têm se mostrado promissores ao analisar o efeito do canabidiol como intervenção para desordens no metabolismo.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi de investigar, por meio de revisão narrativa, os efeitos do canabidiol sobre o metabolismo, com ênfase nas potenciais aplicações terapêuticas deste fitocanabinoide em doenças metabólicas. Além disso, buscou-se descrever os processos fisiológicos associados ao sistema endocanabinoide e identificar os mecanismos impactados pelos distúrbios do metabolismo, estabelecendo uma conexão entre eles.

METODOLOGIA

O presente trabalho consistiu em uma revisão narrativa baseada em artigos científicos e mais especificamente em ensaios pré-clínicos em animais. Esta revisão foi destinada a estudar os efeitos do canabidiol (CBD) no metabolismo. Para tanto, foram desenvolvidos diversos critérios de inclusão para orientar a seleção dos trabalhos para análise.

Em primeiro plano, foram considerados artigos publicados nos últimos 30 anos em língua inglesa e portuguesa, garantindo então uma abordagem atualizada e abrangente. A busca pelos artigos foi conduzida de forma criteriosa na base de dados do PubMed utilizando o Operador Booleano “AND” para elencar os termos de busca pertinentes ao tema: “cannabidiol (CBD) AND metabolism”.

Após a aplicação dos critérios de inclusão definidos como: estudos em animais que envolvam o uso de CBD, em qualquer fase da vida para o tratamento de doenças metabólicas. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados ou que não abordassem o tratamento isolado com CBD. Além disso, foi adicionado um filtro visando restringir mais a busca dos estudos. Na coluna de filtros do PubMed, selecionou-se em “*Species*” o filtro de “*Other Animals*”, visando uma análise mais específica e direcionada aos ensaios pré-clínicos. Os estudos incluídos foram analisados de forma detalhada para identificar seus resultados em relação aos efeitos do CBD em diversos aspectos do metabolismo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na literatura resultou na identificação de 1.133 publicações. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 20 estudos (Figura 1).

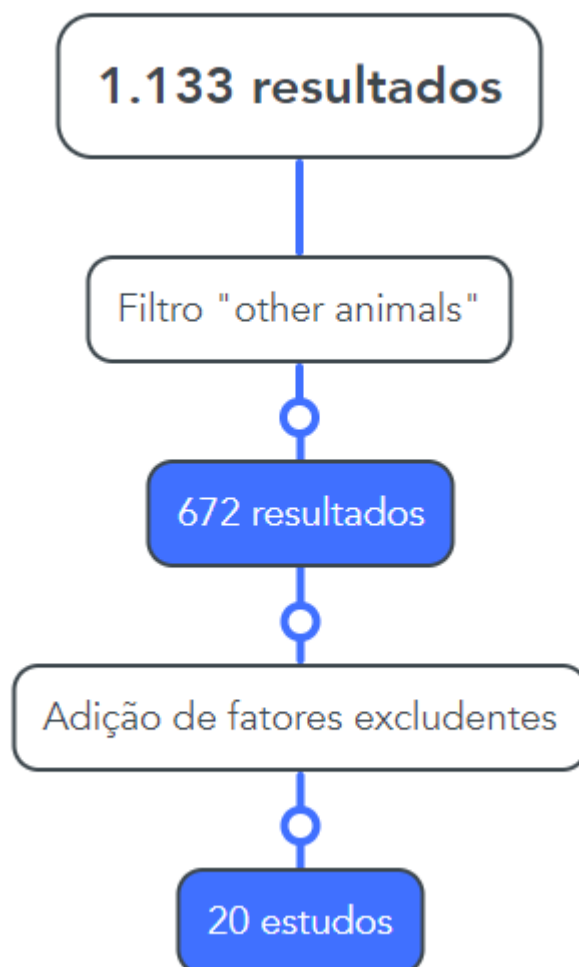


Figura 1 - Fluxograma demonstrando a cadeia de busca dos artigos na base de dados do PubMed. Imagem gerada pelo mindmeister.

A seleção rigorosa dos estudos incluídos garantiu a inclusão de trabalhos que abordassem os efeitos metabólicos do CBD na presente revisão. A seguir, seguem os achados obtidos a partir de cada um dos estudos analisados.

1. EFEITO DO CANABIDIOL SOBRE O METABOLISMO E MICROBIOTA INTESTINAL

Em um estudo realizado por Mengxue He *et al.* (7), a influência do canabidiol na microbiota intestinal e no fenótipo metabólico foram investigados em um modelo de camundongo usando a colonização por *Clostridium sporogenes*, o que gerou a construção de um aumento nos fatores de riscos cardiovasculares como trimetilamina-N-óxido (TMAO) e fenilacetilglutamina (PAGln). Os resultados indicaram que o CBD diminuiu os níveis de creatina quinase (CK), alanina transaminase (ALT) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc) ao mesmo tempo em que aumento de forma significativa os níveis de colesterol de lipoproteína de alta intensidade (HDLc). Além disso, também foi constatado que o tratamento com o CBD aumentou a abundância de bactérias benéficas no intestino (7). Todos esses achados sugerem que o canabidiol pode exercer efeitos benéficos na proteção cardiovascular, influenciando tanto no metabolismo energético quanto na composição da microbiota intestinal.

2. EFEITO DO CANABIDIOL EM MODELOS DE DISFUNÇÃO COGNITIVA E COMPULSÃO ALIMENTAR

O trabalho conduzido por Santiago *et al.* (8) examinou os efeitos do CBD sobre o declínio cognitivo e marcadores de inflamação também em ratos diabéticos de meia-idade submetidos a hipoperfusão cerebral crônica. Obteve-se, como resultado, que o tratamento repetido com CBD melhorou o desempenho da memória e reduziu os níveis de marcadores de inflamação no hipocampo. Ademais, CBD atenuou a diminuição dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) induzida pela hipoperfusão em animais diabéticos, embora não tenha afetado os níveis de marcadores de neuroplasticidade. Logo, esses resultados apresentados sugerem que os efeitos neuroprotetores do CBD em ratos diabéticos de meia-idade são relacionados a redução da neuroinflamação.

A pesquisa de Cnaan *et al.* (9) investigou eficácia metabólica de um composto derivado do ácido canabidiólico (CBDA) no tratamento da obesidade induzida por dieta e fatores genéticos. Como desfecho tivemos o derivado CBDA-O-metil éster (EPM301) resultando em redução de peso, aumento da movimentação e melhorias nos perfis glicêmico e lipídico em camundongos com obesidade induzida por dieta. Não somente, o EPM301 diminuiu o ganho de peso e a compulsão alimentar em um modelo de obesidade genética (*Magel^{null}*, referindo-se a camundongos geneticamente modificados para não expressar essa proteína, que está associada à regulação do apetite e metabolismo). Dessa forma, esses resultados indicam que o EPM301 pode ser uma opção eficaz para tratar a obesidade e suas complicações metabólicas, sugerindo também necessidade de avaliação clínica desse derivado sintético.

Em 2020 o estudo realizado por BI, Guo-Hua *et al.* (10) examinou os impactos do CBD na ingestão oral de sacarose em camundongos, analisando os mecanismos de receptores que estão por trás dos efeitos

comportamentais provocados pelo CBD. A aplicação sistêmica de CBD diminuiu a ingestão de sacarose de forma dose-dependente, um efeito que foi intermediado pelos receptores CB1 e CB2. o estudo então indica que o CBD pode ter potencial terapêutico para diminuir a compulsão alimentar e prevenir a obesidade ao antagonizar o receptor cb1 e agonizar o receptor cb2, oferecendo uma nova estratégia para o controle do consumo de açúcar.

Resumidamente, temos como sugestões dos achados desses estudos, o potencial terapêutico do CBD e seus derivados em diversas áreas relacionadas à disfunção metabólica e cognitiva. Além de ter sido demonstrado que o canabidiol melhora o desempenho da memória e reduz a neuroinflamação em ratos diabéticos de meia-idade, foi evidenciado que o EPM301, um derivado do CBDA, reduz peso e compulsão alimentar, e também foi capaz de melhorar perfis glicêmico e lipídico em modelos de obesidade.

3. EFEITOS DO CANABIDIOL SOBRE A OBESIDADE, DISFUNÇÃO METABÓLICA E INFLAMAÇÃO

Outra pesquisa, conduzida por Bielawiec *et al.* (11), examinou a influência da administração crônica de canabidiol na proporção de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) n-6/n-3 em diferentes frações lipídicas, na via inflamatória e nos parâmetros de estresse oxidativo nos músculos gastrocnêmios branco e vermelho. O estudo utilizou ratos Wistar alimentados com uma dieta rica em gorduras (HFD) ou uma dieta padrão por sete semanas. Como resultados, observou-se que o CBD melhorou significativamente a proporção de n-6/n-3 PUFA, promovendo um equilíbrio favorável aos n-3 PUFA anti-inflamatórios, especialmente no músculo gastrocnêmio vermelho. Não somente, o canabidiol preveniu a geração de produtos de peroxidação lipídica e atenuou a resposta inflamatória em ambos os tipos de músculo esquelético. Esses dados sugeriram, portanto, que esse composto possui potenciais propriedades terapêuticas para o tratamento da obesidade e distúrbios relacionados.

Como relatado por Bielawiec *et al.* (12), a obesidade é uma das principais preocupações de saúde pública e eleva a distúrbios no metabolismo da glicose e dos lipídios, sendo então um fator de risco para várias doenças crônicas, como resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. Nesse estudo, o CBD foi aplicado utilizando injeções intraperitoneais na dose de 10 mg/kg de massa corporal por 14 dias, em ratos Wistar machos, com obesidade induzida por uma dieta rica em gorduras. A administração de CBD por duas semanas reduziu significativamente a acumulação de ácidos graxos intramusculares e inibiu a lipogênese tanto no músculo vermelho (predominante em fibras do tipo I) quanto no músculo branco (predominante em fibras do tipo II) coincidindo com uma diminuição na expressão de transportadores de ácidos graxos na membrana. Não somente, a aplicação de CBD

melhorou profundamente as razões de alongação e dessaturação, que estava alinhado com a expressão regulada para baixo de enzimas das famílias de elongases e dessaturases, independentemente do metabolismo apresentado pelo tipo de músculo. Este estudo é pioneiro ao delinear os efeitos inovadores da ação do CBD no músculo esquelético com diferentes tipos de metabolismo (oxidativo versus glicolítico).

Em outro trabalho da mesma autora que conduziu o estudo anterior (13), foi avaliado o efeito do CBD no acúmulo lipídico intramuscular, uma vez que se sabe que a obesidade sustentada resulta na acumulação de derivados lipídicos bioativos em vários tecidos, incluindo o músculo esquelético, o que contribui para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos e resistência à insulina. O objetivo desse trabalho foi investigar se a administração crônica de CBD influencia o conteúdo lipídico bioativo (ceramida ou CER), bem como o metabolismo da glicose, no músculo esquelético vermelho com metabolismo oxidativo predominante. Os experimentos foram conduzidos em ratos Wistar, foram alimentados com uma dieta rica em gorduras ou ração padrão para roedores, e subsequentemente injetados com CBD na dose de 10 mg/kg ou seu solvente por duas semanas. De forma a surpreender os pesquisadores, o modelo experimental revelou que a intensificação significativa da via de síntese “de novo” de ceramida intramuscular, no grupo alimentado com dieta rica em gordura, foi atenuada pelo tratamento crônico com CBD. Ademais, devido à administração de CBD, o conteúdo de outros derivados de esfingolipídios, como a esfingosina-1-fosfato (S1P), foi restaurado no estado de alimentação rica em gorduras, coincidindo com uma melhora na transdução do sinal de insulina no músculo esquelético e na recuperação de glicogênio.

Em virtude dos fatos mencionados, percebe-se que o canabidiol demonstrou ter um impacto significativo em várias áreas do metabolismo energético. Ele exibe propriedades anti-inflamatórias, influencia positivamente a composição da microbiota intestinal, modula o metabolismo lipídico e glicêmico, e tem potencial para melhorar a recuperação muscular após exercícios. Não somente, o CBD também mostrou potencial para tratar a obesidade e distúrbios relacionados, através da regulação do metabolismo de ácidos graxos e da redução da inflamação em tecidos musculares, demonstrando então que o canabidiol tem sido muito avaliado como intervenção terapêutica. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados.

O estudo de McKillop *et al.* (14) explorou o papel do receptor acoplado à proteína G (GPR55) na homeostase da glicose, investigando a secreção de insulina e mudanças nos níveis intracelulares de Ca^{2+} e adenosina monofosfato cíclica (cAMP) em resposta a vários agonistas de GPR55, incluindo análogos sintéticos de CBD. Os resultados mostraram que o agonista sintético de CBD, Abn-CBD, foi o mais potente em estimular a secreção de insulina em células BRIN-BD11 (uma linha celular de células beta pancreáticas derivadas de rato) e ilhotas pancreáticas de camundongos. Estes efeitos foram sensíveis à

glicose e acompanhados por elevações nos níveis de Ca^{2+} e cAMP intracelulares. Além disso, administração *in vivo* de agonistas de GPR55 mostrou atividade insulínica e de redução da glicose, indicando que o desenvolvimento de agentes agonistas do receptor GPR55 pode ter potencial terapêutico no tratamento do diabetes tipo 2.

Outro estudo, conduzido por Zorzenon *et al.* (15), investigou os efeitos do CBD em disfunções metabólicas em ratos diabéticos de meia-idade que foram submetidos a hipoperfusão cerebral crônica. Os ratos tratados com CBD apresentaram redução da hiperglicemia e aumento dos níveis de insulina. Além disso, observou-se uma diminuição nos níveis de LDLc, HDLc, triglicerídeos e colesterol total. De forma semelhante, temos as concentrações de aspartato aminotransferase (AST) e ALT que também foram reduzidas nos grupos tratados com CBD, sugerindo então que o CBD pode ser uma ferramenta terapêutica eficaz para proteger o metabolismo contra lesões causadas pelo diabetes, agravadas pela isquemia cerebral.

Eitan *et al.* (16) relataram que a administração oral a longo prazo de tetra-hidrocarbinol (THC) e CBD teve efeitos diferentes nos parâmetros relacionados à obesidade em camundongos. Enquanto o THC atenuou o ganho de peso, reduziu as células adiposas hipertrofiadas e melhorou a tolerância à glicose e os marcadores de esteatose, o CBD não teve efeito significativo no ganho de peso ou nos marcadores de esteatose, embora tenha melhorado a tolerância à glicose e aumentado os marcadores de metabolismo lipídico no tecido adiposo e no fígado. Esses dados sugerem que o consumo prolongado de THC pode ter efeitos benéficos na obesidade induzida por dieta e nos parâmetros metabólicos, possivelmente através de um mecanismo de adaptação do tecido adiposo.

A análise de Berk *et al.* (17) destacou que o CBD pode modular o metabolismo dos esfingolípídios no tecido adiposo subcutâneo (SAT) e visceral (VAT) de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura, afetando assim a resistência à insulina. O CBD reduziu significativamente o conteúdo de ceramidas no VAT, reduzindo a sua síntese “de novo” e aumentando o seu catabolismo. No SAT, o CBD diminuiu o nível de ceramidas ao inibir as vias de recuperação e de síntese “de novo”. Tais alterações restauram a sensibilidade do tecido adiposo à insulina. Por fim, o estudo sugere que o uso do CBD pode ser uma estratégia terapêutica potencial para tratar ou reduzir a resistência à insulina, diabetes tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica.

Jankowska *et al.* (18) demonstrou em seu trabalho que a administração repetida de CBD reduziu de forma significativa o ganho de peso em ratos Wistar, sendo o efeito mais nítido na dose de 5 mg/kg. O AM630, antagonista seletivo do receptor CB, evitou a redução no ganho de peso, sugerindo que os receptores CB2 podem então desempenhar um papel na regulação do peso corporal. Logo, esses resultados indicam que o CBD pode alterar o ganho de peso possivelmente através do receptor CB2, e

que os efeitos de ligantes específicos de CB2 devem ser investigados de forma mais aprofundada em estudos de regulação do peso corporal.

Em 2023, McCloskey *et al.* (19) conduziu uma pesquisa sobre os benefícios terapêuticos do Abn-CBD, um agonista de GPR55, quando usado sozinho ou em conjunto com a sitagliptina (anti-hiperglicemiante inibidor de DPP4) em camundongos que apresentavam obesidade e diabetes. Os resultados desse trabalho mostraram que o uso de Abn-CBD e sitagliptina resultou em melhorias na tolerância à glicose, aumento da sensibilidade à insulina, redução do peso corporal e aprimoramento dos perfis lipídicos e inflamatórios. Outrossim, a combinação de Abn-CBD e sitagliptina levou a uma diminuição na massa gorda e nas concentrações de proteína C-reativa. Tais achados propõem que essa combinação pode ser uma estratégia eficiente para o controle do peso e o tratamento da intolerância à glicose e dislipidemia em casos de diabetes tipo 2.

A pesquisa realizada por Silvestri *et al.* (20) oferece ideias pertinentes ao mostrar que os canabinoides tetrahydrocannabinol (THCV) e CBD conseguem diminuir diretamente os níveis de lipídios acumulados em modelos de hepatosteatose *in vitro* e em adipócitos. Em experimentos com peixes-zebra e camundongos obesos, esses canabinoides promoveram a mobilização de lipídios da gema e preveniram o desenvolvimento de hepatosteatose. No mesmo trabalho, uma análise metabolômica baseada em ressonância nuclear magnética corroborou essas descobertas e detectou alterações metabólicas específicas nas células que receberam tratamento com THCV e CBD. Logo, esses achados sugerem que esses canabinoides podem potencializar o metabolismo lipídico e a atividade mitocondrial, o que os coloca como possíveis agentes terapêuticos para o tratamento da síndrome metabólica associada à obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD).

A literatura revisada sugere que o CBD e outros compostos derivados da *Cannabis sativa* têm um potencial terapêutico considerável no tratamento da obesidade e das doenças associadas. De forma particular, o CBD melhora a proporção de ácidos graxos anti-inflamatórios n-3 PUFA, reduz a lipogênese e atenua a inflamação em músculos esqueléticos, sugerindo propriedades terapêuticas no tratamento da obesidade. Também foi mostrado que análogos sintéticos do CBD podem melhorar a homeostase da glicose, ao passo que também pode reduzir a hiperglicemia e melhorar os perfis lipídicos em ratos diabéticos. Adicionalmente, destacou-se os efeitos positivos do canabidiol na sensibilidade à insulina e na modulação do metabolismo lipídico. Em virtude do mencionado, tais descobertas indicam que os fitocannabinoides poderiam ser uma adição ao arsenal terapêutico para o manejo da obesidade e distúrbios metabólicos relacionados. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender plenamente seus mecanismos de ação e garantir sua segurança e eficácia na clínica.

4. EFEITOS DO CANABIDIOL EM OUTROS MODELOS DE DISFUNÇÃO METABÓLICA

Em contrapartida, o estudo realizado por El Amrani *et al.* (21) investigou os impactos da aplicação imediata de CBD e THC em indicadores metabólicos em um modelo experimental de carência de vitamina A em ratos. Ao longo de 50 dias, os ratos foram alimentados com uma dieta sem vitamina A e receberam injeções intraperitoneais de CBD ou THC. Os achados revelaram que a carência nutricional resultou em uma redução expressiva nos níveis plasmáticos e hepáticos de retinol, assim como nos indicadores bioquímicos do metabolismo de glicose, lipídios e minerais. A aplicação imediata de CBD e THC não melhorou os índices de vitamina A mas influenciou significativamente em indicadores bioquímicos específicos como glicose, triglicerídeos e colesterol, sugerindo mecanismos distintos da alteração no metabolismo do retinol.

O estudo publicado em 2022 por Zhang *et al.* (22) investigou os efeitos do canabidiol na lesão miocárdica induzida por exercício exaustivo em camundongos. Os resultados indicaram que o CBD teve um efeito protetor, reduzindo a desorganização e ruptura do tecido fibroso do miocárdio, bem como a infiltração de células inflamatórias. Ademais, o CBD reduziu a desorganização e ruptura do tecido fibroso do miocárdio, bem como a infiltração de células inflamatórias. Ademais, ele também diminuiu a deposição de fibras de colágeno no tecido miocárdico e inibiu significativamente a hipertrofia cardíaca. De forma notável, também regulou a expressão de várias proteínas e citocinas envolvidas na resposta inflamatória e no estresse oxidativo, sugerindo então que a ativação da via de sinalização Keap1/Nrf2/HO-1, que está envolvida na proteção contra estresse oxidativo e inflamação, possa ser o mecanismo subjacente à melhoria da função cardíaca em camundongos submetidos a exercício exaustivo.

Por fim, o estudo de Chaves *et al.* (23) demonstra que o CBD exibe efeitos antidepressivos e ansiolíticos em modelos experimentais de diabetes mellitus tipo 1, através da mediação de receptores de serotonina (5-HT) e canabinoides. A administração de forma contínua de CBD aprimorou aspectos emocionais e de controle glicêmico em ratos Wistar machos, efeitos que foram interrompidos pela administração de antagonistas dos receptores 5-HT_{1A}, CB₁ e CB₂. Essas descobertas apontam para um potencial terapêutico do CBD no tratamento de depressão e ansiedade ligadas ao diabetes, envolvendo um mecanismo complexo no qual os receptores 5-HT_{1A}, CB₁ e CB₂ são acionados de forma diferenciada.

Em suma, as pesquisas analisadas nos dão indícios que o CBD tem vários mecanismos de ação que podem ter um impacto positivo na síndrome metabólica. Ele demonstra características anti-inflamatórias, influência sob indicadores bioquímicos em modelos de carência de vitamina A, efeito protetor contra lesões miocárdicas induzidas por exercício exaustivo, regulando a resposta inflamatória

e o estresse oxidativo, regula o metabolismo de lipídios e glicose, e tem potencial terapêutico na gestão emocional em situações ligadas à síndrome metabólica. Dessa forma, o compilado desses achados reforça a possibilidade do uso do CBD como uma intervenção abrangente no tratamento da síndrome metabólica e suas condições associadas.

5. EFEITOS DO CANABIDIOL EM MODELOS CELULARES DE DISFUNÇÃO METABÓLICA

A pesquisa conduzida por Dos-Santos-Pereira *et al.* (24) sugere que o canabidiol tem a capacidade de prevenir a inflamação microglial, cuja função primordial é realizar a vigilância ativa do tecido cerebral e da medula, provocada por lipopolissacarídeo (LPS). Isso foi observado em um experimento com células microgliais de camundongos cultivadas em laboratório, notaram que o CBD foi eficaz na inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias e glutamato, um agente inflamatório. A ação do CBD se mostrou em grande parte independente de receptores e foi apenas levemente reduzida pelo bloqueio dos receptores CB2. Adicionalmente, o CBD preveniu o aumento da absorção de glicose em células microgliais expostas ao LPS, o que indica então que a inibição da síntese de fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) dependente de glicose também pode contribuir para sua atividade anti-inflamatória. Assim sendo, tais resultados apontam que o CBD tem um efeito antioxidante inerente que é intensificado pela inibição da síntese de NADPH dependente de glicose, ressaltando seu potencial terapêutico em situações onde os processos neuroinflamatórios são destacados.

Temos também o estudo de Liu *et al.* (25), que objetivou avaliar a expressão do receptor GPR55 em células β pancreáticas de roedores e humanos, e os efeitos dos ligantes de GPR55 na secreção de insulina e nos níveis intracelulares de Ca^{2+} . Como achados constatou-se que o agonista farmacológico de GPR55, O-1602, estimulou significativamente a secreção de insulina e os níveis de Ca^{2+} intracelulares em ilhotas de camundongos selvagens, mas esses efeitos foram abolidos em ilhotas de camundongos *knockout* para GPR55. De forma curiosa, tanto o agonista endógeno putativo LPI quanto o antagonista de CBD, GPR55, elevaram os níveis de Ca^{2+} e a secreção de insulina, mas esses efeitos foram sustentados em ilhotas de camundongos *knockout*, sugerindo que LPI e CBD exercem efeitos estimuladores na função das ilhotas por vias independentes de GPR55.

Já em 2022 Chang *et al.* (26) investigou os efeitos do CBD na adipogênese em células-tronco mesenquimais humanas e de camundongos, revelando que ele promove a diferenciação adipogênica através do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ). O estudo demonstrou que o CBD aumentou a acumulação de lipídios e a expressão de genes adipogênicos nas células-tronco mesenquimais. A adipogênese induzida por esse composto foi significativamente diminuída pelo antagonista de PPAR γ , T0070907, confirmando que o mecanismo de promoção da diferenciação

adipogênica pelo CBD é dependente de PPAR γ . Tais informações sugerem que o CBD pode influenciar o metabolismo lipídico promovendo a formação de tecido adiposo, o que pode ter implicações tanto terapêuticas quanto metabólicas

De forma resumida, os estudos discutidos evidenciam que o CBD apresenta uma variedade de efeitos metabólicos benéficos. Ele se mostrou eficaz na prevenção da inflamação microglial induzida por LPS, demonstrando sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória independente de receptores CB2, capacidade de juntamente com o LPI, aumentar a secreção de insulina em células β por vias independentes de GPR55 e, promover a adipogênese em células-tronco mesenquimais através do receptor PPAR γ . Esses achados suportam o potencial terapêutico multifacetado do CBD em diversas condições metabólicas e inflamatórias, incluindo neuroproteção, regulação da secreção de insulina e promoção da adipogênese.

CONCLUSÕES

Todos os trabalhos incluídos na presente revisão contribuem com considerações relevantes e abrangentes sobre o potencial terapêutico do canabidiol no manejo de distúrbios metabólicos ou relacionados, destacando-se sua eficácia em reduzir marcadores inflamatórios, promover a regulação do metabolismo de lipídios e glicose, a melhora da sensibilidade à insulina e secreção da mesma, influenciando de forma positiva na microbiota intestinal, além do efeito terapêutico na gestão emocional, contribuindo de forma positiva em casos de compulsão alimentar. No entanto, apesar de alguns estudos demonstrarem resultados promissores de forma dose-dependente ou até de forma não relacionada à dose, outros expuseram efeitos não significativos. Por isso, ainda que as evidências demonstrem o potencial do canabidiol como uma ferramenta terapêutica multifacetada, é necessário que estudos clínicos de longa duração sejam conduzidos para reproduzir e validar os achados e garantir a segurança e eficácia desse composto no tratamento de condições metabólicas. Como observado nos trabalhos aqui apresentados, a variabilidade dos efeitos do CBD pode ser influenciada por fatores como a dosagem, a duração do tratamento, a via de administração e as características individuais dos sujeitos, incluindo seu perfil genético e estado de saúde. Logo, os futuros trabalhos devem não somente focar na confirmação dos efeitos benéficos do CBD, mas também na compreensão dos mecanismos subjacentes e na identificação dos fatores que modulam sua eficácia.

Por fim, é inegável que o canabidiol possui um perfil promissor como agente terapêutico para uma ampla gama de distúrbios metabólicos e inflamatórios. Seu potencial para atuar em múltiplos alvos e mecanismos oferece uma abordagem holística para o manejo dessas condições. Também é importante mencionar, que trabalhos como esse que vos apresento, contribui para a análise e integração de estudos

pré-clínicos e clínicos robustos, os quais serão fundamentais para a transição do CBD de um simples composto com potencial terapêutico, para uma opção terapêutica amplamente reconhecida e utilizada na prática médica.

REFERÊNCIAS

- (1) WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact: scientific brief, 2 March 2022**. World Health Organization, 2022.
- (2) Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. **Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies**. Arch Gen Psychiatry. 2010 Mar;67(3):220-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2. PMID: 20194822.
- (3) DURÃES, S. A.; SOUZA, . T. S.; GOME, Y. A. R.; PINHO, L. de. **Implicações da pandemia da covid-19 nos hábitos alimentares**. Revista Unimontes Científica, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 1–20, 2020. DOI: 10.46551/ruc.v22n2a09. Disponível em: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/3333>. Acesso em: 3 abr. 2024.
- (4) PRANDO, C. B.; BERNARDES, A. B.; LIBÓRIO, A. N. P.; ROSSONI, E. L.; RAMOS, I. S. **Desenvolvimento de Ansiedade e Depressão a partir do sobrepeso e da Obesidade**. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 5656–5665, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n2-096. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/58148>. Acesso em: 3 apr. 2024.
- (5) CHEW, Nicholas WS et al. **The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019**. Cell Metabolism, v. 35, n. 3, p. 414-428. e3, 2023.
- (6) SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão**. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 32, n.1, p. 57-514, 2010.
- (7) HE, Mengxue et al. **Multi-omics reveals the effects of cannabidiol on gut microbiota and metabolic phenotypes**. Cannabis and Cannabinoid Research, 2023.
- (8) SANTIAGO, Amanda Nunes et al. **Effects of cannabidiol on diabetes outcomes and chronic cerebral hypoperfusion comorbidities in middle-aged rats**. Neurotoxicity Research, v. 35, p. 463-474, 2019.
- (9) BEN-CNAAN, Elad et al. **The metabolic efficacy of a cannabidiolic acid (CBDA) derivative in treating diet-and genetic-induced obesity**. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 10, p. 5610, 2022.
- (10) BI, Guo-Hua et al. **Cannabidiol inhibits sucrose self-administration by CB 1 and CB 2 receptor mechanisms in rodents**. Addiction biology, v. 25, n. 4, p. e12783, 2020.
- (11) BIELAWIEC, Patrycja et al. **Attenuation of oxidative stress and inflammatory response by chronic cannabidiol administration is associated with improved n-6/n-3 PUFA ratio in**

the white and red skeletal muscle in a rat model of high-fat diet-induced obesity. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1603, 2021.

(12) BIELAWIEC, Patrycja et al. **Cannabidiol improves muscular lipid profile by affecting the expression of fatty acid transporters and inhibiting de novo lipogenesis.** *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 3694, 2023.

(13) BIELAWIEC, Patrycja et al. **Chronic cannabidiol administration attenuates skeletal muscle de novo ceramide synthesis pathway and related metabolic effects in a rat model of high-fat diet-induced obesity.** *Biomolecules*, v. 10, n. 9, p. 1241, 2020

(14) MCKILLOP, A. M. et al. **Evaluation of the insulin releasing and antihyperglycaemic activities of GPR55 lipid agonists using clonal beta-cells, isolated pancreatic islets and mice.** *British journal of pharmacology*, v. 170, n. 5, p. 978-990, 2013.

(15) ZORZENON, Maria Rosa Trentin et al. **Cannabidiol improves metabolic dysfunction in middle-aged diabetic rats submitted to a chronic cerebral hypoperfusion.** *Chemico-biological interactions*, v. 312, p. 108819, 2019.

(16) EITAN, Adi et al. **The effect of orally administered δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) on obesity parameters in mice.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 18, p. 13797, 2023.

(17) BERK, Klaudia et al. **Distinct effects of cannabidiol on sphingolipid metabolism in subcutaneous and visceral adipose tissues derived from high-fat-diet-fed male wistar rats.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 10, p. 5382, 2022

(18) IGNATOWSKA-JANKOWSKA, Bogna; JANKOWSKI, Maciej M.; SWIERGIEL, Artur H. **Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors.** *Neuroscience letters*, v. 490, n. 1, p. 82-84, 2011.

(19) MCCLOSKEY, Andrew G. et al. **Antidiabetic actions of GPR55 agonist Abn-CBD and sitagliptin in obese-diabetic high fat fed mice.** *Biochemical Pharmacology*, v. 208, p. 115398, 2023.

(20) SILVESTRI, Cristoforo et al. **Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis.** *Journal of hepatology*, v. 62, n. 6, p. 1382-1390, 2015.

(21) EL AMRANI, Loubna et al. **Changes on metabolic parameters induced by acute cannabinoid administration (CBD, THC) in a rat experimental model of nutritional vitamin A deficiency.** *Nutrición Hospitalaria*, v. 28, n. 3, p. 857-867, 2013.

(22) ZHANG, Jun et al. **Protective effect and mechanism of cannabidiol on myocardial injury in exhaustive exercise training mice.** *Chemico-Biological Interactions*, v. 365, p. 110079, 2022.

- (23) CHAVES, Yane Costa et al. **Cannabidiol induces antidepressant and anxiolytic-like effects in experimental type-1 diabetic animals by multiple sites of action.** *Metabolic Brain Disease*, v. 36, p. 639-652, 2021.
- (24) DOS-SANTOS-PEREIRA, Mauricio et al. **Cannabidiol prevents LPS-induced microglial inflammation by inhibiting ROS/NF- κ B-dependent signaling and glucose consumption.** *Glia*, v. 68, n. 3, p. 561-573, 2020.
- (25) LIU, Bo et al. **GPR55-dependent stimulation of insulin secretion from isolated mouse and human islets of Langerhans.** *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 12, p. 1263-1273, 2016.
- (26) CHANG, Richard C. et al. **Cannabidiol promotes adipogenesis of human and mouse mesenchymal stem cells via PPAR γ by inducing lipogenesis but not lipolysis.** *Biochemical pharmacology*, v. 197, p. 114910, 2022.