

# AÇÃO DOS FITOCANABINÓIDES NO METABOLISMO DA GLICOSE E SEU PAPEL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

## Uma revisão bibliográfica

Professora orientadora: Renata Uchôa Alves

Alunos: Ana Clara Limeira da Cruz e  
Eduardo Henrique Ribeiro Nogueira

PROGRAMA DE  
INICIAÇÃO CIENTÍFICA  
PIC/CEUB

**RELATÓRIOS DE PESQUISA**  
VOLUME 9 Nº 1- JAN/DEZ  
**•2023•**





**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB  
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**ANA CLARA LIMEIRA DA CRUZ  
E EDUARDO HENRIQUE RIBEIRO NOGUEIRA**

**AÇÃO DOS FITOCANABINÓIDES NO METABOLISMO DA GLICOSE E SEU  
PAPEL NO TRATAMENTO DA OBESIDADE**

**Uma revisão bibliográfica**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Renata Uchôa Alves

**BRASÍLIA**

**2024**

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pequeno filho Luís Henrique, que me mostra diariamente a importância da minha existência e dá-me forças para ser cada dia melhor do que no dia anterior. Eu te amo para sempre!

Aos meus pais Cláudio, Karla e Alessandra, cujo amor e dedicação deu-me suporte para seguir os meus sonhos, mesmo com todas as dificuldades e desafios. Agradeço todo o cuidado e a vontade de me ter como filha, obrigada por irem tão longe.

Ao meu irmão Pedro Henrique, meu maior apoio no desenvolvimento de estatística e dados matemáticos em trabalhos e artigos. Tenho muito orgulho de você!

Aos meus amigos Isabella, Déborah e Gustavo, quem tem vibrado a cada conquista minha e incentivado a viver as experiências mais insanas e desafiadoras que eu poderia enfrentar.

Ao meu grupo de mães Carolina, Daienny, Erica, Gabriele, Isabela, Janaína, Jô, Joyce Carvalho, Joyce Melo, Natália e Rafaella, as melhores pessoas que apareceram na minha vida que tornam a minha maternidade mais leve e divertida. Que vocês continuem sendo a minha inspiração!

Ana Clara Limeira da Cruz

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, à instituição Centro Universitário de Brasília (CEUB) pela oportunidade de trabalharmos nessa pesquisa com todo o suporte e os materiais necessários, além dos incentivos constantes para a realização de Projetos de Iniciação Científica e sua valorização.

Aos nossos orientadores Prof<sup>a</sup> Me. Renata Uchôa Alves, Prof<sup>o</sup> Dr. Jefferson e Prof<sup>o</sup> Alexandre Miziara, que nos incentivaram e apoiaram a cada passo. Gratidão por todas as tardes de conversa, leitura de artigos em grupo e copos de café compartilhados.

Aos colaboradores da Assessoria de Pesquisa, que sempre estiveram disponíveis para atender às nossas demandas e pela excelente organização de palestras e materiais essenciais para o bom andamento do trabalho.

*A ciência progride quando as observações nos forçam a mudar as nossas ideias preconcebidas.*

(Vera Rubin)

## RESUMO

A obesidade é uma preocupação de saúde mundial com aumento significativo nos últimos anos, considerando sua etiologia multifatorial e mudanças nos hábitos de vida das novas gerações. A doença é um dos principais problemas de saúde enfrentados atualmente, uma vez que atinge crianças, adultos e idosos. Nesse sentido, novas terapias surgem constantemente para solucionar o problema, incluindo o uso de substâncias derivadas da *Cannabis sativa*. O presente trabalho tem como objetivo analisar os impactos da ação de fitocanabinoides na perda de peso a fim de demonstrar seu papel benéfico no tratamento da obesidade, além de identificar seus possíveis benefícios e compostos no tratamento da resistência insulínica, na diminuição dos fatores de risco cardiovascular e na sua ação frente ao manejo da Síndrome Metabólica. O presente estudo consistiu em uma revisão de literatura nas bases de dados Google Scholar, PubMed/MEDLINE, LILACS e The Cochrane com os seguintes descritores: "diabetes mellitus"; "obesity"; "weight loss"; "metabolic syndrome" ("diabetes mellitus" OR "obesity" OR "weight loss" OR "metabolic syndrome"); AND "cannabinoids"; "cannabis" ("cannabinoids" OR "cannabis"). Ao total 130 artigos foram encontrados e, após aplicação dos fatores de exclusão, foram selecionados 14 artigos com diferentes metodologias, descritos em tabela, separados em dois principais grupos: estudos em animais e estudos em humanos. Após a leitura de cada artigo, foi possível constatar que os ensaios clínicos realizados em animais permitem técnicas mais rebuscadas sobre a ação dos fitocanabinoides em órgãos específicos, cuja relevância implica em maior compreensão de sua ação em relação à perda de peso *in vivo*. Por outro lado, os estudos em humanos consistem exclusivamente em análises epidemiológicas. O presente trabalho mostra que o uso de fitocanabinoides contribui com a perda e a manutenção de peso, mesmo em dietas hipercalóricas, devido à sua ação no sistema endocanabinoide, no controle do apetite e ação no metabolismo da glicose e de lipídios. Estudos em seres humanos ainda são necessários, principalmente para definir de doses e vias de administração.

### **Palavras-chave:**

Síndrome metabólica; resistência à insulina; emagrecimento.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3. MÉTODO	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	49
REFERÊNCIAS	51

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma preocupação de saúde mundial e sua prevalência tem aumentado nos últimos anos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é um dos principais problemas de saúde enfrentados atualmente. A estimativa é que aproximadamente 2,3 bilhões de adultos estejam acima do peso em 2025 e 700 milhões tenham a condição, com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 30 kg/m<sup>2</sup> (ABESO, 2019).

Segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) (2019), a obesidade é causada por diversos fatores, como predisposição genética, consumo excessivo de alimentos calóricos e um estilo de vida sedentário. Como se trata de um distúrbio complexo, ela está associada a várias condições de saúde, incluindo diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e hipertensão arterial e faz-se necessário explorar urgentemente novas opções de tratamento para a patologia. Nos últimos anos, houve um crescente interesse no potencial terapêutico dos fitocanabinoides, os compostos ativos encontrados na planta *Cannabis sativa*, no tratamento da obesidade.

Harari (2011) aborda em seu livro a importância dos elementos naturais na sobrevivência da espécie humana ao longo da história, tanto na recuperação quanto na prevenção da saúde. Nesse contexto, o uso de plantas medicinais tornou-se fundamental para a farmacologia moderna, cuja base ainda é utilizada como fonte de princípios ativos e novas descobertas (Brand, 2015). Para Lima *et al.* (2023), a planta *Cannabis sativa*, conhecida por seu uso em propostas recreativas e medicinais, vem despertando o interesse científico, como alternativa para os tratamentos convencionais e novas terapias. Atualmente, sabe-se que a espécie possui mais de 100 fitocanabinoides, das quais o canabidiol (CBD), o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabinol (CBN) são os mais estudados e conhecidos por possuir várias propriedades terapêuticas, incluindo: efeitos anti-inflamatórios, anti-oxidantes, anti-tumorais, neuroprotetores, analgésicos e potenciais utilizações no tratamento da obesidade (Farrimond, 2020; Nagarkatti, 2009).



O Sistema Endocanabinóide (SEC) desempenha um papel crítico na regulação de vários processos fisiológicos, incluindo a homeostase energética, neuroproteção, atividade motora, nocicepção, processamento da memória, metabolismo da glicose, metabolismo lipídico, assim como no sistema cardiovascular e respiratório, ao auxiliar no controle da frequência cardíaca, pressão arterial e função brônquica (Bellochio, 2008; Rajesh, 2019). O SEC é composto por canabinóides endógenos (endocanabinóides), receptores canabinóides (CB-1 e CB-2) e enzimas envolvidas na síntese e degradação dos endocanabinóides. Os dois endocanabinóides mais estudados são: Anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que são mediadores lipídicos bioativos derivados de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. Os receptores CB-1 e CB-2 são acoplados à proteína G. Esses receptores são expressos em vários tecidos e órgãos, como o cérebro, tecido adiposo, fígado, músculo esquelético, coração, intestino e ossos e são conhecidos por desempenhar um papel crucial na regulação do equilíbrio energético e do metabolismo. A ativação dos receptores está envolvida no controle de vários processos, incluindo apetite, termogênese, inflamação e controle da dor, bem como na regulação de estresse e emoções. Dados recentes apontam que diferentes fitocanabinóides interagem com os receptores canabinóides do SEC (Bielawiec, 2020).

O canabidiol (CBD) é capaz de modular a resposta inflamatória e a disfunção da barreira em células endoteliais expostas a altos níveis de glicose (Lli 2018). Além disso, pode reduzir a incidência de diabetes em camundongos não obesos diabéticos, o que sugere que o CBD pode atuar como modulador da resposta inflamatória e imunológica do organismo (Weiss, 2006).

O Tetrahydrocannabinol (THC) é o principal componente psicoativo da Cannabis sativa, responsável pelos efeitos eufóricos associados ao uso da planta. Esse componente interage principalmente com os receptores canabinóides CB1 e CB2 no sistema endocanabinóide. Os receptores CB1 são predominantemente encontrados no sistema nervoso central, enquanto os receptores CB2 estão mais presentes no sistema imunológico. A ligação do THC aos receptores CB1 resulta em alterações na liberação de neurotransmissores, o que pode influenciar funções cognitivas, apetite, humor e percepção da dor. Além dos efeitos psicoativos, o THC possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antieméticas, tornando-o relevante no contexto terapêutico para o

tratamento de condições como dor crônica, náuseas induzidas por quimioterapia e espasticidade em esclerose múltipla. Contudo, o uso de THC também pode estar associado a efeitos adversos, como ansiedade, paranoia e prejuízos cognitivos, especialmente em doses altas ou uso prolongado. Portanto, enquanto o THC oferece promissores benefícios terapêuticos, é essencial um equilíbrio cuidadoso no seu uso para minimizar os riscos e maximizar os benefícios (Pagano, 2022).

O Canabinol (CBN) é um canabinóide derivado da degradação do THC na *Cannabis sativa*. Diferente do THC, esse derivado não é psicoativo e está sendo cada vez mais reconhecido por seu potencial terapêutico. O CBN interage com o sistema endocanabinóide, ligando-se aos receptores CB1 e CB2, embora com menor afinidade que o THC. Essa interação influencia vários processos fisiológicos, incluindo sono, dor e função imunológica. Notavelmente, o CBN tem sido observado por seus efeitos sedativos leves, tornando-o um potencial auxiliar natural para o sono, além de exibir propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, que são benéficas para o manejo de dor crônica e inflamação (Trainito, 2024).

Recentemente, tem havido um crescente interesse no potencial terapêutico dos fitocanabinoides, compostos ativos encontrados na planta *Cannabis sativa*, para o tratamento da obesidade. Dentre os mais de 100 fitocanabinoides presentes na planta, o canabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC) e o canabinol (CBN) são os mais estudados e reconhecidos por suas propriedades terapêuticas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e imunossupressores (Nagarkatti, 2009).

## **OBJETIVOS**

O presente trabalho tem como objetivo geral analisar os impactos da ação de fitocanabinoides na perda de peso a fim de demonstrar seu papel benéfico no tratamento da obesidade.

Os objetivos específicos consistem em: identificar possíveis benefícios da *Cannabis* e seus compostos no tratamento da resistência insulínica, correlacionar o uso da terapia canabinóide com a diminuição dos fatores de risco cardiovascular e demonstrar a relação benéfica da *Cannabis* frente ao manejo da Síndrome Metabólica.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A *Cannabis sativa* tem uma longa história de uso medicinal, começando em 2737 a.C. na China, quando o imperador Shennong começou o uso para tratar condições específicas, como gota e reumatismo (Murray, 1995). No mesmo período, seu uso expandiu-se pela Ásia, Oriente Médio e África Oriental. No século I d.C., Dioscórides destacou a cannabis para aliviar dores articulares e inflamações. No século XV, relatos do Oriente Médio documentaram o uso da cannabis para tratar epilepsia. Médicos europeus do século XIX, como William O'Shaughnessy, validaram suas propriedades terapêuticas, entretanto, no início do século XX, a cannabis foi restringida devido a interesses industriais e sociais (Zimmer, 2003).

Na União Europeia, a erva é classificada em cânhamo (para uso industrial e alimentar) ou maconha (para uso recreativo e medicinal), com base no teor de THC, que possui ação neuropsicológica. A maioria dos países da União Europeia permite o uso medicinal da cannabis, com regulamentações rigorosas sobre cultivo e comercialização (EMCDDA, 2021). Alemanha e Itália têm sistemas estabelecidos para a prescrição e reembolso para uso terapêutico (Köhler *et al.*, 2022).

Ao considerar o contexto nacional, a Cannabis foi trazida para o Brasil pelos escravos africanos, denominada como "fumo-da-Angola", maconha e diambo, logo popularizou-se e foi cultivada pelos povos africanos e também pelos povos indígenas (Carlini, 2006), além disso, a coroa portuguesa foi precursora do uso medicinal da planta para tratamento de doenças respiratórias, Chernoviz (1888) descreveu-a em um documento médico como:

"Contra a bronchite chronica das crianças (...) fumam-se (cigarrilhas Grimault) na asthma, na tísica laryngea, e em todas (...)

Debaixo de sua influência o espírito tem uma tendência às idéias risonhas. Um dos seus efeitos mais ordinários é provocar gargalhadas (...) Mas os individuos que fazem uso contínuo do haschich vivem num estado de marasmo e imbecilidade."

Entre as décadas de 1920 e 1930, o delegado brasileiro Dr. Pernambuco proclamou que "a maconha é mais perigosa que o ópio" na II Conferência Internacional do Ópio, que estava voltada apenas para a discussão sobre opióides e cocaína (Kendell, 2003). Carlini (2006) constata ainda que a primeira repressão pelo uso da erva ocorreu nos primeiros anos da década de 1930 no estado do Rio de Janeiro. Em novembro de 1938, foi promulgado o Decreto-Lei Nº 891 que proibia totalmente o plantio, cultivo, colheita e exploração por particulares da planta em todo território nacional (Coleção de Leis do Brasil, 1938; Fonseca, 1980), mais tarde, esse mesmo decreto daria pauta para criminalizar o uso e o tráfico da Cannabis. Em junho de 2024, o Supremo Tribunal Federal (STF) decide, por maioria dos votos, pela descriminalização do uso pessoal da maconha, tornando seu porte ato ilícito administrativo, cuja punição baseia-se em advertências e medidas educativas (CNN, 2024). Desse modo, essa deliberação é um pequeno avanço para que seja possível realizar mais pesquisas sobre suas propriedades em solo brasileiro.

A obesidade é uma condição complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e está associada a várias doenças crônicas, como Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares, causando o aumento do risco para morte súbita (Philips, 2013). Para Perdomo *et al.* (2023), o objetivo do controle da obesidade está relacionado à otimização da saúde a longo prazo e sua manutenção é primordial, como em diversas outras doenças crônicas. Segundo o Ministério da Saúde, 1 em cada 4 adultos apresentam a patologia, principalmente na população masculina na faixa etária de 45 a 54 anos (Vigitel, 2023), além disso a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, globalmente, mais de 1,9 bilhão de adultos estão acima do peso, com mais de 650 milhões de casos de obesidade. Outro dado importante é o aumento do diagnóstico em crianças e jovens, com prevalência maior entre a 5ª e 6ª décadas de vida (Purnell, 2015). O aumento progressivo do número de pessoas obesas tem sido pauta de estudos que visam novas terapias anti-obesidade, como, além das intervenções de estilo de vida, medicações e até abordagem cirúrgica (Perdomo *et al.*, 2023). Dentre elas, o uso de fitocannabinoides presentes na *Cannabis sativa* tem sido estudado como possível tratamento para a perda de peso e suas complicações metabólicas e cardiovasculares.

No que tange a fisiopatologia da obesidade, Reaven (1988) observou que o aumento da pressão arterial, as alterações dos índices glicêmicos e de colesterol estavam associados ao ganho excessivo de peso, para mais, o autor evidenciou que tais alterações estão ligadas pela resistência insulínica, dando início à etiologia sindrômica, conhecida como Síndrome Metabólica, Síndrome de Reaven ou Síndrome X. Para fins diagnósticos, criou-se diversos parâmetros para descrever a saúde metabólica dos indivíduos, que consideram fatores étnicos, idade e tamanho da amostra, cuja disparidade de dados dificultou a comparação entre eles (Philips, 2013). A obesidade é definida pelo aumento do índice de gordura corporal, dessa forma, é avaliada a partir do Índice da Massa Corporal (IMC), calculada a partir dos valores do peso – em quilogramas – ao quadrado e dividido pela altura – em metros – do indivíduo e pelo valor da Circunferência Abdominal (CA) – em centímetros –, com o intuito de estimar a obesidade central. Assim, considera-se obesidade o  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ , obesidade extrema o  $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$  e  $CA > 80 \text{ cm}$  para mulheres e  $CA > 94$  para homens (Purnell, 2015).

**Tabela 1.** Valores de Índice de Massa Corporal

<b>Índice de Massa Corporal (IMC)</b>	
<b>Classificação</b>	<b>Valores</b>
Abaixo do normal	18,5 kg/m <sup>2</sup> ou menos
Normal	Entre 18,5 kg/m <sup>2</sup> e 24,9 kg/m <sup>2</sup>
Sobrepeso	Entre 25,0 kg/m <sup>2</sup> e 29,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau I	Entre 30,0 kg/m <sup>2</sup> e 34,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau II	Entre 35,0 kg/m <sup>2</sup> e 39,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesidade grau III	Acima de 40 kg/m <sup>2</sup>

Fonte: ABESO, 2024

**Tabela 2.** Medidas de risco de Circunferência Abdominal (CA)

<b>Circunferência Abdominal (CA)</b>	
<b>Sexo</b>	<b>Valores</b>
Homens	> 94 cm

Mulheres	> 80 cm
----------	---------

Fonte: ABESO, 2024

A obesidade é frequentemente associada a um desequilíbrio no Sistema Endocanabinóide (SEC) presente no tecido adiposo periférico (PACHER, 2006). O CBD pode induzir o processo de queima de gordura, também conhecido como "browning", em células adiposas (Parrey, 2016). O SEC é importante para controlar funções fisiológicas como o equilíbrio de energia, o metabolismo da glicose e dos lipídios. É composto por endocanabinoides, receptores canabinóides e enzimas que ajudam a produzir e quebrar os endocanabinoides. O receptor canabinóide CB1 é encontrado em várias partes do corpo, incluindo o cérebro, o tecido adiposo e o fígado, tendo papel fundamental para regular o metabolismo e a energia do corpo. As áreas do cérebro com receptores CB-1 estão na via mesolímbica e no hipotálamo, associadas ao controle do apetite.

O Tetrahydrocannabinol (THC) é o principal constituinte psicoativo da *Cannabis Sativa* e age como agonista parcial dos receptores CB-1 e CB-2. A substância é capaz de interferir em diferentes processos fisiológicos, tais como: regulação gastrointestinal, hepática e cardiovascular, além de modulação de neurotransmissores envolvidos na dor. O efeito psicoativo está associado à ativação do receptor CB-1 no sistema nervoso central, localizados no sistema límbico e hipotalâmico, causando efeitos de aumento do apetite – efeito orexigênico). Esse receptor CB-1 está expresso em abundância no cérebro por isso seu importante papel na modulação de funções neuronais. Em adição a isso, o THC tem capacidade de se ligar a receptores endocannabinoide (eCBome) incluindo receptor acoplado à proteína G 55 (GPR55), receptores de serotonina (5-HT) e receptores de canais de vaniloide e tem mostrado benefícios na regulação da sensibilidade à insulina em adipócitos pelo aumento de canais transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT-4) em estudo experimental (Gallanti, 2009). Por outro lado, apesar do efeito estimulante do apetite do THC, estudos têm mostrado um efeito anti-obesidade dos derivados fitocanabinoides. Cluny *et al.* (2015) usando o modelo experimental com camundongos, demonstrou que a administração crônica de THC na dieta impede o ganho de peso, esse efeito pode ser associado ao fato do THC ser um

agonista parcial de receptores CB-1 e CB-2. Assim, o THC não produz estímulo máximo nos receptores acima, podendo gerar o bloqueio do efeito agonista total endógeno.

Para mais, o Canabidiol (CBD) é um dos constituintes não psicotrópicos mais importantes da planta cannabis e age como um modulador alostérico negativo do receptor CB-1. Devido a essa característica, ele possui o potencial terapêutico no tratamento de doenças do sistema nervoso central (doenças neurodegenerativas, epilepsia, ansiedade e depressão) sem efeitos colaterais psicoativos. Além disso, foi evidenciado que essa substância é capaz de bloquear receptores CB-1, resultando em efeitos anti-obesidade. Em contrapartida, o CBD apresenta alta afinidade aos receptores CB-2, agindo como um agonista. O CBD tem alta afinidade a vários receptores do eCBome, incluindo GPR55, 5-HT, canais TRPV e PPAR $\gamma$ . O PPAR $\gamma$  tem um importante papel na regulação dos níveis glicêmicos, metabolismo de lipoproteínas e inflamação (Hedge, 2015), que são benéficos para o tratamento da Síndrome Metabólica. Em adição a isso, as propriedades anticonvulsivantes do CBD são bem documentadas. Para Seibel (2017), a combinação de CBD e THC para esclerose múltipla relacionada à espasticidade tem sido aprovada em vários países, incluindo Austrália, Canadá, Nova Zelândia e diversos países da União Europeia. Em 2018, o CBD foi aprovado nos Estados Unidos para tratamento de crianças portadoras da Síndrome de Dravet e da Síndrome Lennox-Gastaut, duas formas graves de epilepsia (Estado de Minas, 2018).

Ao considerar suas características lipofílicas, os endocanabinoides não são estocados em vesículas, como os neurotransmissores proteicos. No sistema nervoso central, os endocanabinoides funcionam como neurotransmissores que atuam retrogradamente, controlando a liberação de neurotransmissores como GABA e glutamato ao ativarem os receptores CB1. Essa regulação retroativa é observada em áreas como a área tegmental ventral, associada à recompensa alimentar, e no hipotálamo, onde os endocanabinoides influenciam a transmissão glutamatérgica durante a resposta aguda a glicocorticóides (Di Marzo e Matias, 2005). Além disso, eles podem exercer efeitos parácrinos e autócrinos, possivelmente impactando células periféricas, como adipócitos, células endopancreáticas e hepatócitos (Després, 2007).

Os componentes do SEC são potenciais alvos terapêuticos para controle da obesidade, visto que atuam na regulação do apetite, balanço energético e no

metabolismo da glicose e dos lipídios. Alguns autores apontam que o SEC está hiperativado na obesidade e doenças associadas, devido ao aumento dos níveis canabinóides endógenos (Gruden *et al.* 2016; Silvestre *et al.*, 2011; Bellocchio *et al.*, 2008). Uma das hipóteses da razão de sua hiperativação está relacionada à síntese aumentada de endocanabinoides ou sua degradação reduzida, além da expressão aumentada dos receptores canabinóides (Azar *et al.*, 2019). Kimberly e colaboradores (2017) revelaram substancial associação entre os níveis de anandamida e valores de IMC, sendo considerada a anandamida um biomarcador da esteatohepatite não-alcoólica. Outros estudos têm mostrado que pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica têm níveis significativos aumentados de aracdônico-glicerol (2-AG) sem apresentar qualquer mudança dos níveis de anandamida (Zelber-Zagg *et al.*, 2017). Por isso, tem sido proposto a correção da hiperativação do SEC como uma nova modalidade terapêutica para obesidade e suas comorbidades associadas. Um exemplo de aplicação terapêutica é o Rimonabanto (Acomplia®) que é o primeiro antagonista seletivo de receptores CB-1. Vários estudos têm confirmado o efeito benéfico do Rimonabanto na diminuição dos marcadores de risco cardiometabólico, na perda de peso e em parâmetros glicídicos e lipídicos. (Despres *et al.*, 2009, Hollander *et al.*, 2010), contudo a medicação foi proibida em 2009 devido seus efeitos psicotrópicos adversos (Bermudaz *et al.*, 2010). Esse fato contribuiu para pesquisas de antagonistas e receptores CB-1 com ação mais periférica e limitada a ação no sistema nervoso central. Mulheres portadoras de obesidade sem outras comorbidades apresentam níveis séricos significativamente aumentados de Anandamida e 2-AG. Atualmente, tem-se detectado apenas níveis aumentados de 2-AG, não de anandamida, em pacientes com obesidade visceral comparados com pacientes com obesidade subcutânea.

Para mais, autores identificaram sítios específicos de ação do canabidiol relacionados à obesidade (Wang *et al.*, 2017; Starowicz *et al.*, 2008), além de mecanismos celulares que auxiliam na perda de peso (Ramlugon *et al.*, 2018). o fígado os endocanabinoides (Anandamida e 2-AG) possuem receptores CB-1 e CB-2, o canabidiol diminui a esteatose hepática, a resposta inflamatória, o estresse oxidativo e a infiltração neutrofílica no fígado devido às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do canabidiol. Os receptores CB-2 estão expressos principalmente no sistema imune sugerindo um papel imunomodulador. Essa ação do canabidiol está



relacionada ao aumento da lipólise intracelular e da atividade mitocondrial nos hepatócitos (Wang *et al.* 2017). Nos adipócitos, os receptores CB-1, CB-2 e outros alvos moleculares do eCBome (TRPV1, GPR55) são encontrados no tecido adiposo subcutâneo e visceral (Starowicz *et al.*, 2008), indicando que os endocanabinóides promovem adipogênese pelo estímulo da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros. Nos adipócitos e hepatócitos, os endocanabinóides aumentam a lipogênese pelo incremento na expressão e ativação de enzimas envolvidas na biossíntese de triglicerídeos e ácidos graxos (Starowicz *et al.*, 2008). Paralelamente, Ramlugon e colaboradores (2018) revelou que o tratamento com canabidiol induziu a ativação mitocondrial e aumento consumo do oxigênio que pode ser a explicação para um acúmulo reduzido de gordura em adipócito em cultivo celular. Ademais, o canabidiol inibiu o ganho de peso em ratos submetidos a uma dieta rica em gordura por 14 dias, esse efeito foi provavelmente mediado por receptor CB-2 (Ignatowska-Jankowska *et al.*, 2011).

Estudos têm mostrado que a ativação dos receptores CB-1 no cérebro aumenta o apetite e promove a ingestão de energia, enquanto sua ativação em tecidos periféricos, como o tecido adiposo e o fígado, leva a um aumento na lipogênese e produção de glicose. Por outro lado, a inibição dos receptores CB-1 pode levar a uma redução do apetite, ingestão de alimentos e ganho de peso. Portanto, os antagonistas do receptor CB1 têm sido propostos como possíveis agentes terapêuticos para a obesidade e distúrbios metabólicos (McGilveray, 2005). A ativação do receptor CB-1 pelos endocanabinóides aumenta a atividade da via AMPK no hipotálamo resultando no aumento do apetite. Por outro lado, os endocanabinóides diminuem a atividade da via AMPK em outros tecidos (fígado e tecido adiposo), resultando no aumento da lipogênese e redução do gasto energético. Dessa forma, a administração de Rimonabante por 10 dias em ratos obesos induziu o aumento do gasto energético possivelmente pelo aumento da oxidação da gordura pelo bloqueio químico do receptor CB-1 como efeito benéfico da medicação (Bellocchio *et al.*, 2008).

No pâncreas humano foram identificados receptores CB-1 em células alfa – secretoras de glucagon – e em células beta – secretoras de insulina –, enquanto receptores CB-2 foram encontrados em células alfa e delta – secretoras de somatostatina (Bermúdez-Silva *et al.*, 2008).

Levendal e colaboradores (2012) constatou que a ação do canabidiol em células beta de roedores ativam enzimas mitocondriais e aumentam os canais GLUT-2, assim o tratamento de ratos com canabidiol diminuiu a incidência de diabetes tipo 1, além de diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e interferon-gama) e aumentar os níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10). Em adição a isso, estudo anterior corroborou a tese de que o canabidiol tenha capacidade de reduzir o dano pancreático associado com a obesidade e a resistência insulínica (Weiss *et al.*, 2006). No músculo cardíaco, segundo Rajesh e colaboradores (2010), o canabidiol reduz a fibrose cardíaca, o estresse oxidativo miocárdico, a inflamação e a morte celular em estudo do coração de ratos diabéticos. Esses achados ressaltam o possível papel do canabidiol na prevenção ou tratamento de complicações do diabetes. Por fim, evidencia-se que o componente não psicotrópico da cannabis (canabidiol) é o substrato de maior interesse, ao considerar efeitos anti-inflamatórios, anticonvulsivante, antioxidantes, antipsicóticos e potenciais efeitos anti-obesidade. Com relação aos seus efeitos anti-obesidade, esse agente terapêutico pode ser efetivo no alívio de sintomas da resistência à insulina, do diabetes tipo 2 e da Síndrome Metabólica.

A terapia canabinoide usando fitocanabinoides como o CBD tem mostrado potencial na regulação da homeostase energética e do metabolismo da glicose. O CBD pode reduzir a inflamação e melhorar a função da barreira endotelial em células endoteliais expostas a altos níveis de glicose, sugerindo um possível papel na prevenção de complicações vasculares associadas ao diabetes. A disfunção do SEC também pode aumentar a expressão de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6), contribuindo para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares (Weiss, 2006).

Para Rajesh (2019), a administração de agonistas de receptores CB2 pode reduzir o processo inflamatório e melhorar a função metabólica em animais obesos. Além disso, a administração de THC pode induzir a redução da gordura corporal, da ingestão de alimentos e do peso corporal em animais obesos. No entanto, o uso de THC em humanos tem sido associado a efeitos colaterais adversos, como efeitos psicoativos, taquicardia e ansiedade (Rajesh, 2019). Assim, Silvestri (2013) afirma que o

"SEC é um importante alvo terapêutico para o tratamento da obesidade e de doenças metabólicas relacionadas".

A leptina, um hormônio produzido pelo tecido adiposo, pode regular a população de células T reguladoras (Tregs) em camundongos obesos (Winer, 2009). Isso sugere que a regulação da população de Tregs pode ser um importante alvo terapêutico para o tratamento da obesidade. Como o CBD pode modular a resposta imunológica, há uma possibilidade de que ele possa estar relacionado à regulação de Tregs.

Apesar dos avanços nos estudos que relacionam os canabinóides e a obesidade, é importante destacar que a dose terapêutica ideal para o tratamento dessa condição, assim como os possíveis efeitos a longo prazo desses compostos, ainda são desconhecidos. Com uma abordagem cuidadosa e bem planejada, a terapia com canabinóides pode se tornar uma valiosa ferramenta no combate à obesidade e suas complicações associadas. Existem indicações que o CBD pode ter um papel importante no controle do peso corporal. É importante ressaltar que, apesar dos resultados promissores, ainda são necessários uma abordagem sistemática dos estudos para melhor definir os efeitos do CBD e do SEC no controle do peso corporal e determinar sua segurança e eficácia antes da ampla aplicação clínica.

### 3. MÉTODO

**Tipificação:** Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na seleção de artigos científicos relevantes à pesquisa e na análise íntegra desses materiais, ao abordar as informações de forma objetiva nos resultados obtidos em cada material.

**Caracterização do local de pesquisa:** Foi realizada pesquisa bibliográfica em plataformas eletrônicas de diversos países, tanto pagas quanto gratuitas, relevantes para o presente trabalho nas plataformas Google Scholar, PubMed/MEDLINE, LILACS e The Cochrane

**Objeto de pesquisa:** Avaliar a ação dos canabinóides no metabolismo da glicose e seus efeitos na perda ou na manutenção de peso com seu uso.

**Delimitação e universo da amostra:** Os artigos em inglês, espanhol e português foram incluídos e nenhuma data limite foi utilizada, ao considerar a temática recente e inovadora da pesquisa. Foram excluídos os artigos (que):

- a) de revisão;
- b) não apresentaram número amostral;
- c) não descreveram as características da população;
- d) não descreveram o método experimental;
- e) voltados a pacientes gestantes;
- f) associados a terapias específicas para perda de peso, tanto cirúrgica quanto medicamentosa.

**Instrumento de coleta de dados:** A busca bibliográfica de artigos científicos ocorreu dentro das bases de dados: Google Scholar, Literatura Internacional em Ciências da Saúde e Biomédica (PubMed/MEDLINE), LILACS e The Cochrane. A pesquisa eletrônica incluiu os seguintes descritores: "diabetes mellitus"; "obesity"; "weight loss"; "metabolic syndrome ("diabetes mellitus" OR "obesity" OR "weight loss" OR "metabolic syndrome") ; AND "cannabinoids"; "cannabis" ("cannabinoids" OR "cannabis").

**Procedimentos metodológicos:** Os dados foram analisados por meio da estratégia PICO, que consiste no "acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes*, ou seja, desfechos" (Santos, 2007), para especificar os critérios de estudo dos autores.

**Tabela 3** - Tabela explicativa da estratégia PICO

<b>Acrônimo</b>	<b>Definição</b>	<b>Descrição</b>
P	Paciente ou problema	Paciente único ou grupos de pacientes com condição particular ou problema de saúde
I	Intervenção	Intervenção de interesse, pode ser terapêutica, preventiva, diagnóstica, prognóstica, administrativa ou econômica
C	Controle ou comparação	Intervenção padrão, mais utilizada ou

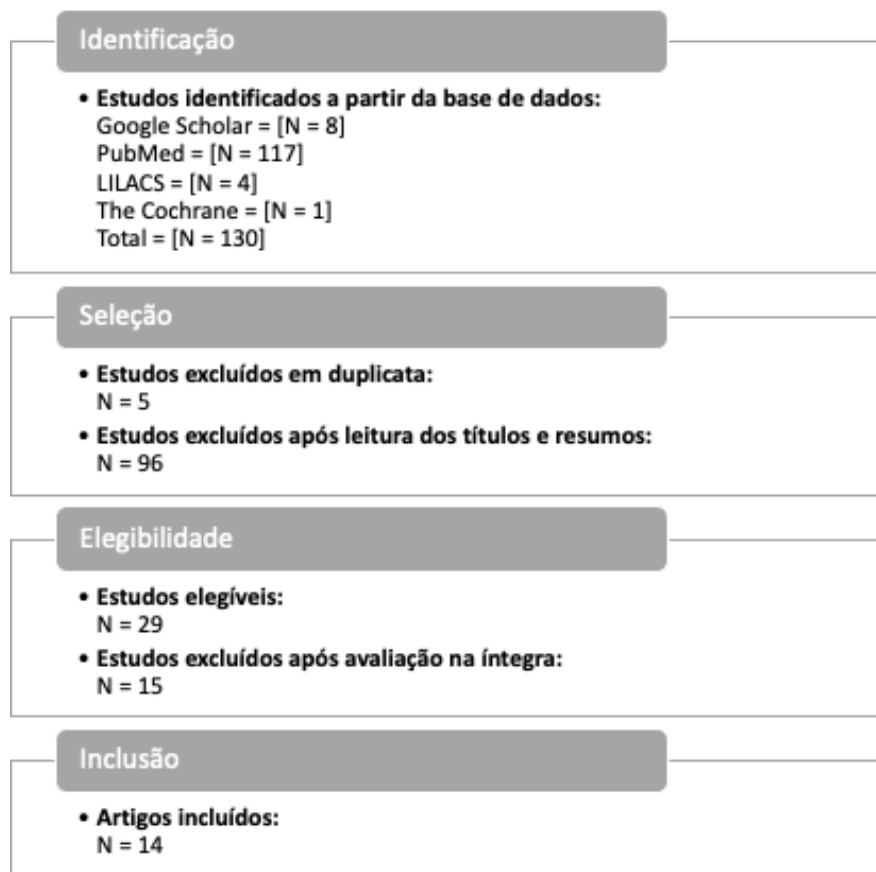
		nenhuma intervenção
O	Desfecho ( <i>outcomes</i> )	Resultado esperado

Fonte: Santos, 2007

O texto completo dos artigos selecionados foi revisado e organizado por meio de fichamento e os dados coletados pelos pesquisadores foram organizados em duas tabelas, separadas por estudos realizados em animais e estudos realizados em humanos. As variáveis analisadas serão: país de origem, tipo de estudo, aspectos analisados, número de paciente (número amostral), características sociodemográficas da população analisada (idade, gênero e etnicidade), tratamento utilizado, se houver, e os resultados. Com base na análise, serão descritos resumidamente os artigos selecionados, com o intuito de permitir, em caso de questionamentos ou dúvidas, a busca rápida e efetiva das evidências disponíveis.

Após busca nas bases de dados, foram encontrados 130 artigos referentes ao uso de fitocannabinóides e perda de peso, dentre eles: Google Scholar [N = 8], PubMed/MEDLINE [N = 117], LILACS [N = 4] e The Cochrane [N = 1]. Após seleção, foram excluídos 5 artigos duplicados e descartados 96 após leitura de títulos e resumos, ao considerar que não havia relevância ou não estava condizente ao tema do trabalho. Em seguida, foram analisados 29 artigos na íntegra após leitura completa e minuciosa e 15 artigos foram eliminados. Por fim, foram selecionados 14 artigos, separados entre estudos em animais [N = 8] e em humanos [N = 6].

**Figura 1.** Processo de triagem e seleção dos artigos relacionado ao uso da *Cannabis sativa* e seus derivados e seu impacto na perda de peso



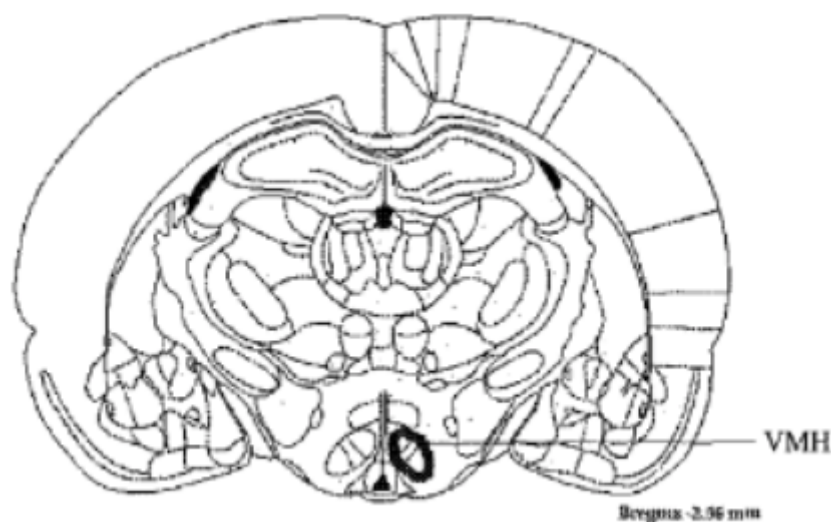
Fonte: elaboração própria

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos sobre a relação entre obesidade e fitocanabinoides em modelos animais, quase exclusivamente em roedores, fornecem informações valiosas para avaliar relação risco-benefício à proposta de tratamento para perda de peso. Além disso, cabe ressaltar que tais modelos ainda permitem estudos mais aprofundados sobre a ação da Cannabis em órgãos específicos, cuja relevância implica em maior compreensão de sua ação *in vivo*. Entretanto, observa-se que esses modelos ainda carecem informações sobre dosagens seguras para testes em humanos e seus efeitos a longo prazo.

No começo dos anos 2000, Jamshidi e Taylor (2001) investigaram a associação entre a função da anandamida (AEA), um endocanabinóide, e seu efeito na regulação do apetite, visto seu vasto uso no tratamento da anorexia em pacientes portadores do HIV e de câncer. Nesse contexto, é importante salientar que a ingestão de comida diária está sob controle do hipotálamo e que diversos receptores canabinóides foram encontrados na região, principalmente na região ventromedial, foco do presente estudo. Para o desenho do método, foram utilizados ratos albinos machos Glaxo-Wistarrats com peso entre 250 e 350 g, mantidos a 22,8°C com o ciclo claro-escuro de aproximadamente 12 horas. Após a cirurgia, os animais foram mantidos em gaiolas com acesso livre à ração para ratos padronizada e à água. Uma semana após o experimento, os animais foram anestesiados e preparados para a craniotomia, realizada para ter acesso ao núcleo ventromedial do hipotálamo (FIGURA 1), onde foram implantadas cânulas na região e injetada o antimicrobiano ticarcilina para prevenir infecção pós-operatória. Cada grupo do estudo continha de 7 a 9 camundongos e foram usadas 3 concentrações diferentes de AEA (25, 50 e 150 ng 0,5  $\mu$ L<sup>-1</sup>) ou soro fisiológico para examinar o efeito na regulação de apetite; alguns animais receberam administração de SR 141716, antagonista seletivo de receptores CB1, 30 minutos antes da injeção, o que contribuiu para a diminuição da ingestão alimentar induzida pela AEA. Finalmente, o estudo concluiu que a administração de 25 e 150 ng de AEA não tiveram efeito no apetite dos seres vivos, entretanto 50 ng de AEA causou aumento significativo no consumo de comida, tornando-se o primeiro estudo a identificar que a localização central de ação da ingestão de alimentos de AEA é o hipotálamo, além disso, foi especulado que a ação do endocanabinóide na regulação de apetite estaria associada ao sistema de recompensa devido a sua liberação de dopamina.

**Figura 2.** Ilustração esquemática na área do hipotálamo, em corte coronal, no local de inserção da cânula para observar os efeitos de AEA e SR 141716 no apetite



Fonte: Paxinos and Watson, 1986

Um dos trabalhos analisados aborda os efeitos de dietas contendo ácido linoleico (Walley et al., 2006), um ácido graxo essencial na dieta humana, que tem sido considerado um possível agente antiobesidade pela sua capacidade de modular o metabolismo lipídico (Mourão et al., 2005). Walley e colaboradores (2006) constataram o aumento proporcional do ácido à presença de endocanabinóides circulantes no intestino e no fígado dos camundongos, entretanto quando associado à glicose a eficiência alimentar torna-se mais baixa, ao diminuir apenas os endocanabinóides hepáticos, para mais houve correlação entre essa diminuição e a liberação de insulina aprimorada. Assim, há evidência de que seu efeito antiobesidade está intrinsecamente relacionado ao tipo de dieta ingerida pelo ser.

Em adição a isso, Schaich e colaboradores (2014) realizaram estudos em roedores transgênicos com genes reguladores positivos para pressão arterial, com o intuito de avaliar a associação entre receptores CB1 e seu impacto na pressão arterial, além do peso e gordura corporal, alimentação, leptina sérica, insulina e função barorreflexa. Nesse sentido, o autor aborda que a maioria das medicações atuais usadas para controle da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) apresentam eficácia reduzida para a Síndrome Metabólica em pacientes obesos e diabéticos (Wenzel *et al.*,



2013) ou podem causar efeitos colaterais. Nesse sentido, o artigo avalia a ação do bloqueio do sistema endocanabinóide em ajustar ácidos graxos, incluindo a anandamida e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) com o uso de antagonista dos receptores de CB1. Com base nisso, foram separados dois grupos: um que recebeu tratamento padrão (0,1% Tween-80 com água destilada) e outro que recebeu SR141716A – antagonista de receptor CB1; o primeiro grupo recebeu dieta restritiva, enquanto o segundo tinha acesso livre a água e alimentos, ambos foram avaliados com mensuração de Pressão Arterial (PA) e contagem de frequência cardíaca. Foi observado que o grupo em uso de SR141716A teve a redução da pressão arterial sem impactos significativos nos valores da frequência cardíaca. Após realização de testes, foi constatado que o uso da medicação derivada de canabinóides não alteram valores da vasopressina urinária, assim, a redução da PA foi atribuída à função barorreflexa simpátovagal e do coração variabilidade.

Ademais, Cluny e colaboradores (2015) afirmam que está bem estabelecido o envolvimento do sistema endocanabinóide com a regulação do balanço energético e o desenvolvimento da obesidade, nesse contexto eles propõem a hipótese de que o uso crônico do tetrahydrocannabinol (THC) está associado à inibição do ganho de peso. Para esse fim, foram utilizados camundongos divididos em dois grupos, que receberam dois tipos de dietas diferentes com acesso livre, hipocalórica e hipercalórica, e tiveram seus pesos aferidos 3 vezes por semana durante 6 semanas. Após esse período, o grupo com dieta hipocalórica foi exposto a dois tratamentos: o padrão e o THC (2 mg/kg). Os valores de 2 mg/kg e 4 mg/kg foram definidos após análise clínica e comportamental dos animais, ao considerar que valores superiores a 6 mg/kg causaram sintomas neurológicos, como ataxia e agressividade. Após 21 dias de teste, foi observado perda de peso significativa nos roedores expostos a 4 mg/kg de THC em comparação aos expostos a 2 mg/kg e ao controle; para mais, não foram observadas alterações locomotoras significativas em nenhum dos grupos. Assim, sugere-se que o uso crônico de doses moderadas de THC tem efeito na perda de peso associado a dieta hipocalórica, tendo em vista sua ação na regulação do sistema endocanabinoide.

No ano seguinte, Lehmann *et al.* (2016) propôs estudo com camundongos diabéticos não obesos para avaliar a relação entre a administração de

endocanabinóides e a ativação de leucócitos, densidade capilar funcional e marcadores inflamatórios pancreáticos para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Foram utilizados 23 camundongos, alimentados com ração padrão para roedores e água estéril sem restrição. Após período de adaptação, um dos grupos começou a receber 5 mg/kg de Canabidiol (CBD) por injeção intraperitoneal, 5 injeções por semana durante 10 semanas; o outro grupo recebeu a solução de controle-padrão na mesma proporção. Para diagnosticar a DM1, os níveis de glicemia foram aferidos uma vez por semana em jejum de 4 horas. Os animais foram submetidos a laparotomia com anestesia adequada verificada por reação muscular e a temperatura foi monitorada durante todo o processo, foram analisadas a ação leucocitária, a coleta de amostras sanguíneas e os mediadores inflamatórios. Depois da análise estatística, foi constatado que os camundongos não tratados desenvolveram DM1 mais rápido do que os tratados com CBD, além disso, o grupo tratado com CBD apresentou menor número de leucócitos, principalmente no endotélio pancreático, cujas características puderam ser comparadas com animais selvagens saudáveis. Em contrapartida, não houve diferença significativa em relação aos marcadores inflamatórios dos dois grupos.

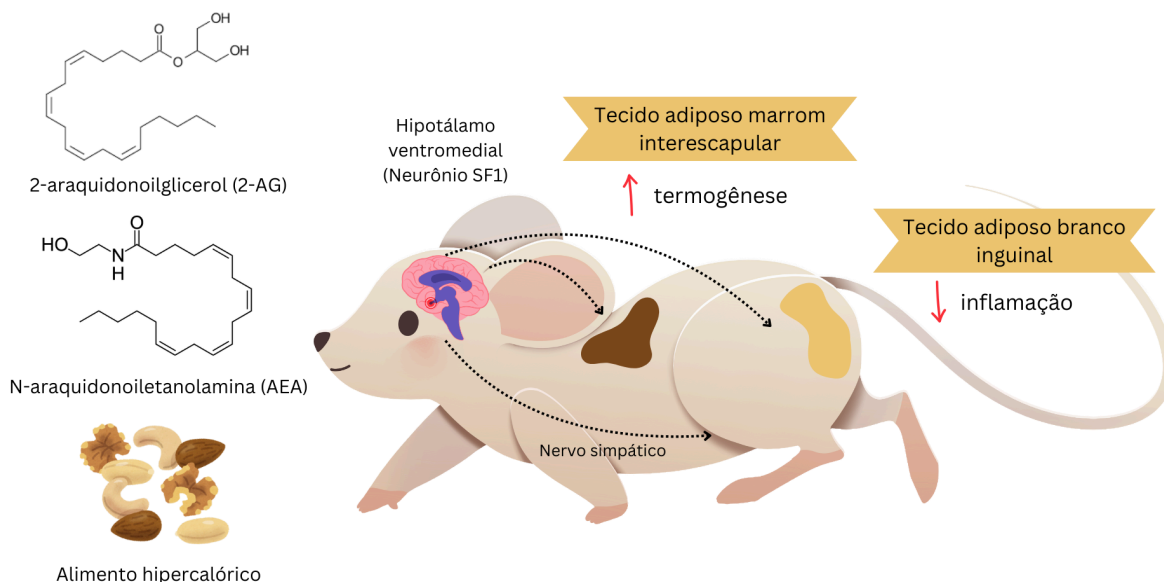
Recentemente, Bi *et al.* (2019) propôs testar a teoria de que o CBD é potente modulador alostérico dos receptores de CB1 e CB2, ao demonstrar uma afinidade de ligação nanomolar (Martínez-Pinilla *et al.*, 2017; Navarro *et al.*, 2018; Tham *et al.*, 2019; Thomas *et al.*, 2007), cuja ação estaria diretamente relacionada em tais receptores e poderia induzir efeitos comportamentais no usuário na diminuição de ingestão de sacarose. Para essa finalidade foram utilizados ratos e camundongos doados por duas instituições diferentes com características semelhantes C57BL/J6 estimulados ou não nos receptores de CB1 e CB2, todos foram mantidos em ambiente controlado em ciclo dia-noite reverso, ou seja, luz a partir das 19:00 e escuro a partir das 7:00, com livre acesso a água e a alimentos. Em relação ao uso das drogas, o CBD foi diluído em 5% de Cremophor e a sacarose, composta por glucose e frutose, foi dissolvida em soro fisiológico 0,9% e introduzida na comida dos roedores. Após a oferta oral dos alimentos, foram realizados 6 experimentos, os quais avaliaram diferentes hipóteses: efeitos do CBD na sacarose autoadministrada em ratos; efeitos do CBD na sacarose autoadministrada in WT, CB<sup>-/-</sup>, CB2<sup>-/-</sup> camundongos; efeitos do tratamento com CBD

na sacarose autoadministrada na presença de antagonista dos receptores de CB1 e CB2; efeitos do tratamento com CBD na sacarose autoadministrada dentro de cronograma de reforço alimentar em camundongos WT; efeitos de JWH133, agonista seletivo de CB2R, na sacarose autoadministrada em camundongos; e, por fim, os efeitos da sacarose JWN133 autoadministrada na presença de agonistas de CB1 e CB2. Com isso, constataram que a administração sistêmica de CBD produziu uma redução significativa e dose-dependente na administração de sacarose tanto em ratos quanto em camundongos, surgindo possível diminuição na sensação de recompensa e, principalmente, inibição da autoadministração de sacarose quando associada a antagonista do receptor CB1 e agonista do receptor CB2.

No mesmo ano, Kuipers (2019) aponta para a importância de compreender a velocidade e os órgãos onde iniciam a desregulação do Sistema Endocanabinoide (SEC) para que seja possível traçar novas estratégias terapêuticas. Para isso, 86 camundongos C57BL/6J machos de 7 semanas de idade foram expostos por 18 semanas a dietas diferentes, hipercalóricas e hipocalóricas, e divididos em 8 grupos, recebendo acesso a dieta normocalórica e água sem limitações; após esse período, 7 grupos mudaram para dieta hipercalórica, composta por 45% de gordura, 35% de carboidrato e 20% de proteína; às 25 semanas de idade, foi realizada a eutanásia nesses animais com 4 horas de jejum. Além disso, foram coletadas amostras sanguíneas e vários órgãos, como fígado, músculo quadríceps, tecido adiposo branco gonadal e tecido adiposo marrom interescapular (FIGURA 2). Para avaliar os níveis de endocanabinóides séricos, foi utilizada a extração líquido-líquido com metil tetra-butil éter; níveis de endocanabinóides (AEA, 2-AG), N-acylethanolamines (NAE) e AA foram usados para gerar dados para controle de qualidade. Em seus resultados, constatou-se que a alimentação hipercalórica causou o aumento plasmático de endocanabinóides, 2-AG e AEA, nos camundongos; além disso, causou o aumento de *Nape-pld*, enzima responsável pela síntese de endocanabinóides, no tecido adiposo marrom durante 3 dias até chegar a um platô, compatíveis com os níveis séricos; por fim, também foi observado a correlação entre os níveis de AEA plasmático e o conteúdo lipídico do tecido adiposo marrom. Os autores especulam que há atenuação na sinalização simpática nesses tecidos pelos agonistas dos receptores de CB1, cuja função reduz a

termogênese e aumenta o estoque de lipídios no tecido adiposo branco, dessa forma, o antagonista dos receptores de CB1 periférico causaria o efeito reverso, podendo ser considerado como possível estratégia no combate a obesidade e patologias associadas.

**Figura 3.** Ilustração simplificada da resposta metabólica dos endocanabinóides nos tecidos adiposos analisados no estudo de Kuipers (2019)



Fonte: Cell Reports (adaptado)

[10.1016/j.celrep.2023.112627](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112627).

Outro estudo bastante relevante ao tema foi desenvolvido por Eitan e colaboradores (2023). Em seu método, foram utilizados camundongos C57BL/6 machos de 6 semanas de idade em ciclo controlado de 12 horas claro e escuro, temperatura controlada e umidade constante; os animais foram alimentados sem limitações com dieta padrão normocalórica, composta por 70% carboidratos, 20% de proteínas e 10% de gordura, ou dieta hipercalórica, composta por 60% de gordura, 20% de proteína e 20% de carboidratos por 14 semanas e depois divididos em 5 grupos. Para o tratamento, foram dissolvidos THC e CBD puros em azeite de oliva oferecidos por via oral de forma não invasiva para assemelhar ao padrão de consumo humano; foram administrados CBD, THC ou azeite de oliva (padrão) em dose de 10mg/kg 3 vezes na semana por 5 semanas, seguidos por mais 5 semanas de tratamento com 30 mg/kg. Após esse período, os animais foram eutanasiados por overdose de isoflurano, tiveram seu sangue coletado, assim como amostras de leptina e adiponectina, analisados por

meio do kit ELISA. No tocante aos achados, os animais tratados com THC em dose alta (30 mg/kg) apresentaram diminuição significativa em seu peso e inibição do ganho de peso apenas quando ofertada dieta hipercalórica, além disso foi constatado a redução na tolerância à glicose, comparados aos animais em CBD. Outro fator encontrado foi o aumento dos níveis de 2-araquidonoilglicerol (2-AG), conhecido endocanabinóide, em ambos os grupos, entretanto somente os camundongos tratados com CBD apresentaram significância estatística. Para mais, a autora também observou que o THC, diferentemente do CBD, reduziu a quantidade de lipídios hepáticos, redução de hepatite, menores níveis de triglicérides e redução de esteatose, ao indicar mínimo acúmulo de gordura na região do fígado. O tratamento com THC e CBD não teve efeitos nos valores dos compartimentos de gordura (*fat pads weights*), contudo camundongos tratados com THC apresentaram diminuição significativa no tamanho dos adipócitos comparados aos demais grupos, além de diminuir os níveis de leptina sérica. Por fim, concluiu-se que o THC possui capacidade de diminuir as complicações metabólicas da obesidade em altas doses, porém é necessário realizar mais estudos para entender seus mecanismos de adaptação e sensibilidade nos valores da leptina.

**Tabela 3.** Descrição dos artigos encontrados sobre a relação entre obesidade e uso de fitocannabinóides ou *Cannabis sativa* em animais

Referências	País de origem	Tipo de estudo	Características da população	Número amostral	Aspectos analisados	Método	Resultados
Jamshidi e Taylor, 2001	Austrália	Experimental	<p><b>Tipo:</b> Ratos Glaxo-Wistar</p> <p><b>Espécie:</b> <i>Rattus norvegicus</i></p> <p><b>Características:</b> Machos albinos</p>	41	A administração de anandamida no hipotálamo ventromedial estimula o apetite em ratos	O estudo utilizou ratos machos albinos Glaxo-Wistar pesando entre 250 e 350 g. Os ratos foram alojados individualmente após a cirurgia e tiveram acesso livre a comida e água. A cirurgia foi realizada sete dias antes do experimento para implantar cânulas guia no hipotálamo ventromedial (VMH) dos animais. Os ratos foram anestesiados e a cirurgia foi feita utilizando coordenadas estereotáxicas específicas. Após a cirurgia, os ratos foram tratados com medicamentos anandamida (AEA), um endocannabinóide, ou SR 141716, um fitocannabinóide, ou	A administração de fitocannabinóides no hipotálamo não teve efeito sobre o apetite dos ratos já saciados. A dose de 25 ng e 150 ng de AEA não afetou a ingestão de alimentos. No entanto, quando os ratos receberam uma microinjeção de 50 ng de AEA, houve um aumento significativo na ingestão de alimentos em comparação com os ratos tratados com solução salina. Isso foi observado mesmo após os ratos já terem consumido sua ingestão diária total de alimentos. O SR 141716 (30 µg) não teve efeito sobre

						<p>solução padrão através de microinjeção no VMH. O consumo alimentar foi monitorado em intervalos específicos após a administração dos medicamentos. Os experimentos seguiram as diretrizes éticas e regulamentações governamentais para experimentação animal. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA seguida pelo teste de Dunn para comparação entre grupos.</p>	<p>o apetite. Quando o SR 141716 foi injetado 30 minutos antes da AEA, ele inibiu o aumento na ingestão de alimentos.</p>
Walley <i>et al.</i> , 2006	Estados Unidos	Experimental	<p><b>Tipo:</b> Camundongos C5BL/6</p> <p><b>Espécie:</b> <i>Mus musculus</i></p> <p><b>Características:</b> Machos</p>	32	Efeitos da ingestão de ácido linoleico com ou sem glicose adicionada na biologia dos endocanabinóides	<p>Quatro grupos de camundongos C57BL/6 receberam dietas contendo 1% ou 8% de ácido linoleico com ou sem glicose adicionada por 8 semanas. Medidas de peso corporal, ingestão de alimentos, níveis circulantes de glicose e insulina foram realizadas ao longo do estudo. Após a</p>	<p>O aumento do ácido linoleico dietético de 1% para 8% aumentou significativamente os endocanabinóides circulantes, intestinais e hepáticos. Os ratos alimentados com 1% de ácido linoleico com glicose adicionada tiveram a eficiência alimentar mais baixa,</p>

						<p>eutanásia, foram quantificados os endocanabinoides plasmáticos, intestinais e hepáticos, níveis de proteínas de monoacilglicerol lipase e hidroxilase de ácido graxo amida (enzimas responsáveis pela degradação dos endocanabinoides) e atividade transcricional de PPAR<math>\alpha</math> no fígado. O fígado foi investigado quanto a evidências de perturbação na atividade dos receptores de insulina</p>	<p>e apenas os níveis hepáticos de ambos os endocanabinóides foram reduzidos pela adição de glicose. A adição de glicose às dietas de 1% de ácido linoleico resultou em níveis elevados de proteínas de monoacilglicerol lipase e hidroxilase de ácido graxo amida no fígado (<math>p &lt; 0,001</math> e <math>p &lt; 0,001</math>, respectivamente) devido ao aumento da atividade transcricional de PPAR<math>\alpha</math> (<math>p &lt; 0,05</math>). Os níveis reduzidos de endocanabinoides com adição de glicose também se correlacionaram com uma medida de ação da insulina aprimorada</p>
--	--	--	--	--	--	--	--



Schaich et al. 2014	Estados Unidos	Experimental	<p><b>Tipo:</b> Ratos Sprague-Dawley</p> <p><b>Espécie:</b> <i>Rattus norvegicus</i></p> <p><b>Características:</b> Hipertensos transgênicos com regulação positiva da atividade da Pressão Arterial</p>	27	Efeitos do bloqueio dos receptores CB1 na pressão arterial, peso corporal, massa gorda, alimentação, leptina sérica, conteúdo de insulina e função barorreflexa	Realizada a administração oral do antagonista seletivo de CB1 que reduz significativamente a pressão arterial sistólica (PAS) em ratos (mRen2) <sup>27</sup> , sem efeito em ratos controles normotensos. O efeito é imediato, ocorrendo até 90 minutos após a administração, acompanhado de bradicardia e sustentado por 24 horas. O tratamento diário crônico com SR141716A mantém o efeito de redução da PAS em um nível semelhante ao longo da duração do estudo, sem alterar significativamente a frequência cardíaca	É possível determinar que tanto efeitos agudos e crônicos do bloqueio sistêmico do receptor CB1 pelo SR141716A não estão associados a diferenças nos níveis de componentes circulantes da vasopressina urinária em comparação ao tratamento padrão, sugerindo que as alterações na pressão arterial podem ser atribuídas principalmente à melhora significativa da função barorreflexa simpato-vagal e do coração variabilidade da taxa observada em ratos tratados com drogas após 28 dias
---------------------	----------------	--------------	--	----	---	--	---

Cluny <i>et al.</i> , 2015	Canadá	Experimental	<p><b>Tipo:</b> Camundongos C57BL/6N</p> <p><b>Espécie:</b> <i>Mus musculus</i></p>	32	Regulação do sistema endocanabinóide no contexto da obesidade	Administração de diferentes padrões de dietas em ratos, seguido por análise do sistema endocanabinóide	Demonstrou aumento da expressão de receptores canabinóides no tecido adiposo de ratos alimentados com dieta rica em gordura, sugerindo um papel na regulação da obesidade
Lehman <i>et al.</i> , 2016	Canadá	Experimental	<p><b>Tipo:</b> Camundongos NOD (non-obese diabetic) Camundongos CD1</p> <p><b>Espécie:</b> <i>Mus musculus</i></p> <p><b>Características:</b> Fêmeas com 6 semanas de idade (modelo animal para diabetes tipo 1)</p>	19	Ativação de leucócitos, densidade capilar funcional, marcadores de inflamação	Administração diária profilática de 5 mg/kg de CBD ou veículo de controle i.p. cinco vezes por semana por dez semanas; Intravital microscopy (IVM) para quantificar a ativação de leucócitos e a densidade capilar funcional.	Possível obter resultados com o desenvolvimento tardio de T1D, redução significativa da ativação de leucócitos e aumento da FCD na microcirculação pancreática.
Bi <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	Experimental	<p><b>Tipo:</b> Ratos Long Evans Camundongo WT</p> <p><b>Espécie:</b> <i>Mus musculus</i></p>	156	No estudo, ratos e camundongos machos adultos foram utilizados. Camundongos machos selvagens	Redução dependente da dose na autoadministração de sacarose em ratos e camundongos selvagens (WT) e CB1 -/-, mas não em CB2 -/- ratos. Mais eficaz	Inibição da auto administração de sacarose por antagonismo do receptor CB1 e agonista do receptor

					<p>(WT) e CB1 -/- foram criados no Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) a partir de pares reprodutores CB1 +/- . Camundongos CB2 -/- foram criados a partir de pares reprodutores CB2 +/- doados pelo Dr. George Kunos. Todos os animais foram pareados por idade e peso e alojados em condições específicas. O CBD foi fornecido pelo NIDA e dissolvido em cremóforo a 5%. A sacarose foi dissolvida em solução salina fisiológica a 0,9%. As drogas JWH133, AM251 e AM630 foram adquiridas da Tocris Bioscience e administradas de acordo com os protocolos descritos.</p>	<p>em camundongos CB1 -/- do que em camundongos WT.</p>	<p>CB2.</p>
--	--	--	--	--	--	---	-------------

Kuipers <i>et al.</i> , 2019	União Europeia  Estados Unidos	Experimental	<b>Tipo:</b> Ratos C57B1/6J  <b>Espécie:</b> <i>Rattus norvegicus</i>  <b>Características:</b> Machos	86	Curso temporal da obesidade induzida por HFD (High-Fat Diet) e níveis plasmáticos de endocanabinoides	O estudo utilizou 86 camundongos machos C57B1/6J com 7 semanas de idade, que foram divididos em grupos e alimentados com uma dieta rica em gordura (HFD) por diferentes períodos de tempo. Os camundongos foram eutanasiados e vários órgãos foram isolados para análise. O RNA foi extraído de tecidos específicos e a expressão gênica foi analisada por PCR em tempo real. Os níveis plasmáticos de endocanabinoides foram medidos por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas em tandem (UPLC-MS/MS). Os dados foram analisados estatisticamente utilizando testes "T" de Student e ANOVA. Os procedimentos foram realizados de acordo com as diretrizes éticas para experimentação	Os resultados mostraram um rápido aumento nos níveis plasmáticos de endocanabinóides em resposta à dieta rica em gordura, possivelmente devido ao aumento das vias de síntese nos depósitos de tecido adiposo. Especula-se que esse aumento possa atenuar a sinalização simpática nos tecidos adiposos, resultando em redução da termogênese e aumento do armazenamento de lipídios no tecido adiposo branco. O antagonismo seletivo do receptor CB1 periférico ativou o tecido adiposo marrom e reduziu a adiposidade em camundongos, sugerindo que inibir
------------------------------	--------------------------------------	--------------	--	----	---	--	---

						animal.	seletivamente o CB1R em adipócitos ou reduzir a síntese de endocanabinoides por adipócitos pode ser uma estratégia eficaz no combate à obesidade e a distúrbios relacionados.
Eitan <i>et al.</i> , 2023	Israel	Experimental	<p><b>Tipo:</b> Camundongos C57BL/6</p> <p><b>Espécie:</b> <i>Mus musculus</i></p> <p><b>Características:</b> Machos</p>	13	Parâmetros relacionados à obesidade e endocanabinoides periféricos	Administração oral prolongada de THC e CBD puros	Foi possível obter resultados em relação ao THC: Com ganho de peso atenuado e tolerância à glicose melhorada, melhoria nos marcadores de esteatose e diminuição de células hipertrofiadas no tecido adiposo epididimal. Além do CBD: Tolerância à glicose melhorada e aumento dos marcadores do metabolismo lipídico em tecidos adiposo e hepático, sem efeito

							sobre o ganho de peso e marcadores de esteatose. CBD diminui exclusivamente o nível de 2-arachidonoylglycerol no fígado. Possível mecanismo de adaptação do tecido adiposo.
--	--	--	--	--	--	--	---

Fonte: elaboração própria

Em contrapartida, evidenciou-se a escassez de estudos experimentais em humanos, nesse sentido os trabalhos que abrangem o uso de fitocanabinóides e sua relação com perda de peso e resistência insulínica são, em sua maioria, epidemiológicos e não possuem metodologia semelhante. Ademais, alguns também consideram fatores de estilo de vida, como dieta e prática de exercícios físicos, outros não. Por não possuir caráter experimental, nenhum dos estudos especificou a dose de forma pré-definida, dessa forma considerou-se apenas o uso ou não de *Cannabis sativa*, geralmente inalado. Outra característica importante é a falta de consenso para avaliar a resistência insulínica nos pacientes, visto que atualmente há diversos parâmetros utilizados para sua análise, como dosagem de glicemia em jejum, hemoglobina glicada, insulina e o cálculo de HOMA IR. Por outro lado, o Índice de Massa Corporal (IMC) esteve presente em todos os trabalhos analisados como ferramenta para definição de obesidade.

Redondi e colaboradores (2006) traz à discussão a relação entre o uso da Cannabis, dieta, IMC e fatores de risco cardiovascular. Nesse mesmo período a medicação Rimonabant<sup>®</sup>, um antagonista seletivo dos receptores de CB1, foi aprovada em mais de 30 países para tratamento da obesidade no mesmo período, sendo suspenso posteriormente. O trabalho foi realizado com base nos dados coletados de 3.617 jovens adultos durante 15 anos que participaram do *Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)*; desse grupo, 1.365 informaram já ter realizado em algum momento o uso de Cannabis; para mais, seu uso esteve associado ao gênero masculino, tabagismo e uso de outras drogas ilícitas. No que tange aos resultados, foi revelado que o uso extensivo – ou seja, mais de 1.800 dias durante 15 anos – da substância foi relacionado à maior ingestão calórica e alcóolica, pequeno aumento da pressão arterial sistólica e aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, todavia não houve aumento de IMC e nem dos níveis de glicose e lipídios. Tais achados corroboram com os experimentos em animais de Kuipers *et al.* (2019) e Eitan *et al.* (2023), que consistem efeitos de endocanabinóides e fitocanabinóides no processo de saciedade e na tolerância à glicose, contudo, constatou-se que o uso da Cannabis ainda está associado a outros hábitos não saudáveis, como tabagismo, cujas repercussões já estão elucidadas como fatores de risco para o detrimento da saúde a longo prazo. Cabe

ressaltar que o estudo apresentou fragilidades, ao considerar que as respostas foram autodeclaradas e não houve investigação aprofundada sobre os reais hábitos de vida de cada participante, mesmo com o máximo esforço para diminuir tais vertentes, o que poderia causar uma possível subnotificação do uso de Cannabis.

O trabalho mais relevante sobre a relação entre obesidade e o uso de Cannabis em humanos foi desenvolvido pelo Le Strat e Le Foll (2011) a partir de duas pesquisas populares estadunidenses, a *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC) e a *National Comorbidity Survey-Replication* (NCS-R). Ambas as pesquisas foram realizadas presencialmente com residentes dos Estados Unidos com 18 ou mais anos de idade, civis e não-institucionalizados. Dos 41.654 participantes, 12.162 foram considerados obesos e divididos em grupos de acordo com suas respostas (TABELA 4). Para análise estatística, a associação primária de interesse foi a relação entre obesidade e frequência do uso de Cannabis no último ano. No tocante aos resultados, a prevalência da obesidade foi significativamente menor nos usuários do que nos não-usuários; na NESARC, 22,0% dos pacientes reportaram não terem feito uso nos últimos 12 meses e 14,3% fez uso 3 vezes ao dia ou mais; em contrapartida, na NCS-R, 25,3% reportaram não terem feito uso nos últimos 12 meses e 17,2% fez uso 3 vezes ao dia ou mais; em ambos os cenários, a proporção da obesidade foi significativamente menor em todos os grupos que fizeram uso de Cannabis em comparação ao que não fez uso nos últimos 12 meses, exceto por 1 subgrupo do NCS-R que fizeram pelo menos 1 uso ao mês ou mais até 2 vezes na semana. Assim, é possível concluir que a prevalência de obesidade em usuários é menor quando comparada com não usuários, entretanto é importante ressaltar que nessa amostra não foram considerados outros fatores para perda de peso, como dieta adequada e exercícios físicos.



**Tabela 4.** Descrição dos grupos em relação à frequência de uso de Cannabis e tabaco

Uso de Cannabis	Tabagismo
1. Sem uso nos últimos 12 meses 2. Pelo menos 1 uso no último ano até menos do que 1 por mês 3. Pelo menos 1 uso ao mês ou mais até 2 vezes na semana 4. De 3 dias na semana até todos os dias	1. Fumante, quem faz uso de cigarro diariamente ou ocasionalmente 2. Ex-fumante, quem fazia uso de cigarro diariamente ou ocasionalmente 3. Não fumante, quem nunca fez uso de tabaco

Fonte: elaboração própria

Ademais, Rajavashisth e colaboradores (2012) realizaram estudo semelhante para avaliar a diminuição da prevalência de Diabetes Mellitus (DM) em usuários de marijuana, por meio de outro questionário, o *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III). Os dados foram coletados de 1988 a 1994 e abrangeu diversos grupos da população estadunidense. Nesse viés, houve a amostra de 10.896 participantes que foram subdivididos em quatro grupos: não usuários de marijuana (61,0%), ex-usuários (30,7%), usuários *light* – 1 a 4 usos por mês – (5,0%) e usuários *heavy* – mais de 5 vezes por mês – (3,3%). Além disso, a presença de DM foi definida a partir de diagnóstico prévio e valores alterados de glicemia; para isso, foram avaliados: aspectos demográficos, IMC, tabagismo, etilismo, colesterol total, *high density lipoprotein* (HDL), triglicerídeos, vitamina D, hemoglobina glicada, glicemia em jejum, proteína C reativa (PCR) e outros 4 marcadores inflamatórios relacionados ao uso de Cannabis – ferritina, fibrinogênio, ácido úrico e leucócitos. Baseados nos achados, a análise apresentou que os 3 grupos de adultos entre 20 e 59 anos de idade que usaram a erva tiveram menor prevalência de DM comparado aos não-usuários, além de menores chances de desenvolvê-la, menores índices e média de IMC e índices aumentados de ferritina. Não foi possível encontrar uma relação entre o uso de marijuana e outras doenças crônicas, como hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, pois, de acordo com os autores, poderia ser pela pequena prevalência de tais patologias. Portanto, é possível considerar que existe associação entre o uso de fitocannabinóides e a diminuição tanto da prevalência quanto do risco de DM2, contudo mais estudos são necessários para estabelecer o mecanismo fisiológico dessa resposta.

Outro estudo relevante foi desenvolvido por Ngueta e colaboradores (2014) na etnia Inuit, população aborígine canadense. A metodologia consistiu em questionário mediado por entrevistador e questionário respondido confidencialmente; o IMC foi calculado com base no peso e na altura de cada indivíduo; após aplicação de fatores de exclusão (pessoas não-Inuit, gestantes e sem informações sobre uso de Cannabis), 786 participantes foram selecionados. Em relação à exposição à substância, foi utilizado o parâmetro de uso nos últimos 12 meses, além do uso de outras drogas que não a Cannabis, incluindo solventes, cocaína, alucinógenos e injetáveis. Para avaliar os parâmetros laboratoriais, foram solicitados os seguintes exames: lipidograma, glicemia em jejum, insulina em jejum, ferritina plasmática, HOMA-IR, PCR, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Após análise, constatou-se que o consumo de canabinóides foi significativamente maior por pessoas jovens (57,4%), para mais, também esteve associado a menores índices de insulina, HOMA-IR e colesterol LDL, mas não com os valores de ferritina, PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$ , em contraste com os achados de marcadores inflamatórios de Rajavashisth e colaboradores (2012). Além disso, os autores exploram a possibilidade da Cannabis agir em outras vias, que não exclusivamente a do metabolismo da glicose, na perda de peso. Dessa forma, o trabalho impulsiona o desenvolvimento de novas linhas de pesquisa para elucidação da atividade de fitocannabinóides no tecido adiposo e na cascata de inflamação.

Recentemente Alshaarawy e Anthony (2019) realizaram um estudo semelhante ao de Le Strat e Le Foll (2011), utilizando os dados do NESARC. Para isso, os participantes responderam o questionário em dois tempos, W1 (2001 e 2002) e W2 (2004 e 2005); após aplicação dos fatores de exclusão, foram selecionados 33.000 pacientes com dados sobre uso de Cannabis e valores de IMC. No W1, os participantes foram questionados se já haviam feito uso da droga, enquanto no W2 foram perguntados se haviam usado desde o W1. Depois da aplicação de análise estatística, o W2 evidenciou-se que o uso de Cannabis estava associado ao uso de tabaco e álcool, pessoas jovens e homens. Ademais, houve um declive de regressão negativa para o aumento de IMC em todos os grupos que fizeram uso de Cannabis, com a maior atenuação no subgrupo de "uso persistente", seguindo de "iniciante" e "*quitting*", ou seja, os que pararam de utilizar a substância; esse achado contrapõe-se aos resultados

vistos até então, visto que é possível inferir que canabinóides podem causar o ganho de peso, mesmo que pequeno. Nesse viés, é necessário realizar ensaios clínicos para elucidar a relação desse aumento de peso e o prognóstico relacionado aos fatores de risco cardiovasculares.

**Tabela 5.** Descrição dos artigos encontrados sobre a relação entre obesidade e uso de fitocannabinóides ou *Cannabis sativa* em humanos

Referências	País de origem	Tipo de estudo	Aspectos analisados	Número amostral	Características da população	Tratamento	Resultados
Redondi <i>et al.</i> , 2006	Estados Unidos	Longitudinal Coorte	Relação entre o uso de cannabis, dieta, IMC e fatores de risco cardiovascular	3.617	<b>Usuários:</b> Sexo masculino Tabagistas Uso de outras drogas, incluindo álcool, cocaína, crack, opiáceos e anfetamina Menor nível educacional Menor renda salarial	-	Nessa população, observada por 15 anos, o uso de cannabis esteve associado a maior ingestão de alimentos calóricos e de bebidas alcoólicas. Contudo, não houve achados associando o uso prolongado de cannabis e sua interferência em IMC e riscos cardiovasculares.
Le Strat e Le Foll, 2011	Estados Unidos	Transversal	Uso de <i>cannabis</i> e obesidade	50.736 NESARC = 41.633 NCS-R = 9.103	Homens e mulheres, entre 30 a 64 anos, maioria de etnia branca, com ensino superior ou similar, casados ou união estável, não tabagistas	-	Dos 50.736, 4% dos participantes do NESARC e 7,3% dos participantes do NCS-R informaram ter feito uso de cannabis ao menos 1 vez nos últimos 12 meses.  A prevalência de obesidade foi significativamente menor nos usuários de cannabis em

							comparação aos não-usuários, 16,1% e 22,0% no NESARC e 17,2% e 25,3% no NCS-R, respectivamente.
Rajavashisth <i>et al.</i> , 2012	Estados Unidos	Transversal	Uso de marijuana e prevalência de diabetes	10.896	Adultos entre 20 e 59 anos  <b>Não-usuários (maioria):</b> Sexo feminino Ensino superior  <b>Usuários (maioria):</b> Sexo masculino Ensino médio completo	-	O uso de marijuana esteve associado a menor prevalência de diabetes mellitus (DM) e de fatores de risco em relação aos que nunca usaram <i>Cannabis sativa</i> , principalmente aos que fazem uso massivo, cujos valores de IMC foram os menores.  Tais achados sugerem que a exposição precoce à marijuana pode ser fator protetor no desenvolvimento de DM.

Ngueta <i>et al.</i> , 2014	Canadá	Transversal	Uso de <i>cannabis</i> em relação a obesidade e resistência insulínica na população Inuit	786	<b>Usuários (maioria):</b>  Homens Média de idade entre 32,2 e 43,3 anos Empregados Casados ou união estável Ensino Médio completo Renda salarial menor que \$20.000	-	O uso de <i>cannabis</i> dentro do último ano esteve associado a menores índices de: - IMC - Percentagem de gordura corporal - Liberação de insulina - HOMA-IR - Colesterol LDL.  O estudo sugere possíveis efeitos da <i>cannabis</i> além do metabolismo da glicose.  Os marcadores inflamatórios permaneceram semelhantes em ambos os grupos.
Scheffler <i>et al.</i> , 2018	África do Sul	Coorte	Uso da <i>cannabis</i> e incidência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia	126	Maioria homens, 16 a 45 anos, etnia mista, que se cumpriam os critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais IV (DSM-VI) para transtorno esquizofreniforme, esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo	<b>Protocolo fixo de tratamento da esquizofrenia:</b>  - Antipsicótico de longa duração (apenas flupentixol decanoate)  - Lorazepam para sedação	O grupo que não fez uso de <i>Cannabis sativa</i> mostrou maior aumento de IMC ao decorrer do tempo.  Após aplicação do teste <i>post hoc</i> de LSD, houve aumento considerável na glicemia em jejum, diminuição em HDL e

						<p>- Orfenadrina ou biperideno para sintomas extrapiramidais</p> <p>- Propranolol para acatisia</p> <p>- Medicções para manejo de demais comorbidades</p>	<p>aumento dos triglicerídeos no grupo que não fez uso da cannabis, enquanto o grupo que usou não apresentou mudanças significativas.</p>
Alshaarawy e Anthony, 2019	Estados Unidos	Transversal	Relação entre uso de cannabis e ganho de peso	W1 43.093 W2 34.653	<p>Residentes civis com 18 anos ou mais de todos os 50 estados do Estados Unidos e do Distrito de Columbia.</p> <p><b>Amostra (maioria):</b> Pessoas negras e hispânicas Adultos entre 18 a 24 anos</p>	-	<p>O uso de cannabis está associado ao uso de tabaco e ao uso de álcool.</p> <p>Nessa população, o uso de cannabis está associado ao ganho atenuado de IMC ao comparar com não-usuários, contudo o NESARC não considerou variáveis como atividade física e alimentação.</p>

Fonte: elaboração própria

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho aborda o uso da Cannabis de forma ampla e a sua relação com o emagrecimento. Devido ao seu status de, até então, ilegalidade, percebe-se que os estudos sobre o assunto ainda são escassos e voltados para ensaios clínicos em animais, tornando o processo metodológico desafiador. No que tange pesquisas nacionais, não foi possível encontrar nenhum artigo, que não raras revisões de literatura, sobre a temática.

Em relação aos objetivos primeiramente propostos, identificou-se possível ação benéfica da Cannabis na manutenção do controle glicêmico e no manejo da Síndrome Metabólica. Estudos evidenciam que o uso crônico ou prolongado de canabinóides está associado a menores taxas de glicemia, diminuição na resistência insulínica e também diminuição das taxas de colesterol e triglicerídeos (Rajavashisth, 2012; Ngueta, 2014). Apenas um estudo abordou o uso de Cannabis como provável redutor de fatores de risco cardiovasculares, no entanto sua utilização estava associada a outros hábitos sabidamente maléficos, como tabagismo e dieta hipercalórica (Redondi, 2006). Nesse sentido, reforça-se que os hábitos de vida devem ser levados em conta no processo de perda de peso. Em contrapartida, outro trabalho também destacou-se ao abordar resultados a curto prazo sobre a manutenção do peso. Alshaarawy e Anthony (2019) constataram que em pequenos períodos o uso de canabinóides de forma recreativa e sem acompanhamento pode acarretar o aumento no IMC, corroborando as evidências que abordam o uso prolongado. Portanto, deve-se considerar a relação tempo e dose para o início dos efeitos terapêuticos.

Baseados nos achados, novas perspectivas para a pesquisa incluem planejar testes experimentais em humanos utilizando os fitocannabinóides já conhecidos, como canabidiol (CBD) e tetrahidrocannabinol (THC), para avaliar sua relação fisiológica com a perda de peso. Ademais, é necessário fomentar mais pesquisas com doses pré-estabelecidas e não apenas o seu uso recreativo. Dessa forma, estudos



epidemiológicos são de grande valia para estabelecer relação do uso de canabinóides e emagrecimento, contudo não é possível determinar a quantidade utilizada.

Dadas as particularidades e as restrições da presente revisão, é possível afirmar que há tendências positivas para a ação dos fitocannabinóides na perda e na manutenção do peso, com foco em dietas hipercalóricas. Portanto, abre-se novos horizontes para terapias alternativas para tratamento da obesidade, possivelmente com custos menores.

## REFERÊNCIAS

- HARARI, Y. N. Sapiens – uma breve história da humanidade. Tradução: Janaína Marcoantonio. 1. ed. Porto Alegre: L&PM Editores, 2015.
- BRAND, M. A. *et al.* Caracterização da vegetação da caatinga do sul do Piauí para geração de energia. FLORESTA, v. 45, n. 3, p. 477-486, 2015.
- SEIBEL, D.R.; LIMBERGER, J.B. Uso de canabidiol no tratamento de síndromes epiléticas resistentes a terapia convencional. Disciplinaryum Scientia, v. 18, n.2, p 363-380, 2017.
- BURSTEIN, S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 23, n. 7, p. 1377–1385, 2015.
- REAVEN, G. M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1988.
- MOKDAD, A. H. *et al.* Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. JAMA, v. 289, n. 1, 2003.
- DI MARZO, V.; MATIAS, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nature Neuroscience, v. 8, n. 5, p. 585–589, 2005.
- SCHEFFLER, F. *et al.* Effects of cannabis use on body mass, fasting glucose and lipids during the first 12 months of treatment in schizophrenia spectrum disorders. Schizophrenia Research, v. 199, p. 90–95, 2018.
- LE STRAT, Y.; LE FOLL, B. Obesity and Cannabis Use: Results From 2 Representative National Surveys. American Journal of Epidemiology, v. 174, n. 8, p. 929–933, 2011.
- NGUETA, G. *et al.* Cannabis use in relation to obesity and insulin resistance in the inuit population: Cannabis Use, Obesity, and Insulin Resistance. Obesity, v. 23, n. 2, p. 290–295, 2015.
- RAJAVASHISTH, T. B. *et al.* Decreased prevalence of diabetes in marijuana users: cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. BMJ Open, v. 2, n. 1, p. e000494, 2012.
- RODONDI, N. *et al.* Marijuana Use, Diet, Body Mass Index, and Cardiovascular Risk Factors (from the CARDIA Study). The American Journal of Cardiology, v. 98, n. 4, p. 478–484, 2006.
- ALSHAARAWY, O.; ANTHONY, J.C. Are cannabis users less likely to gain weight? Results from a national 3-year prospective study. International Journal of Epidemiology, v. 48, n. 5, p. 1695–1700, 2019.
- BRASIL. Proposta de Emenda Constitucional 45/2023. Acesso em: 30 jul. 2024.
- EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). European Drug Report 2021. Lisboa: EMCDDA, 2021. Acesso em: 30 jul. 2024.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Regulamentação de Medicamentos à Base de Cannabis. Acesso em: 30 jul. 2024.
- KÖHLER, K. *et al.* Cannabis Medicinal na Alemanha e Itália. Estudo de caso. Acesso em: 30 jul. 2024.

- MURRAY, L. The History of Cannabis Medicine. *Revista de Medicina Alternativa*. Acesso em: 30 jul. 2024.
- Fonseca, G. A maconha, a cocaína e o ópio em outros tempos. *Arquivos da Polícia Civil de São Paulo*, v. 34, p. 133-145, 1980.
- CARLINI, E.A. *et al.* I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil – 2001. São Paulo: CEBRID, 2002.
- CARLINI, E.A. A história da maconha no Brasil. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006.
- TRAINITO, A *et al.* Cannabinol Regulates the Expression of Cell Cycle-Associated Genes in Motor Neuron-like NSC-34: A Transcriptomic Analysis. *Biomedicines*, v. 12, n. 6, p. 1340, 2024.
- PAGOTTO, U. *et al.* The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocrine Reviews*, v. 27, n. 1, p. 73–100, fev. 2006.
- PAGANO, C. *et al.* Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 6, p. 3344, 2022.
- 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.
- SCHAICH, C. L. *et al.* Acute and chronic systemic CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor blockade improves blood pressure regulation and metabolic profile in hypertensive (mRen2)27 rats. *Physiological Reports*, v. 2, n. 8, p. e12108, 2014.
- LEHMANN, C. *et al.* Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, v. 64, n. 4, p. 655–662, 2016.
- BI, G. *et al.* Cannabidiol inhibits sucrose self-administration by CB1 and CB2 receptor mechanisms in rodents. *Addiction Biology*, v. 25, n. 4, p. e12783, 2019.
- KUIPERS, E. N. *et al.* High Fat Diet Increases Circulating Endocannabinoids Accompanied by Increased Synthesis Enzymes in Adipose Tissue. *Frontiers in Physiology*, v. 9, 2019.
- JAMSHIDI, N.; TAYLOR, D. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *British Journal of Pharmacology*, v. 134, n. 6, p. 1151–1154, 2001.
- EITAN, A. *et al.* The Effect of Orally Administered  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) on Obesity Parameters in Mice. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 18, 2023.
- WALLEY, A. J.; BLAKEMORE, A. I. F.; FROGUEL, P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Human Molecular Genetics*, v. 15, n. 2, p. R124–R130, 2006.
- FREUND, T. F.; KATONA, I.; PIOMELLI, D. Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling. *Physiological Reviews*, v. 83, n. 3, p. 1017–1066, 2003.
- DA CNN. Descriminalização da maconha: veja como votaram os ministros do STF. Disponível em:

<<https://www.cnnbrasil.com.br/politica/descriminalizacao-maconha-stf-votos-ministros/>>.

O GLOBO. Dia Mundial da Obesidade: 1 a cada 4 adultos no Brasil é obeso; veja o ranking das capitais. O Globo, Rio de Janeiro, 2024. Disponível em:

<<https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/03/04/dia-mundial-da-obesidade-1-a-cada-4-adultos-no-brasil-e-obeso-veja-o-ranking-das-capitais.ghtml>>.

ESTADÃO CONTEÚDO. Primeiro remédio derivado da maconha é aprovado nos EUA. Estado de Minas, Minas Gerais, 2018. Disponível em:

<[https://www.em.com.br/app/noticia/internacional/2018/06/25/interna\\_internacional,969348/primeiro-remedio-derivado-da-maconha-e-aprovado-nos-eua.shtml](https://www.em.com.br/app/noticia/internacional/2018/06/25/interna_internacional,969348/primeiro-remedio-derivado-da-maconha-e-aprovado-nos-eua.shtml)>

ABESO. Mapa da Obesidade. [s.d.]. Disponível em:

<<https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>>

BELLOCCHIO, L. *et al.* The Endocannabinoid System and Energy Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 20, n. 6, p. 850–857, 2008.

BIELAWIEC, P.; HARASIM-SYMBOR, E.; CHABOWSKI, A. Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, 2020.

BLÜHER, M. *et al.* Dysregulation of the Peripheral and Adipose Tissue Endocannabinoid System in Human Abdominal Obesity. *Diabetes*, v. 55, n. 11, p. 3053–3060, 2006.

CUSCHIERI, S. The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*, v. 13, n. 5, p. 31, 2019.

GALLANT, M. *et al.* Biological effects of THC and a lipophilic cannabis extract on normal and insulin resistant 3T3-L1 adipocytes. *Phytomedicine*, v. 16, n. 10, p. 942–949, 2009.

KRAEMER, M. *et al.* Decarboxylation: A metabolic pathway of cannabidiol in humans. *Drug Testing and Analysis*, v. 11, n. 7, p. 957–967, 2019.

MATARESE, G. *et al.* Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends in Molecular Medicine*, v. 16, n. 6, p. 247–256, 2010.

MCGILVERAY, I. J. Pharmacokinetics of Cannabinoids. *Pain Research and Management*, v. 10, n. suppl a, p. 15A-22A, 2005.

NAGARKATTI, P. *et al.* Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry*, v. 1, n. 7, p. 1333–1349, 2009.

PARRAY, H. A.; YUN, J. W. Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 416, n. 1–2, p. 131–139, 2016.

PENNER, E. A.; BUETTNER, H.; MITTLEMAN, M. A. The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults. *The American Journal of Medicine*, v. 126, n. 7, p. 583–589, 2013.

RAJESH, M. *et al.* Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 293, n. 1, p. H610–H619, 2007.

- SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, p. 508–511, 2007.
- VANDENBROUCKE, Jan P *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*, v. 147, n. 8, p. W163-W194, 2007.
- WEISS, L. *et al.* Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*, v. 39, n. 2, p. 143–151, 2006.
- HEGDE, V. L. *et al.* Critical Role of Mast Cells and Peroxisome Proliferator–Activated Receptor  $\gamma$  in the Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells by Marijuana Cannabidiol In Vivo. *The Journal of Immunology*, v. 194, n. 11, p. 5211–5222, 2015.
- SILVESTRO, S. *et al.* Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*, v. 24, n. 8, p. 1459, 2019.
- JEAN-PIERRE DESPRÉS *et al.* Effect of Rimonabant on the High-Triglyceride/Low–HDL-Cholesterol Dyslipidemia, Intraabdominal Adiposity, and Liver Fat: The ADAGIO-Lipids Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 29, n. 3, p. 416–423, 2009.
- HOLLANDER, P. A. *et al.* Effect of Rimonabant on Glycemic Control in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: The ARPEGGIO Trial. *Diabetes Care*, v. 33, n. 3, p. 605–607, 2009.
- STAROWICZ, K. M. *et al.* Endocannabinoid dysregulation in the pancreas and adipose tissue of mice fed with a high-fat diet. *Obesity*, v. 16, n. 3, p. 553–565, 2008.
- RAMLUGON, S.; LEVENDAL, R-A.; FROST, C. L. Time-dependent effect of phytocannabinoid treatments in fat cells. *Phytotherapy research*, v. 32, n. 6, p. 1080–1089, 2018.
- IGNATOWSKA-JANKOWSKA, B.; JANKOWSKI, M. M.; SWIERGIEL, A. H. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. *Neuroscience Letters*, v. 490, n. 1, p. 82–84, 2011.
- BERMÚDEZ-SILVA, F. J. *et al.* Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia*, v. 51, n. 3, p. 476–487, 2007.
- LEVENDAL, R-A. *et al.* Cannabis exposure associated with weight reduction and  $\beta$ -cell protection in an obese rat model. *Phytomedicine*, v. 19, n. 7, p. 575–582, 2012.
- RAJESH, M. *et al.* Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 56, n. 25, p. 2115–2125, 2010.