



Ação terapêutica do canabidiol (*cannabis sativa* L.) na esteatose hepática

Therapeutic action of cannabidiol (*cannabis sativa* L.) in hepatic steatosis

Acción terapéutica del cannabidiol (*cannabis sativa* L.) en la esteatosis hepática

Ana Vitoria Ferreira dos Santos¹, Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos¹, Cida Dara Amorim Canhoto¹, Janael Albuquerque Lopes da Gama¹, Alison Jose da Silva¹, Laís Macêdo Maciel¹, Laiza Maria Ferreira Souza¹, Ednayran da Silva Galdino¹, Vanessa Ellen de Moura Luna¹, Juliana Oliveira Lopes Barbosa¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o papel do canabidiol (CBD) como uma possível ferramenta terapêutica para a esteatose hepática. **Revisão bibliográfica:** O Fígado é um órgão metabólico multifuncional que desempenha uma série de processos metabólicos, como: secreção da bile, filtração de substâncias tóxicas do corpo, armazenamento de vitaminas, regulação do fluxo sanguíneo, síntese de substâncias essenciais e metabolismo de carboidrato, lipídeos e proteínas. Ao desenvolver um quadro de esteatose hepática, o fígado tem suas funcionalidades prejudicada diretamente, devido ao acúmulo de gordura. Nessa Linha, o Canabidiol surge como uma ferramenta terapêutica promissora no tratamento da esteatose, visto que, o CBD tem a capacidade de modular o metabolismo lipídico, desempenhar ação anti-inflamatória e antioxidante, efeito hepatoprotetor e possível potencial anticancerígeno. **Considerações finais:** Estudos experimentais sugerem que o CBD pode reduzir a deposição de gordura no fígado, característica marcante da esteatose hepática, atenuar o estresse oxidativo e modular vias inflamatórias associadas à progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica. Entretanto, ainda são necessárias mais pesquisas clínicas que correlacionem a dosagem e efeitos adversos do CBD no manejo da esteatose hepática.

Palavras-chave: Canabidiol, *Cannabis sativa*, Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), Fígado gorduroso, Esteatose hepática.

ABSTRACT

Objective: To analyze the role of cannabidiol (CBD) as a possible therapeutic tool for hepatic steatosis. **Literature review:** The liver is a multifunctional metabolic organ that performs a series of metabolic processes, such as: bile secretion, filtration of toxic substances from the body, storage of vitamins, regulation of blood flow, synthesis of essential substances and metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. When developing a picture of hepatic steatosis, the liver has its functions directly impaired, due to the accumulation of fat. In this line, Cannabidiol emerges as a promising therapeutic tool in the treatment of steatosis, since CBD has the ability to modulate lipid metabolism, perform anti-inflammatory and antioxidant action, hepatoprotective effect and possible anticancer potential. **Final considerations:** Experimental studies suggest that CBD can reduce fat deposition in the liver, a hallmark of hepatic steatosis, attenuate oxidative stress and modulate inflammatory pathways associated with the progression of non-alcoholic fatty liver

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE.

disease. However, more clinical research is still needed to correlate the dosage and adverse effects of CBD in the management of hepatic steatosis.

Keywords: Cannabidiol, *Cannabis sativa*, Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), Fatty liver, Hepatic steatosis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el papel del cannabidiol (CBD) como posible herramienta terapéutica para la esteatosis hepática. **Revisión bibliográfica:** El hígado es un órgano metabólico multifuncional que realiza una serie de procesos metabólicos, tales como: secreción de bilis, filtración de sustancias tóxicas del organismo, almacenamiento de vitaminas, regulación del flujo sanguíneo, síntesis de sustancias esenciales y metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Al desarrollarse la esteatosis hepática, la funcionalidad del hígado se ve afectada directamente debido a la acumulación de grasa. En esta línea, el Cannabidiol surge como una prometedora herramienta terapéutica en el tratamiento de la esteatosis, ya que el CBD tiene la capacidad de modular el metabolismo lipídico, realizar una acción antiinflamatoria y antioxidante, tener un efecto hepatoprotector y posible potencial anticancerígeno. **Consideraciones finales:** Los estudios experimentales sugieren que el CBD puede reducir la deposición de grasa en el hígado, un sello distintivo de la esteatosis hepática, atenuar el estrés oxidativo y modular las vías inflamatorias asociadas con la progresión de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Sin embargo, todavía se necesita más investigación clínica para correlacionar la dosis y los efectos adversos del CBD en el tratamiento de la esteatosis hepática.

Palabras clave: Cannabidiol, *Cannabis sativa*, Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), Hígado graso, Esteatosis hepática.

INTRODUÇÃO

A Esteatose hepática, também conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença específica caracterizada por acúmulo excessivo de gordura macrovesicular no fígado, atingindo mais que 5% dos hepatócitos (GINÈS P, et al., 2021). Dessa forma, a esteatose hepática emerge como um problema global no âmbito da saúde pública, sendo uma das principais causas de doença hepática grave (GINÈS P, et al., 2021). A DHGNA, caracteriza-se como uma infiltração de gordura no fígado associada a ausência de ingestão substancial de álcool ou outras causas evidentes. As alterações histológicas mais comuns incluem: infiltração de leucócitos, acúmulo de gordura intra hepatócito, que pode levar a quadros de cirrose e fibrose grave (XIE R e LIU M, 2022).

A DHGNA, representa um desafio crescente para a saúde pública, especialmente associada com o aumento da ingestão de alimentos ultraprocessados, estilo de vida sedentário, excesso de ingestão calórica e aumento de massa corporal adiposa (ESTES C, et al., 2018). Nesse contexto, o acúmulo de gordura nos hepatócitos, principalmente na forma de triglicerídeos, desencadeia uma inflamação e à medida em que a gravidade da doença avança pode evoluir para um quadro de fibrose hepática (ESTES C, et al., 2018).

A gravidade da DHGNA é marcada pela expansão do tecido adiposo, aumento da resistência à insulina, associada a deposição ectópica e lipotoxicidade (DIEHL AM e DAY C, 2017; BYRNE CD e TARGHER G, 2015). O diagnóstico desta patologia, baseia-se na exclusão de fatores como histórico alcoólico, exclusão de exposição a drogas e substâncias que induzem o acúmulo de gordura hepática e distúrbio genético (ESTES C, et al, 2018). Isto deve-se ao fato de que ainda não se tem um marcador biológico específico para esta patologia (CHALASANI N, et al., 2018).

O Canabidiol (CBD), um dos compostos não psicoativos encontrados na *Cannabis sativa L.*, possui potencial terapêutico comprovado por estudos pré-clínicos que confirmam suas diversas propriedades terapêuticas (SILVESTRI C, et al., 2015). Paralelo a isso, a *Cannabis sativa L.* surge como uma estratégia terapêutica para a DHGNA, por apresentar efeitos analgésicos, antiinflamatórios e antioxidantes, que atenuam a inflamação e estresse oxidativo causados pela deposição de gordura hepática (CASTILLO-ARELLANON J, et al., 2023).

Segundo Silvestri C, et al. (2015), o Canabidiol (CBD) melhora o desequilíbrio metabólico causado pela DHGNA, visto que, a alteração induzida pelo tratamento com CBD em proteínas relacionadas ao metabolismo lipídico hepático e atividade mitocondrial, reduz o acúmulo da gordura hepática em camundongos obesos, o que corrobora com a hipótese que o CBD apresenta papel ativo no tratamento da esteatose hepática. Além disso, outros estudos revelam que o CBD inibe o ganho de peso em ratos que foram submetidos a dietas hiperlipídicas e diminui o acúmulo de triglicerídeos no fígado de camundongos obesos (CASTILLO-ARELLANON J, et al., 2023).

Diante do exposto, o CBD demonstra ser um fitoterápico promissor para o tratamento de diversas patologias hepáticas, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica. Contudo, mais pesquisas ainda são necessárias para determinar se o CBD pode melhorar os distúrbios do metabolismo lipídico interagindo diretamente com os receptores endocanabinoides e determinar alterações morfológicas e histopatológicas associadas a esteatose hepática e as vias de atuação do canabidiol. Dessa forma, o estudo visa investigar o potencial terapêutico do canabidiol no tratamento de patologias hepáticas, com ênfase na doença hepática gordurosa não alcoólica, avaliando sua interação com receptores endocanabinoides, seus efeitos sobre o metabolismo lipídico e as alterações morfológicas e histopatológicas associadas à esteatose hepática.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Morfofisiologia hepática

O fígado, sendo o segundo maior órgão e a maior glândula do corpo humano, é de extrema complexidade e considerado vital. Ele desempenha funções multifuncionais essenciais para o organismo, incluindo o metabolismo de nutrientes, eliminação e desintoxicação de substâncias, síntese de proteínas, produção de bile e fornecimento de energia (SANTOS AA e LIMA JMC, 2016). Localizado no quadrante superior direito do abdômen, sua extensão se estende da região do hipocôndrio direito ao esquerdo (MARTINEZ R, et al., 2016).

Como órgão multifuncional do corpo humano, o órgão hepático desempenha várias funções essenciais para o corpo. Fazendo parte do sistema digestório, sua principal função digestiva é a secreção da bile, como também a regulação do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos, armazenando substâncias e excretando substâncias nocivas (MARTINEZ R, et al., 2016), compreendendo também, funções de homeostasia, auxílio a resposta imune, transformação e excreção de drogas, funções hormonais, etc (BARBOSA CA, et al., 2023).

Com uma posição anatômica estratégica na interseção dos sistemas digestivo e circulatório, o que o coloca como um regulador crucial da tolerância imunológica. Antígenos e produtos microbianos originados no intestino, transportados pela veia porta, encontram o ambiente imunológico do fígado. Esse encontro promove a tolerância imunológica a antígenos inofensivos enquanto garante respostas eficazes contra ameaças reais, assim, diante a antígenos bacterianos ameaçadores é iniciada uma resposta ofensiva do fígado, porém, se o antígeno não apresentar ameaça, as células imunológicas do fígado iniciam um processo de tolerância imunológica (PACÍFICO FA, et al., 2022).

Logo, também atuará como uma sentinela vigilante protegendo contra a infiltração de endotoxinas que poderiam perturbar o delicado equilíbrio do revestimento intestinal, de modo que o papel de desintoxicação do fígado serve como uma salvaguarda contra a ativação imunológica desencadeada pela intrusão de endotoxinas originadas das bactérias intestinais, evitando uma inflamação sistêmica e promovendo o equilíbrio do sistema imunológico (SANTOS AA e LIMA JMC, 2016).

Ainda é notável a atuação deste órgão como usina metabólica, com papéis multifacetadas, realizando desde a síntese de enzimas digestivas como também agindo para realizar a regulação do metabolismo de carboidratos, assim, ele organiza e comanda o armazenamento de glicose na forma de glicogênio durante períodos de abundância e sua liberação de acordo com a demanda de energia necessária, orquestrando os níveis de glicose de forma estável no sangue (BARBOSA CA, et al., 2023).

Além disso, possui um papel essencial no que diz respeito da quebra de ácidos graxos por meio da beta-oxidação, isso porque, a desregulação pode levar a condições como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e dislipidemia, ressaltando a profunda influência do fígado no metabolismo dos lipídios (PACÍFICO FA, et al., 2022; MARTINEZ R, et al., 2016). Ainda atuando como centro metabólico, participa do armazenamento e regulação de nutrientes e minerais, armazenando vitaminas lipossolúveis como A, D, E e K e minerais como o Ferro e Cobre, auxiliando no processo de homeostase mineral e dando suporte a outros vários processos fisiológicos (BARBOSA CA, et al., 2023).

Introdução à esteatose hepática

A esteatose hepática, popularmente conhecida como "fígado gorduroso", é uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios nos hepatócitos. Essa condição pode ser resultado de diversos fatores, como alterações metabólicas, consumo excessivo de álcool, resistência à insulina e desequilíbrios nutricionais. O fígado desempenha um papel essencial no metabolismo de gorduras, carboidratos e proteínas, e qualquer desequilíbrio nessas vias metabólicas pode levar à deposição de gordura hepática (GIESTAS S, et al., 2018).

A etiologia da esteatose hepática pode ser dividida em duas principais categorias: alcoólica e não alcoólica. A forma alcoólica é induzida pelo consumo excessivo de álcool, que compromete a oxidação dos ácidos graxos no fígado e aumenta a síntese de triglicerídeos. Já a esteatose hepática não alcoólica (EHNA) está amplamente associada à síndrome metabólica, incluindo obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemias. Além disso, fatores genéticos, sedentarismo e dietas ricas em carboidratos refinados também contribuem para o desenvolvimento dessa doença (MANTOVANI A, 2017).

Do ponto de vista fisiológico, o fígado é responsável por metabolizar e armazenar lipídios, além de regular sua distribuição pelo organismo. Em condições normais, os hepatócitos captam ácidos graxos da corrente sanguínea e os utilizam para produção de energia via β -oxidação mitocondrial. Contudo, em situações de sobrecarga metabólica, ocorre um desequilíbrio entre a captação, a síntese e a degradação de lipídeos, resultando no acúmulo de triglicerídeos no interior dos hepatócitos (WEBER L e BLAUS TCC, 2018).

A resistência à insulina desempenha um papel fundamental na progressão da esteatose hepática. Quando as células hepáticas se tornam resistentes à ação da insulina, ocorre uma estimulação excessiva da lipogênese, levando ao aumento da síntese de ácidos graxos. Além disso, a captação hepática de lipídios provenientes da lipólise do tecido adiposo periférico também se intensifica, contribuindo ainda mais para o acúmulo de gordura no fígado (GIESTAS S, et al., 2018).

A bioquímica da esteatose hepática envolve alterações em diversas vias metabólicas. A via da lipogênese é exacerbada devido ao aumento da expressão do fator de transcrição SREBP-1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c), que regula a expressão de enzimas como a acetil-CoA carboxilase (ACC) e a ácido graxo sintase (FAS), ambas envolvidas na síntese de ácidos graxos. Com isso, a conversão de acetil-CoA em lipídios torna-se mais intensa, favorecendo o acúmulo de triglicerídeos hepáticos (SILVA RAMOS N, et al., 2023).

Mecanismos fisiopatológicos da esteatose hepática

Papel da inflamação e do estresse oxidativo

O desenvolvimento da esteatose hepática inclui fatores metabólicos de risco, como alterações e doenças de base, sendo a obesidade, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2 e resistência à insulina os principais (CZECH MP, 2017). No desenvolvimento da esteatose hepática, a deposição de gordura nos hepatócitos é causada pela baixa oxidação das gorduras no fígado, ou diminuição no transporte dos triacilgliceróis pela VLDL (CZECH MP, 2017). O estudo feito com pacientes com diabetes mellitus tipo 2 por Alexandraki intitulado "O processo inflamatório no diabetes tipo 2" revelou a relação entre alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios, e marcadores inflamatórios. Os macrófagos encontrados no tecido adiposo, contém fatores pró-inflamatórios, que demonstraram ter associação a

proteínas inflamatórias circulantes advindas de células mononucleares, que são derivadas deles. O tecido adiposo, como órgão endócrino, secreta adipocinas, como o fator de necrose tumoral- α , IL-6, IL-8, MCP-1 e o PAI-1, que estão conectados a tecidos periféricos, regulando a homeostase energética e metabólica. As adipocinas são citocinas que estimulam o fígado a produzir proteínas de fase aguda (CZECH MP, 2017).

A presença de EROs em excesso causa o estresse oxidativo, que é associado a progressão da esteatose hepática para formas mais graves, à exemplo da fibrose e cirrose, onde a presença de radicais livres decorrentes da inflamação e distúrbios metabólicos estarão presentes durante a progressão (VESKOVIĆ M, et al., 2023). Mesmo sendo produto do metabolismo energético, situações fisiológicas que causam desequilíbrio na capacidade do corpo de defesa antioxidante faz com que a homeostase redox seja prejudicada, o que leva a altas concentrações de EROS que podem causar a degradação de componentes bioquímicos fisiologicamente essenciais, ou modificações nas vias, à exemplo da peroxidação lipídica e mudanças que levam a oxidação do DNA. O estresse oxidativo, em decorrência dessas alterações, é considerado gatilho de lesões hepáticas e morte celular (ARRUDA M, et al, 2023).

Relação com a resistência à insulina e à síndrome metabólica

O fígado é responsável por diversas funções no corpo, entre elas, a de regular o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios. O órgão, assim como o músculo esquelético, é um dos locais de armazenamento do glicogênio, responsável por produzi-lo quando a glicose está elevada, ou sintetizar glicose em quadros de hipoglicemia, além de produzir glicose através da conversão de aminoácidos e lipídios. Além disso, os hepatócitos são responsáveis por produzir lipoproteínas, de diferentes densidades, que são a principal fonte de colesterol (SANTOS AA e LIMA JMC, 2016). A regulação dos níveis de glicose é feita pela insulina, importante para homeostase metabólica e secretada pelas células β -pancreáticas, sendo estimuladas a aumentar a secreção de insulina nos casos de elevação dos níveis de glicose, para captar mais glicose, e reduzir a sua produção no fígado (VESKOVIĆ M, et al., 2023).

O diabetes tipo II é caracterizado pela resistência à ação da insulina, sendo uma disfunção metabólica que prejudica a captação de glicose pelo músculo esquelético e demais tecidos (FREITAS MC, et al., 2014), além de ser associada ao desenvolvimento de depósito de gordura no fígado (VESKOVIĆ M, et al., 2023). Os problemas decorrentes da resistência à insulina são o aumento da lipogênese e da síntese de triglicérides no fígado, por conta do depósito de ácidos graxos, uma das principais causas de fígado gorduroso, que gera depósito de triglicérides nos hepatócitos, além de diminuir a exportação de VLDL, contribuindo para progressão do quadro (CZECH MP, 2017). O depósito de ácidos graxos causa estresse oxidativo, através da produção de espécies reativas de oxigênio, e da peroxidação lipídica que ocorre no fígado, os quais estimulam a inflamação, dependente de NF-KB, e a ativação das células de Kupffer, potencializando a progressão para esteatose hepática (VESKOVIĆ M, et al., 2023).

A síndrome metabólica por sua vez, tem como base a resistência à insulina, e é considerada fator de risco para desenvolvimento de quadros como obesidade, diabetes tipo 2, e dislipidemia, que são quadros associados depósito de gordura no fígado (VASCONCELOS DCAD, et al., 2025).

Canabidiol (cbd): propriedades farmacológicas

O sistema endocanabinoide (SEC) desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase humana e tem sido amplamente utilizado no tratamento de diversas doenças, agindo no sistema nervoso central (SNC) e também no sistema nervoso periférico. O SNC coordena a distribuição dos elementos endocanabinoides com a finalidade de diminuir a sensibilidade do indivíduo à dor (LESSA MA, et al., 2022). Os canabinoides são classificados em três categorias: endocanabinoides, fitocanabinoides e canabinoides sintéticos (PALLADINI MC, 2023).

Dentre as moléculas endocanabinoides que mais reagem com os receptores canabinoides, destacam-se a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). A disponibilidade destas substâncias endógenas, dependente da proporção entre sua formação e decomposição, influencia os resultados de tal interação (ARAÚJO M, et al., 2023). Ambos os compostos são gerados através de vias dependentes de fosfolipídios, sendo a N-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D a enzima de síntese da AEA e a sn-1-diacylglicerol lipase

seletiva a do 2-AG (ARAÚJO M, et al., 2023). O fato de ambos os endocanabinoides serem degradados em diferentes locais, com o 2-araquidonoil glicerol sendo processado na pré-sinapse e a anandamida na pós-sinapse, destaca a importância da regulação das atividades dessas enzimas, que representam alvos promissores para terapias farmacológicas (LESSA MA, et al., 2022). Os canabinoides sintéticos, ou "agonistas do receptor canabinoide sintético" (SCRA), possuem alta afinidade pelos receptores canabinoides, resultando em uma ligação forte e efeitos mais potentes e psicoestimulantes (PALLADINI MC, 2023). O primeiro canabinoide sintético, o JWH-018, foi identificado na Europa em 2004 e se liga aos receptores CB1 e CB2 (PALLADINI MC, 2023).

O canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo, interage com os receptores CB1 de forma neutra, bloqueando a ação de agonistas e impedindo a ligação ao receptor. Além disso, o CBD tem efeitos anti-inflamatórios devido à sua atividade de agonista inverso no receptor CB2, e atua como agonista parcial no receptor de serotonina 5-HT_{1A} e modulador alostérico dos receptores opioides (PALLADINI MC, 2023). O canabidiol também age na inibição das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase, o que resulta em efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Tendo uma ação anti-inflamatória significativamente mais potente do que a do ácido acetilsalicílico (LESSA MA, et al., 2022). A ação do CBD pode incluir a ativação do PPAR- γ e modulação da liberação intracelular de cálcio. A ampla distribuição dos receptores CB1 no sistema nervoso central, incluindo áreas como o córtex, cerebelo e hipocampo, explica os diversos efeitos dos canabinoides nos processos cognitivos, no desempenho motor, na regulação emocional e no controle da dor (LESSA MA, et al., 2022). Além disso, o CBD tem ações inibitórias sobre a FAAH e a recaptação de anandamida. Outro ponto importante é que o canabidiol diminui o metabolismo do THC no fígado, o que provoca uma redução de alterações psicóticas e sintomas de ansiedade (LESSA MA, et al., 2022).

O receptor CB1 é amplamente encontrado no cérebro, sendo especialmente expresso nos núcleos dos gânglios da base, hipocampo, córtex e cerebelo. Ele é mais abundante em neurônios GABAérgicos do que em neurônios glutamatérgicos em diversas regiões cerebrais (LESSA MA, et al., 2022). Em contraste, o CB2 é predominantemente expresso em órgãos periféricos envolvidos com a função imunológica, como macrófagos, baço, amígdalas, timo, leucócitos, pulmões e testículos. Sua expressão é regulada positivamente em resposta à ativação e inflamação das células imunes. A localização dos receptores CB1 é responsável pela maior parte dos efeitos psicotrópicos dos endocanabinoides, enquanto a associação dos receptores CB2 com o sistema imunológico elucidada, parcialmente, sua capacidade de modulação da dor e da resposta inflamatória (LESSA MA, et al., 2022).

Estudos sobre o desenvolvimento embrionário do peixe-zebra mostraram que a diferenciação do fígado depende da sinalização funcional dos receptores CB1 e CB2. O sistema endocanabinoide desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase, particularmente na regulação metabólica, como evidenciado em condições patológicas que exigem adaptações, como dietas ricas em gordura ou consumo crônico de álcool. Nessas situações, os receptores CB1 são aumentados nos hepatócitos, contribuindo para resistência à insulina e dislipidemia. Além disso, os receptores CB1 nas células estreladas estão envolvidos na atividade fibrogênica em doenças hepáticas, enquanto os receptores CB2 são induzidos em resposta a condições patológicas, como a doença hepática gordurosa e fibrose hepática (MARINHO AMN e SILVA-NETO RWG, 2023).

Além disso, o CBD atua como antioxidante, capturando radicais livres e prevenindo a formação de radicais superóxido, gerados pela xantina oxidase e NADPH oxidase. O CBD também aumenta a atividade de enzimas antioxidantes, como peroxidase e glutathione redutase, e ajuda a prevenir a redução de microelementos essenciais, como zinco e selênio, em condições patológicas. O CBD também é um agonista dos receptores de adenosina A_{2A}, que possuem atividade anti-inflamatória, e sua ação está relacionada à redução de TNF- α durante a inflamação (MARINHO AMN e SILVA-NETO RWG, 2023).

Evidências Científicas sobre o Uso do CBD na Esteatose Hepática

Nos últimos anos, diversos estudos sugeriram que os principais componentes bioativos da *Cannabis sativa* L., em proporções específicas, podem ser utilizados como tratamentos potenciais para diminuir o

acúmulo de gordura no fígado e outras doenças metabólicas (MONTERO-OLEAS N, et al., 2020). Dois dos principais fitocanabinoides que recebem mais atenção são o THC (tetraidrocanabinol) e o CBD (canabidiol), ambos são de uso médico e diferem nos efeitos que exercem, apesar de sua estrutura química semelhante. O CBD mostra alguns resultados promissores no tratamento de diversos distúrbios lipídicos. Alguns estudos demonstraram seu efeito positivo ao diminuir o LDL e aumentar o HDL também (HUANG Y, et al., 2019).

Diversos estudos mostram que a via NF-KB e o inflamossomo NLRP3 são mediadores de inflamação hepática (HUANG Y, et al., 2019). Segundo Degraive V, et al (2023), foi realizado um estudo a fim de analisar os efeitos do óleo de cannabis com uma proporção de CBD:THC de 2:1 sobre a esteatose hepática em ratos Wistar alimentados com uma dieta rica em sacarose. Foram avaliados parâmetros bioquímicos no sangue e no fígado, biomarcadores de peroxidação lipídica e expressão dos fatores de transcrição NrF2 e NF-κB p65. A dieta rica em sacarose causou dislipidemia, dano hepático, esteatose, aumento da peroxidação lipídica e estresse oxidativo, reduzindo a expressão de NrF2 e aumentando a de NF-κB p65. A administração do óleo de cannabis melhorou a dislipidemia, reduziu a esteatose hepática, a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo, além de aumentar a expressão de NrF2 e diminuir a de NF-κB p65. Com isso, o óleo de cannabis com proporção de CBD:THC de 2:1 demonstrou potencial hepatoprotetor e esses efeitos benéficos parecem estar relacionados à regulação do metabolismo lipídico e à modulação dos fatores de transcrição envolvidos no estresse oxidativo hepático.

HUANG Y, et al (2019), demonstraram a ação inibitória do CBD na ativação dessas vias. Nessa pesquisa, observou-se, em ratos com dieta rica em gordura e colesterol, o aumento da translocação do NF-KB no fígado e a maior expressão da caspase-1p20, a qual leva o feedback positivo da ativação do inflamossomo NLRP3, ambos os cenários foram minimizados com o uso da CBD, tornando evidente o seu caráter antiinflamatório.

A doença hepática relacionada ao álcool (ARLD) é uma lesão hepática progressiva induzida pelo álcool, que começa com um aumento na quantidade de gordura no fígado (Esteatose hepática) e continua em uma perda progressiva de células, fibrose e insuficiência hepática (Cirrose hepática) (DE TERNAY J, et al., 2019).

Um estudo de Yang L, et al (2014), avaliou o efeito do CBD na proteção contra a esteatose hepática induzida pelo consumo agudo de álcool em camundongos. Os animais receberam etanol por cinco dias e foram tratados com CBD. Foram analisados parâmetros bioquímicos, níveis de estresse oxidativo, ativação da via JNK MAPK e atividade de autofagia no fígado. O CBD reduziu a esteatose hepática induzida pelo álcool, prevenindo o acúmulo de triglicerídeos e restaurando os níveis de ATP no fígado. Também atenuou o estresse oxidativo, reduziu a ativação da via JNK MAPK e aumentou a autofagia, um mecanismo celular essencial para a degradação de lipídios e proteção hepática. Esses achados também sugerem um potencial terapêutico do CBD para prevenir danos hepáticos causados pelo consumo excessivo de álcool.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O canabidiol (*Cannabis sativa* L.) tem emergido como um potencial agente terapêutico na modulação dos mecanismos envolvidos na esteatose hepática, principalmente por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e reguladoras do metabolismo lipídico. Estudos experimentais sugerem que o CBD pode reduzir a deposição de gordura no fígado, atenuar o estresse oxidativo e modular vias inflamatórias associadas à progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). No entanto, apesar dos achados promissores, os ensaios clínicos em humanos ainda são limitados, e a heterogeneidade metodológica dos estudos dificulta uma conclusão definitiva sobre sua eficácia e segurança. Assim, são necessárias mais pesquisas clínicas controladas para estabelecer a real aplicabilidade do CBD no manejo da esteatose hepática, determinando doses, efeitos adversos e mecanismos de ação específicos.

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO M, et al. Mecanismo de ação dos canabinoides: visão geral. *Revista Brasileira de Terapias Paliativas*, 2023; Supl. 2, p. S109-S113.
2. ARRUDA VM. Estresse oxidativo, inflamação e apoptose em modelo in vitro da doença hepática gordurosa associada ao metabolismo. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas, 2023; p79.
3. BARBOSA CA, et al. Revisão da anatomia fígado, vesícula e vias biliares. ONLINE: Editora Científica Digital, 2023; p. 309-321.
4. BYRNE CD, TARGHER G. NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology*, 2015; p. S47-S64.
5. CASTILLO-ARELLANO J, et al. The polypharmacological effects of cannabidiol. *Molecules*, 2023; p. 3271.
6. CHALASANI N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018; p. 328-357.
7. CINTRA DE. Integração entre vias metabólicas e inflamatórias durante a esteatose hepática induzida por dieta hiperlipídica. Tese de Doutorado (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2008; 100p.
8. CZECH MP. Ação e resistência à insulina na obesidade e diabetes tipo 2. *Nature medicine*, 2017; p. 804-814.
9. DE TERNAY J, et al. Therapeutic prospects of cannabidiol for alcohol use disorder and ~9 alcohol-related damages on the liver and the brain. *Frontiers in pharmacology*, 2019; p. 627.
10. DEGRAVE V, et al. Effects of full-spectrum cannabis oil with a cannabidiol: tetrahydrocannabinol 2: 1 ratio on the mechanisms involved in hepatic steatosis and oxidative stress in rats fed a sucrose-rich diet. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 2023; p. 170-183.
11. DIEHL AM, DAY C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 2017; p. 2063-2072.
12. ESTES C, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 2018; p. 123-133.
13. FREITAS MC, et al. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, 2014; p. 139-147.
14. GIESTAS S, et al. Doença hepática e diabetes mellitus—uma relação bi-direcional. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2015; p. 158-166.
15. GINÈS P, et al. Liver cirrhosis. *The Lancet*, 2021; p.1359-1376.
16. HUANG Y, et al. Cannabidiol protects livers against nonalcoholic steatohepatitis induced by high-fat high cholesterol diet via regulating NF-κB and NLRP3 inflammasome pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 2019; p. 21224–21234.
17. LESSA MA, et al. Derivados canabinoides e o tratamento farmacológico da dor. *Rev Dor*, 2022; p. 9-15.
18. MARINHO AMN, SILVA-NETO RWG. Anti-inflammatory effects of cannabinoids. *Brazilian Journal of Pain*, 2023; p. 31–37.
19. MANTOVANI A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. *J Clin Transl Hepatology*, 2017; 134-141.
20. MARTINEZ R, et al. Anatomia das Glândulas Anexas. Sistema digestório: integração básico-clínica. São Paulo: Blucher, 2016; p. 89-106.
21. MONTERO-OLEAS N, et al. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC complementary medicine and therapies*, 2020; p. 1-15.
22. PACÍFICO FA, et al. Vias biliares extra-hepáticas e trígono cistohepático: estudo anatomotopográfico. *Anais da Faculdade de Medicina de Olinda*, 2022; p. 21–24.
23. PALLADINI MC. Indicações para o uso de canabinoides. *Brazilian Journal of Pain*, 2023; supl. 2.
24. SANTOS AA, LIMA JMC. Fisiologia Hepática. Sistema digestório: integração básico-clínica, 2016; p. 575-602.
25. SILVA RAMOS N, et al. PERFIL DE BIOMARCADORES HEPÁTICOS E SUA RELAÇÃO COM A ESTEATOSE HEPÁTICA. *Revista Foco (Interdisciplinary Studies Journal)*, 2023; n. 11.
26. SILVESTRI C, et al. Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *Journal of hepatology*, 2015; p. 1382-1390.
27. VASCONCELOS DCAD, et al. SÍNDROME METABÓLICA E SEUS CUIDADOS DENTRO DA ENDOCRINOLOGIA. *Periódicos Brasil. Pesquisa Científica*, 2025; p. 2484-2495.
28. VESKOVIĆ M, et al. A interconexão entre a resistência à insulina hepática e a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica — a transição de uma abordagem adipocêntrica para uma abordagem centrada no fígado. *Edições atuais Mol. Biol.*, 2023; 9084-9102.

29. WEBER LD, BLAU TCC. PRINCIPAIS LESÕES ENCONTRADAS EM FÍGADO DE BOVINOS EM UM ABATEDOURO FRIGORÍFICO DA REGIÃO OESTE DO PARANÁ. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG, 2018; n. 2.
30. XIE R, LIU M. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and degree of hepatic steatosis and bone mineral density. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; p. 857110.
31. YANG L, et al. Cannabidiol protects liver from binge alcohol-induced steatosis by mechanisms including inhibition of oxidative stress and increase in autophagy. *Free Radical Biology and Medicine*, 2014; p. 260-267.