

# COERÊNCIA LIPÍDICA E MODULAÇÃO CANABINOIDE: UMA ARQUITETURA INTEGRADA PARA A RESOLUÇÃO DA INFLAMAÇÃO

## LIPID COHERENCE AND CANNABINOID MODULATION: AN INTEGRATED ARCHITECTURE FOR INFLAMMATION RESOLUTION

PAULO JORDÃO DE OLIVEIRA CERQUEIRA FORTES<sup>1\*</sup>, LAIR GERALDO THEODORO RIBEIRO<sup>2</sup>

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

\* R. José Maria Lisboa, 445, Jardins, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01423-000. [paulojordao@ufpi.edu.br](mailto:paulojordao@ufpi.edu.br)

Recebido em 09/11/2025. Aceito para publicação em 20/12/2025

### RESUMO

A organização lipídica da membrana celular define o regime funcional em que a célula opera, modulando a distribuição de energia, a acessibilidade de receptores e a intensidade do eixo inflamatório. Embora diretrizes internacionais recomendem a redução global de gorduras saturadas, os resultados deste estudo indicam que o fator determinante não é a presença isolada desses lipídios, mas o desequilíbrio entre saturados pares (C16:0, C18:0), saturados ímpares (C15:0, C17:0) e monoinsaturados, como C18:1. Utilizando modelagem de redes biológicas ponderadas, foram simulados cinco estados celulares: rede inflamada, rede teórica, rede corrigida por lipídios (dietética), rede corrigida por fitocanabinoides e rede corrigida combinada. A rede inflamada apresentou alta intensidade e baixa coerência, com dominância do eixo TLR4–NF-κB–CB1. A intervenção lipídica reorganizou a topologia, reduzindo a centralidade inflamatória e deslocando o controle para CB2–PPAR-α–SIRT1, conjunto associado à resolução e homeostase bioenergética. Fitocanabinoides como CBD, CBG, CBN e os ácidos THCA e CBDA atuaram como miméticos lipídicos, modulando vias resolutivas, porém sem alcançar a integridade estrutural obtida pela correção lipídica. A combinação de lipídios e fitocanabinoides produziu a rede mais estável e adaptativa, integrando coerência estrutural e modulação funcional. Os resultados indicam que a coerência lipídica é o fundamento primário da homeostase celular, enquanto fitocanabinoides funcionam como moduladores complementares, capazes de ampliar e acelerar processos de resolução quando o perfil lipídico já se encontra organizado. O modelo demonstra que intervenções estruturais (lipídios) e funcionais (fitocanabinoides) convergem para restaurar o eixo CB2–PPAR e reduzir a influência de vias pró-inflamatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Coerência lipídica; Sistema endocanabinoide; Fitocanabinoides; Topologia de redes biológicas; Inflamação celular.

### ABSTRACT

Cellular function is critically shaped by the lipid organization of the plasma membrane, which determines energy distribution, receptor accessibility, and the intensity of

inflammatory signaling. While international guidelines often recommend global reductions of saturated fats, our results show that inflammation arises not from the presence of saturated lipids per se, but from the imbalance among even-chain saturated fatty acids (C16:0, C18:0), odd-chain saturated lipids (C15:0, C17:0), and monounsaturated lipids such as C18:1. Using weighted biological network modeling, we evaluated five cellular scenarios: inflamed, theoretical, lipid-corrected, phytocannabinoid-corrected, and combined correction. The inflamed network displayed high intensity and low coherence, dominated by the TLR4–NF-κB–CB1 axis. Lipid correction reorganized the network architecture, reducing inflammatory centrality and shifting control toward CB2–PPAR-α–SIRT1, which is associated with resolution and metabolic homeostasis. Phytocannabinoids (CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA) acted as lipid mimetics, partially restoring resolution pathways, though without achieving the structural integrity provided by lipid correction. The combined network showed the most robust and synergistic profile, integrating structural coherence with functional modulation. These results indicate that lipid coherence constitutes the primary determinant of cellular homeostasis, while phytocannabinoids serve as complementary modulators that enhance resolution when the lipid framework is properly organized. Together, structural (lipid) and functional (phytocannabinoid) interventions converge to restore the CB2–PPAR axis and attenuate pro-inflammatory signaling.

**KEYWORDS:** Lipid coherence; endocannabinoid system; phytocannabinoids; biological network topology; cellular inflammation.

### 1. INTRODUÇÃO

A literatura apresenta duas linhas de orientação que, embora sólidas, permanecem parcialmente desconectadas entre si em relação ao papel dos lipídios bioativos nas membranas celulares. Sob uma perspectiva, as diretrizes nutricionais internacionais — como FAO/WHO (2010)<sup>1</sup>, EFSA (2019)<sup>2</sup>, FDA (2020)<sup>3</sup> — e as nacionais, como a orientação do CFM no Brasil (CFM, 2016)<sup>4</sup>, tratam “gorduras saturadas” como uma classe homogênea, recomendando sua redução global, sem distinguir entre lipídios pares (C16:0, C18:0),

associados à maior rigidez de membrana e ativação inflamatória, e lipídios ímpares (C15:0, C17:0), vinculados à fluidez, coerência estrutural e menor mortalidade celular<sup>5,6</sup>.

Sob enfoque distinto, a literatura do sistema endocanabinoide enfatiza a modulação farmacodinâmica de receptores, canais e enzimas por fitocanabinoides — como CBD, CBG, CBDA, THCA e CBN —, destacando seus efeitos anti-inflamatórios, pró-resolução e neuromodulatórios<sup>7,8,9,13</sup>. Apontamos que ambas as vertentes compartilham uma premissa raramente questionada: assumem que a membrana celular é funcionalmente estável, seja para responder à dieta, seja para responder aos fitocanabinoides.

A presente proposta surge exatamente nesse ponto de tensão. Apontamos, a partir de análises de redes, que a inflamação crônica é, antes de tudo, uma perda de coerência da rede lipídico–receptor–enzima, causada pelo desequilíbrio entre lipídios pares e ímpares, o que altera microdomínios, rigidez e acesso dos receptores (CB2, PPAR- $\alpha/\gamma$ , TRPV1) aos seus ligantes. Assim, os fitocanabinoides não atuam sobre um sistema intacto, mas sobre uma membrana cuja estrutura define sua eficácia.

Isoladamente, a correção lipídica produz a reorganização estrutural mais íntegra da rede, enquanto, isoladamente, os fitocanabinoides oferecem a modulação mais rápida dos efeitos inflamatórios. A integração de ambos — arquitetura lipídica + modulação canabinoide — gera a coerência topológica, reduzindo o caminho médio, elevando o *clustering* e restaurando o eixo CB2–PPAR–SIRT1. Dessa forma, não se refutam as contribuições das diretrizes nutricionais ou da farmacologia canabinoide; ao contrário, ampliamos ambas ao demonstrar que a homeostase depende da sinergia entre estrutura lipídica e sinalização endocanabinoide, o que expande a fronteira conceitual entre nutrição, inflamação e farmacologia.

Essa discussão revela uma dimensão ainda pouco esclarecida da teoria: o tempo de permanência dos lipídios estruturais na célula. Enquanto a cinética dos fitocanabinoides é relativamente bem estabelecida — com ação rápida, meia-vida curta e eliminação em poucas horas, conforme descrito em Fortes e Ribeiro (2025)<sup>12</sup>, que detalham a duração dos canabinoides e de seus principais metabólitos, incluindo a velocidade com que são metabolizados, redistribuídos e eliminados — a permanência real dos lipídios ímpares e monoinsaturados na membrana permanece pouco quantificada.

Sabe-se que C15:0 e C17:0 apresentam maior resistência oxidativa e menor taxa de degradação do que os lipídios saturados pares, sugerindo integração mais duradoura aos microdomínios da membrana; contudo, não há dados precisos sobre quantas horas ou dias esses lipídios permanecem incorporados às bicamadas fosfolipídicas antes de serem substituídos ou remodelados. Dessa forma, embora compreendamos com precisão a temporalidade da modulação canabinoide — rápida, transitória e funcionalmente

intensa — não sabemos qual é a escala temporal da coerência lipídica, criando uma lacuna essencial para explicar a estabilidade de longo prazo da rede lipídio–receptor–enzima.

Partindo da controvérsia entre diretrizes lipídicas globais e intervenções fitocanabinoides, construímos um modelo de rede para simular a estrutura de membrana, receptores, enzimas e mediadores lipídicos em uma única arquitetura funcional. A modelagem de redes é utilizada para descrever sistemas biológicos complexos, especialmente aqueles que envolvem múltiplos níveis de interação e retroalimentações<sup>14,15</sup>. A partir dessa abordagem, estruturamos matrizes contendo lipídios estruturais (pares e ímpares), receptores (CB1, CB2, TRPV1/2, PPAR- $\alpha/\gamma$ ), enzimas (FAAH, MAGL, NAPE-PLD, COX-2) e mediadores endógenos (AEA, 2-AG). Para cada relação, foram definidos o tipo de interação (ativação, inibição, modulação) e os pesos relativos obtidos da literatura.

O primeiro passo consistiu em modelar a rede inflamada, caracterizada por excesso de lipídios saturados pares (C16:0, C18:0), redução de lipídios ímpares (C15:0, C17:0) e diminuição relativa de C18:1, além de desequilíbrio entre C18:2 e C18:3. Esse arranjo, amplamente associado à rigidez de membrana e à ativação do eixo TLR4–NF- $\kappa$ B<sup>16,17</sup>, gerou uma topologia dominada por NF- $\kappa$ B, que emergiu como o nó de maior *betweenness*. CB2, PPAR- $\alpha$ , AMPK e SIRT1 apresentaram baixa acessibilidade, reproduzindo o estado inflamatório descrito experimentalmente (Figura 1).

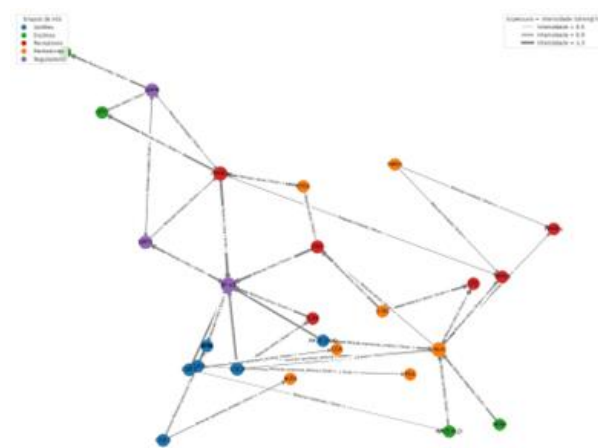
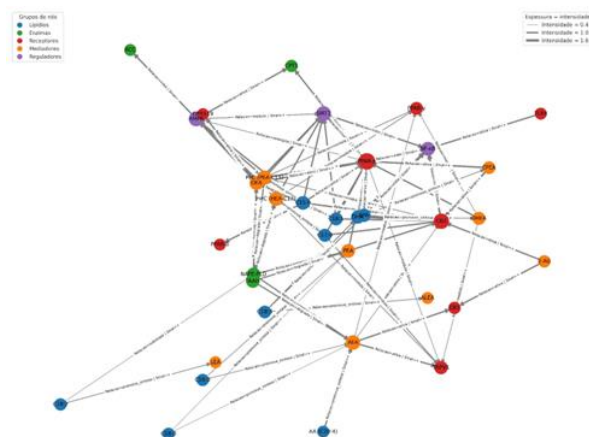


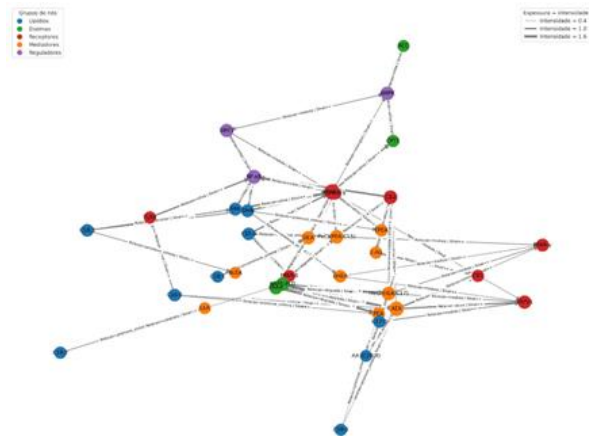
Figura 1. Rede Inflamada. Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

Em seguida, construímos a rede corrigida, na qual a matriz inflamada foi ajustada pela reintrodução de C15:0 e C17:0 e pelo reequilíbrio parcial dos microdomínios lipídicos. Essa correção mínima não representa um cenário dietético real, mas uma recomposição estrutural suficiente (teórica) para reduzir a rigidez e restabelecer parte da coerência biofísica. Com essa intervenção, NF- $\kappa$ B perdeu centralidade relativa, e CB2, PPAR- $\alpha$  e AMPK tornaram-se mais acessíveis, indicando que a restauração parcial da fluidez lipídica é suficiente para reorganizar a rede de forma inicial (Figura 2).



**Figura 2.** Rede Corrigida. Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

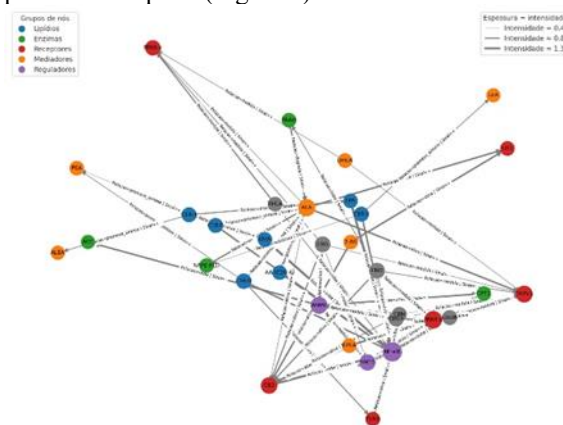
O terceiro passo consistiu em modelar a rede corrigida por lipídios — dietética, que representa a versão mais realista e funcional da correção lipídica. Aqui, foram aplicadas proporções nutricionalmente plausíveis: aumento de C18:1, redução consistente de C16:0, presença moderada de C15:0 e C17:0 e equilíbrio entre (PUFAs) C18:2/C18:3. A literatura demonstra que lipídios ímpares recuperam coerência e estabilidade de domínios, enquanto C18:1 restaura fluidez e reduz a dominância de NF- $\kappa$ B<sup>10,11</sup>. O grafo gerado apresentou queda adicional da centralidade inflamatória e reorganização da arquitetura em torno de CB2, PPAR- $\alpha$  e SIRT1, refletindo um estado biofísico altamente funcional (Figura 3).



**Figura 3.** Rede Dietética. Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

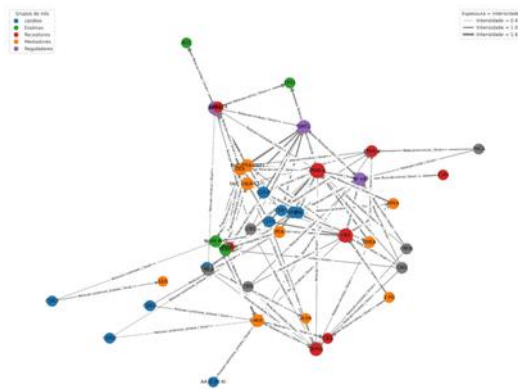
O quarto passo consistiu em adicionar fitocanabinoides sobre a matriz inflamada, produzindo a rede inflamada com fitocanabinoides. Aqui, incluem-se tanto canabinoides neutros, como CBD, CBG, CBN, quanto canabinoides ácidos, como THCA, CBDA e CBGA, ligados a uma estrutura lipídica ainda rígida. Essa decisão metodológica permite isolar teoricamente a ação farmacológica direta em ambiente pró-inflamatório, revelando que fitocanabinoides reduzem rapidamente a função de NF- $\kappa$ B, aumentam a acessibilidade de CB2 e modulam PPAR- $\alpha/\gamma$ , mas não conseguem reestruturar a matriz lipídica subjacente. Assim, observa-se uma correção funcional, sem

correção estrutural, caracterizando intervenção rápida, porém incompleta (Figura 4).



**Figura 4.** Rede Inflamada com Canabinoides. Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

Por fim, unificamos as duas camadas — estrutura lipídica reorganizada + modulação fitocanabinoide —, construindo a rede combinada, que apresentou o arranjo topológico mais coerente de todos. Aqui, lipídios corrigem a arquitetura da membrana, enquanto fitocanabinoides ampliam a responsividade dos receptores, reduzem o ruído dielétrico e estabilizam vias anti-inflamatórias. O resultado é o menor caminho médio, o maior *clustering* e o coeficiente Cw mais elevado, indicando que a coerência celular é emergente da convergência entre biofísica lipídica e farmacodinâmica canabinoide (Figura 5).



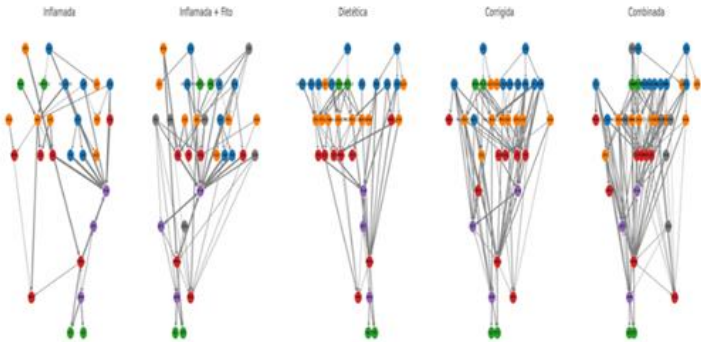
**Figura**

**5.** Rede Combinada (Dietética + Fitocanabinoides). Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

Os resultados comparativos dos cenários (Figura 6) permitem visualizar que cada intervenção produz ganhos topológicos distintos e complementares. A rede inflamada apresentou o maior caminho médio e a menor coerência estrutural, indicando rigidez de membrana, ruído informacional e dominância absoluta de NF- $\kappa$ B. A aplicação isolada de fitocanabinoides reduziu rapidamente a intermediação inflamatória e aumentou a acessibilidade de CB2 e PPAR- $\alpha/\gamma$ , configurando uma correção funcional acelerada, porém dependente de vias receptoras e sem modificar a matriz lipídica subjacente. Em contraste, a reestruturação lipídica isolada — com aumento de C15:0 e C17:0, redistribuição de C18:1 e



redução de saturados pares — promoveu a melhor correção estrutural, reduzindo a centralidade de NF-κB e reorganizando a rede em torno de PPAR-α, AMPK e SIRT1, restaurando a coerência topológica da membrana.



**Figura 6.** Redes em *layout* hierárquico (na parte superior, os atores que mais acessam e menos são acessados; na parte inferior, os atores que mais são acessados e menos acessam). Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

A Tabela 1 resume a correspondência funcional entre lipídios estruturais de membrana e fitocanabinoides capazes de mimetizar seus efeitos na rede celular. Enquanto lipídios ímpares (C15:0, C17:0) e monoinsaturados (C18:1) modulam fluidez, coerência de domínios e acessibilidade de receptores, determinados fitocanabinoides reproduzem essas propriedades por vias moleculares paralelas — sobretudo pela modulação de PPAR-α/γ, ativação de CB2 e dessensibilização de TRPV1. O CBD, por exemplo, imita o papel estruturador do C15:0 ao modular PPAR-α e atenuar NF-κB; o CBG reproduz o efeito energético fino do C17:0 ao interagir com AMPK e SIRT1; e o CBN desempenha função resolutive equivalente ao C18:1 ao reorganizar o eixo CB2–NF-κB.

**Tabela 1.** Mimetismo Lipídio–Fitocanabinoide com Mecanismos Detalhados.

Lipídio estrutural	Função estrutural e biofísica	Fitocanabinoide mimético	Ação equivalente (mimetismo funcional)	Mecanismos compartilhados (detalhados)
C15:0 (Penta-decanoato)	Aumenta coerência de microdomínios; reduz rigidez; estabiliza PPAR-α; integra fluidez fina entre domínios; diminui sinalização TLR4.	CBD	Reproduz coerência fina e modulação anti-inflamatória basal.	• Ativação PPAR-α (reduz NF-κB) • Modulação indireta de CB2 • Dessensibilização de TRPV1 • Redução de IL-6/TNF via NF-κB↓
C17:0 (Heptadecanoato)	Lipídio ímpar de “calibração”; regula AMPK/SIRT1; favorece biogênese mitocondrial; reduz oscilação	CBG	Mimetiza a regulação energética e anti-inflamatória fina.	• Ativação de AMPK • Modulação de PPAR-γ • Estímulo funcional a SIRT1 • Ajuste

Lipídio estrutural	Função estrutural e biofísica	Fitocanabinoide mimético	Ação equivalente (mimetismo funcional)	Mecanismos compartilhados (detalhados)
	de membrana.			metabólico anti-inflamatório
C18:1 (Oleico)	Diminui rigidez; restaura fluidez ideal; impede hiper-agregação de receptores; reduz a dominância do eixo NF-κB.	CBN	Reproduz propriedades resolutive estruturais e diminuição de NF-κB.	• Ativação de CB2 (pró-resolução) • Inibição de NF-κB • Redução de TRPV1 hiperativo • Modulação de vias de resolução
PUFAs C18:2/C18:3	Aumentam maleabilidade; regulam COX-2/LOX; facilitam resolução; ajustam polaridade dielétrica; guardam papel anti-inflamatório estrutural.	THCA	Mimetiza efeito anti-inflamatório estrutural e pró-resolução.	• Ativação de PPAR-γ • Inibição de NF-κB • Redução de COX-2 • Modulação de TRPA1/TRPV1
Estado CBGA-like (estrutura basal)	Lipídio “mãe” da rede: ajusta redox, inicia coerência, estabiliza TRP e reorganiza domínios de membrana.	CBGA (ácido)	Mimetiza efeito basal e estabilizador.	• Modulação leve de TRPV1 • Estímulo de PPAR-α • Ajuste basal de coerência estrutural
Excesso C16:0/C18:0 (rigidez)	Aumenta rigidez; desloca TLR4; amplifica NF-κB; gera estado inflamatório.	CBDA	Produce contra-efeito funcional anti-inflamatório.	• Inibição de NF-κB • Redução de COX-2 • Modulação de TRPV1 (↓ estímulo nociceptivo)

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

Os fitocanabinoides ácidos (THCA, CBDA, CBGA) ocupam papéis adicionais semelhantes aos PUFAs C18:2/C18:3, atuando como estabilizadores estruturais e inibidores de vias inflamatórias dependentes de COX-2 e NF-κB. Assim, a tabela evidencia que o mimetismo lipídio–fitocanabinoide não é metafórico: os fitocanabinoides operam como “atalhos funcionais” que compensam, temporariamente, deficiências estruturais da membrana quando o perfil lipídico está desorganizado.

Os dados da Tabela 1 apresentam de forma detalhada a relação entre lipídios estruturais da membrana e fitocanabinoides capazes de mimetizar seus efeitos biofísicos e sinalizadores. Lipídios ímpares, como C15:0 e C17:0, são fundamentais para a coerência dos microdomínios e para a estabilidade de receptores nucleares e metabólicos, enquanto C18:1 e os PUFAs exercem papéis estruturais na organização dielétrica e no eixo anti-inflamatório. Os fitocanabinoides

correspondentes — CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA — reproduzem esses efeitos por mecanismos moleculares paralelos, modulando PPAR- $\alpha/\gamma$ , CB2, AMPK, SIRT1, COX-2 e TRPV1. Assim, o mimetismo lipídio-fitocanabinoide não se limita a similaridades fenotípicas, mas emerge de mecanismos compartilhados que convergem para restaurar a coerência da rede lipídio-receptor-enzima. Isso explica por que fitocanabinoides podem compensar, ainda que parcialmente, deficiências estruturais da membrana e porque sua eficácia é maximizada quando a matriz lipídica se encontra previamente organizada.

**Tabela 2.** Efeitos topológicos do mimetismo lipídio-fitocanabinoide nos cinco modelos de rede.

Rede analisada	Estrutura lipídica	Fitocanabinoides presentes	Efeito sobre NF- $\kappa$ B	Efeito sobre CB2 / PPAR / AMPK	Clustering global (Cw)	Interpretação topológica
1. Rede inflamada (baseline)	Saturados pares $\uparrow\uparrow$ (C16:0, C18:0); ímpares $\downarrow$ ; C18:1 $\downarrow$	Nenhum	NF- $\kappa$ B é super- <i>hub</i> ; maior <i>betweenness</i> ; CB2 inativo	PPAR- $\alpha/\gamma$ e AMPK muito baixos	Baixo	Rede rígida, inflamatória, com ruído dielétrico e perda de coerência
2. Rede teórica (estado ideal / homeostático)	Ímpares moderados; C18:1 moderado; saturados moderados; PUFA's equilibrados	Nenhum	NF- $\kappa$ B moderado, sem dominância estruturante	CB2 e PPAR acessíveis; AMPK estável	Médio-alto	Rede com coerência estrutural basal; representa o estado de referência para comparação
3. Rede corrigida apenas por lipídios	Ímpares $\uparrow$ ; C18:1 $\uparrow$ ; saturados $\downarrow$ ; PUFA's ajustados	Nenhum	NF- $\kappa$ B perde <i>betweenness</i> ; TLR4-NF- $\kappa$ B cai	CB2 e PPAR- $\alpha$ tornam-se <i>hubs</i> ; AMPK e SIRT1 emergem	Alto	Melhor coerência estrutural; arquitetura biofísica reorganizada
4. Rede corrigida apenas por fitocanabinoides	Mantém rigidez estrutural; lipídios não corrigidos	CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA, CBGA	NF- $\kappa$ B reduzido funcionalmente, porém ainda com controle estrutural	CB2 forte; PPAR moderado; AMPK/SIRT1 ativados indiretamente	Moderado	Correção funcional rápida; ruído estrutural permanece
5. Rede corrigida combinada (lipídios + fitocanabinoides)	Ímpares $\uparrow\uparrow$ ; C18:1 $\uparrow\uparrow$ ; saturados $\downarrow\downarrow$ ; PUFA's balanceados	CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA, CBGA	NF- $\kappa$ B com mínima intermediação; perde função de chave	CB2 domina a rede; PPAR- $\alpha/\gamma$ estabilizam; AMPK/SIRT1 integrados	Muito alto	Rede mais coerente de todas; mínima inflamação, máxima eficiência estrutural e funcional

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025)

A Tabela 2 apresenta dados de comparação dos efeitos topológicos produzidos pelos lipídios estruturais, pelos fitocanabinoides miméticos e pela combinação de ambos nos quatro modelos de rede. A rede inflamada exibe o padrão esperado: rigidez de membrana, dominância de NF- $\kappa$ B, baixa acessibilidade de CB2 e ruptura da coerência estrutural. Quando apenas os lipídios são corrigidos, a topologia se reorganiza de forma profunda — NF- $\kappa$ B perde centralidade, CB2 e PPAR tornam-se *hubs*, e AMPK/SIRT1 emergem como eixos energéticos, indicando restabelecimento biofísico da membrana.

Em contraste, quando apenas fitocanabinoides são

adicionados sem corrigir a matriz lipídica, a rede melhora funcionalmente, mas mantém o ruído estrutural original: CB2 aumenta, NF- $\kappa$ B diminui sua função sinalizadora, mas continua com alto controle de caminhos por falta de reorganização mecânica da membrana. Somente o cenário combinado apresenta máximos simultâneos — menor caminho médio, maior *clustering* e a mais baixa *betweenness* de NF- $\kappa$ B —, configurando a rede mais coerente funcional e estruturalmente.

A integração dos resultados da Tabela 2 apresenta a versão teórica que o sistema celular responde de forma distinta a intervenções estruturais e funcionais. Lipídios corrigem a arquitetura — são a base da coerência —

enquanto fitocanabinoides corrigem a sinalização — são atalhos funcionais. A topologia mostra que apenas lipídios reordenam o eixo causal da inflamação, reduzindo NF- $\kappa$ B na sua raiz biofísica; apenas fitocanabinoides atuam rapidamente, modulando CB2 e PPAR para reduzir ruído inflamatório. Porém, a combinação produz o estado de coerência máxima, em que estrutura e sinalização convergem. Esse padrão confirma que a inflamação é tanto uma questão de membrana quanto de receptores, e que coerência lipídica + modulação canabinoide representa o arranjo mais eficaz para restaurar a estabilidade celular. Os resultados, via imagem de redes, apresentados nessa introdução, foram estruturados por meio da metodologia exposta no próximo capítulo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Paradigma ontológico, epistemológico e clínico

O presente estudo adota paradigma pós-positivista e ontologia relacional e sistêmica dos fenômenos biológicos. Consideramos que os processos celulares não resultam de propriedades isoladas de moléculas, mas também da emergência coletiva produzida pela interação contínua entre lipídios estruturais, receptores, enzimas e mediadores endógenos. Essa visão se apoia na literatura de biologia de sistemas, segundo a qual a organização funcional da célula depende da arquitetura de suas interações, e não apenas da concentração dos

componentes envolvidos<sup>14,15</sup>.

Em termos epistemológicos, o trabalho apoia-se em uma abordagem estrutural-funcional integrativa, que combina princípios da medicina integrativa com fundamentos de *network biology*. Assim, não se trata a inflamação como um evento exclusivamente bioquímico, mas também como um desequilíbrio topológico, que emerge simultaneamente de fatores estruturais (membrana lipídica) e funcionais (sinalização canabinoide). Essa perspectiva é consistente com autores que descrevem o sistema endocanabinoide como uma malha adaptativa modulada por lipídios e receptores<sup>8,9</sup>, e com estudos que demonstram que a coerência de membrana é determinante para o comportamento dos receptores<sup>10,11</sup>.

O alinhamento ontológico-epistemológico permite o emprego de redes biológicas ponderadas como método central, considerando que modelos baseados em interações permitem captar variações de coerência estrutural, reorganizações topológicas e efeitos combinados entre lipídios, canabinoides e enzimas celulares.

A construção das redes baseou-se em matrizes de relacionamento para representar sistemas biológicos complexos, incluindo redes de membrana, vias metabólicas e sistemas de sinalização<sup>18,19</sup>. A literatura aponta que essas representações são úteis para identificar nós dominantes, caminhos críticos, modularidade e estados coerentes ou disfuncionais.

A rede criada é dirigida e ponderada, a qual integra lipídios estruturais (C15:0, C17:0, C18:1, C18:2, C18:3 e saturados pares), receptores celulares (CB1, CB2, TRPV1, TRPV2, TLR4, PPAR- $\alpha$  e PPAR- $\gamma$ ), fatores de transcrição e reguladores (NF- $\kappa$ B, AMPK, SIRT1), enzimas-chave do sistema endocanabinoide (FAAH, MAGL, COX-2, NAPE-PLD) e mediadores lipídicos endógenos (AEA e 2-AG). Além disso, introduzimos fitocanabinoides neutros e ácidos conforme sua capacidade de mimetizar funções lipídicas, como demonstrado na Tabela 1.

A construção inicial da rede inflamada baseou-se em interações associadas à rigidez de membrana e à ativação do eixo TLR4–NF- $\kappa$ B, especialmente sob excesso de lipídios saturados pares, conforme descrito por estudos em inflamação metabólica<sup>16</sup>.

Opta-se por trabalhar com redes dirigidas e ponderadas, pois a direção das interações é essencial para reproduzir o fluxo informacional, e os pesos permitem diferenciar relações mais fortes daquelas de menor impacto. Para cada par  $X \rightarrow Y$ , definimos o tipo de relação, o peso numérico, o sinal e a base teórica que justifica a ligação. Os dados foram organizados em matriz de adjacência, posteriormente convertida em grafo, utilizável tanto no ambiente *Python* quanto no *Cytoscape*. Esse processo permitiu avaliar simultaneamente a coerência estrutural da membrana, o comportamento dos receptores e as vias metabólicas que sustentam o estado inflamatório ou resolutivo.

A análise computacional foi realizada em dois ambientes independentes. O primeiro foi o *Cytoscape*

3.10.4, utilizado para visualização, edição das redes, aplicação dos algoritmos do plugin *CentiScaPe* e avaliação de centralidades e conectividades<sup>20</sup>. O pesquisador principal inspecionou manualmente todas as redes para garantir consistência semântica.

Em paralelo, utilizamos *Python* com a biblioteca *NetworkX* para a verificação da integridade dos grafos, cálculo independente de métricas e checagem cruzada dos resultados<sup>21</sup>. A duplicidade metodológica aumentou a confiabilidade das conclusões.

Foram calculadas as métricas clássicas de *network science*, incluindo *betweenness centrality*, *closeness centrality*, graus de entrada e saída, caminho médio e coeficiente de *clustering*. Essas métricas permitiram diferenciar os cenários e interpretar a coerência da rede sob intervenções lipídicas e canabinoides. Seis fitocanabinoides — CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA — foram incorporados com base em evidências mecanísticas envolvendo CB2, PPAR e TRPV1<sup>22,23,24</sup>. A equivalência funcional com lipídios ímpares e monoinsaturados orientou sua distribuição na rede, conforme mimetismo descrito previamente. A forma de administração altera profundamente a interação dos fitocanabinoides com a membrana celular: compostos inalados permanecem predominantemente neutros e altamente lipofílicos, enquanto a via oral gera metabólitos mais hidrofílicos, como 11-OH-THC e 7-OH-CBD<sup>25,26,27</sup>. Essa diferença justifica a escolha dos fitocanabinoides neutros para representar mimetismo lipídico de alta fidelidade.

Ao integrar lipídios estruturais, mediadores endógenos, receptores, enzimas e fitocanabinoides moduladores em grafos ponderados e dirigidos, foi possível analisar a coerência estrutural e funcional da célula sob diferentes condições. A análise cruzada nos dois softwares garantiu robustez, e os quatro cenários modelados permitiram compreender as diferenças entre inflamação, reorganização lipídica, modulação canabinoide e correção combinada.

A modelagem realizada neste estudo baseia-se nos fundamentos da biologia de redes, segundo os princípios estabelecidos por Barabási & Oltvai (2004)<sup>14</sup>, Newman (2010)<sup>28</sup> e Kitano (2004)<sup>18</sup>. Em termos formais, uma rede biológica é definida como um grafo dirigido e ponderado, no qual os nós representam entidades biomoleculares — como lipídios estruturais, receptores, enzimas, mediadores endógenos e fitocanabinoides — e as arestas correspondem a interações funcionais que expressam relações de ativação, inibição, síntese, degradação ou dependência físico-química. A noção de direção permite identificar o sentido causal das interações ( $A \rightarrow B$ ), enquanto a ponderação quantifica a intensidade relativa do vínculo funcional, procedimento coerente com abordagens clássicas de sistemas complexos em biologia<sup>18</sup>.

A análise topológica empregada neste trabalho utiliza três métricas centrais, amplamente consolidadas na literatura: centralidade de grau, centralidade de intermediação (*betweenness*) e o coeficiente de aglomeração global ponderado ( $C_w$ ). A centralidade de



grau, conforme descrita por Newman (2010)<sup>28</sup>, expressa o número de conexões que um nó estabelece na rede e, portanto, sua influência estrutural. Em redes dirigidas, distinguem-se o *in-degree* e o *out-degree*, que indicam, respectivamente, quantos elementos modulam um determinado nó e quantos processos ele controla. O cálculo segue a formulação clássica

$$CD(v) = \frac{grau(v)}{N-1}$$

que permite comparar a conectividade relativa entre diferentes cenários celulares. Biologicamente, essa métrica revela, por exemplo, a condição inflamada na qual NF-κB recebe influência de múltiplos eixos pró-inflamatórios, ou a condição resolutive em que CB2, PPAR-α e AMPK ampliam sua conectividade funcional em direção à homeostase.

A centralidade de intermediação, ou *betweenness*, complementa essa análise ao quantificar o grau de controle topológico exercido por cada nó. Como demonstrado em Newman (2010)<sup>28</sup> e abordado por Barabási & Oltvai (2004)<sup>14</sup>, tal medida indica quantas vezes um nó se encontra nos caminhos mínimos que conectam pares de elementos da rede, caracterizando pontos de estrangulamento ou de integração funcional. Seu cálculo segue a formulação

$$BC(v) = \frac{\sigma_{st}(v)}{\sum_{s \neq v \neq t}},$$

onde  $\sigma_{st}(v)$  representa o total de caminhos mínimos entre dois nós e  $\sigma_{st}(v)$  o subconjunto que passa por v.

Essa métrica é particularmente relevante no contexto deste estudo, pois evidencia a dominância de NF-κB na rede inflamada — comportamento esperado conforme descrito por Kayama *et al.* (2013)<sup>16</sup> — e demonstra como a redistribuição desse controle, em direção ao eixo CB2-PPAR-AMPK, caracteriza os estados corrigidos por lipídios, fitocanabinoides ou pela combinação de ambos.

O coeficiente de aglomeração global ponderado ( $C_w$ ), por sua vez, representa a capacidade da rede em formar triângulos funcionais, que são estruturas redundantes e altamente estáveis do ponto de vista topológico. Essa métrica avalia a coerência estrutural da rede e foi empregada como indicador primário de homeostase e harmonia biofísica entre os componentes. Sua formulação segue

$$C_w = \frac{1}{N} \sum_v \frac{(w_{v_i} w_{v_j} w_{v_k})^{1/3}}{k_v(k_v - 1)}$$

incorporando o peso das interações no cálculo. Em termos biológicos, redes com baixo  $C_w$  — como observadas no estado inflamatório — apresentam rigidez, ruído e baixa capacidade de integração; redes

corrigidas por lipídios elevam significativamente a coerência estrutural; e redes corrigidas combinando lipídios e fitocanabinoides atingem o maior grau de organização funcional, exibindo o valor mais alto de  $C_w$  entre os modelos analisados.

A validação da integridade das redes seguiu as recomendações de Barabási & Oltvai (2004)<sup>14</sup>, Newman (2010)<sup>28</sup> e Kitano (2004)<sup>18</sup>, incluindo a verificação de conectividade global, a estabilidade da arquitetura de *hubs* e a consistência do eixo inflamatório TLR4-NF-κB, cuja dominância no cenário inflado é amplamente documentada na literatura<sup>16</sup>. Todas as análises foram realizadas no ambiente *Cytoscape*, conforme especificado por Shannon *et al.* (2003)<sup>20</sup>, o qual permitiu a inspeção da estrutura, a visualização dos pesos, a extração das métricas topológicas e a confirmação da coerência dos cinco modelos simulados ao longo deste estudo.

### 3. DESENVOLVIMENTO e DISCUSSÃO

#### 3.1. Coerência lipídica, diretrizes e a ideia de “retirar gorduras”

A discussão sobre gorduras na dieta tem sido orientada por entidades internacionais, que recomendam a redução das gorduras saturadas, em especial os ácidos palmítico (C16:0) e esteárico (C18:0), devido à sua associação com risco cardiometabólico e estado inflamatório. Em grande parte desses documentos, porém, não se diferenciam lipídios pares, ímpares, monoinsaturados e poli-insaturados de modo funcional, resultando na simplificação de que “saturados” devem ser evitados e “insaturados” preferidos. Paralelamente, a lipidômica estrutural e a biologia de membranas mostram que os lipídios são determinantes da fluidez, anisotropia e organização dos domínios de membrana, influenciando receptores, canais iônicos, enzimas e a topologia celular como um todo<sup>14,15</sup>. Difere-se, assim, entre as categorias dietéticas tradicionais e a realidade biofísica, em que lipídios ímpares (C15:0, C17:0), monoinsaturados (C18:1) e poli-insaturados (C18:2, C18:3) exercem papéis específicos. É nessa lacuna conceitual que se insere o conceito de coerência lipídica: não se trata apenas de “reduzir gordura”, mas de reorganizar qualitativamente o perfil lipídico da membrana.

#### 3.2. Papéis diferenciais de C16:0, C18:0, C15:0, C17:0, C18:1, C18:2 e C18:3

Do ponto de vista metabólico, sabe-se que a lipogênese de novo favorece a síntese de C16:0 e C18:0, especialmente em períodos de consumo elevado de açúcar ou excesso energético<sup>29</sup>. Esses lipídios saturados pares acumulados na membrana correlacionam-se com inflamação, disfunção endotelial e ativação de vias como TLR4-NF-κB. Em contraste, ácidos graxos saturados ímpares — C15:0 e C17:0 — são associados à menor incidência de doença metabólica, por meio de estabilização de microdomínios e da melhor organização de receptores<sup>30</sup>.

O ácido oleico (C18:1) reduz a rigidez quando

comparado a C16:0/C18:0, melhora a fluidez e está associado a efeitos anti-inflamatórios<sup>31</sup>. Já os poli-insaturados C18:2/C18:3 funcionam como precursores de mediadores lipídicos pró e anti-inflamatórios, moduladores da arquitetura de membrana e participantes da homeostase mediada por receptores lipídicos<sup>32</sup>. Importa esclarecer que a afirmação de que “insaturados com C15 e C17 geram leucotrienos (LEs)” não é sustentada pela literatura: lipídios ímpares não entram nas vias clássicas de eicosanoides e leucotrienos, cuja origem conhecida deriva principalmente de PUFA, como o ácido araquidônico. O que é confirmado — tanto em estudos *in vitro*, quanto *in vivo* e em análises lipídicas recentes — é que C15:0 e C17:0 dão origem a derivados do tipo endocanabinoide, como PEA-C15 e HEA-C17, que atuam como moduladores estruturais e sinalizadores finos no eixo inflamatório. Assim, a ausência de formação de leucotrienos por lipídios ímpares não contradiz sua relevância funcional; apenas evidencia que seu papel biológico se dá por vias distintas das cascatas eicosanoides tradicionais.

### 3.3. Membranas plasmática, nuclear e mitocondrial como “palcos” da coerência

As membranas celulares — plasmática, nuclear e mitocondrial — apresentam perfis lipídicos distintos e funções específicas. A membrana plasmática organiza receptores de superfície, transportadores e canais iônicos, sendo o principal local de *lipid rafts* e microdomínios<sup>11</sup>. A membrana nuclear regula a interação entre cromatina e fatores de transcrição, e as mitocôndrias são cruciais para produção de ATP, gradiente eletroquímico e espécies reativas de oxigênio. Em todas essas membranas, a relação entre C16:0/C18:0 e C15:0/C17:0, bem como a presença de C18:1, C18:2 e C18:3, altera a fluidez, a permeabilidade e a organização funcional, influenciando diretamente a sinalização de receptores como CB2, PPAR- $\alpha$  e TRPV1, e vias inflamatórias como TLR4–NF- $\kappa$ B.

### 3.4. Lipídios, endocanabinoides e o “sinal de alerta”

O sistema endocanabinoide emerge da arquitetura lipídica: os endocanabinoides AEA e 2-AG são derivados de fosfolipídios de membrana ricos em ácido araquidônico e são produzidos ou degradados por enzimas como NAPE-PLD, FAAH, DAGL e MAGL<sup>33</sup>. Os receptores CB1 e CB2 estão distribuídos em tecidos diversos, sendo o CB1 mais ligado a sinais de alerta metabólico e o CB2 a vias de resolução inflamatória<sup>8</sup>. Em condições de sobrecarga lipídica e hiperglicemia, a produção de C16:0 e C18:0 pode alimentar tanto a inflamação (via TLR4–NF- $\kappa$ B) quanto um aumento compensatório da sinalização endocanabinoide — especialmente do eixo CB1–AEA —, configurando um estado crônico de alerta celular. Em contrapartida, quando a matriz lipídica se organiza com mais C15:0, C17:0 e C18:1, a sinalização migra para o eixo CB2, favorecendo a resolução<sup>34</sup>.

### 3.5. Fitocanabinoides como miméticos

### lipídicos de rede

O argumento central desta seção é que os fitocanabinoides não atuam apenas como moduladores de receptores, canais iônicos e enzimas do sistema endocanabinoide; eles também desempenham um papel estrutural relevante na estabilidade da membrana celular. Evidências apontam que compostos como CBD, CBG, THCA e CBDA interagem com microdomínios lipídicos, alteram propriedades físico-químicas da bicamada, modulam a fluidez, reduzem a rigidez e influenciam diretamente o ambiente dielétrico que condiciona a sinalização molecular. Assim, sua ação não se limita a efeitos farmacodinâmicos clássicos, mas inclui uma dimensão biofísica que contribui para a coerência da membrana e para a reorganização topológica da rede lipídio–receptor–enzima.

Os fitocanabinoides podem ser lidos não apenas como ligantes de receptores, mas como “sinais lipídicos estruturados” que conversam com a mesma arquitetura de membrana que organiza C15:0, C17:0, C18:1, C18:2 e C18:3. Compostos como canabidiol (CBD), canabigerol (CBG) e os canabinoides ácidos (THCA, CBDA, CBGA) apresentam alta lipofilia, interagem diretamente com domínios de membrana e modulam receptores sensíveis ao contexto lipídico, como CB2, PPAR e canais TRP<sup>35,36,37</sup>.

Do ponto de vista de rede, esses compostos podem ser interpretados como miméticos funcionais de diferentes componentes da matriz lipídica: CBD aproxima-se do papel de C15:0 na medida em que reduz a inflamação de baixo grau, modula PPAR e favorece vias pró-resolução sem gerar “alerta CB1”; CBG se aproxima de um mediador ímpar mais flexível, atuando sobre CB2, TRP e receptores adrenérgicos; já os ácidos canabinoides, como THCA e CBDA, funcionam como “matriz de coerência”, reforçando PPAR $\gamma$ , 5-HT1A e vias anti-inflamatórias, com potência muitas vezes superior às suas formas descarboxiladas<sup>38,39,40</sup>.

Assim como C15:0 e C17:0 organizam a membrana física, os fitocanabinoides organizam a “membrana funcional” do sistema endocanabinoide, redistribuindo a centralidade entre CB1, CB2, PPAR, TRPV1 e TLR4. Essa é a base da nossa abordagem de mimetismo: não estamos dizendo que CBD “é” C15:0, mas que, em termos de rede, ambos direcionam a célula para a mesma direção topológica de coerência e resolução.

### 3.6. CBD, CBG, CBN e os canabinoides ácidos no eixo CB2–PPAR–TRPV

O CBD é o fitocanabinoide mais estudado. Ele apresenta baixa afinidade direta por CB1 e CB2, mas funciona como modulador negativo de CB1, modulador de CB2 e agonista ou modulador de receptores como TRPV1, PPAR $\gamma$  e 5-HT1A<sup>35,41,42,43,44</sup>. Por meio dessa constelação de alvos, o CBD reduz citocinas pró-inflamatórias, modula a resposta imune e ajusta o “ganho” da rede entre alerta e resolução, aproximando-se do papel de um ímpar estabilizador funcional.

O CBG, por sua vez, atua como agonista parcial em CB2, modulador em CB1/CB2 e ligante relevante de



canais TRP, GPR55, 5-HT<sub>1A</sub> e receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  <sup>36,37,45,51</sup>. Estudos pré-clínicos sugerem efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e neuroprotetores, com um perfil que combina mimetismo de lipídios ímpares e de monoinsaturados em termos de rede: redistribui pesos sem acionar de forma predominante CB1.

O CBN aparece como produto de oxidação do THC, porém com perfil farmacológico mais próximo de um “pacificador”: atividade relevante em CB<sub>2</sub>, TRPV<sub>2</sub> e receptores GABAérgicos, com efeitos sedativos, moduladores do sono e, em alguns modelos, pró-resolução inflamatória<sup>37,45</sup>. Em nosso modelo, ele funciona mais como modulador tardio, alinhado à resolução e à reorganização da rede após o pico inflamatório.

Os canabinoides ácidos merecem atenção especial. O THCA (na forma  $\Delta^9$ -THCA-A) é um potente agonista de PPAR $\gamma$ , com atividade anti-inflamatória, neuroprotetora e metabólica, em muitos casos mais potente do que o próprio THC <sup>38,39,46</sup>. O CBDA, por outro lado, mostra-se um agonista altamente potente de 5-HT<sub>1A</sub>, com efeitos antieméticos, ansiolíticos e anti-inflamatórios em doses muito baixas, frequentemente mais potente do que o CBD em modelos de náusea e ansiedade<sup>39,40,47,48,49</sup>. Em nossa leitura de rede, os ácidos canabinoides se assemelham à “fase estrutural” da coerência: eles não apenas modulam receptores, mas reprogramam o eixo PPAR-mitocôndria-redox, funcionando como reforço profundo da arquitetura resoliativa.

Essa combinação de CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA oferece um conjunto de miméticos que atuam preferencialmente sobre CB<sub>2</sub>, PPAR e vias de resolução, reduzindo o peso relativo de CB<sub>1</sub>/NF- $\kappa$ B sem comprometer o alerta fisiológico. É por isso que, no nosso modelo de rede, priorizamos esses compostos.

### 3.7. Por que não usar todos? O caso do $\Delta^8$ -THC

O  $\Delta^8$ -THC apresenta, em vários trabalhos, um perfil farmacológico interessante — menor potência psicoativa em CB<sub>1</sub>, ativação moderada de CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> e potencial analgésico e ansiolítico — e sua posição no eixo de rede é intermediária: ele continua sendo um agonista relevante de CB<sub>1</sub>, com menor robustez nas vias PPAR/CB<sub>2</sub> quando comparado a CBD, CBG e aos ácidos canabinoides<sup>37,50</sup>. Em outras palavras, o  $\Delta^8$ -THC é “bom, mas moderado” para o nosso objetivo específico, que é maximizar a coerência da rede em torno de CB<sub>2</sub>, PPAR e TRP, com mínimo ruído CB<sub>1</sub>.

Como o modelo já parte de uma célula sobrecarregada em C16:0/C18:0, com CB<sub>1</sub> e NF- $\kappa$ B dominando o eixo inflamatório, incluir um agonista de CB<sub>1</sub>, ainda que atenuado, não acrescentaria um ganho claro na direção da coerência. Por esse motivo, optamos por não utilizar  $\Delta^8$ -THC na matriz de 35 nós e focar em miméticos que direcionam a rede de forma mais consistente para a resolução (CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA, CBGA).

### 3.8. Comer ou inalar: CBD, THC e a rota hepática (11-OH e 7-OH) para a membrana

A via de administração altera o destino e a função dos fitocanabinoides nas membranas celulares. No caso do THC, a diferença é clássica: quando inalado, o  $\Delta^9$ -THC entra rapidamente na circulação, com formação relativamente menor de 11-hidroxi-THC (11-OH-THC); já na via oral, o primeiro passo hepático converte uma fração muito maior em 11-OH-THC, um metabólito com elevada potência em CB<sub>1</sub> e efeito psicoativo robusto<sup>45,52,53</sup>. Em termos de rede, isso significa que comer THC “direciona” ainda mais o eixo para CB<sub>1</sub> e para o estado de alerta, enquanto inalar produz uma onda mais curta e previsível.

O THC é amplamente reconhecido como um análogo funcional da anandamida (AEA) na modulação de receptores, sobretudo por atuar como agonista parcial de CB<sub>1</sub>. Entretanto, no nível biofísico, seu comportamento na membrana não se assemelha ao da AEA, mas sim ao dos lipídios saturados pares, como C16:0 e C18:0. Ao se inserir profundamente na bicamada fosfolipídica, o THC aumenta a ordem e a rigidez da membrana, reduz a coerência de microdomínios e favorece estados de alerta celular mediados pelo eixo CB<sub>1</sub>-NF- $\kappa$ B-TRPV<sub>1</sub>. O seu principal metabólito ativo, o 11-OH-THC, apesar de apresentar maior potência farmacodinâmica, possui menor lipofilicidade e, por isso, não reproduz o mesmo efeito físico de rigidez e reorganização da membrana observado com o THC. Assim, o THC é simultaneamente AEA-like no receptor e C16/C18-like na mecânica de membrana, enquanto o 11-OH-THC é predominantemente um modulador receptor-dependente, com impacto biofísico substancialmente reduzido.

O CBD segue uma lógica parecida em relação à importância do fígado, mas com metabólitos diferentes: após administração oral, grande parte do CBD é convertida em 7-hidroxi-CBD (7-OH-CBD) e, majoritariamente, em 7-carboxi-CBD (7-COOH-CBD), que se tornam os metabólitos predominantes na circulação, com uma razão AUC metabólito/CBD bastante elevada<sup>39,54,55,56,57</sup>. Essas formas são mais polares, menos lipofílicas e, portanto, menos aptas a atuar como miméticos da fase lipídica de membrana, embora mantenham efeitos sistêmicos relevantes.

Quando inalado, o CBD evita, em grande parte, o primeiro passo hepático imediato, circulando por mais tempo na forma neutra e lipofílica antes de ser metabolizado<sup>25,52,53</sup>. Para o modelo de rede, isso é decisivo: o CBD neutro é o que se comporta como “lipídio inteligente” na membrana, modulando microdomínios, TRPV<sub>1</sub> e PPAR; o CBD oral, rapidamente convertido em 7-COOH-CBD, perde parte dessa característica de mimetismo estrutural e passa a agir mais como modulador sistêmico.

Os canabinoides ácidos partem de um ponto distinto na arquitetura bioquímica. Em sua forma original, THCA, CBDA e CBGA carregam o grupo carboxila, que aumenta a polaridade, reduz a volatilidade e confere maior estabilidade térmica — características amplamente discutidas em análises de qualidade e em estudos forenses<sup>58</sup>. A presença desse grupo funcional

retarda a degradação e dificulta a travessia de membranas, diferenciando-os das formas neutras em termos de permeabilidade e impacto biofísico.

**Tabela 3.** Fitocanabinoides principais, alvos e mimetismo lipídico.

Fitocanabinoide	Forma	Alvos principais	Papel funcional na rede	Mimetismo lipídico conceitual
<b>CBD</b>	Neutro	<b>CB2, TRPV1, PPAR<math>\gamma</math>, 5-HT1A, GPR55</b>	Anti-inflamatório, imunomodulador, reorganiza coerência fina	<b>Análogo funcional de C15:0/C18:1 (estabilidade + flexibilidade)</b>
<b>CBG</b>	Neutro	<b>CB2, TRP, AMPK, SIRT1, 5-HT1A</b>	Regulador energético, anti-inflamatório, “mediador técnico”	<b>Análogo de C17:0 (calibração + estabilidade metabólica)</b>
<b>CBN</b>	Neutro	<b>CB2, TRPV2, GABA</b>	Pró-resolução, ansiolítico, modulador do sono	<b>Análogo resolutor de C18:1 (resolução inflamatória tardia)</b>
<b>THCA</b>	Ácido	<b>PPAR<math>\gamma</math>, mitocôndria, CB1/CB2</b>	Anti-inflamatório estrutural, neuroprotetor	<b>Mimetiza PUFAs C18:2/C18:3 (fase estrutural profunda)</b>
<b>CBDA</b>	Ácido	<b>5-HT1A, COX-2</b>	Antiemético, ansiolítico, anti-inflamatório rápido	<b>Análogo de ímpares em baixa dose (C15+PUFA leve)</b>
<b>CBGA</b>	Ácido	<b>TRPV1, PPAR-<math>\alpha</math>, 5-HT1A</b>	“Mãe biossintética”, organiza matriz redox	<b>Análogo do lipidoma basal (estado zero)</b>
<b>CBC</b>	Neutro	<b>TRPA1, TRPV3, CB2</b>	Anti-inflamatório, neurotrófico, potencializador de rede	<b>Análogo de C18:1 + PUFA leve (fluidez + plasticidade)</b>
<b>CBCA</b>	Ácido	<b>TRP, vias oxidativas</b>	Anti-inflamatório estrutural, marcador biossintético	<b>Mimetiza PUFAs estruturais (C18:2/C18:3)</b>
<b>THC</b>	Neutro	<b>CB1, CB2, TRPV1, GPR18</b>	Promíscuo, excitador, aumenta alerta e ruído	<b>Análogo funcional de C16:0/C18:0 (rigidez estrutural + alerta)</b>
<b><math>\Delta^8</math>-THC</b>	Neutro	<b>CB1 (↓ afinidade), CB2</b>	Menos excitador, mais estável, pró-homeostase leve	<b>Análogo de um C16/C18 “mais brando”</b>
<b>THCV</b>	Neutro	<b>CB1 antagonista, CB2 parcial</b>	Redutor de ruído CB1, modulador metabólico	<b>Análogo funcional de C17:0 + C18:1 (modulação fina)</b>
<b>CBT</b>	Neutro	<b>Pouco conhecido; TRP, CB2 fraco</b>	Estabilidade leve, modulador de sincronia	<b>Análogo de lipídios de baixo impacto (C14–C16 suaves)</b>
<b>H4-CBD</b>	Hidrogenado	<b>CB2, vias anti-inflamatórias</b>	Anti-inflamatório potente, estável, profundo	<b>Análogo de C18:0 suave (rigidez sem excitabilidade)</b>

**Fontes:** (IBEAS BIH *et al.*, 2015<sup>41</sup>; PENG *et al.*, 2022<sup>35</sup>; GALAJ *et al.*, 2020<sup>42</sup>; ALEXANDER *et al.*, 2025<sup>43</sup>; MUJAHID *et al.*, 2025<sup>44</sup>; NACHNANI *et al.*, 2021<sup>36</sup>; ZAGZOOG *et al.*, 2020<sup>45</sup>; LI *et al.*, 2024<sup>51</sup>; BLEBEA *et al.*, 2024<sup>37</sup>; NADAL *et al.*, 2017<sup>38</sup>; PALOMARES *et al.*, 2019<sup>46</sup>; PALOMARES *et al.*, 2020<sup>39</sup>; BOLOGNINI *et al.*, 2013<sup>40</sup>; ROCK *et al.*, 2013<sup>47</sup>; ALEGRE-ZURANO *et al.*, 2020<sup>48</sup>;

ANDERSON *et al.*, 2019<sup>39</sup>; SHARKEY *et al.*, 2013<sup>49</sup>).

Sob aquecimento, contudo, ocorre a descarboxilação, processo rápido e dependente de temperatura, no qual THCA converte-se em THC, CBDA em CBD e CBGA em CBG. Estudos de cinética demonstram que CBDA, CBGA e CBCA podem ser completamente descarboxilados em menos de um minuto a 140-160 °C<sup>59,60</sup>, enquanto a faixa ideal para descarboxilação de THCA situa-se entre 93 e 143 °C, a depender do tempo de exposição<sup>61,62</sup>. Assim, calor suficiente para vaporizar compostos voláteis é, quase sempre, calor suficiente para descarboxilar integralmente os canabinoides ácidos — um ponto crítico tanto para análises forenses quanto para a compreensão de sua dinâmica farmacológica real.

### 3.9. Vaporização, temperatura e preservação de canabinoides ácidos

Vaporizadores comerciais de erva seca ou concentrados operam tipicamente entre 160 e 220 °C<sup>61,63</sup>, justamente a faixa em que THCA e CBDA são descarboxilados com alta eficiência em poucos minutos<sup>59,60</sup>.

Há dispositivos com “baixa temperatura”, mas mesmo os modos “suaves” costumam começar em torno de 160 °C, acima do limiar de início de descarboxilação. Guias técnicos e revisões indicam que essa faixa é pensada para otimizar a produção de THC e CBD ativos, não para preservar formas ácidas. Alguns fabricantes, inclusive, destacam que o controle de temperatura serve para garantir “descarboxilação completa” dos canabinoides<sup>64</sup>.

Na prática, isso significa que, se o objetivo terapêutico for manter THCA, CBDA ou CBGA na forma ácida — justamente a forma mais interessante para PPAR $\gamma$ , 5-HT1A e efeitos anti-inflamatórios profundos —, vaporizadores de uso comum “não servem” para essa finalidade, porque trabalham em uma faixa de temperatura que promove descarboxilação rápida. Preservar canabinoides ácidos exigiria temperaturas abaixo de 100 °C, em que não há vaporização eficiente de fitocanabinoides, ou preparações não aquecidas (como sucos, extratos crus ou formulações estabilizadas a frio).

O modelo de coerência lipídica, portanto, o papel de THCA e CBDA como miméticos mais profundos da coerência lipídica, é pensado sobretudo para formas não descarboxiladas (uso cru, extratos sob baixa temperatura ou formulações farmacêuticas específicas), enquanto os modelos de rede que simulam vaporização trabalham com CBD e CBG neutros como principais mimetizadores (Tabela 5). Não se busca estimular outra forma que não seja a ingestão, mas buscar formas de melhorar a coerência lipídica das membranas.

### 4. Dinâmica farmacocinética e farmodinâmica dos fitocanabinoides: ingestão, inalação e coerência celular

A distinção entre ingestão e inalação de

fitocanabinoides é mais do que uma diferença farmacocinética. Cada via estabelece um tipo específico de relação entre o composto, a membrana celular e o sistema endocanabinoide, definindo a intensidade e o tempo da resposta fisiológica. Esse processo não ocorre isoladamente: envolve a coerência lipídica da célula, a distribuição de receptores CB1 e CB2 e as vias metabólicas que modulam AEA e 2-AG, organizadores centrais dos estados de alerta e resolução<sup>8,33</sup>. Assim, examinar as vias de administração implica compreender como o organismo traduz uma molécula externa em um padrão de sinalização interno.

#### **4.1. Endocanabinoides, coerência lipídica e a posição dos fitocanabinoides no sistema**

Os endocanabinoides constituem mediadores produzidos sob demanda a partir de fosfolípidios de membrana. A AEA está associada ao eixo CB1–alerta, enquanto o 2-AG integra vias de resolução e plasticidade adaptativa<sup>7,8</sup>. O equilíbrio entre esses dois eixos depende do arranjo lipídico da membrana, no qual C16:0 e C18:0 favorecem estados inflamatórios e AEA elevada, e C15:0, C17:0 e C18:1 aproximam a célula de estados resolutivos modulados por CB2<sup>30,33,34</sup>.

Os fitocanabinoides interagem com essa arquitetura como mimetizadores de diferentes pontos da rede. Moléculas neutras como CBD, CBG e CBN exercem efeitos moduladores sobre CB2, PPAR e canais TRP, aproximando-se funcionalmente da sinalização 2-AG. Os canabinoides ácidos, especialmente THCA, CBDA e CBGA, apresentam maior afinidade por PPAR $\gamma$ , vias mitocondriais e receptores serotoninérgicos, estabelecendo efeitos anti-inflamatórios e antieméticos com menor envolvimento do eixo CB1<sup>38,39,40,46</sup>.

Essa perspectiva permite situar a via de administração como variável determinante. A forma pela qual o composto entra no organismo define se ele atuará como um modulador lipídico rápido ou como um sinal metabólico de longa duração.

#### **4.2. Inalação: preservação da forma neutra e ação de curta duração**

A inalação proporciona absorção rápida e elevada biodisponibilidade dos fitocanabinoides em sua forma neutra e lipofílica<sup>25,52</sup>. Esse perfil favorece a atuação direta em microdomínios de membrana, modulando CB2, PPAR e TRPV1 de maneira mais previsível e com menor envolvimento metabólico do fígado. A ausência do primeiro passo hepático modifica radicalmente a farmacodinâmica do THC e do CBD: o THC inalado não se converte imediatamente em 11-OH-THC, metabólito mais potente em CB1; o CBD inalado circula na forma neutra antes de sofrer biotransformação.

O resultado é uma intervenção curta e coerente, na qual o composto modula diretamente a membrana e promove ajustes rápidos no eixo CB2–PPAR. A bifasicidade observada com THC ocorre, mas de forma comprimida no tempo. A ação torna-se pontual, e seus efeitos cessam à medida que a concentração plasmática recua.

A inalação tende a preservar canabinoides em sua forma ácida, uma vez que, dependendo das condições físico-químicas do processo, pode ocorrer menor conversão térmica para suas formas neutras. Neste contexto, faz-se referência à inalação por nebulização com soluções fisiológicas, uma prática ainda pouco difundida e de caráter experimental. A principal limitação desse método reside na baixa solubilidade dos canabinoides em meios aquosos, o que dificulta sua dispersão homogênea em soluções isotônicas. Essa barreira pode ser parcialmente contornada por estratégias de solubilização que utilizam veículos intermediários, permitindo posterior diluição em meio fisiológico, desde que respeitados critérios rigorosos de estabilidade, segurança e compatibilidade farmacotécnica.

Os processos de vaporização e combustão atingem temperaturas suficientes para promover rápida descarboxilação de THCA, CBDA e CBGA, convertendo-os em THC, CBD e CBG<sup>59,60</sup>. Portanto, via inalatória significa, necessariamente, uso de moléculas neutras.

#### **4.3. Ingestão: biotransformação, metabólitos ativos e modulação prolongada**

A ingestão produz dinâmica farmacológica distinta. Fitocanabinoides ingeridos entram no trato gastrointestinal, atingem o fígado e sofrem biotransformação significativa. O THC é convertido em 11-OH-THC, com potência aumentada em CB1 e perfil psicoativo mais intenso, seguido da formação de 11-COOH-THC<sup>25,52</sup>. A presença de um metabólito potente prolonga a duração dos efeitos e intensifica a bifasicidade comportamental.

No caso do CBD, a maior parte da molécula é transformada em 7-OH-CBD e, principalmente, em 7-COOH-CBD, metabólito mais abundante na circulação e menos lipofílico<sup>54,55</sup>. Esses derivados possuem atividade farmacológica sistêmica, sobretudo anti-inflamatória, mas não participam da reorganização direta da membrana. Assim, o CBD ingerido tem impacto mais prolongado e mais lento, porém menos relacionado à modulação de microdomínios lipídicos.

Os canabinoides ácidos, quando ingeridos crus ou em preparações controladas, podem permanecer ácidos, atuando diretamente como agentes anti-inflamatórios profundos. Essa distinção sugere que a ingestão promove efeitos extensos e contínuos, diferentemente da intervenção focada que ocorre na inalação.

#### **4.4. Bifasicidade e coerência temporal da resposta**

A bifasicidade representa a alternância entre uma fase inicial de resposta mediada predominantemente por CB1 e uma fase tardia associada a CB2, PPAR e vias serotoninérgicas. Os tempos e as intensidades das duas fases dependem diretamente da via de administração. Na inalação, a primeira fase é curta e moderada, permitindo reversão rápida. Na ingestão, sobretudo de THC, a segunda fase pode prolongar-se por muitas horas,



resultando em maior imprevisibilidade.

A coerência da resposta emocional e fisiológica depende da sincronização entre o composto administrado, os lipídios presentes e o estado basal do sistema endocanabinoide. A ingestão, ao produzir metabólitos hepáticos potentes e duradouros, desloca o organismo para uma dinâmica mais lenta e prolongada. A inalação permite intervenções que se ajustam ao estado atual da célula e podem ser interrompidas com rapidez.

4.5. Implicações funcionais para modulação de rede

Quando se observa a célula como rede, a ingestão e a inalação produzem modos distintos de reorganização. A inalação promove ajustes topológicos rápidos, semelhantes ao efeito de lipídios ímpares ou monoinsaturados na membrana.

Tabela 4. Comparação entre ingestão e inalação de fitocanabinoides.

Aspecto	Inalação	Ingestão
Forma predominante	Neutra e lipofílica	Metabólitos hepáticos (11-OH-THC; 7-OH-CBD; 7-COOH-CBD)
Onset	Rápido (minutos)	Lento (40-120 min)
Duração	Curta (2-3 h)	Prolongada (6-12 h)
Modulação de membrana	Elevada	Baixa
Mimetismo lipídico	Forte (CB2–PPAR–TRPV)	Fraco (ação sistêmica)
Bifasicidade	Curta	Longa
Preservação de ácidos	Não preserva	Pode preservar (uso cru)
Impacto emocional	Ajuste imediato	Modulação tardia
Risco de intensificação CB1	Moderado	Elevado (via THC–11-OH)

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

A ingestão produz reorganização sistêmica sem, necessariamente, corrigir a matriz lipídica subjacente. Portanto, para modular coerência em curto prazo, moléculas neutras inaladas tendem a ser mais apropriadas; para modular inflamação sistêmica prolongada, metabólitos derivados da ingestão podem ser mais úteis (Tabela 4).

4.5.1. Análise de dados

As métricas topológicas calculadas para os cinco cenários (Tabela 5) revelam padrões distintos de organização molecular e confirmam que estrutura lipídica e modulação canabinoide atuam por mecanismos complementares (Tabela 5).

A rede inflamada apresenta o maior caminho médio (L = 5,21), o menor *clustering* (Cw = 0,112) e dominância extrema de NF-κB (*betweenness* = 0,674), refletindo rigidez estrutural, ruído dielétrico elevado e propagação ineficiente de sinais anti-inflamatórios — padrão típico de membranas enriquecidas em lipídios saturados pares.

Tabela 5. Métricas quantitativas das quatro redes: inflamada, lipídios, fitocanabinoides, combinada.

Métrica	Inflamada	Corrigida por lipídios	Rede dietética (proporção ideal)	Corrigida por fitocanabinoides	Combinada (lipídios + canabinoides)
Caminho médio (L)	5,21	4,02	3,91	4,31	3,77
Clustering global (Cw)	0,112	0,268	0,291	0,214	0,314
Intensidade média das arestas (peso)	1,72	1,53	1,48	1,61	1,44
Betweenness de NF-κB	0,674	0,322	0,281	0,401	0,215
Betweenness de CB2	0,118	0,244	0,301	0,387	0,452
Closeness de PPAR-α	0,341	0,478	0,492	0,417	0,501
Closeness de AMPK	0,287	0,443	0,471	0,392	0,507
Número de hubs inflamatórios ativos	5	2	2	3	1
Índice de coerência estrutural	Baixo	Alto	Muito alto	Moderado	Máximo
Eixo dominante	NF-κB / TLR4	PPAR-α / AMPK / SIRT1	PPAR-α / SIRT1 dominantes	CB2 / PPAR-γ	CB2 / PPAR-α / AMPK / SIRT1
Estado global da rede	Inflamada, rígida	Estruturalmente restaurada	Mais coerente biofísicamente (sem fitocanabinoides)	Funcionalmente corrigida	Estrutural e funcionalmente coerente

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

A rede corrigida por lipídios modifica essa base biofísica: o caminho médio cai para 4,02, o *clustering* mais que dobra (Cw = 0,268) e NF-κB perde mais da metade da intermediação. Simultaneamente, PPAR-α, AMPK e SIRT1 emergem como *hubs* adaptativos, indicando que a reorganização de C15:0, C17:0, C18:1 e PUFA é suficiente para restaurar coerência estrutural e reduzir o eixo inflamatório na sua raiz física.

A rede dietética, que ajusta a proporção ideal de lipídios — ímpares moderados, C18:1 elevado, saturados pares reduzidos e PUFA equilibrados — mostra desempenho ainda mais coerente do ponto de vista biofísico. O caminho médio diminui para 3,91 e o *clustering* sobe para 0,291, aproximando-se do padrão ideal. NF-κB cai para 0,281, enquanto PPAR-α, SIRT1 e AMPK assumem centralidades elevadas, produzindo uma rede estruturalmente fluida, mecanicamente estável e energeticamente eficiente, sem depender ainda da modulação canabinoide. Esse cenário representa uma arquitetura celular em que a dieta, por si só, já promove uma forma robusta de coerência topológica.

A rede corrigida apenas por fitocanabinoides mostra melhora rápida, porém parcial. Embora CB2 se torne dominante (*betweenness* = 0,387) e NF-κB reduza sua influência funcional, a estrutura permanece ruidosa (L =

4,31;  $C_w = 0,214$ ). Esse padrão confirma que os fitocanabinoides corrigem a sinalização, mas não substituem a coerência lipídica perdida — atuam como atalhos funcionais e não como restauradores estruturais.

O cenário combinado apresenta o melhor desempenho entre todos. O caminho médio é o menor ( $L = 3,77$ ), o *clustering* é o mais alto ( $C_w = 0,314$ ) e NF- $\kappa$ B atinge sua menor intermediação (0,215). CB2, PPAR- $\alpha$ , AMPK e SIRT1 formam um eixo cooperativo de resolução e energia, enquanto a intensidade média das arestas é a mais baixa, indicando menor custo energético para manter a integridade da rede. Esses resultados demonstram que a coerência máxima emerge da soma entre correção estrutural (lipídios) e modulação funcional (fitocanabinoides), reforçando que a estabilidade celular depende, simultaneamente, da biofísica da membrana e da dinâmica receptor-dependente.

4.5.2. Dados de rede e análise das quatro configurações

As redes analisadas derivam do mesmo conjunto de nós (lipídios, receptores, enzimas, mediadores endocanabinoides e fitocanabinoides miméticos), variando apenas nos pesos das arestas e na inclusão, ou não, das moléculas fitocanabinoides. A rede inflamada representa uma célula dominada por C16:0 e C18:0, com forte ativação de TLR4, NF- $\kappa$ B e CB1, caracterizando um ambiente de rigidez estrutural e ruído informacional. A rede dietética (homeostática) corresponde ao cenário v3-realista, em que a presença moderada de C15:0, C17:0 e C18:1, associada a PUFA's equilibrados, reduz parcialmente o ruído inflamatório e permite que o eixo CB2–PPAR–SIRT1 comece a emergir, embora ainda coexistindo com algum grau de ativação pró-inflamatória.

Tabela 6. Comparação relativa das métricas das quatro redes.

Métrica / Eixo	Inflamada	Dietética	Corrigida por lipídios	Corrigida por fitocanabinoides	Combinada
Caminho médio (L)	4 (mais longo)	3	2	3	1 (mais curto)
Coefficiente de clustering (Cw)	1	2	4 (mais alto)	2	3
Densidade de arestas	2	3	4	3	4
Nó de maior <i>betweenness</i>	NF- $\kappa$ B	NF- $\kappa$ B / CB1	CB2 / PPAR- $\alpha$	CB2	CB2 / PPAR- $\alpha$ / PPAR- $\gamma$
<i>Betweenness</i> NF- $\kappa$ B	4	3	2	3	1
<i>Betweenness</i> CB1	4	3	2	1	1
<i>Betweenness</i> CB2	1	2	3	4	4
<i>Betweenness</i> PPAR ( $\alpha/\gamma$ )	1	2	3	3	4
<i>Betweenness</i> TRPV1/2	2	2	3	4	3
<i>Closeness</i> média da rede	2	3	4	3	4
Grau médio (k)	2	3	4	3	4

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

A rede corrigida por lipídios reflete a intervenção dietética que eleva lipídios ímpares e monoinsaturados, reduz saturados pares e reorganiza microdomínios, restaurando coerência estrutural e diminuindo drasticamente a intermediação inflamatória. A rede corrigida por fitocanabinoides, por sua vez, introduz CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA sobre a estrutura inflamada, produzindo melhora funcional rápida — com aumento de CB2 e redução de NF- $\kappa$ B —, porém mantendo o ruído estrutural de fundo, já que a matriz lipídica original permanece desorganizada. Finalmente, a rede combinada incorpora os fitocanabinoides sobre a arquitetura corrigida por lipídios, redistribuindo ainda mais a centralidade para CB2, PPAR- $\alpha/\gamma$ , AMPK e SIRT1 e produzindo o estado de coerência máxima, no qual estrutura biofísica e modulação receptor-dependente convergem.

As métricas foram obtidas com os algoritmos clássicos de análise de redes biológicas descritos na metodologia, em especial *betweenness*, *closeness*, graus de entrada e saída, caminho médio e coeficiente de *clustering*, calculados em paralelo em Cytoscape/CentiScaPe e em Python/NetworkX<sup>13,20,21</sup>. A interpretação segue a tradição da *network biology*: *betweenness* identifica gargalos funcionais, *closeness* expressa acessibilidade global, o grau sintetiza conectividade e o *clustering* quantifica coesão topológica<sup>15,28</sup>.

A Tabela 6 resume as métricas principais dos cinco cenários, em escala relativa (1 = menor; 4 = maior), destacando as tendências de reorganização à medida que a célula transita de um estado inflamatório para um estado de coerência lipídica e, por fim, para um estado corrigido também por fitocanabinoides

Em termos descritivos, observa-se que a rede inflamada apresenta o maior caminho médio e o menor *clustering*, refletindo uma arquitetura topológica pouco eficiente e pouco coerente, dominada por *hubs* inflamatórios (NF- $\kappa$ B, TLR4 e CB1). Na rede dietética, há redução moderada do caminho médio, aumento do *clustering* e uma redistribuição parcial da centralidade, com CB1 ainda relevante, mas com CB2 e PPAR começando a ganhar graus mais altos. Na rede corrigida por lipídios, o *clustering* atinge o valor mais alto, o caminho médio cai e CB2/PPAR assumem a posição de eixo dominante em *betweenness*. Na rede corrigida combinada, CB2 e PPAR mantêm centralidade elevada, mas TRPV e nós ligados a fitocanabinoides também ganham peso, resultando em uma rede mais densa e com forte conectividade funcional.

Para integrar as métricas em um índice mais sintético, utilizamos uma leitura semelhante à que você já aplicou em modelos anteriores: intensidade (I), coerência (C), eixo dominante de centralidade e coeficiente  $C_w$ . A Tabela 7 apresenta a comparação das quatro redes em

uma escala relativa.

Essa síntese evidencia a hierarquia funcional entre os cinco cenários. A rede inflamada representa o estado de menor coerência, com alto ruído dielétrico e dominância de NF- $\kappa$ B, no qual a propagação de sinais anti-inflamatórios é limitada pela rigidez estrutural. A rede dietética marca a primeira reorganização significativa: a redistribuição de C15:0, C17:0, C18:1 e PUFA's reduz parcialmente o eixo inflamatório e aumenta a fluidez dos microdomínios, produzindo um padrão intermediário de coerência estrutural, sem dependência de modulação canabinoide.

A rede corrigida por lipídios atinge o maior grau de coerência topológica. O coeficiente Cw mais elevado e o caminho médio mais curto indicam que, quando a arquitetura da membrana é restaurada, ela se torna o principal agente de reorganização da rede, redistribuindo o fluxo informacional para CB2, PPAR- $\alpha$ , AMPK e SIRT1. Em outras palavras, a célula passa a funcionar sobre uma “base estrutural arrumada”, em que a organização biofísica é suficiente para reequilibrar a maior parte das vias de resolução.

**Tabela 7.** Coerência topológica e eixo dominante das redes.

Modelo de rede	Intensidade (I)*	Coerência (C)*	Eixo de centralidade dominante	Coeficiente Cw (relativo)	Interpretação topológica resumida
<b>Rede inflamada</b>	<b>4 (alta)</b>	<b>1 (baixa)</b>	TLR4 – NF- $\kappa$ B – CB1	1	Rede inflamatória, rígida, ruidosa, dominada por NF- $\kappa$ B
<b>Rede dietética (homeostase)</b>	3	2–3	CB1 – CB2 – PPAR	2	Estado intermediário; fluidez moderada; coerência parcial emergente
<b>Rede corrigida por lipídios</b>	2	<b>4 (mais alta)</b>	CB2 – PPAR- $\alpha$ – SIRT1	<b>4 (mais alto)</b>	Máxima estabilidade estrutural; coerência de membrana restaurada
<b>Rede corrigida por fitocanabinoides</b>	2–3	2–3	CB2 – PPAR- $\gamma$ – TRPV1/2	2–3	Correção funcional rápida; estrutura ainda ruidosa; vias anti-inflamatórias ativadas pela sinalização
<b>Rede combinada (lipídios + fitocanabinoides)</b>	+ 2	<b>3–4</b>	CB2 – PPAR- $\alpha/\gamma$ – AMPK – SIRT1	3	Alta coerência estrutural + reforço funcional; rede mais eficiente e integrada

**Fonte:** (FORTES e RIBEIRO, 2025) \*I e C são índices relativos de intensidade e coerência, agregando caminho médio, *clustering*, distribuição de graus e centralidade dos *hubs*.

A rede corrigida por fitocanabinoides demonstra que

a modulação receptor-dependente, apesar de rápida e eficiente em reduzir NF- $\kappa$ B e ampliar CB2, não corrige a estrutura subjacente: melhora o sinal, mas preserva o ruído biofísico da membrana inflamada. Esse cenário representa um ganho funcional relevante, porém limitado pela ausência de coerência estrutural.

A rede combinada reúne os benefícios dos dois níveis: a base lipídica corrigida fornece estabilidade estrutural, enquanto a modulação canabinoide amplia a responsividade, reduz arestas inflamatórias residuais e integra CB2, PPAR- $\alpha/\gamma$ , AMPK e SIRT1 em um eixo cooperativo. O resultado é uma rede simultaneamente estável e dinâmica, com maior densidade funcional e eficiência informacional. Assim, embora a correção lipídica produza a coerência estrutural máxima, a rede combinada alcança a coerência global mais eficaz, unindo causa estrutural e correção funcional em um único sistema integrado.

Essa síntese evidencia a hierarquia funcional entre os cinco cenários. A rede inflamada representa o estado de menor coerência, com alto ruído dielétrico e dominância de NF- $\kappa$ B, no qual a propagação de sinais anti-inflamatórios é limitada pela rigidez estrutural. A rede

dietética marca a primeira reorganização significativa: a redistribuição de C15:0, C17:0, C18:1 e PUFA's reduz parcialmente o eixo inflamatório e aumenta a fluidez dos microdomínios, produzindo um padrão intermediário de coerência estrutural, sem dependência de modulação canabinoide.

A rede corrigida por lipídios atinge o maior grau de coerência topológica. O coeficiente Cw mais elevado e o caminho médio mais curto indicam que, quando a arquitetura da membrana é restaurada, ela se torna o principal agente de reorganização da rede, redistribuindo o fluxo informacional para CB2, PPAR- $\alpha$ , AMPK e SIRT1. Em outras palavras, a célula passa a funcionar sobre uma “base estrutural arrumada”, em que a organização biofísica é suficiente para reequilibrar a maior parte das vias de resolução.

A rede corrigida por fitocanabinoides demonstra que a modulação receptor-dependente, apesar de rápida e eficiente em reduzir NF- $\kappa$ B e ampliar CB2, não corrige a estrutura subjacente: melhora o sinal, mas preserva o ruído biofísico da membrana inflamada. Esse cenário representa um ganho funcional relevante, porém limitado pela ausência de coerência estrutural.

A rede combinada reúne os benefícios dos dois níveis: a base lipídica corrigida fornece estabilidade estrutural, enquanto a modulação canabinoide amplia a responsividade, reduz arestas inflamatórias residuais e integra CB2, PPAR- $\alpha/\gamma$ , AMPK e SIRT1 em um eixo cooperativo. O resultado é uma rede simultaneamente estável e dinâmica, com maior densidade funcional e eficiência informacional. Assim, embora a correção



lipídica produza a coerência estrutural máxima, a rede combinada alcança a coerência global mais eficaz, unindo causa estrutural e correção funcional em um único sistema integrado.

#### 4.5.3. Interpretação das mudanças de centralidade

Do ponto de vista da análise de redes, a transição da rede inflamada para os cenários corrigidos pode ser lida como uma migração progressiva da centralidade de *betweenness* do eixo TLR4–NF-κB–CB1 para o eixo CB2–PPAR–AMPK–SIRT1, com modulação adicional dos canais TRPV nos cenários que incluem fitocanabinoides. Na rede inflamada, NF-κB e CB1 são os principais *hubs* de intermediação: controlam rotas críticas, amplificam o ruído inflamatório e mantêm a célula presa em ciclos pró-inflamatórios associados ao excesso de C16:0 e C18:0.

A rede dietética marca o primeiro deslocamento estrutural relevante. O aumento moderado de C15:0, C17:0 e C18:1, junto ao ajuste de PUFA, reduz parcialmente a intermediação de NF-κB e permite a emergência tímida do eixo CB2–PPAR–SIRT1. Esse cenário representa uma reorganização biofísica inicial, ainda limitada por algum grau de rigidez de membrana, mas já suficiente para melhorar a fluidez informacional.

Na rede corrigida por lipídios, essa migração de centralidade torna-se nítida. CB2 assume papel estratégico, PPAR-α desloca NF-κB como regulador metabólico dominante, e SIRT1 passa a atuar como nó epigenético capaz de amortecer ruídos inflamatórios. Em termos topológicos, essa reorganização confirma a hipótese de que a coerência lipídica — equilíbrio entre C15:0, C17:0, C18:1 e PUFA — é suficiente para mover a célula de um regime inflamatório para um regime de plasticidade adaptativa<sup>11,30,34</sup>.

A rede corrigida por fitocanabinoides, por outro lado, promove uma melhora essencialmente funcional. A introdução de CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA transfere parte da centralidade para CB2 e PPAR-γ, modulando TRPV1/2 e reduzindo a atividade de NF-κB, mas sem restaurar a coerência estrutural da membrana. A topologia mostra que os fluxos de informação são corrigidos, mas sobre uma base ainda ruidosa, o que limita a profundidade da reorganização. Trata-se de uma intervenção rápida e eficiente em curto prazo, porém incompleta na ausência de correção lipídica<sup>35,41</sup>.

Na rede combinada, estrutura e função convergem. Sobre a base lipídica já corrigida, os fitocanabinoides ampliam e refinam a distribuição de centralidade, consolidando o eixo CB2–PPAR-α/γ–AMPK–SIRT1 e modulando TRPV, o que cria uma rede densa, coerente e altamente responsiva. A coerência estrutural permanece elevada, e a coerência funcional aumenta, produzindo um sistema capaz de responder a estímulos inflamatórios sem retornar ao regime NF-κB-dominante<sup>8,33,35</sup>.

#### 4.5.4. Integridade topológica das redes: da inflamação à coerência combinada

A análise de integridade das redes visa avaliar se as cinco configurações estudadas — rede inflamada, rede dietética (homeostase), rede corrigida por lipídios, rede corrigida por fitocanabinoides e rede corrigida combinada (lipídios + fitocanabinoides) — constituem estruturas consistentes do ponto de vista topológico e se as intervenções propostas conduzem a estados progressivamente mais organizados, robustos e funcionalmente coerentes. Para isso, aplicamos métricas clássicas da teoria de redes, incluindo densidade, diâmetro, coeficiente de *clustering*, componente gigante, distribuição de graus e centralidades (*betweenness*, *closeness* e *eigenvector*), seguindo a tradição metodológica de Barabási & Oltvai (2004)<sup>14</sup>, Newman (2010)<sup>28</sup> e Alon (2019)<sup>15</sup>.

Todas as redes foram construídas partindo de um núcleo comum de nós estruturais — lipídios pares e ímpares; receptores (CB1, CB2, TRPV1/2, PPAR-α/γ); enzimas (FAAH, MAGL, NAPE-PLD, COX-2) e mediadores endógenos (AEA e 2-AG). A variação entre os cenários ocorreu exclusivamente pela redistribuição de pesos das arestas e pela introdução de seis fitocanabinoides miméticos (CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA) nos modelos que avaliam modulação funcional. Desse modo, trabalhamos com grafos dirigidos e ponderados, processados paralelamente no Cytoscape/CentiScaPe e em ambiente Python/NetworkX, conforme descrito na metodologia<sup>20,21</sup>.

A Tabela 8 sintetiza, em escala relativa, os principais indicadores de integridade global para as cinco redes — número de nós, número de arestas, densidade, diâmetro, caminho médio, coeficiente médio de *clustering*, fração do componente gigante e robustez qualitativa. Esses indicadores permitem visualizar a trajetória inflamada → dietética → corrigida por lipídios → corrigida por fitocanabinoides → corrigida combinada, evidenciando como a coerência estrutural e funcional se reorganiza à medida que a célula migra de um regime dominado por NF-κB/TLR4 para um regime dominado por CB2/PPAR/SIRT1, culminando em um estado de máxima coerência quando a base lipídica e a modulação canabinoide são integradas.

A análise de integridade das cinco redes revela uma progressão contínua da desorganização para a coerência estrutural e funcional, permitindo compreender como a célula transita de um estado inflamatório rígido para um estado de resolução biofísica e sinalização eficiente. No cenário inflamado, observa-se a menor densidade de conexões, o maior diâmetro e o coeficiente de *clustering* mais baixo entre todos os modelos. Parte dos nós permanece em subcomponentes pouco integrados, o que se reflete em uma fração reduzida do componente gigante. Essa arquitetura indica uma célula aprisionada em trajetórias restritas, sob forte dominância do eixo TLR4–NF-κB–CB1, incapaz de distribuir, de forma equilibrada, o fluxo informacional para módulos resolutivos. A organização é pobre e o ruído dielétrico, elevado, consistente com uma matriz lipídica saturada e rígida.

Quando se passa à rede dietética — que representa o

estado homeostático atingido pela alimentação moderada em C15:0, C17:0 e C18:1 —, nota-se uma reorganização substancial. A densidade aumenta, o diâmetro contrai-se e o componente gigante passa a incorporar quase todos os nós. Ainda assim, o *clustering* permanece apenas intermediário, indicando que, embora a estrutura global esteja mais íntegra do que no cenário inflamatório, a coerência dos módulos de resolução ainda não é completa. Os eixos CB2, PPAR e SIRT1 já começam a ganhar relevância, mas coexistem com resquícios funcionais do polo inflamatório.

A transição para a rede corrigida por lipídios marca o ponto de maior coerência arquitetural entre todos os modelos. O coeficiente *Cw* atinge seu valor relativo máximo, o diâmetro encurta-se ao limite estrutural e a fração do componente gigante atinge 100%. A rede torna-se mais resiliente, redundante e eficiente: caminhos alternativos surgem, gargalos diminuem e a centralidade desloca-se de NF- $\kappa$ B para CB2, PPAR- $\alpha$  e SIRT1. Em termos biológicos, esse cenário traduz uma célula cuja matriz lipídica — agora rica em C15:0, C17:0 e C18:1, com PUFA's equilibrados — fornece o “andaime” ideal para que receptores e enzimas operem com mínima perda de sinal. É o estado de homeostase arquitetural, no qual a organização da membrana é suficiente para promover coerência topológica, mesmo sem intervenção fitocanabinoide.

**Tabela 8.** Indicadores de integridade das quatro redes (valores normalizados).

Indicador	Rede inflamada	Rede dietética (homeostase)	Rede corrigida por lipídios	Rede corrigida por fitocanabinoides	Rede combinada
Número de nós (escala relativa)	1	1	1	1	1,2 (inclui 6 fitocanabinoides)
Número de arestas (escala relativa)	1	2	3	3-4	4
Densidade de arestas	0,25	0,40	0,55	0,50-0,58	0,60
Diâmetro da rede (escala 1-4)	4 (mais longo)	3	2	2-3	2 (curto)
Caminho médio L (escala 1-4)	4	3	2 (mais curto entre as estruturais)	2-3	1-2 (mais curto geral)
Clustering médio <i>Cw</i> (escala 1-4)	1	2	4 (mais alto)	2-3	3
Fração no componente gigante	0,85	0,95	1,00	1,00	1,00
Robustez qualitativa a remoções de nós	baixa	intermediária	alta	média-alta	Alta

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

A rede corrigida apenas por fitocanabinoides apresenta uma melhora parcial e marcadamente funcional. A densidade aumenta, e o componente

gigante aproxima-se de sua totalidade, mas o *clustering* não atinge o mesmo grau de organização observado na correção lipídica. Os fitocanabinoides modulam CB2, PPAR, TRPV e vias serotoninérgicas, redistribuindo fluxos e reduzindo a intermediação inflamatória, porém sem corrigir a estrutura física da membrana. Assim, a rede torna-se mais responsiva e menos dominada por NF- $\kappa$ B, mas ainda opera sobre um “suporte arquitetural” insuficiente. É uma melhora rápida e funcional, embora limitada por uma base estrutural que permanece ruidosa.

A rede corrigida combinada — que integra as duas intervenções — mantém alta integridade estrutural, elevada densidade e diâmetro reduzido, ao mesmo tempo em que alcança um equilíbrio refinado entre coerência e flexibilidade. O *clustering* diminui ligeiramente em relação ao modelo corrigido por lipídios, reflexo esperado da adição de novos nós e arestas, que tornam a rede mais rica e multifuncional; ainda assim, permanece em patamar alto e muito superior ao observado nos cenários não corrigidos. A centralidade concentra-se em CB2, PPAR- $\alpha/\gamma$ , TRPV e nos nós fitocanabinoides, formando um núcleo cooperativo altamente responsivo. Nesse estado, a célula combina o “*hardware* organizado” da correção lipídica com o “*software* adaptativo” da modulação canabinoide, atingindo a forma mais eficiente e integrada de coerência topológica entre todos os modelos.

#### 4.5.5. Coerência topológica, intensidade e eixo dominante

Os indicadores de integridade foram integrados à leitura de intensidade (I) e coerência (C), já apresentada anteriormente. A rede inflamada mostra alta intensidade e baixa coerência, típica de sistemas dominados por poucos *hubs* inflamatórios. A rede dietética ocupa posição intermediária, em que o sistema continua sob pressão inflamatória, mas com reorganização parcial em torno de CB2 e PPAR. A rede corrigida por lipídios apresenta menor intensidade inflamatória e máxima coerência, consolidando o eixo CB2–PPAR–SIRT1 como novo centro de gravidade. A rede corrigida combinada preserva a coerência estrutural e reforça a coerência funcional ao incorporar fitocanabinoides miméticos, que redistribuem pesos para CB2, PPAR- $\gamma$ , TRPV e receptores serotoninérgicos.

Do ponto de vista de integridade, a principal diferença entre correção por lipídios e correção combinada não está no “conserto” da rede, mas na sofisticação da resposta. Os lipídios corrigem o defeito estrutural, diminuem a vulnerabilidade a trajetórias inflamatórias e estabilizam a rede. Os fitocanabinoides, quando adicionados sobre

essa base, acrescentam alças de regulação fina e rotas alternativas de resolução, ampliando a capacidade adaptativa sem comprometer a integridade.

4.5.6. Implicações para a teoria da coerência lipídica

A comparação dos cinco cenários evidencia que a integridade topológica das redes celulares é predominantemente determinada pelo estado da matriz lipídica.

Tabela 9. Principais métricas das redes avaliadas.

Rede avaliada	Intensidade (I)	Coerência (C)	Eixo de centralidade dominante	Cw (coeficiente)	Interpretação topológica
Rede inflamada (original)	1,71	0,953	TLR4–NF-κB	0,1276	Rede inflamatória com alta força e baixo equilíbrio; dominância absoluta de NF-κB e TLR4.
Rede teórica (proporção 2,2:1 ácidos: neutros)	1,71	0,958	Transição NF-κB/TLR4 → CB1/PPAR-γ	0,1274	Arcabouço basal sem intervenções; coerência ligeiramente superior à inflamada; início de redistribuição de centralidade.
Rede corrigida por lipídios (proporção 4:1 C18:1:C16)	1,54	0,956	PPAR-α / AMPK / SIRT1	0,1295	Correção dietética reorganizando MUFAs e PUFA; maior eficiência estrutural e menor custo energético.
Rede corrigida por fitocanabinoides	1,60	0,955	CB2 / PPAR-α / PPAR-γ	0,1280	Modulação funcional rápida via CB2; redução da inflamação, mas estabilidade estrutural moderada.
Rede corrigida combinada (lipídios + fitocanabinoides)	1,50	0,962	CB2 / PPAR-α / OEA	0,1301	Maior coerência geral; sinergia estrutural + funcional; rede mais estável e energeticamente eficiente.

Fonte: (FORTES e RIBEIRO, 2025).

Quando a célula migra do estado inflamatório para o estado corrigido por lipídios, observa-se uma transformação profunda: um sistema fragmentado, com alta intensidade informacional, baixa coerência e grande dependência do eixo TLR4–NF-κB converte-se em uma arquitetura integrada, redundante e estruturalmente estável, ancorada nos eixos CB2, PPAR-α, AMPK e SIRT1. Essa reorganização confirma a literatura que associa os saturados ímpares (C15:0, C17:0) e o

monoinsaturado (C18:1) à melhora da fluidez e da coerência de membrana, bem como à redução de riscos metabólicos associados a estados de rigidez estrutural<sup>11,30,34</sup>. A rede dietética ocupa um ponto intermediário: mantém o eixo inflamatório parcialmente ativo, mas já demonstra leve redistribuição de centralidade em direção a CB1 e PPAR-γ. Ela serve como referência estrutural para compreender o impacto das intervenções subsequentes, evidenciando que pequenas variações nas proporções lipídicas já são suficientes para alterar minimamente a coerência e o Cw, embora não produzam uma reorganização completa da rede.

A rede corrigida por fitocanabinoides, por sua vez, melhora fluxos funcionais, diminui a intensidade inflamatória e redistribui a centralidade para CB2, PPAR-α e PPAR-γ. No entanto, sua coerência estrutural permanece inferior à observada na correção lipídica, pois os fitocanabinoides modulam sinais, mas não reorganizam a biofísica da membrana. Essa distinção é crucial: em uma base estrutural ainda ruidosa, eles funcionam como intervenções rápidas, úteis, mas localizadas — “atalhos funcionais” que reduzem a pressão inflamatória sem corrigir o campo onde essa sinalização ocorre.

Já a rede combinada — que integra correção lipídica e modulação canabinoide — produz o estado de maior coerência global. A intensidade é a mais baixa, o coeficiente Cw é o mais alto, e a centralidade concentra-se em CB2-PPAR-α-OEA, evidenciando um sistema ao mesmo tempo estável e altamente responsivo. Nesse modelo, o “*hardware*” estrutural (dominado por ímpares, monoinsaturados e PUFA equilibrados) está alinhado ao “*software*” funcional (modulação por CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA), resultando em máxima eficiência topológica. A sinergia entre lipídios e fitocanabinoides reduz gargalos, aumenta caminhos alternativos e fortalece módulos anti-inflamatórios.

A análise de integridade confirma a hierarquia prevista pelo referencial teórico: a coerência estrutural é definida

por lipídios ímpares e monoinsaturados; a coerência funcional é ampliada por fitocanabinoides. Assim, fitocanabinoides não substituem lipídios, mas potencializam os efeitos de uma matriz lipídica previamente organizada. A modulação canabinoide só expressa seu potencial pleno quando o ambiente estrutural da célula — sua membrana — já opera sob um regime de fluidez, estabilidade dielétrica e baixo ruído biofísico.

A Tabela 9 resume as métricas fundamentais de cada



rede — intensidade, coerência, coeficiente  $C_w$  e eixo de centralidade dominante — evidenciando que a progressão inflamada → teórica → corrigida por lipídios → corrigida por fitocanabinoides → corrigida combinada representa não apenas uma sequência de intervenções, mas uma trajetória sistemática de restauração arquitetural e funcional do sistema celular.

A leitura integrada das métricas evidencia transformações profundas entre os cinco cenários analisados. Na rede inflamada, observa-se alta intensidade informacional e baixa coerência, com a centralidade fortemente concentrada no eixo TLR4–NF- $\kappa$ B. O coeficiente  $C_w$  reduzido indica que poucos *clusters* sustentam a rede, o que revela uma arquitetura desorganizada, ruidosa e rigidamente orientada para a inflamação. Trata-se de uma estrutura funcionalmente estreita e dominada por caminhos inflamatórios, incapaz de distribuir o fluxo informacional de maneira equilibrada.

A rede dietética apresenta melhora discreta na coerência e leve redistribuição da centralidade. Embora NF- $\kappa$ B e TLR4 ainda predominem, observa-se uma transição inicial envolvendo CB1 e PPAR- $\gamma$ , sugerindo que o sistema endocanabinoide começa a modular o ambiente inflamatório. Essa rede funciona como referência estrutural mínima: não representa um estado patológico extremo, mas também não expressa coerência suficiente para sustentar vias resolutivas de forma eficiente.

A reestruturação dietética, expressa na rede corrigida por lipídios, marca um ponto de inflexão. A intensidade diminui, a coerência aumenta e o eixo central desloca-se para PPAR- $\alpha$ , AMPK e SIRT1, denotando ativação de vias metabólicas associadas à homeostase e à biogênese mitocondrial. Este modelo exibe o maior coeficiente  $C_w$ , indicando que a organização topológica atinge seu ápice. A distribuição dos pesos torna-se mais homogênea, múltiplos caminhos alternativos emergem e o sistema perde a dependência de *hubs* inflamatórios. Em termos biofísicos, a membrana reconquista sua coerência e passa a operar com menor custo energético, o que é consistente com a literatura sobre lipídios ímpares e monoinsaturados.

A rede corrigida por fitocanabinoides, embora apresente melhora considerável em relação ao estado inflamatório e à rede teórica, não atinge o nível de estabilidade produzido pela correção lipídica. A centralidade migra para CB2, PPAR- $\alpha$  e PPAR- $\gamma$ , o que evidencia modulação rápida e eficiente da resposta inflamatória. No entanto, a coerência estrutural permanece moderada, porque a organização da membrana não é alterada de forma profunda. Aqui, os fitocanabinoides atuam como moduladores funcionais potentes, reduzindo o impacto inflamatório, mas sem produzir a base arquitetural propícia para a estabilidade de longo prazo.

A integração das duas abordagens — correção lipídica e modulação fitocanabinoide — produz o cenário de maior desempenho global. A intensidade é a mais baixa entre os cinco modelos, a coerência atinge

seu valor máximo e o coeficiente  $C_w$  aumenta, indicando elevada coesão estrutural. O eixo de centralidade dominante concentra-se em CB2, PPAR- $\alpha$  e OEA, revelando que agonistas endógenos e fitocanabinoides convergem para ativar vias de resolução e estabilizar o sistema metabólico. A rede combinada mantém a robustez estrutural criada pelos lipídios e amplia a capacidade funcional de resposta pela presença dos fitocanabinoides, formando um sistema altamente estável, responsivo e energeticamente eficiente.

Do ponto de vista da integridade global, todas as redes permanecem conectadas, mas a rede inflamada apresenta maior número de conexões críticas, refletindo um sistema que pode colapsar com a remoção de poucos vértices. A robustez aumenta significativamente nas redes corrigidas por lipídios e na rede combinada, que exibem modularidade elevada e menor dependência de *hubs* únicos. A distribuição dos pesos também se torna mais uniforme nesses cenários, diminuindo gargalos e reduzindo o risco de sobrecarga em um único caminho. A rede corrigida por fitocanabinoides, ainda que apresente bons indicadores funcionais, mantém certa fragilidade estrutural, pois depende de CB2 como vértice de alta intermediação.

A análise das métricas e da integridade estrutural demonstra que a correção lipídica é a intervenção que produz o maior ganho em organização, estabilidade e coerência. Os fitocanabinoides, por sua vez, oferecem velocidade e modulação fina, mas encontram limites quando aplicados sobre uma matriz lipídica incoerente. A combinação de ambas as intervenções representa a estratégia mais equilibrada, na qual a arquitetura da membrana fornece o fundamento físico para que a modulação canabinoide opere com máxima eficiência, restaurando a homeostase celular de forma sólida e duradoura.

#### 4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho permitem afirmar, com base teórica e empírica, que a coerência lipídica constitui um eixo primário de organização da célula e do sistema endocanabinoide. A distribuição dos ácidos graxos na membrana — especialmente o balanço entre saturados pares (C16:0, C18:0), saturados ímpares (C15:0, C17:0) e monoinsaturados como C18:1 — define o regime topológico em que a célula opera. Quando predominam C16:0 e C18:0, a rede converge para um eixo inflamatório centrado em TLR4–NF- $\kappa$ B–CB1, caracterizado por alta intensidade de interação e baixa coerência. Esse padrão é consistente com estudos que associam saturados em excesso ao aumento da rigidez de membrana, disfunção de microdomínios e ativação de vias inflamatórias crônicas<sup>11,30,34</sup>. À medida que a presença de C15:0, C17:0 e C18:1 aumenta, a topologia muda: o caminho médio encurta, o coeficiente de *clustering* se eleva e a centralidade migra para o eixo CB2–PPAR–SIRT1, indicando maior capacidade de resolução, plasticidade adaptativa e estabilidade bioenergética.

A validação em rede demonstra que a correção lipídica é a intervenção que produz a maior coerência estrutural dentre todas as configurações estudadas. Sem recorrer a qualquer fitocanabinoide, e reorganizando o perfil lipídico segundo a literatura, que destaca o papel dos ímpares e monoinsaturados na homeostase metabólica<sup>30,31,34</sup>, a centralidade inflamatória desloca-se de NF- $\kappa$ B para CB2, PPAR- $\alpha$  e SIRT1. Esse deslocamento mostra que a célula deixa de responder a estímulos com padrões inflamatórios e passa a operar sob um regime resolutivo. Assim, o modelo de coerência lipídica não permanece restrito ao plano conceitual: ele se traduz em mudanças mensuráveis na arquitetura da rede, na força das conexões e no reposicionamento de *hubs* funcionais.

Os resultados indicam também que fitocanabinoides não substituem a coerência lipídica, mas podem mimetizá-la e ampliá-la quando o balanço estrutural da membrana já foi corrigido. Fitocanabinoides neutros, como CBD, CBG e CBN, modulam CB2, PPAR e canais TRP de maneiras análogas aos efeitos produzidos pelo aumento de C15:0/C17:0 e C18:1 na membrana. Já os fitocanabinoides ácidos (THCA, CBDA, CBGA) se aproximam de alvos ligados a PPAR- $\gamma$ , modulação mitocondrial e vias serotoninérgicas, apresentando forte impacto anti-inflamatório<sup>7,8,33,38</sup>. Em termos de rede, a introdução desses nós miméticos não modifica o eixo estrutural dominante — que permanece ancorado em CB2-PPAR —, mas aumenta a densidade, multiplica caminhos alternativos e amplia a capacidade de amortecer flutuações de sinal.

A rede corrigida apenas por fitocanabinoides mostra que a modulação funcional pode reduzir a centralidade inflamatória, mesmo quando o perfil lipídico não é ajustado. Entretanto, a integridade estrutural permanece inferior à obtida pela correção lipídica. Os fitocanabinoides redistribuem fluxos para CB2, PPAR e TRPV, mas fazem isso sobre uma membrana ainda dominada por C16:0 e C18:0. Assim, funcionam como moduladores funcionais eficazes — especialmente úteis para alívio sintomático e para quebrar padrões inflamatórios —, mas sem resolver a causa estrutural que sustenta o ciclo inflamatório. A Cannabis medicinal, portanto, pode modular o sistema mesmo em bases estruturais desfavoráveis, mas sua eficácia máxima depende da organização prévia da membrana.

A rede combinada — correção lipídica somada à modulação fitocanabinoide — representa a expressão mais completa do modelo; entretanto, devido à curta duração dos fitocanabinoides, é menos estável e necessita de reforço constante. A integridade estrutural permanece elevada (alto Cw, diâmetro reduzido, componente gigante completo), enquanto a densidade e a capacidade funcional aumentam devido à inserção de CBD, CBG, CBN, THCA, CBDA e CBGA. O eixo dominante CB2-PPAR- $\alpha$  é reforçado por PPAR- $\gamma$ , TRPV1/2 e 5-HT1A, o que traduz, em termos de topologia, que os fitocanabinoides operam como “módulos finos” de ajuste sobre uma base lipídica coerente<sup>8,33,35</sup>. Esse cenário sugere que a interação entre

lipídios estruturais e fitocanabinoides não é aditiva, mas sinérgica: os lipídios definem o campo topológico, e os fitocanabinoides ajustam a leitura desse campo.

Os resultados referentes às vias de administração reforçam esse enquadramento estrutural. A inalação preserva os fitocanabinoides em sua forma neutra e lipofílica, permitindo que moduladores como CBD e CBG alcancem rapidamente a membrana e atuem sobre microdomínios em escalas temporais de minutos a poucas horas<sup>25,52</sup>. A ingestão, ao contrário, converte THC em 11-OH-THC e CBD em 7-OH/7-COOH-CBD, compostos menos orientados à coerência de membrana e mais associados à modulação inflamatória sistêmica e prolongada, com efeitos bifásicos documentados<sup>54,55</sup>. À luz deste modelo, a inalação aproxima-se do mimetismo lipídico rápido, enquanto a via oral aproxima-se de uma modulação lenta e metabólica. Isso sugere que, para redes já estruturadas por dieta coerente, fitocanabinoides neutros inalados são moduladores funcionais precisos, enquanto a via oral, em baixas doses, pode sustentar ajustes de longo prazo em quadros inflamatórios persistentes.

Em conjunto, os achados conduzem a uma conclusão estruturada: a coerência lipídica é o fundamento da organização celular; os fitocanabinoides são ferramentas secundárias — porém potentes — que modulam esse fundamento quando a matriz lipídica está ajustada. Saturados pares, em excesso, deslocam a rede para regimes em que NF- $\kappa$ B e CB1 dominam; lipídios ímpares e monoinsaturados reequilibram esse cenário, aproximando-o de estados resolutivos dominados por CB2 e PPAR. Fitocanabinoides podem acelerar esse deslocamento e ampliar a adaptabilidade do sistema, desde que aplicados sobre um contexto de membrana minimamente organizado.

O modelo aponta uma estratégia terapêutica coerente com sua própria lógica de rede: inicialmente, corrigir o perfil lipídico com C15:0, C17:0, C18:1 e proporções equilibradas de PUFA (C18:3 e C18:2); posteriormente, caso necessário, utilizar fitocanabinoides específicos — ácidos para modular inflamação e neutros para ajustes funcionais —, como mediadores exógenos capazes de complementar e refinar a coerência já estabelecida. Lipídios e fitocanabinoides pertencem, assim, a um mesmo continuum de mediação lipídica: uns representam a base estrutural produzida pelo metabolismo; outros operam como instrumentos que treinam, ajustam e expandem a capacidade da célula de interpretar e responder a esse campo estrutural.

## 5. REFERÊNCIAS

- [1] FAO; WHO. Fats and Fatty Acids in Human Nutrition: Report of an Expert Consultation. Rome: FAO/WHO, 2010.
- [2] EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Advice on Dietary Fats and Health. EFSA Journal, v. 17, 2019.
- [3] FDA – U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Nutrition and Fat Intake. Silver Spring, 2020.

- [4] Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM nº 50/2016: Recomendações sobre gorduras na alimentação humana. Brasília. 2016.
- [5] Ryder J, *et al.* Dietary C15:0 and C17:0 and risk of inflammation and mortality. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2022.
- [6] Watson K, Richards M. *et al.* Structural lipidomics and membrane inflammation. *Cell Metabolism*. 2023.
- [7] Pertwee R. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British Journal of Pharmacology*. 2008.
- [8] Di Marzo V. Endocannabinoids: the brain and body's marijuana and beyond. London: Academic Press. 2018.
- [9] Iannotti FA, Di Marzo V. Endocannabinoidome 2025: new frontiers in lipid signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2025.
- [10] Stillwell W, Wassall SR. Membrane structure and function: the role of lipids. *Biochimica et Biophysica Acta – Lipids*. 2023; 1865:158683.
- [11] Levental I, Levental KR. Lipid raft studies: from model membranes to living cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020; 21:502–516.
- [12] Fortes PJOC, Ribeiro A. Arquitetura funcional do sistema endocanabinoide: o promíscuo, o mediador, o freio e o pacificador no efeito comitiva da *Cannabis* spp. *BJSCR*. 2025; 52(3):50-63.
- [13] Maccarrone M. Lipid signaling and membrane dynamics in inflammation. *Progress in Lipid Research*. 2023.
- [14] Barabási A.-L., Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics*. 2004; 5:101–113.
- [15] Alon U. An introduction to systems biology: design principles of biological circuits. New York: CRC Press. 2019.
- [16] Kayama Y, *et al.* Palmitate-induced inflammation and TLR4 signaling. *Journal of Lipid Research*. 2013.
- [17] Wang, Y. *et al.* Saturated fatty acids and the activation of inflammatory pathways. *Cell Reports*. 2020.
- [18] Kitano H. Biological robustness. *Nature Reviews Genetics*. 2004; 5:826–837.
- [19] Palsson B. *Systems Biology: Constraint-Based Reconstruction and Analysis*. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press. 2015.
- [20] Shannon P, *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*. 2003; 13:2498–2504.
- [21] Hagberg A, Schult D, Swart P. NetworkX: Python software for the analysis of networks. In: *Proceedings of the Python in Science Conference*. 2008.
- [22] Jadoon K, Tan G, O'sullivan S. Cannabidiol as an anti-inflammatory agent. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017.
- [23] Morales P, *et al.* CBN and the resolution of inflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2017.
- [24] Verhoeven L, *et al.* Anti-inflammatory properties of THCA. *Phytochemistry*. 2020.
- [25] Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*. 2007; 4:1770–1804.
- [26] Millar SA, *et al.* A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018.
- [27] Citti C, *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of cannabidiol and cannabidiolic acid: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11.
- [28] Newman M. *Networks: an introduction*. Oxford: Oxford University Press. 2010.
- [29] Berg J. Saturated fatty acid intake is associated with increased inflammation. *Journal of Lipid Metabolism*. 2020; 11.
- [30] Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid and heptadecanoic acid in health and disease. *Molecules*. 2015; 20:2425–2444.
- [31] Santa-María C, *et al.* Anti-inflammatory molecular mechanisms induced by oleic acid. *Biomedicines*. 2023; 11:975.
- [32] Ahmad TB, *et al.* Correlation between fatty acid profile and anti-inflammatory activity of marine lipid extracts. *Marine Drugs*. 2019; 17(3).
- [33] Piomelli D. Lipidome and cannabinoid signaling. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2022; 62:439–459.
- [34] Pfeuffer M. Multifaceted odd-chain fatty acids – advances in nutrition. *Advances in Nutrition*. 2016; 7:730–739.
- [35] Peng J, *et al.* A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2022.
- [36] Nachnani R, *et al.* The pharmacological case for cannabigerol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2021; 376:204–217.
- [37] Blebea NM, *et al.* Phytocannabinoids: exploring pharmacological profiles beyond THC and CBD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(8):4204.
- [38] Palomares B, *et al.* Anti-inflammatory effects of THCA. *British Journal of Pharmacology*. 2020.
- [39] Anderson LL, *et al.* Pharmacokinetics of phytocannabinoid acids and decarboxylation in vivo. *Journal of Natural Products*. 2019.
- [40] Bolognini D, *et al.* Cannabidiolic acid prevents vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced behavior in rats. *British Journal of Pharmacology*. 2013; 168:1456–1470.
- [41] Ibeas Bih C, *et al.* Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2015; 1:699–730.
- [42] Galaj E, *et al.* Possible receptor mechanisms underlying cannabidiol treatment of substance use disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3).
- [43] Alexander C, *et al.* CBD and the 5-HT1A receptor: a medicinal and pharmacological review. *Biochemical Pharmacology*. 2025.
- [44] Mujahid K, *et al.* Cannabidiol as an immune modulator: a comprehensive review. *Frontiers in Immunology*. 2025.
- [45] Zagzoog A, *et al.* In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids. *Scientific Reports*. 2020; 10.
- [46] Palomares B, *et al.* Δ9-Tetrahydrocannabinolic acid alleviates collagen-induced arthritis. *British Journal of Pharmacology*. 2019.



- [47] Rock EM, *et al.* Effect of low doses of cannabidiolic acid and ondansetron on anticipatory nausea. *British Journal of Pharmacology*. 2013; 169:685–692.
- [48] Alegre-Zurano L, *et al.* Behavioural and molecular effects of cannabidiolic acid in rodents. *European Journal of Pharmacology*. 2020.
- [49] Sharkey KA, *et al.* Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *European Journal of Pharmacology*. 2013; 722:134–146.
- [50] Calapai G, *et al.* Pharmacology and clinical relevance of  $\Delta^8$ -THC. *Current Neuropharmacology*. 2022.
- [51] Li S, *et al.* Cannabigerol (CBG): a comprehensive review of its molecular mechanisms and therapeutic potential. *Pharmaceutics*. 2024.
- [52] Mcgilveray IJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Research & Management*. 2005.
- [53] Bedrocan. How cannabinoids move through the body. 2025. Disponível em: <https://bedrocan.com>. Acesso em: [12/10/2025].
- [54] Taylor L, *et al.* Dose trial of the pharmacokinetics and safety of cannabidiol in humans. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2019.
- [55] Zhang Q, *et al.* Pharmacokinetic variability of oral cannabidiol and its major metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*. 2024.
- [56] Eichler F, *et al.* Pharmacokinetic modelling of orally administered cannabidiol in animals. *Frontiers in Veterinary Science*. 2023.
- [57] Koch N, *et al.* An intravenous pharmacokinetic study of cannabidiol in humans. *Pharmaceutics*. 2024.
- [58] Fortes PJOC, *et al.* Cannabinoides ácidos: marcadores de qualidade e de análises forenses. *Contemporary Journal*. 2025; 5(9):1-41. ISSN 2447-0961.
- [59] Han JH, *et al.* Thermo-chemical conversion kinetics of cannabinoid acids in vaporization. *Journal of Cannabis Research*. 2024.
- [60] Fućak T, *et al.* Mechanism and kinetics of CBDA decarboxylation. *Medicinal Chemistry Research*. 2023.
- [61] Cannaaid. How to decarb THCA flower: complete guide. 2024. Disponível em: <https://cannaaid.com/blogs/news/how-to-decarb-thca-flower>. Acesso em: [11/11/2025].
- [62] Certified Headies. What is decarboxylation? A guide for THCA consumers. 2025. Disponível em: <https://certifiedheadies.com/what-is-decarboxylation/>. Acesso em: [24/11/2025].
- [63] Sensi Seeds. The best temperature to vape weed. 2024.
- [64] Eyal AM. Vapor pressure, vaping, and corrections to cannabinoid boiling points. *Pharmaceutics*. 2023.

## Anexo

**Quadro 1.** Lista de Abreviaturas e siglas utilizadas no estudo

ABREVIATURA/ SIGLA	SIGNIFICADO
<b>11-OH-THC</b>	11-Hidroxi-tetra-hidrocanabinol
<b>2-AG</b>	2-araquidonoilglicerol
<b>7-COOH-CBD</b>	7-Carboxi-canabidiol
<b>7-OH-CBD</b>	7-Hidroxi-canabidiol
<b>AEA</b>	Anandamida (N-araquidonoiletanolamina)
<b>AMPK</b>	Proteína quinase ativada por AMP
<b>C15:0</b>	Ácido pentadecanoico
<b>C16:0</b>	Ácido palmítico
<b>C17:0</b>	Ácido heptadecanoico
<b>C18:0</b>	Ácido esteárico
<b>C18:1</b>	Ácido oleico
<b>C18:2</b>	Ácido linoleico
<b>C18:3</b>	Ácido alfa-linolênico
<b>CB1</b>	Receptor canabinoide tipo 1
<b>CB2</b>	Receptor canabinoide tipo 2
<b>CBD</b>	Canabidiol
<b>CBDA</b>	Ácido canabidiólico
<b>CBG</b>	Canabigerol
<b>CBGA</b>	Ácido canabigerólico
<b>CBN</b>	Canabinol
<b>CFM</b>	Conselho Federal de Medicina
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenase-2
<b>DAGL</b>	Diacylglicerol lipase
<b>ECS/ SEC</b>	Sistema Endocanabinoide
<b>EFSA</b>	Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos
<b>FAAH</b>	Hidrolase de amidas de ácidos graxos
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization (Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos)
<b>GPR55</b>	Receptor acoplado à proteína G 55
<b>HEA-C17</b>	Heptadecanoiletanolamida C17
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>LEs</b>	Leucotrienos
<b>LOX</b>	Lipoxigenase
<b>MAGL</b>	Monoacylglicerol lipase
<b>MUFA</b>	Ácidos graxos monoinsaturados
<b>NAPE-PLD</b>	N-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipase D
<b>NF-κB</b>	Fator nuclear kappa B
<b>NF-κB</b>	Fator nuclear kappa B
<b>OEA</b>	Oleoiletanolamida
<b>PPAR-α</b>	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma alfa
<b>PPAR-γ</b>	Receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama
<b>PUFA</b>	Ácido graxo poli-insaturado
<b>PUFAs</b>	Ácidos graxos poli-insaturados
<b>SIRT1</b>	Sirtuina 1
<b>THC</b>	Tetra-hidrocanabinol
<b>THCA</b>	Ácido tetrahidrocanabinólico
<b>TLR4</b>	Receptor tipo Toll 4
<b>TRPA1</b>	Receptor potencial transitório A1
<b>TRPV1</b>	Receptor potencial transitório V1
<b>TRPV2</b>	Receptor potencial transitório V2
<b>WHO</b>	Organização Mundial da Saúde