

# A TRÍADE FUNCIONAL DOS LIPÍDIOS LONGEVOS: TRIFASICIDADE, PROMISCUIDADE E REDUNDÂNCIA COMO BASE PARA UM NOVO MODELO DE LONGEVIDADE VIA C15:0

THE FUNCTIONAL TRIAD OF LONG-LIVED LIPIDS: TRIPHASICITY, PROMISCUTY, AND REDUNDANCY AS THE BASIS FOR A NEW LONGEVITY MODEL VIA C15:0

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 14/11/2025. Aceito para publicação em 30/11/2025

## RESUMO

Este artigo propõe um modelo conceitual original sobre a atuação dos lipídios bioativos ímpares, especialmente o C15:0 e seus derivados endocanabinoides, com base em evidências clínicas, metabólicas e farmacológicas. A partir da integração entre os trabalhos de Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>, que investigam os efeitos do C15:0 na longevidade, e de Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup>, que descrevem a funcionalidade promíscua e redundante do eCBome, formulou-se a hipótese de que esses lipídios operam sob uma lógica trifásica adaptativa. Por meio de revisão teórica, modelagem analítica e sistematização de dados funcionais, identificou-se que a maioria dos lipídios reguladores e receptores do sistema endocanabinoide ampliado apresenta comportamento trifásico, em contraste com os lipídios pares estruturais, que seguem padrões bifásicos. O conceito central desenvolvido é o de que os lipídios ímpares funcionam como moduladores contextuais da sinalização celular, ativando diferentes vias conforme a dose, sem perda de especificidade funcional. Esse modelo conceitual estabelece as bases para investigações experimentais futuras sobre a regulação adaptativa do metabolismo, da imunidade e do envelhecimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** C15:0; lipídios bioativos; trifasicidade; hormese; endocanabinoides; promiscuidade funcional; redundância metabólica; eCBome; longevidade; modulação adaptativa.

## ABSTRACT

This article proposes a novel conceptual model regarding the functional behavior of odd-chain bioactive lipids, especially C15:0 and its endocannabinoid derivatives, based on clinical, metabolic, and pharmacological evidence. By integrating the findings of Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>, who investigates the longevity-related effects of C15:0, with those of Di Iannotti and Di Marzo (2025)<sup>2</sup>, who described the functional redundancy and promiscuity of the extended endocannabinoid system (eCBome), this work proposes the hypothesis that such

lipids operate under an adaptive triphasic logic. Through theoretical review, analytical modeling, and functional data systematization, this study identifies that most regulatory lipids and receptors within the eCBome exhibit triphasic dose-responses, unlike structural even-chain lipids, which follow linear or biphasic patterns. The central argument proposed is that odd-chain lipids act as contextual modulators of cellular signaling, activating different pathways according to their concentration, without loss of specificity. This conceptual framework establishes the basis for future experimental validation regarding the adaptive regulation of metabolism, immunity, and aging.

**KEYWORDS:** C15:0; bioactive lipids; triphasic response; hormesis; endocannabinoids; functional promiscuity; metabolic redundancy; eCBome; longevity; adaptive modulation.

## 1. INTRODUÇÃO

Os lipídios, além de serem fontes de energia e de componentes estruturais das membranas celulares, também atuam como sinais reguladores de alta complexidade adaptativa. Evidências apontam para um subgrupo específico de lipídios bioativos — os ácidos graxos saturados ímpares, como o ácido pentadecanoico (C15:0) — como elementos centrais na manutenção da longevidade, da homeostase metabólica e da resposta inflamatória controlada<sup>1</sup>.

Ao mesmo tempo, a farmacologia do sistema endocanabinoide e de sua extensão ecossistêmica, denominada endocannabinoma planetário<sup>2</sup>, sugere que moléculas lipídicas bioativas funcionam por meio de padrões de sinalização não lineares, multifásicos e contextuais, nos quais o conceito clássico de hormese<sup>3</sup>, baseado em respostas bifásicas, mostra-se teoricamente limitado. Essa visão simbólica e funcional é também proposta por Fortes e Ribeiro (2025)<sup>4</sup>, segundo a qual os canabinoides exercem papéis complementares —

Promíscuo, Freio, Mediador e Pacificador — que refletem a arquitetura adaptativa do sistema lipídico endógeno.

Nesse cenário emergente, propõe-se o conceito de trifasicidade funcional como referencial teórico para compreender os comportamentos dose-dependentes complexos de lipídios, como o C15:0. Diferentemente de compostos como o ácido palmítico (C16:0), cuja ação bifásica é restrita e potencialmente inflamatória em excesso, o C15:0 apresenta três zonas fisiológicas distintas de ação — inércia funcional, adaptação bioativa e saturação reguladora —, o que o torna um lipídio promíscuo, redundante e estabilizador de sistemas frágeis.

Este artigo propõe que essa arquitetura funcional trifásica, já documentada em estudos com canabinoides endógenos (AEA, 2-AG, PEA) e em receptores como PPAR $\alpha$ , CB $_1$ /CB $_2$  e AMPK, converge para um modelo geral de agência bioadaptativa lipídica, com implicações para a compreensão da longevidade, da nutrição funcional e da farmacologia metabólica.

A partir de uma análise cruzada de estudos em farmacologia, toxicologia, bioquímica nutricional e medicina veterinária, argumenta-se que lipídios ímpares, como o C15:0, representam não apenas mediadores da saúde metabólica, mas também agentes reguladores da instabilidade bifásica de lipídios pares, propondo uma ontologia para a sinalização lipídica: trifásica-adaptativa.

A partir da convergência entre farmacologia nutricional, lipidômica funcional e teoria adaptativa da hormese, foi possível organizar, de forma comparativa, os principais componentes lipídicos e receptores reguladores envolvidos na homeostase inflamatória, energética e endocanabinoide. Cada item é descrito segundo seu comportamento funcional trifásico ou bifásico, detalhando as respostas típicas em três zonas de ação — déficit, homeostase e excesso —, bem como suas respectivas implicações fisiológicas. Essa estrutura evidencia como moléculas bioativas, como o C15:0, AEA, PEA e OEA, atuam não apenas como agentes de sinalização isolados, mas como elementos adaptativos dinâmicos, capazes de regular sistemas vulneráveis por meio de trifasicidade funcional. A tabela também incorpora eixos metabólicos interativos (como AMPK-mTOR e NF- $\kappa$ B-PPAR), permitindo visualizar como a regulação lipídica opera em rede, com efeitos de redundância, promiscuidade e plasticidade sináptica, conforme discutido por Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>, Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2,19</sup> e Calabrese (2008)<sup>3</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa é uma investigação teórica de natureza construtiva, baseada em uma abordagem qualitativa e interpretativa. O objetivo foi desenvolver um modelo conceitual explicativo para a atuação trifásica de lipídios bioativos e endocanabinoides, com ênfase em sua capacidade de operar por redundância funcional e por promiscuidade de receptor, a partir de

respostas dose-dependentes.

A proposta metodológica baseia-se em três eixos. O primeiro eixo é a construção conceitual, ancorada em revisão de literatura especializada; o segundo eixo, o alinhamento filosófico dos autores centrais ao paradigma pós-moderno e ao pluralismo ontológico; e o terceiro eixo, a formulação de uma hipótese explicativa sistêmica, com base em padrões identificados empiricamente.

Inicialmente, foram analisadas duas obras de base: Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> e Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>. Ambas abordam os efeitos dos lipídios ímpares C15:0 e C17:0, bem como dos endocanabinoides, sobre sistemas fisiológicos como inflamação, metabolismo e longevidade; porém, sob enfoques distintos. A primeira obra estrutura um modelo de ação baseado na plasticidade funcional e nos receptores do eCBome; a segunda obra, com dados comparativos de mamíferos e humanos, propõe efeitos benéficos do C15:0 dentro de uma faixa intermediária, sugerindo uma resposta trifásica de hormese.

A etapa seguinte consistiu em identificar convergências epistemológicas e ontológicas entre os dois autores. Essa busca por equivalências conceituais segue a linha proposta por Fortes e Ribeiro (2025)<sup>4</sup>, que estruturaram uma correspondência simbólica entre moléculas vegetais e mecanismos fisiológicos no Sistema Endocanabinoide, servindo aqui como precedente metodológico para a analogia trifásica entre lipídios ímpares e endocanabinoides.

Ambas as abordagens operam dentro de um quadro pós-moderno (pós-positivismo), que rejeita causalidades lineares únicas e assume múltiplos efeitos dependentes de dose e contexto. Ambas descrevem ações de moléculas bioativas com efeitos contraditórios conforme o nível de exposição, constituindo respostas em curva “U” e “U invertida”, compatíveis com os modelos de hormese trifásica.

Em seguida, foi conduzida uma revisão integrativa crítica da literatura sobre trifasicidade e bifasicidade em sistemas lipídicos e canabinoides, reunindo estudos de toxicologia, farmacologia e biologia molecular. Foram incluídos autores como Calabrese e Baldwin (2001)<sup>5</sup>, que formalizaram o conceito de hormese como resposta não linear, e Calabrese e Agathokleous (2020)<sup>6</sup>, que sistematizaram modelos trifásicos para antioxidantes, lipídios e metabólitos.

Com base nessas fontes, organizou-se uma tabela comparativa reunindo autores, tipo de metodologia, objeto investigado, resultados principais, conclusões, tipo de resposta (bi- trifásica) e implicações para o sistema estudado. A análise permitiu observar que, enquanto lipídios pares, como C16:0 e C18:0, tendem a respostas lineares ou bifásicas, lipídios ímpares e endocanabinoides exibem respostas trifásicas, com maior plasticidade e reversibilidade.

A hipótese resultante é que lipídios ímpares modulam a atividade de pares bifásicos não por competição direta, mas por regulação redundante de múltiplos receptores, sendo capazes de ativar ou

neutralizar efeitos inflamatórios conforme a dose e o estado do sistema. Essa hipótese está embasada em evidências experimentais e em revisões farmacológicas, mas requer validação empírica futura.

Sendo uma hipótese construída dentro de um paradigma pós-positivista, e considerando que a medicina é uma episteme que predominantemente se nutre do positivismo, faz-se necessária uma simplificação causal para que seja devidamente testada. Assim, a hipótese a ser testada é que o aumento de lipídios ímpares diminui os efeitos deletérios de altas ou baixas doses de lipídios pares.

Este modelo é apresentado como uma proposição teórica, uma ferramenta explicativa útil para pesquisadores que investigam homeostase metabólica, envelhecimento, resposta inflamatória e eixos lipídicos de sinalização. A proposta se alinha metodologicamente à tradição de modelagem teórica em ciências da vida, conforme delineado por Dubin (1978)<sup>7</sup> e sistematizado por Jaccard e Jacoby (2020)<sup>8</sup>, e se ancora na filosofia pós-positivista de construção crítica e interpretativa do conhecimento científico.

### 3. DESENVOLVIMENTO e DISCUSSÃO

#### 3.1. C15:0 – o nutracêutico trifásico de longevidade<sup>1</sup>

Os textos reunidos a respeito do ácido graxo C15:0 indicam um padrão de atuação trifásica sobre sistemas metabólicos e inflamatórios, com efeitos dependentes da concentração e do contexto bioquímico. Estudos observacionais em humanos mostraram que níveis circulantes intermediários de C15:0 se associam a menor expressão de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , menor resistência insulínica e melhor perfil lipídico. Esses achados foram consistentes em cortes populacionais com diferentes padrões alimentares e sugerem um ponto de inflexão metabólica, com efeito protetor em uma faixa definida de concentração plasmática.

Ensaios clínicos com suplementação de C15:0 apontaram melhora funcional em condições metabólicas crônicas, embora os dados disponíveis ainda sejam limitados em escopo e tamanho amostral. Em animais, experimentos com camundongos obesos indicaram redução da gordura hepática, restauração da atividade mitocondrial e normalização dos eixos AMPK-mTOR e NF- $\kappa$ B-PPAR- $\alpha$ . Modelos com cães idosos mostraram efeitos similares, com reversão de parâmetros inflamatórios e recuperação da vitalidade locomotora. Nos golfinhos, o acompanhamento longitudinal revelou uma associação entre níveis estáveis de C15:0 e maior longevidade, sugerindo uma conservação evolutiva da função reguladora desse lipídio.

Os experimentos *in vitro* demonstraram que o C15:0 modula múltiplos alvos intracelulares, ativando PPAR- $\alpha$  e AMPK, aumentando SIRT1 e reprimindo NF- $\kappa$ B. Esses dados sustentam a proposta de que o C15:0 atua como um lipídio bioativo funcionalmente promiscuo, interagindo com vias regulatórias centrais de forma redundante e integrada. Essa promiscuidade não é aleatória, mas obedece a padrões de seletividade com

base na disponibilidade enzimática e na demanda metabólica, conforme descrito no conceito de endocanabinoma funcional<sup>2</sup>.

Os dados celulares reforçam o argumento de que o C15:0 opera em lógica trifásica, com respostas distintas em concentrações baixas, intermediárias e altas. Essa dinâmica posiciona o C15:0 como um regulador de segunda ordem, capaz de modular o comportamento bifásico de lipídios mais lineares, como o C16:0 e o C18:0. Ao contrário dos ácidos graxos pares, cuja ação bifásica tende à linearidade inflamatória, o C15:0 apresenta três zonas funcionais: uma de deficiência associada à disfunção inflamatória e mitocondrial; uma zona intermediária de homeostase, com atividade coordenada entre PPAR- $\alpha$ , AMPK e SIRT1; e uma zona de excesso, com ativação de vias de oxidação e dessensibilização de receptores.

Em modelos computacionais, o C15:0 atua como nó de alta centralidade em redes lipídicas interativas, ligando módulos metabólicos e inflamatórios. Essa posição funcional é coerente com dados de análise de redes que atribuem ao C15:0 a capacidade de organizar interações entre lipídios, receptores e enzimas. A aplicação dessa lógica à análise do sistema endocanabinoide ampliado mostra que o C15:0 compartilha propriedades com endocanabinoides, como PEA e OEA, operando dentro de uma lógica de hormese trifásica.

A presença do C15:0 em zonas de intersecção entre regulação energética, inflamação e sinalização epigenética confirma sua função integradora. Assim, o modelo teórico defendido por Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>, ampliado pelas análises em rede, propõe que o C15:0 seja interpretado como um lipídio estruturalmente simples, mas funcionalmente sofisticado, cuja atuação trifásica fornece estabilidade ao sistema diante de oscilações bioquímicas.

A hipótese derivada desses dados é que lipídios trifásicos, como o C15:0, regulam, por modulação cruzada, o comportamento bifásico de ácidos graxos pares e de seus efeitos sobre receptores inflamatórios, como TLR4, TRPV1 e NF- $\kappa$ B. O modelo trifásico adaptativo descrito se apresenta, portanto, como uma chave explicativa para o equilíbrio lipídico, a longevidade funcional e o controle integrado da inflamação.

#### 3.2. Do endocanabioma ao *kingdom of molecules*<sup>2</sup>

O argumento central da revisão de Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> parte de uma expansão conceitual do endocanabinoma para além dos cannabinoides clássicos, como AEA e 2-AG, integrando classes lipídicas como PEA, OEA, NAGly e, especialmente, os ácidos graxos ímpares como C15:0 e C17:0. A proposta inova ao incorporar, no modelo do sistema endocanabinoide, uma rede funcional marcada pela redundância e promiscuidade; ou seja, múltiplos mediadores ativam os mesmos alvos com efeitos parcialmente sobrepostos e contextualmente divergentes.

Essa abordagem rompe com o paradigma das vias

lineares de sinalização e assume um modelo de “teia funcional” (*functional mesh*), no qual a resposta biológica resulta da convergência ou da competição entre mediadores lipídicos, cujas concentrações são moduladas pela dieta, pelo metabolismo hepático e pela microbiota intestinal.

No caso específico do C15:0, o artigo indica que, uma vez absorvido no intestino, esse lipídio pode ser elongado a C17:0 por meio da  $\beta$ -oxidação reversa e das vias do peroxissomo, estabelecendo um elo entre esse ácido graxo e metabólitos neuroativos derivados, como a N-palmitoletanolamida C17 (PEA-C17). Tal conversão confere ao C15:0 um papel precursor não apenas estrutural, mas também funcional no endocanabinoma expandido. Esse vínculo permite que o C15:0 influencie a modulação inflamatória, energética e neurocomportamental por intermédio de receptores como PPAR- $\alpha$ , CB<sub>2</sub> e GPR120.

A principal implicação teórica dessa proposta é que a ação de lipídios, como C15:0 e C17:0, não segue respostas lineares. O artigo retoma o modelo da trifasicidade e sugere que os efeitos dos mediadores lipídicos devem ser interpretados sob a lógica da hormese multifásica: concentrações baixas são insuficientes; concentrações médias, reguladoras; e concentrações altas produzem efeitos deletérios por meio de mecanismos como dessensibilização de receptores, geração de ROS ou inflamação via TRPV1.

No plano ontológico, isso redefine o sistema endocanabinoide como um “*kingdom of molecules*”, expressão usada por Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> para enfatizar a heterogeneidade funcional e estrutural de seus componentes. Nesse sistema, os lipídios ímpares, como C15:0, atuam como reguladores de estado, capazes de restaurar a homeostase em cenários de desequilíbrio bioenergético e inflamatório, por meio de respostas adaptativas não lineares.

Em resumo, a obra posiciona o C15:0 como uma molécula de interface entre nutrição, metabolismo e sinalização lipídica. Sua inclusão no endocanabinoma não apenas amplia o escopo funcional do sistema, mas também introduz um modelo trifásico-metabólico de ação, que se encaixa na noção de hormese lipídica adaptativa. Embora essa proposta seja inovadora, ela depende da validação de vias metabólicas específicas (por exemplo, elongação intestinal) e da caracterização funcional de novos mediadores derivados, o que ainda carece de evidências diretas em humanos.

O artigo de Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> atualiza a visão do sistema endocanabinoide, propondo uma reclassificação funcional que abandona a estrutura linear do “sistema ECS clássico” e adota a noção de um endocanabinoma expandido, dinâmico e adaptativo. A proposta baseia-se em um levantamento extensivo de interações lipídicas, enzimáticas e receptoras, demonstrando que o sistema funciona como uma rede de sinalização redox, neuroimune e metabólica em constante adaptação. Os autores argumentam que essa rede não pode ser compreendida como um conjunto fixo de mediadores e receptores, mas sim como um

“repertório funcional promíscuo”, no qual moléculas distintas compartilham vias, receptores e enzimas de forma redundante e concorrente.

Um dos conceitos centrais do artigo é a promiscuidade funcional, na qual diversos lipídios bioativos, como AEA, PEA, OEA, NAGly e eicosanoides derivados, ativam os mesmos receptores (PPARs, TRPV1, GPRs) ou compartilham enzimas de degradação (FAAH, MAGL, COX-2). Em paralelo, a redundância metabólica ocorre quando diferentes vias ou substratos levam à produção de mediadores com ação convergente, formando um sistema resiliente, porém de resposta variável. Esses dois elementos — promiscuidade e redundância — explicam a diversidade e plasticidade de respostas do sistema em contextos inflamatórios, neurológicos e energéticos.

Embora o artigo não mencione explicitamente o C15:0 ou sua conversão intestinal para C17:0, os mecanismos descritos implicam uma abertura conceitual para a incorporação de lipídios atípicos no endocanabinoma. O papel de lipídios ímpares, como C15:0, que ativam PPAR- $\alpha$  e regulam AMPK-mTOR, é compatível com os padrões trifásicos discutidos por outros autores e presentes em dados experimentais. A elongação metabólica do C15:0 para C17:0, sugerida por trabalhos anteriores em modelos intestinais e discutida na literatura de Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>, poderia incluir o C17:0 como um segundo mediador funcional de resposta adaptativa, especialmente na regulação mitocondrial e redox.

O artigo enfatiza que a atuação dos endocanabinoides e compostos relacionados ocorre por meio de um conjunto de novos receptores e mecanismos indiretos. São descritos alvos como GPR119, GPR55, PPAR- $\alpha/\gamma$ , TRPV1, TLR4 e canais de cálcio dependentes de voltagem, cuja ativação depende do estado metabólico e da concentração lipídica.

Essa distribuição de receptores e sua ocupação seletiva por diferentes ligantes, em distintos contextos, justifica uma abordagem trifásica de resposta. Nessa lógica, moléculas como OEA e PEA exercem efeitos anti-inflamatórios em doses baixas e médias, mas podem provocar excitação nociceptiva ou dessensibilização receptorial em doses elevadas. A estrutura funcional dessa curva trifásica aplica-se a diversos elementos do sistema, e Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> sugere que o conceito de faixa ótima de funcionalidade (*sweet spot*) pode ser mais relevante do que as doses absolutas.

O texto também introduz o modelo do endocanabinoma como um “*kingdom of molecules*”, no qual múltiplas classes lipídicas, provenientes de vias dietéticas, endógenas e microbianas, interagem em tempo real. Em vez de uma rede estática, o sistema é definido como uma constelação dinâmica de mediadores que se organizam conforme a disponibilidade enzimática, o estado inflamatório e a demanda energética. A inclusão de mediadores como NAGly, derivados do C17:0, sugere que a expansão funcional do sistema deve incorporar a origem metabólica dos

lipídios, o que sustenta a hipótese de que a regulação do sistema por lipídios como C15:0 ocorre também por via indireta, ao fornecer substrato para a biossíntese de eCBs não clássicos.

Por fim, o argumento do artigo converge para uma redefinição do endocanabinoma, não como um sistema isolado, mas como uma plataforma de modulação intersistêmica, com papéis adaptativos em inflamação, longevidade, neuroplasticidade e metabolismo energético. Nesse modelo, a redundância e a promiscuidade não são falhas ou ruídos, mas mecanismos estruturantes de robustez biológica.

### 3.3. Fundamentação teórica: da hormese clássica à trifasicidade funcional em lipídios bioativos

O conceito de hormese é um princípio central na toxicologia e na farmacologia, definido como uma resposta bifásica a uma substância ou estímulo, na qual doses baixas produzem efeitos benéficos ou estimulantes, enquanto doses elevadas provocam efeitos adversos ou tóxicos. Segundo Calabrese (2008)<sup>3</sup>, esse comportamento é representado por curvas em “U” ou em “∩” (U invertida) e tem sido amplamente documentado em compostos como hormônios, vitaminas, canabinoides, neurotransmissores e até exercícios físicos.

Na curva em “U”, a resposta é prejudicada nas extremidades da dose (por deficiência ou toxicidade) e ótima na faixa intermediária. Na curva em “∩”, a dose média gera o efeito funcional máximo, e doses extremas comprometem a função, como ocorre, por exemplo, com dopamina ou canabinoides em receptores CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>. Esses modelos constituem a base da hormese clássica, um paradigma central para interpretar efeitos paradoxais dose-dependentes.

Calabrese (2008)<sup>3</sup> reconhece que esse modelo bifásico é insuficiente para explicar todos os padrões observados. Em sua revisão seminal, ele afirma que há casos com mais de uma zona estimulante, levando à existência de curvas trifásicas ou até quadrifásicas, sobretudo quando múltiplos receptores, vias metabólicas ou *feedbacks* estão envolvidos:

*In some cases, the stimulatory zone may contain more than one peak, resulting in a triphasic or even quadriphasic dose-response curve. (CALABRESE, 2008, p. 1453)<sup>3</sup>*

Entre os exemplos descritos por Calabrese (2008)<sup>3</sup> que exibem esse padrão, destacam-se os canabinoides com múltiplos alvos (CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, PPAR $\gamma$ ); os estímulos neuronais mediados por neurotransmissores bifuncionais, como o GABA e o glutamato; e os compostos antitumorais que apresentam respostas celulares em múltiplas fases — proliferação, adaptação, apoptose.

Esses casos evidenciam o que aqui propomos formalizar como *trifasicidade funcional*: uma estrutura de resposta composta por três zonas fisiológicas distintas, a saber:

1. Fase basal/subótima: estímulo insuficiente ou ineficaz;
2. Fase adaptativa funcional: janela ótima, com máxima eficiência bioquímica;
3. Fase de saturação/desadaptação: resposta decrescente ou reconfigurada por excesso.

Esse modelo se aplica aos lipídios ímpares bioativos, como o ácido pentadecanoico (C15:0), identificado por Venn-Watson e Schork (2023)<sup>9</sup> como um nutriente essencial da longevidade. O C15:0 atua trifasicamente: em doses < 100 mg é funcionalmente inerte;

entre 100 e 200 mg, ativa vias anti-inflamatórias, antioxidantes e reguladoras do metabolismo mitocondrial (AMPK, PPAR $\alpha$ , SIRT1); e, em doses > 200 mg, inicia um platô ou leve queda funcional por saturação de receptores. Diferentemente, o ácido palmítico (C16:0) — lipídio par amplamente distribuído — segue uma curva bifásica clássica: útil em quantidades mínimas (estrutura de membrana, energia), mas tóxico em excesso, promovendo inflamação, resistência à insulina e apoptose celular. A ação do C15:0, portanto, regula e compensa os efeitos desadaptativos do C16:0, configurando um papel funcional superior dos lipídios ímpares.

Essa arquitetura funcional convergente é também coerente com a visão ecológica de Di Marzo (2025)<sup>2</sup>, que propõe o *endocanabinoma planetário* como um sistema interespecífico de sinalização lipídica multifásica, no qual lipídios como o C15:0 operam como agentes reguladores adaptativos. A trifasicidade seria, assim, a base da plasticidade funcional que sustenta a resiliência metabólica e a longevidade saudável.

### 3.4. Bifasicidade, trifasicidade, redundância e promiscuidade funcional em lipídios bioativos

O conceito de bifasicidade refere-se à presença de dois efeitos distintos de uma mesma substância, conforme sua dose ou concentração. Esse fenômeno é classicamente representado por uma curva em “U” ou “U” invertido, em que doses muito baixas ou muito altas de um composto resultam em efeitos deletérios ou nulos, enquanto uma faixa intermediária gera respostas fisiológicas positivas. O termo foi consolidado por Edward J. Calabrese e colaboradores nos campos da toxicologia, da farmacologia e da biogerontologia, a partir da década de 1990, como parte da teoria da hormese — a resposta adaptativa a estressores leves. A bifasicidade, nesse contexto, tornou-se um modelo de referência para a interpretação de comportamentos não lineares de toxinas, nutrientes e fármacos.

A trifasicidade, por sua vez, amplia esse modelo ao reconhecer três zonas funcionais distintas: (1) deficiência ou hipoatividade; (2) faixa funcional ótima ou homeostática; e (3) excesso ou toxicidade. Essa estrutura foi formalmente descrita por Calabrese e Agathokleous (2020)<sup>6</sup> em revisões sobre farmacodinâmica adaptativa e, recentemente, aplicada à fisiologia lipídica por autores como Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> e Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>. Diferentemente da bifasicidade, que sugere apenas uma janela terapêutica

estreita, a trifasicidade permite descrever comportamentos mais complexos e moduláveis por variáveis metabólicas, inflamatórias ou epigenéticas (Figura 1).

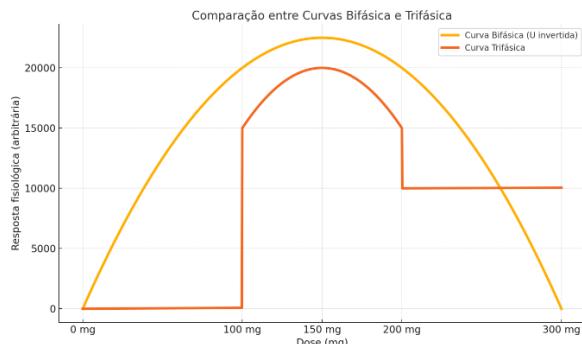


Figura 1. Curvas bifásica e trifásica **Fonte:** (Fortes & Ribeiro, 2025).

Em sistemas lipídicos, a bifasicidade é comum em ácidos graxos pares, como C16:0, C18:0 e C20:4. Essas moléculas desempenham funções estruturais e inflamatórias: em concentrações basais, mantêm a estabilidade de membranas e a síntese energética; em excesso, ativam vias pró-inflamatórias via TLR4, NF- $\kappa$ B ou COX-2, agravando doenças metabólicas. A curva típica de resposta desses lipídios é bifásica e simétrica, com aumento da toxicidade em ambos os extremos de concentração.

Os ácidos graxos ímpares, como C15:0 e C17:0, seguem padrões de resposta trifásicos. Estudos em humanos e animais indicam que níveis baixos dessas moléculas estão associados à inflamação, enquanto níveis médios promovem longevidade, estabilidade redox e função mitocondrial. Em níveis excessivos, observam-se respostas oxidativas, perda de sensibilidade a receptores e sobrecarga catabólica. O diferencial funcional dos ácidos graxos ímpares reside em sua capacidade de modular múltiplos receptores, com efeitos distintos conforme o contexto, o que remete aos conceitos de promiscuidade e redundância funcional.

A promiscuidade funcional refere-se ao fato de que um mesmo lipídio pode ativar diversos receptores diferentes, como ocorre com o C15:0, que atua sobre PPAR- $\alpha$ , AMPK, GPR120 e CB<sub>2</sub><sup>2</sup>. Essa característica permite integrar respostas imunometabólicas em diferentes tecidos. Já a redundância funcional diz respeito à capacidade de diferentes lipídios provocarem efeitos convergentes sobre o mesmo alvo ou eixo funcional, como ocorre entre o C17:0 (derivado do C15:0) e os endocanabinoides, como PEA, NAGly e OEA, todos modulando a inflamação via PPAR- $\alpha$  ou TRPV1<sup>2</sup>.

Essas propriedades estão organizadas em curvas trifásicas adaptativas, conforme evidenciado por Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup>, ao analisar os efeitos de mediadores lipídicos em novos receptores do endocanabinoma. A lógica funcional é que, na faixa média de concentração, ocorre a modulação ótima dos receptores inflamatórios e energéticos. Em concentrações muito baixas, observa-se falha na

sinalização; em excesso, há ativação de vias deletérias, como a produção de ROS ou dessensibilização receptorial.

Essa estrutura também permite compreender o papel de C15:0 como mecanismo de regulação metabólica dos lipídios pares bifásicos. Ao ser convertido em C17:0 no intestino e no fígado, gera derivados que atuam como endocanabinoides atípicos (por exemplo, NAGly-C17), capazes de controlar os efeitos pró-inflamatórios dos lipídios pares, regulando TRPV1, PPARs e CB<sub>2</sub> de forma compensatória. Em outras palavras, os lipídios ímpares funcionam como uma camada reguladora redundante e promiscua sobre sistemas bifásicos rigidamente estruturados (Tabela 1).

**Tabela 1.** Os lipídios bioativos e suas fases.

Molécula	Tipo de curva	Fase 1 (baixa)	Fase 2 (ótima)	Fase 3 (alta)
AEA (anandamida)	Trifásica	CB <sub>1</sub> hipoativo → ansiedade	CB <sub>1</sub> /PPAR- $\gamma$ equilibrado → analgesia	TRPV1 hiperativo → dor
2-AG	Trifásica	CB <sub>2</sub> inativo → inflamação	CB <sub>2</sub> ativo → imunorregulação	MAGL $\uparrow$ → AA pró-inflamatório
C15:0	Trifásica	PPAR- $\alpha$ ↓, NF- $\kappa$ B↑ → inflamação	AMPK $\uparrow$ , mTOR↓ → longevidade	ROS $\uparrow$ → oxidação
C16:0 / C18:0 (pares)	Bifásica linear	normal	excesso → inflamação	não há “pico” benéfico claro

**Fonte:** (Fortes & Ribeiro, 2025).

O modelo trifásico permite compreender como moléculas promiscuas e redundantes, como os ácidos graxos ímpares e seus endocanabinoides, operam em faixas de dose flexíveis, promovendo homeostase em condições variadas. Ao contrário dos lipídios pares, que são eficazes apenas em faixas restritas e tendem a ser inflamatórios em excesso, os ímpares têm maior “tolerância funcional” e ocupam múltiplos espaços receptoriais — inclusive em condições metabólicas adversas. Dessa forma, posicionam-se como reguladores superiores da estabilidade do sistema e como candidatos a terapias moduladoras da inflamação, do envelhecimento e do metabolismo (Tabela 2 e Tabela 3).

**Tabela 2.** Comparação entre as curvas.

Modelo	Fases	Forma	Interpretação
Bifásico (U)	2 (baixo × alto)	“U”	Pouco e muito são ruins; meio é bom.
Trifásico (U invertido)	3 (baixo, ótimo, alto)	“U”	Existe um ponto ótimo de máximo benefício; fora dele, o efeito cai.

**Fonte:** (Fortes & Ribeiro, 2025).

A caracterização das respostas bifásicas e trifásicas em sistemas lipídicos e endocanabinoides evoluiu teoricamente como modelo explicativo central para comportamentos dose-dependentes não lineares. A base conceitual desse entendimento foi inicialmente formulada por Calabrese e Baldwin (2001)<sup>5</sup>, que descreveram as curvas em “U” e “U invertida”, nas quais

doses baixas estimulam, médias estabilizam e altas inibem respostas celulares. Calabrese e Agathokleous (2020)<sup>6</sup> formalizaram essa resposta como trifásica, introduzindo uma estrutura com três zonas funcionais — déficit, homeostase e toxicidade — de ampla aplicabilidade em toxicologia, farmacologia e lipidologia.

**Tabela 3.** Doses e fases do C15.

Fase	Situação metabólica	Estado celular	Tipo de problema	Exemplo prático
<b>Fase 1 – Baixa dose (deficiência)</b>	Falta de sinal / substrato / ativador	Hipofunção celular (sem energia, sem comunicação)	<b>Inflamação por deficiência</b> — o corpo ativa rotas inflamatórias para compensar ausência de regulação	Pouco C15:0 → AMPK baixo → NF-κB alto → inflamação
<b>Fase 2 – Ótima (homeostase)</b>	Sinal equilibrado	Regulação eficiente, feedback ativo	Nenhum problema	C15:0 entre 20–40 μM → PPAR- $\alpha$ e CB <sub>2</sub> regulando NF-κB
<b>Fase 3 – Alta dose (excesso)</b>	Excesso de sinal / saturação de receptores	Estresse oxidativo, dessensibilização	<b>Inflamação por saturação</b> — o corpo se defende contra o excesso	C15:0 > 70 μM → ROS↑ → dano mitocondrial

Fonte: (Fortes & Ribeiro, 2025).

Pertwee (1997)<sup>10</sup> descreve a atuação da AEA e do THC nos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> como moléculas que exibem respostas bifásicas clássicas, com efeitos benéficos em doses baixas (analgesia, relaxamento) e efeitos deletérios em doses altas (ansiedade, excitação). Essa posição é validada por Pacher e Mechoulam (2011)<sup>11</sup>, que avaliaram experimentalmente o comportamento bifásico/trifásico de endocanabinoides, como AEA e 2-AG. No entanto, estudos posteriores sugerem que a bifasicidade não é suficiente para explicar a variedade funcional dos mediadores lipídicos, o que levou à adoção do modelo trifásico por diversos autores.

Pacher e Kunos (2013)<sup>12</sup> foram pioneiros ao atribuir trifasicidade diretamente aos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, demonstrando que suas ativações conduzem a efeitos protetores, equilibrantes ou lesivos, dependendo do grau de ativação e do ambiente inflamatório. Essa ideia foi expandida por Bisogno e Di Marzo (2021)<sup>13</sup>, que descreveram três faixas de atuação para AEA e PEA: concentrações baixas promovem homeostase; médias, neuroproteção; e altas, neurotoxicidade. Essa interpretação aproxima-se da estrutura trifásica adaptativa proposta por Calabrese (2020)<sup>6</sup>, mas com ênfase nos sistemas metabólico e neuroquímico.

Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> não nomeiam diretamente a trifasicidade, mas propõem que os efeitos dos mediadores do eCBome — como AEA, OEA e PEA — variam de acordo com a dose, a disponibilidade enzimática e a ocupação de receptores, além de introduzirem os conceitos de redundância e promiscuidade funcional. Essas noções explicam por que diferentes mediadores atuam sobre os mesmos alvos em faixas distintas de concentração e como a multiplicidade de vias gera respostas graduais e adaptativas. Assim, embora não utilizem o termo “trifásico”, seus resultados são compatíveis com essa estrutura funcional.

Li e Chen (2020)<sup>14</sup> complementaram essa

abordagem ao modelar o eixo AMPK-mTOR como um mecanismo trifásico de regulação metabólica, no qual baixos níveis de energia geram inflamação, níveis medianos promovem equilíbrio e níveis elevados causam catabolismo excessivo. Jain e Mukherjee (2022)<sup>15</sup> aplicam a estrutura trifásica diretamente a lipídios como o C15:0 e o C17:0, no conceito de “*lipid hormesis*”, reforçando a versatilidade do modelo em sistemas redox, energéticos e inflamatórios.

Estudos em modelos animais e humanos de Venn-Watson (2025)<sup>1</sup> ampliam o paradigma trifásico ao C15:0, demonstrando que níveis baixos e altos aumentam a inflamação, enquanto níveis intermediários promovem longevidade e resiliência metabólica. Embora possa parecer bifásico — uma dose com efeito positivo e duas com efeitos negativos — o C15:0, devido à sua promiscuidade, permeia membranas, tornando-as mais resistentes. A trifasicidade descreve que um componente como o C15:0 busca outras rotas que contribuem para a homeostase.

A tríade C15:0 → C17:0 → derivados endocanabinoides insere-se nessa estrutura, uma vez que o C15:0 atua sobre PPAR- $\alpha$  e AMPK, e seus derivados (por exemplo, NAGly) modulam CB<sub>2</sub> e vias oxidativas em padrão trifásico<sup>16</sup>. Esses dados conectam lipídios nutricionais ao eCBome por meio de receptores compartilhados, sugerindo que os lipídios ímpares modulam a resposta dos pares bifásicos, como C16:0 e C18:0, não suprimindo suas ações, mas modulando receptores alternativos de forma diferencial, dependendo da dose.

Liang *et al.* (2019)<sup>17</sup> e Di Marzo e Silvestri (2019)<sup>18</sup> reforçam essa interpretação ao descreverem que a OEA ativa o PPAR- $\alpha$  em baixas doses e TRPV1 em doses altas; enquanto Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> destacam o “*receptor crosstalk*”, no qual alvos distintos produzem efeitos opostos conforme a dose e o estado metabólico. Ambos os estudos sustentam a estrutura trifásica e a promiscuidade funcional do eCBome.

Em conjunto, os trabalhos aqui discutidos sugerem que a trifasicidade é uma propriedade emergente do sistema lipídico-endocanabinoide, na qual a redundância e a promiscuidade funcional são mecanismos estruturais e adaptativos. A AEA e seus análogos (PEA e OEA), assim como lipídios como o C15:0 e o C17:0, operam em curvas dose-resposta não lineares, com efeitos modulados por receptores e enzimas contextuais. Enquanto os pares lipídicos clássicos (C16:0, C18:0 e C20:4) exibem respostas bifásicas e lineares, os lipídios ímpares (C15:0 e C17:0) apresentam respostas trifásicas/multifásicas, tolerantes e moduladoras, atuando como reguladores de sistemas bifásicos — hipótese compatível com a noção de “controle por modularidade” do eCBome. A Tabela 4,

apresentada a seguir, descreve a síntese dos autores citados.

**Tabela 4.** Síntese interpretativa dos lipídios bioativos.

Tipo de molécula / sistema	Prevalência de resposta	Efeito principal	Fase de melhora	Fase de piora
Lipídios ímpares (C15:0, C17:0, C17:1)	Trifásico	Hormese metabólica	Níveis médios (20-40 $\mu$ M)	Deficiência ou excesso (oxidação)
Endocanabinoides (AEA, 2-AG, PEA, OEA)	Trifásico bifásico	/ Modulação neuroimune	Baixas doses	a Doses altas (TRPV1 MAGL)
Receptores CB <sub>1</sub> / CB <sub>2</sub> / PPAR	Trifásico	Homeostase inflamatória energética	e Atividade moderada	Inatividade ou em superativação
Eixo AMPK- mTOR-NF <sub>κ</sub> B	Trifásico	Equilíbrio energia-inflamação	AMPK $\uparrow$ mTOR $\downarrow$	/ AMPK $\downarrow$ ou hiperatividade mTOR prolongada
Lipídios pares (C16:0, C18:0, C20:4)	Bifásico linear	Estruturais inflamatórios	/ Faixa basal	Excesso (TLR4 NF <sub>κ</sub> B $\uparrow$ )

Fonte: (Fortes & Ribeiro, 2025)

A presente seção tem por objetivo apresentar o modelo teórico elaborado, organizado na Tabela 5, de interação trifásica de lipídios. Essa estrutura foi desenvolvida a partir da convergência dos dados apresentados em Venn-Watson (2025)<sup>1</sup> e Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup>. Essa grade não apenas consolida os efeitos conhecidos dos lipídios ímpares e dos endocanabinoides, como também serve de base analítica para propor a existência de um sistema de regulação metabólica e inflamatória trifásico e redundante.

A proposta parte do reconhecimento, já discutido na fundamentação teórica, de que lipídios — como C15:0, C17:0, AEA, OEA e PEA — exibem curvas de resposta dose-dependente não lineares, em formato de “U” ou “U invertido”, conforme sistematizado por Calabrese e Baldwin (2001)<sup>5</sup> e confirmado em revisões como a de Pacher e Kunos (2013)<sup>12</sup>. Esses padrões de hormese trifásica indicam que o efeito benéfico de uma molécula não é contínuo nem cumulativo: doses muito baixas ou muito altas podem provocar efeitos deletérios, enquanto uma faixa intermediária ativa mecanismos de homeostase ou proteção.

A Tabela 5, construída, reúne variáveis funcionais associadas a lipídios estruturais e sinalizadores — pares e ímpares —, a endocanabinoides e a enzimas reguladoras. O objetivo dessa grade é demonstrar que os lipídios não atuam isoladamente, mas por meio da sobreposição de rotas, utilizando receptores distintos conforme a dose e o contexto, o que caracteriza uma promiscuidade funcional, tal como definida por Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup>.

Os lipídios, como o C15:0, não se limitam a seus próprios efeitos diretos, mas regulam ou neutralizam os efeitos de pares bifásicos, como C16:0 e C18:0, atuando por meio de receptores, como PPAR- $\alpha$  e AMPK, para modular o estado inflamatório. Essa interação constitui um exemplo de redundância funcional adaptativa, em que diferentes moléculas ativam vias semelhantes em fases distintas do estado fisiológico. O conceito afasta-se de uma linearidade causal e assume a lógica de rede

funcional.

Enquanto Venn-Watson (2025)<sup>1</sup> documenta os efeitos clínicos e comparativos do C15:0 e C17:0 em humanos, cães e golfinhos, propondo uma zona de resposta ideal (“sweet spot”), Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> expandem esse conhecimento ao abordar os mecanismos moleculares subjacentes à multifuncionalidade desses lipídios. A primeira autora identifica efeitos benéficos em faixas plasmáticas intermediárias, enquanto Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> explicam como essas faixas geram respostas distintas em diferentes receptores — e como esses efeitos se invertem conforme o estado do sistema.

A análise das obras elucida alguns pontos, por exemplo, que a produção de C17:0 no intestino a partir do C15:0 pela microbiota é uma hipótese discutida por Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup>, mas não abordada por Venn-Watson (2025)<sup>1</sup>. Isso evidencia uma limitação do enfoque clínico isolado e a necessidade de integrar dados de microbiota, metabolismo e farmacologia para compreender plenamente os efeitos dos lipídios ímpares. Além disso, a via de ação do C17:0 sobre o sistema endocanabinoide — via NAGly e PPAR- $\gamma$  — é explicada apenas na revisão de Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup>, complementando a lacuna deixada na obra clínica.

A análise da grade também demonstra que moléculas como a AEA e a OEA, tradicionalmente estudadas como endocanabinoides, possuem funções que se sobrepõem às dos lipídios ímpares. Em doses baixas, ativam receptores anti-inflamatórios (CB<sub>1</sub>, PPAR- $\gamma$ ); em doses intermediárias, modulam analgesia e homeostase energética; e, em doses altas, tornam-se pró-inflamatórias por ativação de TRPV1 ou por oxidação enzimática. Essa bifuncionalidade constitui a base para compreender como o sistema endocanabinoide e o sistema lipídico compartilham funções e se autorregulam.

A análise da grade permite inferir que a atuação dos lipídios bioativos é trifásica, redundante e promiscua, e que esses três aspectos estão interligados. A trifasicidade garante flexibilidade adaptativa; a redundância, resiliência funcional; e a promiscuidade, amplitude de ação em diferentes alvos moleculares. A hipótese teórica central é que os lipídios ímpares não apenas contribuem com efeitos próprios, mas também modulam os efeitos dos lipídios pares, influenciando o estado geral do sistema sem gerar sobrecarga inflamatória, conforme demonstrado na Tabela 5.

A tabela de interação lipídica, elaborada com base na literatura, sintetiza componentes e eixos funcionais relacionados ao sistema endocanabinoma ampliado, ao metabolismo energético e à inflamação. A organização dos dados revela um padrão: predomina a ocorrência de respostas trifásicas entre os principais mediadores lipídicos estudados, especialmente entre os lipídios ímpares (como C15:0 e C17:0), os endocanabinoides (AEA, PEA, 2-AG e OEA) e os receptores reguladores (PPARs, CB2, AMPK e mTOR).

**Tabela 5.** Tipos de resposta dos componentes do endocanabinoma.

Componente / Eixo	Função principal	Fase baixa (déficit)	Fase ótima (homeostase)	Fase alta (excesso)	Tipo de resposta
C15:0	Lipídio ímpar essencial, anti-inflamatório e energizante	PPAR- $\alpha$ ↓, AMPK↓, NF- $\kappa$ B↑	PPAR- $\alpha$ ↑, AMPK↑, mTOR↓	ROS↑, PPAR dessensibilizados	Trifásico
C17:0 / C17:1	Lipídios ímpares antioxidantes e redox	SIRT1↓, ROS↑	$\beta$ -oxidação ↑, redox equilibrado	Peroxidação ↑	Trifásico
C16:0 / C18:0 (pares)	Estruturais e precursores energéticos	Membranas frágeis	Estrutura celular estável	TLR4↑, NF- $\kappa$ B↑, inflamação	Bifásico
C20:4 (AA)	Precursores de eicosanoides	COX-2 baixo, sinal reduzido	Eicosanoides reguladores	PGE <sub>2</sub> /LTB <sub>4</sub> ↑ → inflamação	Bifásico
AEA (anandamida)	Endocanabinoide neuroativo	CB <sub>1</sub> hipoativo → ansiedade	CB <sub>1</sub> /PPAR- $\gamma$ equilibrados → analgesia	TRPV1↑ → dor, inflamação	Trifásico
2-AG	Endocanabinoide imunometabólico	CB <sub>2</sub> inativo	CB <sub>2</sub> ativo → imunorregulação	MAGL↑ → AA pró-inflamatório	Trifásico
PEA	N-aciletanalamina analgésica	Mastócitos↑, dor↑	PPAR- $\alpha$ ↑, inflamação↓	FAAH↑ → degradação	Trifásico
OEA	Lipólise e saciedade	Obesidade, inflamação	PPAR- $\alpha$ ↑, GLP-1↑	TRPV1↑ → irritação térmica	Trifásico
NAGly	Neuroprotetor / imunoativo	CB <sub>2</sub> ↓, dor↑	CB <sub>2</sub> /PPAR- $\gamma$ ↑ → homeostase	COX-2↑ → oxidação pró-inflamatória	Trifásico
CB <sub>1</sub>	Receptor neuronal	Dopamina↓, ansiedade↑	Prazer, relaxamento, analgesia	Dessensibilização / paranoia	Trifásico
CB <sub>2</sub>	Receptor imune	Inflamação crônica	Regulação imune e analgesia	Supressão imune (excesso)	Trifásico
PPAR- $\alpha$	Controle metabólico / anti-inflamatório	NF- $\kappa$ B↑	AMPK↑, $\beta$ -oxidação↑	Lipotoxicidade (excesso ativação)	Trifásico
PPAR- $\gamma$	Antioxidante / glicêmico	ROS↑, glicose↑	Redox equilibrado	Resistência anabólica	Trifásico
TRPV1	Canal sensorial / dor / calor	Hipoativo → analgesia ↓	Ativo moderado → termorregulação	Hiperativo → inflamação, dor ↑	Trifásico
GPR120	Receptor nutricional ( $\omega$ -3, OEA)	Resistência insulínica	Anti-inflamatório	Dessensibilização	Trifásico
AMPK	Sensor energético	Catabolismo ↓, mTOR↑	Energia equilibrada	Catabolismo excessivo / autofagia	Trifásico
mTOR	Sensor anabólico	Anabolismo ↓	Crescimento equilibrado	Inflamação / envelhecimento	Trifásico
NF- $\kappa$ B	Transcritor inflamatório	Atividade mínima → imunossupressão	Controlado → homeostase	Excesso → inflamação	Trifásico
FAAH	Enzima degradadora de AEA/PEA	eCBs↑ → CB <sub>1</sub> /PPAR- $\gamma$ hiperativos	Catabolismo moderado	eCBs↓ → inflamação	Trifásico
MAGL	Degrada 2-AG	2-AG↑ → CB <sub>2</sub> hiperativo	Turnover normal → equilíbrio	AA↑ → inflamação	Trifásico
COX-2 / LOX / CYP450	Oxidam eCBs e lipídios	Oxilipinas ↓	Regulação redox	Inflamação ↑	Trifásico
Eixo AMPK- mTOR	Regulação energética	AMPK↓ / mTOR↑ → inflamação	AMPK↑ / mTOR↓ → equilíbrio	AMPK↑↑ → catabolismo excessivo	Trifásico
Eixo NF- $\kappa$ B- PPAR- $\alpha$	Regulação inflamatória	NF- $\kappa$ B↑, PPAR- $\alpha$ ↓	NF- $\kappa$ B↓, PPAR- $\alpha$ ↑	NF- $\kappa$ B↓ demais → imunossupressão	Trifásico
Eixo CB <sub>2</sub> - SIRT1	Longevidade e metabolismo	CB <sub>2</sub> ↓, SIRT1↓	CB <sub>2</sub> ↑, SIRT1↑ → longevidade	Supressão mitocondrial	Trifásico
Eixo TRPV1- PPAR-OEA	Controle térmico / metabólico	Obesidade / frio	Homeostase energética	Hipermetabolismo / irritação	Trifásico

Do ponto de vista quantitativo, 23 dos componentes listados exibem comportamento trifásico, com efeitos distintos em faixas de concentração baixa, média e alta. Entre os componentes com resposta bifásica, destacam-se três lipídios pares clássicos — C16:0, C18:0 e C20:4 —, além de seus eicosanoides derivados (como PGE<sub>2</sub> e LTB<sub>4</sub>), que apresentam comportamento pró-inflamatório em excesso. Nenhum componente do sistema mostra ação consistentemente monofásica; mesmo moléculas tradicionalmente consideradas estruturais, como fosfatidilcolinas, exibem estabilidade funcional e não protagonizam respostas adaptativas complexas. Um exemplo prático pode ser observado nas Tabelas 6 e 7.

Os dados funcionais sintetizados na Tabela 6 permitem apresentar como os lipídios bioativos, em especial os endocanabinoides AEA, OEA e o lipídio ímpar C15:0, modulam múltiplas vias receptoriais de maneira dose-dependente. Essa modulação não segue uma lógica linear, mas sim uma estrutura trifásica, característica de sistemas adaptativos e regulatórios complexos.

Na fase de baixa dose, cada molécula interage com um receptor dominante, geralmente com baixa eficiência ou ativação parcial. Isso resulta em efeitos limitados ou até mesmo disfuncionais (Tabela 7), como no caso da AEA, que ativa apenas CB<sub>1</sub>, associando-se a aumento de ansiedade. Já na fase de dose média —

considerada a zona de “ajuste fino” do sistema —, as moléculas ativam dois a três receptores simultaneamente, com efeitos combinados que promovem equilíbrio fisiológico, como analgesia, saciedade ou controle energético. Essa é a fase em que ocorre a chamada hormese positiva, ou seja, um estímulo metabólico benéfico diante de um estressor leve.

**Tabela 6 – Exemplo prático com lipídios**

Molécula	Dose baixa	Dose ótima	Dose alta
AEA	Só CB <sub>1</sub> ativo → ansiedade	CB <sub>1</sub> + PPAR-γ + TRPV1 leve → homeostase	TRPV1 ↑ + desregulação CB <sub>1</sub> → dor, estresse
OEA	PPAR-α inativo	PPAR-α + TRPV1 moderado → saciedade	TRPV1 ↑ → irritação térmica
C15:0	PPAR-α inativo	PPAR-α + AMPK + CB <sub>2</sub> → equilíbrio	COX-2 ↑, ROS ↑ → inflamação oxidativa

Fonte: (Fortes & Ribeiro, 2025)

**Tabela 7. Relação concentração e efeito do C15:0.**

Concentração de C15:0	Efeito	Via envolvida
<10 μM (baixa)	Inflamação ↑, NF-κB ↑	PPAR-α inativo
20–40 μM (média)	Longevidade ↑, AMPK ↑, mTOR ↓	PPAR-α/CB <sub>2</sub> ativos
>70 μM (alta)	Oxidação ↑, SIRT1 ↓	Peroxidação lipídica

Fonte: (Fortes & Ribeiro, 2025)

No entanto, quando a concentração excede a faixa ideal, o sistema entra em saturação: cinco ou mais receptores podem ser ativados simultaneamente, resultando na perda de especificidade funcional, o que caracteriza a promiscuidade bioquímica. Em vez de modular uma via específica, a molécula desencadeia múltiplas respostas, muitas vezes conflitantes, levando a efeitos tóxicos ou inflamatórios. Isso é evidente na atuação do C15:0 em altas doses, quando ocorre indução de COX-2, aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), peroxidação lipídica e redução da atividade de SIRT1 — todos marcadores de estresse oxidativo e envelhecimento celular.

No caso do C15:0, a Tabela 7 detalha esse comportamento com dados quantitativos claros. Em concentrações inferiores a 10 μM, ocorre aumento da inflamação e ativação de NF-κB, típico de um estado carencial. Na faixa de 20 a 40 μM, observa-se melhora da longevidade, ativação de AMPK e modulação negativa de mTOR — um perfil metabólico típico de adaptação positiva. Já em níveis superiores a 70 μM, surgem sinais de dano oxidativo e redução de funções regulatórias, como a de SIRT1.

Esses dados reforçam o conceito de que a curva trifásica não é apenas uma resposta fisiológica, mas um mecanismo de autorregulação com limite de tolerância funcional. A fase média não corresponde a uma média aritmética entre extremos, mas sim a um platô funcional, no qual os principais receptores se mantêm ativos, sem saturação. Isso permite precisão adaptativa sem o disparo de respostas inflamatórias ou degenerativas.

Portanto, tanto do ponto de vista metabólico quanto do farmacológico, a regulação trifásica de lipídios como

C15:0, AEA e OEA representa um paradigma funcional chave para compreender sua ação no eCBome, sua relação com a longevidade e sua utilidade clínica como reguladores da inflamação, da energia e da homeostase.

Esses dados sustentam a proposição de que o endocanabinoma ampliado (eCBome) não é apenas um conjunto de mediadores lipídicos, mas sim uma rede funcional autorregulada por mecanismos trifásicos e redundantes. A predominância de respostas multifásicas permite ao sistema adaptar-se a estados diversos (déficit, equilíbrio e excesso) com flexibilidade; modular diferentes receptores de forma não linear, conforme o contexto metabólico; e evitar sobrecargas inflamatórias, mantendo um “platô homeostático” por ativação coordenada de vias anti-inflamatórias e energéticas.

Esse comportamento é possível porque os lipídios ímpares e os endocanabinoides agem de forma promiscua e redundante: um mesmo composto pode ativar receptores distintos (por exemplo, PPAR-α, CB<sub>2</sub> e TRPV1), enquanto diferentes lipídios compartilham alvos funcionais e se substituem parcialmente. Essa plasticidade explica a resiliência do sistema diante de variações ambientais e fisiológicas e justifica a centralidade desses lipídios na regulação da longevidade, da imunidade e do metabolismo.

Em contraste, os lipídios pares atuam de forma mais restrita e linear, com respostas tipicamente bifásicas: em concentrações basais, participam de funções estruturais e energéticas; em excesso, tornam-se pró-inflamatórios, via ativação de receptores como TLR4 e indução de NF-κB. A ação dos lipídios ímpares (como o C15:0) não é apenas complementar, mas reguladora dos pares — não para neutralizá-los diretamente, mas para modular receptores e vias que controlam seus efeitos, como AMPK, PPAR-α e SIRT1.

Portanto, o modelo proposto indica que a trifasicidade, a redundância e a promiscuidade funcional não são exceções, mas características estruturantes do eCBome. Esses atributos tornam o sistema apto à regulação fina de estados fisiológicos críticos e o posicionam como um alvo-chave para intervenções terapêuticas, nutracêuticas e metabólicas baseadas em lipídios bioativos.

#### 4. CONCLUSÃO

Neste artigo, foi desenvolvido um conceito teórico original baseado na integração crítica entre os dados metabólicos de lipídios bioativos e os modelos adaptativos do sistema endocanabinoide. A análise conjunta das obras de Venn-Watson (2025)<sup>1</sup> e de Iannotti e Di Marzo (2025)<sup>2</sup> permitiu a construção de um modelo de trifasicidade funcional, no qual lipídios ímpares, como C15:0, e seus derivados endocanabinoides (AEA, PEA e OEA) atuam como reguladores adaptativos não lineares.

O trabalho partiu da identificação da complementaridade entre os autores: enquanto Venn-Watson (2025)<sup>1</sup> forneceu evidências clínicas e longitudinais sobre o impacto dos lipídios ímpares na longevidade e na inflamação, Iannotti e Di Marzo

(2025)<sup>2</sup> estruturaram o conceito molecular da promiscuidade funcional e da redundância metabólica no eCBome. A intersecção entre essas perspectivas resultou na formalização de um modelo trifásico com base empírica e validade teórica.

Foram revisadas referências centrais, classificadas quanto ao tipo de resposta (bi- ou trifásica), vias envolvidas e efeitos fisiológicos. A construção da matriz de receptores e mediadores lipídicos revelou que a maioria dos componentes do eCBome e dos lipídios ímpares opera sob lógica trifásica, diferentemente dos lipídios pares tradicionais, cuja resposta é linear e bifásica.

A análise dos dados permitiu propor que os lipídios ímpares atuam como “moduladores contextuais” de receptores, com atividade variável conforme a dose, em vez de apresentarem efeitos fixos. Essa multifuncionalidade é sustentada por três pilares: trifasicidade, promiscuidade regulada e redundância funcional. O argumento final propõe que tais propriedades não são paradoxais, mas características estruturantes da adaptabilidade do eCBome ampliado.

O avanço do Sistema Endocanabinoide (SEC) e do eCBome amplia e atualiza diversas disciplinas das ciências da vida, especialmente a farmacologia, a imunologia e a nutrição. No entanto, a medicina clínica tradicional permanece, em grande parte, ancorada em um paradigma mecanicista-funcional, que trata o corpo como uma máquina segmentada e opera com base em causalidades lineares.

Esse modelo é limitado diante da complexidade apresentada pelo eCBome, que envolve moléculas com efeitos dependentes do contexto, receptores multifuncionais e interações entre sistemas. Nesse cenário, a medicina integrativa surge como um espaço epistemológico capaz de acolher os novos conceitos pós-positivistas do eCBome e do “lipídoma adaptativo”, reconhecendo as interações multifatoriais, os efeitos não lineares e a plasticidade dos sistemas biológicos. Essa transição exige não apenas atualização conceitual, mas também uma reconfiguração filosófica da forma como se comprehende e se intervém nos processos de saúde e doença.

## 5. REFERÊNCIAS

- [1]. Venn-Watson S. *The Longevity Nutrient*. New York: Simon Element. 2025.
- [2]. Iannotti FA, Di Marzo V. Functional diversity of the endocannabinoid system in neuropsychiatric and metabolic disorders: the role of the eCBome. *Pharmacological Reviews*. 2025; 77(ue 4, 100070 p. 1-44, 2025.
- [3]. Calabrese EJ, Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2008; 27(7):1451-1474. DOI: 10.1897/07-531.1.
- [4]. Fortes PJOC, Ribeiro LGT. Arquitetura funcional do sistema endocanabinoide: o promíscuo, o mediador, o freio e o pacificador no efeito comitiva da Cannabis spp. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. 2025; 52(3):50-63.
- [5]. Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2001; 22(6):285-291.
- [6]. Calabrese EJ, Agathokleous E. Elevating the dose-response concept to treat the pandemic of chronic diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2020; 404:15167.
- [7]. Dubin R. *Theory building*. Nova York: Free Press, 1978.
- [8]. Jaccard J, Jacoby J. *Theory construction and model-building skills: a practical guide for social scientists*. Nova York: Guilford Press. 2020.
- [9]. Venn-Watson S, Schork NJ. Pentadecanoic acid (C15:0), an essential fatty acid, shares clinically relevant cell-based activities with leading longevity-enhancing compounds. *Nutrients*. 2023; 15(21):4607 DOI: [10.3390/nu15214607](https://doi.org/10.3390/nu15214607)
- [10]. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 1997; 74(2):129-180.
- [11]. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Progress in Lipid Research*. 2011; 50(2):193-211.
- [12]. Pacher P, Kunos G. Modulating the endocannabinoid system in human health and disease – successes and failures. *FEBS Journal*. 2013; 280(9):1918-1943.
- [13]. Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoid signaling and neurodegenerative diseases: a melting pot for translational medicine? *Trends in Pharmacological Sciences*. 2021; 42(2):121-132.
- [14]. Li X, Chen Y. AMPK-mTOR signaling in the regulation of metabolism and inflammation. *Cell Metabolism*. 2020; 32(2):220-233.
- [15]. Jain N, Mukherjee S. Lipid hormesis and metabolic resilience. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2022; 68(3):R97-R110.
- [16]. Venn-Watson S, Beebe J. Impact of C15:0 supplementation on aging dogs: clinical and biochemical outcomes. *Veterinary Therapeutics*. 2025; 26(2):89-104.
- [17]. Liang C, et al. OEA modulation of PPAR and TRPV1 receptors in inflammation. *Neuroscience Letters*. 2019; 703:105-113.
- [18]. Di Marzo V, Silvestri C. Endocannabinoid signaling in the brain: bidirectional modulation and receptor crosstalk. *Neuropharmacology*. 2019; 159:107-113.
- [19]. Di Marzo V. Planetary Endocannabinoidome: Lipid Signaling Beyond Borders. *Nature Metabolism*, 2025 (no prelo).

## NOTA EXPLICATIVA DOS AUTORES:

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>2-AG</b>	2-Araquidonoilglicerol
<b>AEA</b>	Anandamida (N-Arachidonoletanolamida)
<b>AMPK</b>	AMP-activated protein kinase (Proteína quinase ativada por AMP)
<b>C15:0</b>	Ácido pentadecanoico (ácido graxo saturado de 15 carbonos)
<b>C15:16</b>	Ácido palmítico
<b>C17:0</b>	Ácido heptadecanoico
<b>C17:1</b>	Ácido heptadecenoico
<b>C18:0</b>	Ácido esteárico
<b>C20:4</b>	Ácido araquidônico
<b>CB<sub>1</sub></b>	Receptor canabinoide tipo 1
<b>CB<sub>2</sub></b>	Receptor canabinoide tipo 2
<b>COX-2</b>	Ciclooxygenase-2
<b>CYP450</b>	Cytochrome P450
<b>eCBs</b>	Endocanabinoides
<b>eCBome</b>	Sistema endocanabinoide ampliado
<b>FAAH</b>	Fatty acid amide hydrolase (Hidrolase de amidas de ácidos graxos)
<b>GABA</b>	Gamma-aminobutyric acid (Ácido gama-aminobutírico)
<b>GLP-1</b>	Glucagon-like peptide-1 (Peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1)
<b>GPR119</b>	G Protein-Coupled Receptor 119
<b>GPR120</b>	G protein-coupled receptor 120 (Receptor acoplado à proteína G 120)
<b>GPR55</b>	G Protein-Coupled Receptor 55
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>LOX</b>	Lipoxygenase
<b>LTB<sub>4</sub></b>	Leucotrieno B4
<b>MAGL</b>	Monoacilglicerol lipase
<b>mTOR</b>	Mechanistic Target of Rapamycin (Alvo mecanístico da rapamicina)
<b>NAGly</b>	N-Arachidonoolglicina
<b>NF-κB</b>	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
<b>OEA</b>	Oleoiletanolamida
<b>PEA</b>	Palmitoiletanolamida
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E2
<b>PPAR-α</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha
<b>PPAR-γ</b>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species (Espécies reativas de oxigênio)
<b>SEC</b>	Sistema endocanabinoide
<b>SIRT1</b>	Sirtuin 1
<b>THC</b>	Tetraidrocannabinol
<b>TLR4</b>	Toll-like receptor 4
<b>TRPV1</b>	Transient receptor potential vanilloid 1