



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

VIAS METABÓLICAS, POTENCIAL PRÁTICO E ANTAGONISMO DO SISTEMA CANNABINÓIDE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tiago Morais de Souza

Salvador (Bahia), 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

VIAS METABÓLICAS, POTENCIAL PRÁTICO E ANTAGONISMO DO SISTEMA CANNABINÓIDE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tiago Morais de Souza

Professor Orientador: **Thomaz Rodriguês de porto da Cruz**

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

SALVADOR – BAHIA
2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
UNIVERSITÁRIA DE SAÚDE, SIBI – UFBA**

S731 Souza, Tiago Morais de
Vias Metabólicas, potencial prático e antagonismo do Sistema
Canabinóide / Tiago Morais de Souza. – Salvador, 2012.
50 f.

Orientador: Prof. Dr. Thomaz Rodrigues Porto de Cruz

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade
Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Endocrinologia. 2. Metabolismo. 3. Medicina. I. Cruz,
Thomaz Rodrigues Porto de. II. Universidade Federal da Bahia. III.
Título.

CDU 616.4

Monografia: Vias Metabólicas, potencial prático e antagonismo do sistema canabinoide

Professor-orientador: **Thomaz Rodriguês Porto de Cruz**

COMISSÃO EXAMINADORA

MEMBROS TITULARES

Profa. Margarida dos Santos Brito(DEPMD-FMB-UFBA)

Profa. Leila Maria Batista de Araújo(DEPMD-FMB-UFBA)

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do registro final do conceito (apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Medicina da FMB-UFBA.

**SALVADOR - BAHIA
2012**

“Mostre-me um homem sem vícios e eu te mostrarei um homem sem virtudes”
Abraham Lincoln

RESUMO

INTRODUÇÃO: O sistema endocanabinóide é um sistema de sinalização endógena que atua fisiologicamente na regulação da homeostase energética e no metabolismo de lipídeos e hidratos de carbono. A hiperativação do sistema endocanabinóide não só causa aumento de peso como pode induzir fenótipos dislipidêmicos e disglucêmicos. Numerosos estudos clínicos e experimentais demonstraram que a intervenção farmacológica no sistema representava promissora perspectiva terapêutica no controle da obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e aterosclerose. No entanto, a aplicabilidade do antagonismo canabinóide tem sido limitada por significativa incidência de efeitos psicoativos adversos, e isso tem justificado interesse na revisão das bases bioquímicas da sua ação. **OBJETIVO:** Este artigo revisa o sistema Endocanabinóide enquanto protagonista do balanço energético, apresentando desde bases bioquímicas do sistema, até aspectos que envolvem a discussão da aplicabilidade clínica de seu antagonismo. **MÉTODOS:** Realizou-se revisão literária a partir da consulta de artigos originais, bem como artigos de revisões, à respeito do Sistema Canabinóide e suas diversas vias Metabólicas. Com relação às evidências terapêuticas do antagonismo dos receptores canabinóides CB1, foram considerados estudos produzidos a partir de pesquisas com seres humanos e animais. As fontes de pesquisa envolveram banco de dados como PubMed, Scielo, livros textos tais como: Baynes (Bioquímica Médica) e Penildon Silva (Farmacologia), bem como revistas Científicas das sociedades Européia e Norte-Americana. **CONCLUSÃO:** De todos os medicamentos usados frente à obesidade secundária à ingesta aumentada e hipercalórica, o que demonstrou maior eficácia foi o Rimonabant. Controle do peso corporal, aumento da sensibilidade à insulina, inibição da lipogênese e controle dos níveis de triglicérides e colesterol, além da diminuição da circunferência abdominal, foram alguns dos benefícios conferidos após realização de ensaios clínicos de bastante expressividade. No entanto, a alta incidência de efeitos adversos implicara no impedimento da comercialização do Rimonabant, o antagonista seletivo de receptores canabinóides CB1, sinalizando a necessidade de uma melhor compreensão à respeito dos mecanismos de ação do fármaco.

PALAVRAS-CHAVE: Sistema Endocanabinóide, Antagonismo, Rimonabant.

ABSTRACT

BACKGROUND: The endocannabinoid system is a signaling system that endogenous physiologically active in the regulation of energy homeostasis and the metabolism of lipids and carbohydrates. The hyperactivation of the endocannabinoid system not only causes weight gain and may induce dyslipidemia and phenotypes dysglycemic. Numerous clinical and experimental studies have shown that pharmacological intervention in the system represents a promising therapeutic approach to control obesity, dyslipidemia, insulin resistance and atherosclerosis. However, the applicability of the cannabinoid receptor antagonism has been limited by significant incidence of adverse psychoactive effects, and this has justified an interest in reviewing the biochemical basis of their action. **OBJECTIVE:** This article reviews the endocannabinoid system as a major player in energy balance, varying from biochemical basis of the system, even aspects that involve the discussion of the clinical applicability of their antagonism. **METHODS:** We conducted a literature review from the consultation of original articles, reviews and articles, about the Cannabinoid System and its various metabolic pathways. With regard to the evidence of the therapeutic antagonism of CB1 cannabinoid receptors, studies were considered produced from research with humans and animals. The sources of research involving database as PubMed, Scielo, textbooks such as: Baynes (Medical Biochemistry) and Penildon (Pharmacology), as well as scientific journals of European companies and American. **CONCLUSION:** Of all the drugs used against obesity and secondary to increased caloric intake, which was more effective was the Rimonabant. Body weight control, increased insulin sensitivity, inhibition of lipogenesis and control the levels of triglycerides and cholesterol, and decrease in waist circumference, were some of the benefits conferred after completion of clinical trials of very expressive. However, the high incidence of adverse effects will result in preventing the sale of Rimonabant, a selective antagonist of CB1 cannabinoid receptors, signaling the need for a better understanding of the mechanisms of action of the drug.

KEY WORDS: Endocannabinoid system, Antagonism, Rimonabant.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. O SISTEMA CANABINÓIDE: OBJETOS CONSTITUINTES E MECANISMOS FISIOLÓGICOS.....	11
2.1 RECEPTORES CANABINÓIDES: CB1 E CB2.....	12
2.1.1 RECEPTORES CB1: EXCLUSIVIDADE CANABINÓIDE NO SNC.....	15
2.2 OS CANABINÓIDES ENDÓGENOS: ANANDAMIDA e 2-AG.....	16
2.3 ENZIMAS DEGRADADORAS DO ENDOCANABINOIDES.....	17
3. SEC E A REGULAÇÃO DO BALANÇO ENERGÉTICO.....	17
3.1 SEC E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR.....	18
3.1.1 ATUAÇÃO À NÍVEL DE HIPOTÁLAMO.....	19
3.1.2 ATUAÇÃO À NÍVEL DE SISTEMA MESOLÍMBICO.....	22
3.1.2.1 SISTEMA DE RECOMPENSA.....	22
3.1.2.1a VIA DOPAMINÉRGICA.....	23
3.1.2.1b VIA OPIÓIDE.....	24
4. VIAS METABÓLICAS DO SISTEMA CANABINÓIDE.....	25
4.1 SEC E SUA INTERAÇÃO COM TECIDO ADIPOSE.....	25
4.2 SEC NA PROMOÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA.....	28
4.2.1 EVIDÊNCIAS DA ATIVIDADE SEC NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA/DIABETES.....	29
4.3 SEC E ESTEATOSE HEPÁTICA SECUNDÁRIA À SM.....	30

5.O ANTAGONISMO CABANÓIDE ENQUANTO MODALIDADE TERAPÊUTICA.....	35
5.1RIMONABANT.....	35
5.2PROGRAMAS RIO: EFICÁCIA MEDICAMENTOSA x EFEITOS ADVERSOS.....	36
5.2.1.1INFERÊNCIAS PÓS ESTUDOS RIO.....	38
5.3 ANTAGONISMO CB1: DIREÇÕES FUTURAS.....	39
6.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1.INTRODUÇÃO

O Sistema de neuroregulação denominado Canabinóide ou Endocannabinóide, tem relações milenares com a medicina. Apenas nas últimas décadas, foi que as pesquisas envolvendo este sistema tornaram-se de interesse maior na comunidade médica, seguramente após a descoberta dos mecanismos que envolvem seu papel no controle da ingestão alimentar e toda sua relação com o balanço energético. Numerosos estudos clínicos e experimentais demonstraram que a intervenção farmacológica nesse sistema representa promissoras perspectivas terapêuticas no controle da obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, processos ateroscleróticos e esteatose hepática(Després, et al., 2005; Pi-Sunyer et al., 2006). A hiperativação desse sistema não só resultaria em aumento de peso corporal, como também estaria induzindo a manifestação de fenótipos dislipêmicos e disglucêmicos, por exemplo(Di Marzo& Matias, 2005; Pagotto et al, 2006).

A *cannabissativa* apresenta-se como a droga ilícita mais consumida no mundo desde 1960. Cultivada há mais de cinco mil anos para a obtenção de fibras utilizadas na manufatura de tecidos, a cannabis foi recomendada pelo imperador chinês Huang Ti, em registros que datam de 2600-aC., para alívio em diversas situações que corriqueiramente afligiam os chineses daquela época, tais como câimbras, dores reumáticas e cólicas menstruais. Especula-se que daí tenha surgido a sua denominação vulgar, da cannabis sativa: Ma Huang, ocidentalizada como “marijuana”. Na Índia, esta planta era considerada sagrada(Ramos J. et al, 2000) sendo, inclusive,mencionada nos Vedas sagrados, onde aparecia relacionada com o Deus Shiva. No entanto, era também utilizada com fins medicinais, especialmente em perturbações do sistema nervoso e,

curiosamente, nesta época já se reconhecia seu efeito estimulador do apetite(Touw M, 1981). Durante a Idade Média, Al-Badri, um médico árabe, reportou a utilização de haxixe para aumentar o apetite, descrevendo que o consumo desta planta provocava um aumento do desejo para consumir alimentos “doces”(Nahas, 1981).

Ao longo da história da *cannabis sativa*, chegando-se às sociedades contemporâneas, a disseminação do seu uso recreacional viabilizou a percepção e notificação de propriedades que extrapolavam a gama de indicações sugeridas pelo ancestral imperador chinês. Em 1842, o uso da cannabis para fins medicinais foi “formalmente” introduzido na Grã-Bretanha por O’Shaughnessy, um cirurgião irlandês, que havia regressado da Índia. Este médico tornou popular a utilização da denominada “tintura de cannabis” para o tratamento de várias patologias, descrevendo também o seu efeito no apetite. Numa publicação da *Lancet* em 1889, Birchet al. referem a utilização da cannabis para a dependência de opiáceos, reportando também um aumento do apetite.

No ano de 1964, Raphael Mechoulam et al. desenvolveram uma técnica de isolamento e caracterização química do princípio ativo da *cannabis sativa*, o Δ -9-tetra-hidrocanabinol (THC), iniciando uma nova etapa nas relações de consumo entre os humanos e a erva, um salto evolutivo evidenciado pela expectativa terapêutica cientificamente embasada, a partir da aplicabilidade do THC e seus derivados sintéticos. Em sequência, no ano de 1988, um sítio de ligação para o THC foi identificado no cérebro de ratos e, em 1990, seria clonado o primeiro receptor canabinóide. Ainda na década de 1990, foram descobertas as tão cogitadas substâncias endógenas que se ligassem aos receptores canabinóides, sendo atualmente designadas como endocanabinóides.

Até meados da década de 1990, a literatura médica já revelava inúmeros análogos sintéticos da *cannabis sativa* que vinham sendo implementados em determinados

contextos terapêuticos, tais como os de pacientes portadores de doenças oncológicas e em uso de quimioterápicos, reduzindo os efeitos antieméticos do tratamento e estimulando o apetite. Porém, a intensificação e modernização dos experimentos permitiram a contemplação das bases moleculares do sistema canabinóide, circuitos neuronais associados, bem como o estabelecimento de vias metabólicas direta ou indiretamente envolvidas, sobretudo, com a regulação do balanço energético do organismo.

Nos dias atuais, uma das importantes aplicabilidades clínicas do sistema canabinóide diz respeito ao antagonismo de seus receptores periféricos, envolvidos, entre outras coisas, na homeostase energética. No entanto, essa modalidade terapêutica encontra-se temporariamente limitada em consequência do expressivo potencial de efeitos/sintomas psicoativos adversos relatados no decorrer de ensaios clínicos, os quais tinham por base o antagonismo/bloqueio do sistema em contextos que envolvem enfermidades tais como: Obesidade, Diabetes Mellitus e Síndrome Metabólica.

Diante disso, fica evidente a necessidade de melhor compreensão do sistema canabinóide, sobretudo por meio da realização de novos estudos que viabilizem uma mais completa e cautelosa interpretação dos seus reais benefícios.

2. O SISTEMA CANABINÓIDE: OBJETOS CONSTITUINTES E MECANISMOS FISIOLÓGICOS

O sistema endocanabinóide possui diversas e variadas ações. A compreensão de sua totalidade ainda está longe de ser alcançada, sendo muito oportuna sua revisão, em particular àquilo que tange o seu antagonismo e/ou bloqueio, modalidade terapêutica bastante promissora, mas que se encontra emperrada quanto a sua aplicabilidade ainda

não totalmente segura e, com isso, uma incidência de efeitos adversos não suportáveis.

O sistema endocanabinóide possui um efeito de sinalização endógena e atua fisiologicamente na regulação da homeostase energética, no metabolismo de lipídios e hidratos de carbono (Pagotto et al., 2006). A hiperativação desse sistema não só causa aumento de peso, como também pode induzir fenótipos dislipêmicos e disglucêmicos (Di Marzo & Matias, 2005; Pagotto et al., 2006).

De maneira cartesiana, a explanação do sistema endocanabinóide consistirá na apresentação individualizada de seus elementos constituintes: receptores canabinóides endógenos, os endocanabinóides propriamente ditos e as enzimas envolvidas na sua biossíntese e degradação.

2.1. RECEPTORES CB1 E CB2

Antes da década de 1980, era frequentemente especulado que o princípio ativo da *cannabis sativa* (Δ -9-tetrahydrocannabinol -THC), exercia seus efeitos fisiológicos e comportamentais através de interações inespecíficas com as membranas celulares, provocando uma espécie de perturbação ao tecido do SNC, de forma aleatória. Um dos primeiros passos na formulação do sistema canabinóide foi a observação de que alguns análogos canabinóides sintéticos interagem com as membranas de regiões encéfálicas de ratos, em um padrão que sugeria a existência de um sítio específico para esta classe de substâncias (Howlett et al., 1990). Nestes experimentos, observou-se que os análogos canabinóides se ligavam de forma saturável e estereoseletiva. Além disso, observou-se significativa correlação entre a ordem de afinidade pelo sítio de ligação e a ordem de potência para a indução de efeitos farmacológicos nos animais experimentais. Isto se somou às observações de que pequenas variações estruturais nas moléculas dos

canabinóides ocasionavam grandes alterações de potência. Em conjunto, estes dados sugeriam fortemente a existência de um receptor para os canabinóides no sistema nervoso de mamíferos, ainda que nenhum ligante endógeno fosse conhecido para esse receptor.

Em 1988, o primeiro receptor canabinóide foi, então, identificado. Em 1993, o Comitê para Nomenclatura de Receptores e Classificação de Drogas da União Internacional de Farmacologia e Terapêutica Experimental (International Union for Pharmacology and Experimental Therapeutics - IUPHAR) denominou esse receptor “CB1” pois, nesse mesmo ano, um segundo receptor foi caracterizado e, conseqüentemente, designado “CB2”.

Ambos os receptores canabinóides configuram estruturas acopladas a proteínas G, sendo, por isso, referenciados como membros da superfamília dos receptores de membrana celular ligados à proteína G (G-proteincoupled receptor – GPCR), os quais são especializados, sobretudo, na captação de sinais extracelulares e ativação de vias de transdução de sinal no interior da célula. GPCRs, são receptores formados por sete domínios-transmembrana, com o terminal amino no meio extracelular e o terminal carboxila no meio intracelular. As proteínas G encontram-se acopladas aos GPCRs no meio intracelular onde, uma vez ativadas, acabam por migrar pelo citosol, contemplando a ativação de enzimas amplificadoras- adenilatociclase geradora do AMP cíclico- ou mesmo de canais iônicos, consumando a chamada transdução de sinal.

Diferenças na estrutura e na seqüência desses receptores possivelmente contribuem para diferenças no reconhecimento de um ligante e no acoplamento específico a uma determinada proteína G, sendo isso fator justificativo, por exemplo, na comparação do potencial de “efeito-resposta” entre a molécula de THC e a anandamida, um

endocanabinóide que será discutido mais adiante, sendo o potencial do primeiro cerca de 20 vezes maior. Isso resulta na ativação de efetores, tais como adenilatociclases, pequenas GTPases, fosfolipases e cinases, em última análise podendo regular a expressão de genes envolvidos na sobrevivência, proliferação, diferenciação e outros processos celulares.

Comparando os dois receptores canabinóides, CB1 é o receptor exclusivo e o mais abundante receptor GPCR encontrado em nosso SNC, sendo também detectados ao longo do sistema nervoso periférico.

Os receptores CB2, localizam-se quase que exclusivamente em estruturas celulares integrantes do sistema imunitário e da hematopoese, sendo o baço o local com a maior densidade desses receptores. A nível de sistema nervoso, um relatório recente indicou a detecção de receptores CB 2 expressos por uma subpopulação microgliana no cerebelo humano.

Receptores CB 2 parecem ser responsáveis por efeitos anti-inflamatórios em vários experimentos. Em um modelo experimental suíno, compostos agonistas de receptores CB2 como o CP 55940, análogo sintético do 2-AG, foram capazes de inibir a liberação histamínica em população mastocitária (Vanaciet al.,2004). Em outro estudo realizado por Zhu et al.,1998, o estímulo de receptores CB2 pelo Δ -9-tetra-hidrocanabinol resultou em indução de apoptose em células T e células dendríticas, configurando um fenótipo imunossupressor.

Evidências farmacológicas e fisiológicas sugerem a existência de outros subtipos de receptores, os quais, até o presente momento, não foram clonados experimentalmente e, conseqüentemente, não serão abordados neste trabalho.

2.1.1. RECEPTORES CB1: EXCLUSIVIDADE CANABINÓIDENO SNC

As áreas do sistema nervoso com maior densidade de receptores CB1 são o córtex frontal (raciocínio, abstração, planejamento, etc.), os núcleos da base (motricidade) e o cerebelo (coordenação e equilíbrio). O sistema límbico, responsável pela elaboração e expressão dos fenômenos emocionais, também é rico em receptores CB1, especialmente no hipotálamo (coordenação das manifestações emocionais), hipocampo (memória emocional e inibição da agressividade) e giro do cíngulo (controle dos impulsos). A ausência de receptores CB1 na medula espinhal justifica a baixa toxicidade do THC quando administrado em doses elevadas.

Quanto à localização na sinapse, os receptores CB1 estão posicionados na membrana pré-sináptica de outros sistemas. Isso significa que a função do sistema canabinóide é, nesse contexto, “neuromoduladora” à medida que modula a liberação de outros neurotransmissores. Os receptores CB1 também estão presentes no núcleo accumbens (o estriado ventral), região associada ao sistema de recompensa. O THC, ao estimular esta região do SNC, causa a liberação de dopamina, responsável pela sensação de euforia após o seu consumo.

Assim sendo, o sistema endocanabinóide possui um efeito importante na regulação de diversas funções. Se, por um lado, agonistas deste sistema têm o potencial terapêutico para transtornos de ansiedade e em doenças neurodegenerativas, por outro, os canabinóides revelam-se uma promissora família de potencial efeito orexígeno, sendo este atributo uma base para uma nova abordagem no tratamento, por exemplo, da obesidade.

2.2. OS CANABINÓIDES ENDÓGENOS: ANANDAMIDA E 2-AG

A maior parte dos endocanabinóides identificados até o momento é derivada de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa (PUFAs), principalmente do ácido araquidônico, sendo os dois agonistas endógenos de maior interesse a N-aracdonoiletanolamina (Anandamida) e a 2-aracdonoil glicerol (2-AG). A biossíntese da anandamida é iniciada pela enzima N-aciltransferase (NAT) a qual produz N-acilfosfatidiletanolamida, que, por ação de N-araquidonilfosfatidiletanol amina (NArPE) fosfolipase D, gera uma família de compostos conhecida como araquidonil-glicerol-etanolaminas (FAE), que inclui também a 2-AG.

Ambos os endocanabinóides são agonistas dos receptores CB1 e CB2, sendo os níveis celulares e teciduais do 2-AG significativamente mais elevados que os da anandamida, justificando seu envolvimento em muito mais vias neuromoduladoras e metabólicas. Outras substâncias fazem parte da FAE, são elas: palmitoil-etanolamida (PEA), o *oleylamide* (indutor do sono), e pela OEA (OEA), que atua como anorexígeno. Os dois últimos não apresentam nível de interação específica com nenhuma dos dois tipos receptores canabinóides 1 ou 2, e, portanto, não são aceitos como endocanabinóides

Uma vez processados, grande parte dos endocanabinóides permanece ligados aos seus precursores, os fosfolipídios de membrana, interação favorecida pela sua natureza hidrofóbica, sendo absorvidos por mecanismos celulares de absorção de alta afinidade, geralmente seguido por degradação enzimática. Os endocanabinóides libertados vão de encontro aos receptores alvos até que tenham suas ações interrompidas por um, entre dois processos: recaptção neuronal, etapa que parece ocorrer por simples difusão ou através de processo facilitado por uma proteína transportadora inespecífica, ou degradação enzimática na fenda sináptica. Portanto, a disponibilidade dos endocanabinóides é regulada por captação-degradação.

Uma característica especial dos endocanabinóides é o fato de não serem armazenados nos terminais nervosos, e, com isso, não serem enquadrados como elementos “neurotransmissores”. Sua produção e lançamento ocorrem onde necessário forem, podendo, inclusive, serem transportados associados à albumina sérica atuando à distância, fatores que implicam um comportamento de caráter hormonal.

Por algum tempo, acreditou-se que estariam confinados ao SNC, sendo hoje cada vez mais evidenciada a sua ação em diversos tecidos como mediadores locais, em especial o tecido adiposo, trato gastrointestinal, glândulas adrenais, coração, pulmão, fígado e bexiga.

No SNC, os endocanabinóides interagem com diversos neurotransmissores e neuromoduladores, como serotonina, dopamina, glutamato e ácido gama-amino-butírico (GABA). Vários dos efeitos farmacológicos neuropsiquiátricos da *cannabis sativa* podem ser explicados tendo como base estas interações.

2.3. ENZIMAS DEGRADADORAS DO ENDOCANABINÓIDES:

Ambos os endocanabinóides são rapidamente metabolizados e hidrolisados pelas enzimas: fosfolipase N-acilfosfatidiletalona-seletiva (FAAH) e lipase sn-1-diacilglicerol seletiva (MAG lipase do inglês - *monoacyl glycerol*), respectivamente, em compostos inativos. Anandamida é degradada pela ação da FAAH, gerando ácido etanolamida, sendo a 2-AG degradada pela ação tanto da MAG quanto da FAAH, ambas as reações gerando glicerol e ácido araquidônico.

3.SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E REGULAÇÃO DO BALANÇO ENERGÉTICO

Uma combinação de mecanismos a níveis centrais e periféricos, organicamente falando, modulando a ingestão de alimentos e subsequente “otimização” da energia gerada, na manutenção do metabolismo e composição corporal em mamíferos. Nas últimas duas décadas, a descrição gradual do sistema endocanabinóide e seus surpreendentes mecanismos de ação, acabaram por garanti-lo como um dos elementos-chave na regulação e homeostase energética, à medida que protagoniza ou coadjuva eventos dos mais diversos.

3.1. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR

As regulações do apetite e do peso corporal dependem de um conjunto de domínios que integram vários níveis de influência, nomeadamente: o ambiente externo ao indivíduo, o ato comportamental da ingestão, o processo de ingestão e assimilação dos alimentos, armazenamento e utilização de energia, os mecanismos cerebrais envolvidos na regulação da ingestão e os estados subjetivos que podem ser mediadores no sistema, como os de ordem cognitiva. A expressão do apetite pode ser contemplada como um resultado deste complexo sistema psico-biológico, e um fator condicionante do peso corporal (Moreira, 2005).

Um dos efeitos mais característicos do uso recreacional da *cannabis* é o de induzir a procura por alimentos, notadamente alimentos com sabor agradável (efeito popularmente denominado “larica”). A inferência desta “hiperfagia” induzida pelo consumo de *cannabis*, embora amplamente evidenciada, por muitos anos esteve apenas sustentada por relatos anedóticos. Os primeiros estudos científicos sobre o efeito dos

canabinóides no apetite, realizados nos anos 70, careciam de rigor científico, visto não existir padronização das doses administradas nem terem sido definidos critérios rigorosos de seleção dos participantes do estudo.

Após a descoberta dos ligandos endógenos dos receptores de canabinóides, iniciou-se uma nova linha de investigação no sentido não só de esclarecer se, de fato, os endocanabinóides exerceriam os efeitos no comportamento alimentar já descritos para o Δ^9 -THC, mas, tal fossem verificados, em que sistemas ou órgãos atuariam. Neste sentido, realizaram-se inúmeros estudos que demonstraram inequivocamente que o sistema endocanabinóide realmente modula o comportamento alimentar, sendo os seus principais locais de ação o hipotálamo (componente homeostático) e o sistema mesolímbico (componente hedônico).

3.1.1. ATUAÇÃO À NÍVEL DO HIPOTÁLAMO:

No hipotálamo, o SEC é ativado *ondemand* após curtos períodos de privação alimentar, atuando, sobretudo, na regulação dos níveis de liberação, bem como das ações de outros mediadores orexigênicos e anorexigênicos, de forma a privilegiar a indução de apetite. Algumas das evidências relatadas na literatura são:

- Núcleo paraventricular, onde é sintetizado o hormônio liberador da corticotrofina (CRH), um mediador anorexigênico, os endocanabinóides medeiam a inibição da sua liberação;

- Neurônios do núcleo arqueado que expressam o transcrito regulado pela anfetamina e cocaína (CART), um mediador anorexigênico, sendo sua liberação inibida pela ação do endocanabinóide AEA a partir de várias regiões do hipotálamo;

- Núcleo lateral do hipotálamo, os endocanabinóides sintetizados pelos neurônios

produtores do hormônio concentrador de melanina (MCH), um mediador orexigênico, atuam no sentido de induzir a liberação de MCH nesta área.

-No hipotálamo ventromedial é sintetizada a pré-pró-orexina, um mediador orexigênico, cuja ação é intensificada pela estimulação dos receptores CB1 (Matias et al, 2007).

A restrição alimentar aumenta os níveis hipotalâmicos dos endocanabinóides, que diminuem quando os animais em experimento são alimentados. A administração “central” de anandamida através de injeções dessa substância na área hipotalâmica aumentam significativamente a ingestão alimentar em roedores, sendo este efeito atribuído a estimulação dos CB1-R.

O hipotálamo também recebe constantemente sinais provenientes de órgãos periféricos, como o fígado e o trato gastrointestinal, informações sobre o estado nutricional do indivíduo (Flier et al., 2004, Wynne et al., 2005). Nesse contexto, uma das mais importantes abordagens sobre a atuação do sistema canabinóide na regulação da ingestão descrevem mecanismos homeostáticos que envolvem, além dos endocanabinóides, um hormônio produzido pelos adipócitos e atuantes em receptores hipotalâmicos, o hormônio Leptina.

A Leptina é referenciada como um peptídeo produzido pelo tecido adiposo, também intestino e estômago, de importantíssimo papel na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético, á medida que promove modulação da atividade de substâncias orexígenas, bem como evidencia, através dos seus níveis de concentração, a dimensão das reservas energéticas lipídicas periféricas.

Di Marzo et al., 2001, demonstraram que tanto animais com deficiência na sinalização da via da leptina (ratos *Zuckerfa/fae* ratinhos db/db) como animais *knockouts* para o

gene da leptina (ratinhos *ob/ob*) apresentavam níveis mais elevados de endocanabinóides no hipotálamo relativamente a ratinhos *wild-type*(WT). Os mesmos autores demonstraram que o tratamento agudo com leptina provocava uma diminuição dos níveis de AEA e de 2-AG no hipotálamo não só de ratinhos WT mas também em mas também em ratinhos KO para o gene da leptina. Este estudo sugere ainda que a obesidade está associada a uma hiperativação crônica do sistema canabinóide no hipotálamo já que o bloqueio farmacológico dos receptores CB1 provocou uma diminuição da ingestão alimentar tanto nos ratos *ob/ob*, como nos ratos *db/db*.

Anteriormente pensava-se que os efeitos orexigénicos dos endocanabinóides eram exercidos, pelo menos em parte, através do neuropeptídeo Y, um mediador orexigénico produzido no núcleo arqueado. Era sugerido que a ativação dos receptores CB1 aumentaria os níveis de NPY, enquanto o bloqueio dos mesmos receptores diminuía os níveis deste peptídeo(Matias et al.,2007, Gamber et al., 2005). No entanto, existem várias evidências experimentais que contrariam esta hipótese. Os receptores CB1 não estão presentes em neurónios hipotalâmicos que expressam o NPY e têm sido demonstrado que a estimulação da via de sinalização do NPY não é necessária para a efetivação da ingesta alimentar induzida pela ativação dos receptores CB1.

Para além de mecanismos intra-hipotalâmicas, as ações do sistema canabinóide têm sido demonstradas em níveis de periferia, evidenciando uma espécie de intervenção na comunicação cérebro-intestinal. Exemplo dessa interação é a relação do SEC com a grelina, um peptídeo sintetizado pela mucosa do fundo gástrico e que age como um potente orexígeno, sinalizando o início da alimentação. Foi demonstrado que a administração de antagonista específico do receptor CB1 em âmbito periférico, diminuiu a ingesta alimentar a partir da redução dos níveis de grelina secretados(Sipeet

al., 2002), evidenciando o papel do sistema endocanabinóide na regulação da secreção de peptídeos gastrointestinais orexígenos. Gomez et al., corroborando estes resultados, relataram em seus estudos que o jejum alimentar em roedores proporcionou o aumento dos níveis de anandamida à nível do intestino delgado.

3.1.2. ATUAÇÃO À NÍVEL DE SISTEMA MESOLÍMBICO

Tem sido salientado que o sistema endocanabinóide, ao interagir com o sistema mesolímbico, reforça a motivação para procura e ingestão de alimentos de elevado valor “hedônico”, desempenhando a este nível, um papel importante nos processos motivacionais que desencadeiam a ação de obter alimento (Pagotto et al., 2006).

A resposta hedônica consiste numa resposta afetiva aos estímulos sensoriais da ingestão de alimentos de elevada palatibilidade, geralmente ricos em açúcar e gordura. Esta resposta constitui um fenômeno normal, no entanto, a situação torna-se preocupante quando os alimentos passam a ser utilizados de forma excessiva, como fonte preferencial para a obtenção de prazer, bem-estar ou gestão de *stress* (Moreira et al., 2005).

3.1.2.1. SISTEMA DE RECOMPENSA

O sistema de recompensa consiste numa série de núcleos cerebrais interligados dos quais fazem parte a área tegmental ventral, o núcleo accumbens e o núcleo pálido ventral e está envolvido no prazer desencadeado por recompensas naturais, como os desencadeados pelos alimentos e pelo ato sexual, constituindo a base neuronal para os fenômenos relacionados com a adição (Gardner et al., 1998). Algumas vias deste circuito

parecem estar intimamente relacionadas com a ativação do sistema canabinóide:

3.1.2.1a. VIA DOPAMINÉRGICA

Uma das vias de maior relevância do circuito de recompensa é a via dopaminérgica. Foi demonstrado que após a ingestão de alimentos de elevada palatabilidade são encontrados níveis elevados de dopamina extracelular e seus metabólitos no núcleo accumbens (Hernandez et al., 1998). Drogas psicoativas como a maconha e o etanol, bem como a ingestão de alimentos de elevada palatabilidade, induzem a liberação de dopamina em zonas específicas do cérebro (Verte et al., 2004).

São várias as evidências que sugerem que existe uma interação entre o sistema endocanabinóide e a via dopaminérgica do sistema de recompensa límbico no que diz respeito ao comportamento alimentar. Algumas delas são:

- Tanto o receptor CB1 como os seus ligandos endógenos foram identificados no sistema límbico de ratos, onde foi descrita a localização de receptores da dopamina D1 e D2.

- Existe evidência de interações na transdução de sinal entre os receptores CB1 e os receptores de dopamina.

- A administração do agonista do receptor D1 de dopamina - SCH23390 atenua a ingestão alimentar induzida pelo Δ^9 -THC.

- A estimulação de receptores CB1 no núcleo accumbens pode levar à inibição de neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral.

- Foi sugerido que existe uma correlação entre os níveis límbicos de endocanabinóides/dopamina e a procura por alimentos de elevado valor hedônico (Pagotto et al., 2006).

3.1.2.1b. VIA OPIÓIDE

Vários estudos demonstraram que os agonistas dos receptores opióides aumentam a ingestão alimentar(Bakshiet al., 1993)enquanto que os antagonistas dos mesmo receptores exercem efeitos anorexigênicos(Kirkham et al., 2001). É sugerido que existe uma interação relevante entre o SEC e o sistema opióide endógeno no que diz respeito ao apetite, a partir dos seguintes relatos(Corcheroet al.,2004):

-Gallate e McGregor demonstraram que os efeitos facilitadores dos agonistas dos receptores de canabinóides em relação a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade eram bloqueados, não só pelos antagonistas dos receptores CB1 mas também pela naloxona, um antagonista dos receptores de opióides.

-Outros estudos demonstraram que a administração simultânea da naloxona e do antagonista do receptor CB1 SR141716, resultava em sinergismo para diminuição da ingesta alimentar, mediante doses em que nenhum dos agentes influenciavam isoladamente a ingesta alimentar(Rownland et al.,2001).

Como a serotonina também está envolvida no controlo do comportamento alimentar, foi investigada uma possível interação entre este hormônio e o sistema endocanabinóide. No entanto, a administração de SR141716 em simultâneo com dexfenfluramina (fármaco com propriedades anorexigênicas que estimula a libertação de serotonina) levou a um efeito adicional na redução da ingestão alimentar mas não sinérgico o que sugere que os dois sistemas atuam através de diferentes mecanismos de ação (Pagotto et al., 2006).

4. VIAS METABÓLICAS DO SISTEMA CANABINÓIDE

4.1. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SUA INTERAÇÃO COM O TECIDO ADIPOSEO

No que tange as vias metabólicas canabinóides no balanço energético, a mais importante das atividades do sistema concentram-se na sua relação com o tecido adiposo, mais precisamente na modulação da lipogênese, configurando, entre outras coisas, um fator determinante do peso corporal, bem como, em caso de distúrbios/hiperatividade dos componentes desta via, elemento-chave na genealogia de alterações metabólicas das mais diversas. A base para tal afirmação se deve, principalmente, ao achado de receptores CB1 no tecido adiposo branco, quando ativados, induzem ao aumento de expressão da lipase lipoproteica e diminuem os níveis de adiponectina (Pagotto et al., 2001).

A chamada “obesidade visceral”, normalmente associada à ingestão acentuada de dieta hipercalórica, constitui-se em importante componente da chamada Síndrome Metabólica, sendo esta, em toda sua magnitude, determinante para o surgimento dos agravos cardiovasculares, enfermidades que afligem a sociedade modernidade. Inúmeros estudos têm mostrado que a concentração abdominal da gordura figura entre os maiores fatores de distúrbios metabólicos e do risco cardiovascular associado, implicando na necessidade de estratégias e controle dessa resultante “circunferência abdominal” (Lerario et al., 2002).

Há algum tempo que o tecido adiposo vem sendo referenciado como um importante alvo periférico dos endocanabinóides. Se por um lado é recente a dedução de uma “desregulação/hiperatividade” do sistema endocanabinóide como fator viabilizador do aumento da adiposidade, da massa ponderal e, conseqüentemente, quadros de obesidade

em seres humanos, por outro, é relativamente antigo o conhecimento do tecido adiposo e seus atributos, sua função de reserva energética, função endócrina do adipócito e os conceitos de deposição ectópica de gordura, os quais justificam seu status no desenvolvimento fisiopatológico da SM (Ali & Crowther, 2005; Heilbronn et al., 2004). O primeiro achado sugestivo de uma relação entre o sistema canabinóide e o tecido adiposo vem de longa data, a partir da constatação do caráter lipossolúvel do agonista canabinóide, o THC. Estudos pioneiros na aplicabilidade de análogos canabinóides já traziam como registro a capacidade adipocitária de armazenamento dos canabinóides exógenos por até 2 semanas pós administração. Mais importantes, porém, foram os estudos de Cota e col. e de Bensaid e col., os quais demonstraram, em roedores, a presença de receptores CB1 no tecido adiposo. Mais sofisticados foram os achados de Pagotto et al., 2006, onde a implementação de um agonista CB1 (WIN 55212) estimulou de maneira dose-dependente a expressão da lipase proteica e a lipogênese em cultura de células adiposas.

Além disso, CB1 expressos por cultura de adipócitos em ratos C57BL/6N revelaram-se cruciais na indução de lipogênese, após estimulação específica do receptor CB1 com agonista. Estas observações, em conjunto com a presença de monoacilglicerol lipase no tecido adiposo, suportam fortemente o tecido adiposo como um novo alvo fisiológico e farmacológico de ação de antagonistas canabinóides.

Em estudos experimentais, receptores CB1 foram detectados em adipócitos (Bensaid et al., 2003), onde a sua estimulação foi relatada por diminuir, à medida que seu bloqueio para aumentar, a expressão gênica de adiponectina. A adiponectina é uma proteína/citocina produzida nos adipócitos, bem caracterizada pelos seus atributos “anti-lipemiantes”, anti-ateratogênicos (diversos processos relacionados à aterosclerose

como a produção de moléculas de adesão, protege o endotélio impedindo a captação e a oxidação do LDL e inibe a proliferação e migração das células responsáveis pelo crescimento da placa de ateroma), sensibilizador insulínico e, também, efeito anti-inflamatório. No fígado, inibe a neoglicogênese. No músculo estriado, aumenta o transporte intracelular da glicose e qualifica a oxidação dos ácidos graxos. Seus níveis estão inversamente relacionados com o IMC (índice de massa corporal) principalmente associado à gordura visceral.

A adiponectina apresenta forte participação na diminuição do peso corporal, principalmente pela sua capacidade em estimular a oxidação de ácidos graxos, sendo o estímulo primário hormonal para β -oxidação de ácido graxo, estando seus níveis reduzidos na obesidade, processo creditado, entre outros fatores, à hiperatividade do SEC. Os estudos de Bensaid et al. envolvendo ratos *Zucker* (geneticamente obesos), notificou o aumento do nível da proteína Acrp30 (adiponectina) no tecido adiposo dos animais, após administração de antagonista Rimonabant.

A atividade aumentada do sistema endocannabinoide/receptor-CB1 no tecido adiposo foi registrada no desenvolvimento da obesidade induzida por dieta, como também em ratos *Zucker*, evidenciada tanto pela alta densidade de receptores CB1 nos seus adipócitos, como pelos níveis de 2-AG estão aumentados na adiposidade visceral, mas não tecido de gordura subcutânea. Em contrapartida, o bloqueio antagônico de receptores CB1 em humanos, posteriormente documentado, resultou em aumento do gasto energético avaliado por calorimetria.

Outros dados que corroboram a hiperativaçãocannabinóide concentram-se em evidências recentes envolvendo alterações pró-inflamatórias secundárias à infiltração de macrófagos e produção subsequente de TNF- α . A partir de uma análise envolvendo indivíduos obesos vs magros, fora encontrado no tecido adiposo visceral dos obesos,

níveis elevados de TNF- α e reduzidos de amidohidrolase de ácido graxo, a enzima responsável pela degradação da anandamida endógena, bem como níveis reduzidos de adiponectina no tecido. Embora os níveis de tecido de anandamida não tenham sido quantificados neste estudo, os macrófagos são conhecidos por serem uma fonte rica de anandamida, cuja síntese é fortemente aumentada por estímulos inflamatórios, tais como citocinas e endotoxina bacteriana. A soma dos resultados propostos pelos estudos abordados, evidenciam um efeito direto do sistema canabinóide sobre o adipócito, independente da perda de peso conferida através de ação central. Por fim, recentes e importantes estudos sobre o sistema canabinóide e sua interação com o tecido adiposo, demonstram, em um mesmo modelo animal obeso induzido por dieta, que os animais tratados com o antagonista CB1, o tecido adiposo branco e o tecido adiposo marrom eram 64% e 46% menores. Ainda no grupo tratado com Rimonabant, o tamanho do adipócito era 57% menor e a sua capacidade de armazenar gordura foi 90% inferior ao grupo que recebeu placebo.

4.2. SISTEMA CANABINÓIDE NA PROMOÇÃO SÍNDROME METABÓLICA

Há algum tempo que a associação entre a hiperatividade do sistema canabinóide e o desenvolvimento de fenótipos referentes à síndrome metabólica, tem extrapolado o status de uma simples hipótese experimental, mantendo hoje, sobretudo no contexto da obesidade induzida por dieta hipercalórica, relação de “causa-consequência” evidenciada por inúmeros estudos e seus respectivos achados, permitindo as mais diversas inferências.

Ratos em condições de obesidade induzida por dieta têm apresentado, no âmbito das

alterações endócrino-metabólicas, insulina e glicemia elevadas (indicadores da resistência insulínica), resistência a leptina evidenciada por hiperleptinemia, além de níveis elevados de triglicérides e LDL-colesterol, bem como níveis de HDL-colesterol reduzidos, quadros compatíveis aos observados em seres humanos adultos portadores de Síndrome Metabólica. As implicações da atividade do sistema endocanabinóide em participação no desenvolvimento e manutenção dos fenótipos metabólicos fortaleciam-se à medida que ratos nocauteados para os receptores canabinóides CB1 (CB1-/-) não exibiam tais alterações. Analogamente, o tratamento crônico de ratos obesos com deficiência dos receptores CB1 com um antagonista desse receptor, induziu a perda de peso sustentada, protegendo os roedores dos fenótipos metabólicos prejudiciais, mesmo nos animais em que a redução na ingestão de alimentos registrada foi de caráter transitório. Esses achados indicam que os endocanabinóides podem afetar diretamente o metabolismo energético periférico por mecanismos não relacionados ao seu efeito sobre o apetite.

4.2.1. EVIDÊNCIAS DA ATIVIDADE DO SISTEMA CANABINÓIDE NA PROMOÇÃO DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA/DIABETES.

Estudos de Osei-Hyiaman et al, 2008, envolvendo animais previamente alimentados com dieta em alto teor de gordura e consequentes quadros de intolerância à glicose e resistência insulínica, foram relatados maior nível de ativação dos receptores CB1 tanto nos hepatócitos, quanto no tecido adiposo e no músculo esquelético. Em contrapartida, os animais caracterizados com CB1-/-, submetidos à mesma dieta hipercalórica, mantinham-se normoglicêmicos ou, ao menos, não apresentavam níveis de glicemia que evidenciassem intolerância à insulina. Ainda nesse estudo, o bloqueio CB1 mediado

por antagonista específico foi relatado como fator indutor da melhora na sensibilidade insulínica hepática.

Já nos estudos de Esposito et al., 2008, o papel do músculo esquelético no controle da glicemia a partir da sensibilidade à insulina, encontrou-se relacionado à ação de receptores CB1 previamente identificados nos miócitos dos roedores. Os experimentos envolviam ratos Zucker obesos, em que se observou aumento da captação de glicose estimulada por ação insulínica e subsequente fosforilação intracelular (formação de glicose-6-fosfato) observados em avaliação do músculo sóleo dos animais, a partir de implementação do rimonabant, sugerindo que o músculo esquelético seja outro alvo metabólico dos endocanabinóides.

Em ensaios clínicos envolvendo indivíduos diabéticos tipo 2, obesos (IMC ≈ 30) e com glicemia parcialmente controlada, os níveis plasmáticos de ADA e 2-AG estavam aumentados quando comparados com os controles não diabéticos. Uma possível causa sugerida pelos autores para justificar os níveis aumentados dos endocanabinóides seria uma menor expressão das suas enzimas degradantes.

4.3. SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E ESTEATOSE HEPÁTICA, SECUNDÁRIA À SÍNDROME METABÓLICA.

Ativação endocanabinóide por receptores CB1 hepatocitários estimula a síntese de ácido graxo e contribuem para consolidação de obesidade induzida por dieta rica em glicídios (Osei-Hyiaman et al., 2005).

Como abordado anteriormente, a expressão dos CB1 em adipócitos e sua subsequente estimulação, encontram-se intrinsecamente associados com a regulação do metabolismo

de lipídios e indução de lipogênese, manifestando como evidências inefáveis a influência nas expressões dos níveis de adiponectina, bem como o aumento significativo da atividade de lípase lipoproteica.

No entanto, no tocante ao termo lipogênese “*de novo*”, faz-se de extrema relevância uma abordagem sobre o potencial hepatocitário nesse processo, em especial algumas das recentes descobertas no que diz respeito à interação entre este órgão e o sistema endocanabinoide, as quais qualificam o órgão como importante alvo periférico dentre as vias metabólicas canabinóides.

Em virtude da citação de alguns estudos que evidenciam a participação do sistema canabinoide no processo de lipogênese “*de novo*” no tecido hepático, faremos uma breve revisão bioquímica desse processo, buscando evidenciar alguns dos quais seriam os elementos-chave, uma revisão imprescindível para subsequente análise e entendimento, sobretudo, dos resultados de estudos recentemente concluídos e seus respectivos desdobramentos. Por fim, este capítulo apresentará evidências experimentais recentemente publicados sobre o possível papel canabinoide na configuração de quadros esteatóticos do fígado, sobretudo aqueles diretamente associados à desordens metabólicas.

A lipogênese hepática ou, restritamente, lipogênese “*de novo*” hepática, é um processo de produção de ácidos graxos a partir de “palmitato”, sendo isso regulado pela demanda de nutrientes na dieta (níveis glicose, bem como de ácidos graxos), além de sinalização hormonal associada, de maneira tal que efeitos pró/anti-lipogênicos acabem por ativar fatores de transcrição e subsequente expressão/supressão de genes lipogênicos.

Observa-se que no indivíduo adulto, a lipogênese “*de novo*” é, nas condições de “dietas mistas” e mais comuns nos países sem problemas de déficit nutricional, uma via metabólica muito pouco ativa. Em geral, a massa de palmitato formada endogenamente

não chega a 5% da massa dos ácidos graxos provenientes da dieta, evidenciando o destino metabólico mais importante dos glicídios: a conversão em glicogênio e, em última análise, a sua oxidação, não a sua conversão em ácidos graxos.

Em contrapartida, a síntese endógena de palmitato torna-se relevante na presença de dieta “hiperglicídica e hipolipídica”, rica em carboidratos e relativamente pobre em gorduras, de modo que o valor excessivo glicídico resulte, em suma, na conversão em palmitato e subsequente formação de ácidos graxos.

Palmitato é um ácido graxo saturado com 16 carbonos e a sua síntese ocorre pela adição sucessiva de unidades de 2 carbonos ao grupo acetil do acetil-CoA, sobretudo o acetal-CoA resultante do metabolismo de carboidratos, lipídios ou mesmo proteínas..

Até pouco tempo, rotulava-se a insulina como principal e mais importante fator na promoção da síntese “*de novo*” de ácidos graxos nos hepatócitos, idéia justificada, sobretudo, pela capacidade desse hormônio em estimular a expressão de genes lipogênicos (genes que transcrevem enzimas das mais diversas etapas de sintetização de ácidos graxos), efeito alcançado por intermédio de fatores de transcrição, entre os quais destaca-se o SREBP-1c (proteína ligadora dos elementos regulados por esteróis 1c).

SREBP-1c é uma das três isoformas de SREBP, pertencentes à família de fatores de transcrição hélice-alça-hélice básico (bHLH), a qual atua aumentando preferencialmente a transcrição de genes requeridos para a síntese de ácidos graxos, sobretudo aqueles que codificam a enzima Acetil-CoA Carboxilase (ACC). Estudos realizados evidenciam o aumento da expressão do SREBP-1c no fígado de ratos transgênicos como evento determinante para desenvolvimento de fígado gorduroso clássico, secundário à exacerbação das taxas de lipogênese nos hepatócitos.

Há duas isoformas de acetil-CoA carboxilase- ACC-, em humanos e roedores. A ACC α (também chamada de ACC1, 265 kDa), é principalmente expressa no fígado e no tecido

adiposo, enquanto a ACC β (também chamada ACC2, 275 kDa) ,encontra-se no músculo esquelético, no coração e em menor proporção no fígado. A primeira enzima é predominantemente localizada no citosol e catalisa a carboxilação da acetil-CoA para formação do malonil-CoA, um substrato essencial da enzima ácido graxo sintetase e consequente formação de ácido palmítico(palmitato). A segunda está localizada na membrana externa da mitocôndria, regulando os níveis de malonil-CoA mitocondrial, a atividade de CPT-1 (carnitina-palmitoil-transferase1) e a oxidação de ácido graxo. A supressão da ACC β acaba por aumentar a atividade da CPT-1 e conseqüentemente a oxidação de ácidos graxos.

A atividade da ACC β é regulada no nível transcricional pela interação direta do SREBP-1c com o fator nuclear Promotor II, causando o aumento de malonil-CoA, a qual inibe a CPT-1 e conseqüentemente diminui a oxidação dos ácidos graxos.

A esteatose enquanto resultante do acúmulo excessivo de triglicéridos nos hepatócitos poderá estar associada, em sua grande maioria, a distúrbios que envolvam um dos três fatores: fatores nutricionais(dieta hipercalórica) e do metabolismo energético, metabolismo de substâncias hepatotóxicas(fármacos, por exemplo), e em decorrência de agressão por agentes virais hepatotrópicos. Para não fugir do escopo da revisão, nos concentremos na primeira das causas.

A Esteatose Hepática é a enfermidade crônica mais comum do fígado. É caracterizada por uma acumulação excessiva de triglicéridos dentro dos hepatócitos, sendo isso resultante dos seguintes mecanismos: (a) aumento da síntese de novo de ácidos graxos; (b) diminuição da oxidação de ácidos gordos, (c) aumento do transporte de ácidos gordos a partir dos órgãos periféricos para o fígado.

Nos quadros avançados de esteatose, o órgão aumenta entre 1,5 até 4,9 kg do seu peso, sendo 40% desse peso constituído por lipídios. Embora seja considerável um estado

patológico reversível, a persistência ou manutenção dos seus mecanismos causais têm resultado em consequências desastrosas e de alta malignidade, especialmente na presença de vírus da hepatite C, diabetes e obesidade.

Considerando a relevância clínica potencial, diversos pesquisadores têm dedicado esforços a discernir mecanismos subjacentes a esteatose. Nesse contexto, evidências emergentes sugerem que os canabinóides desempenhar um papel importante na modulação de fígado gordo.

Em estudo desenvolvido por Lin J. et al, 2005, fora investigado o papel do fígado como um alvo periférico das ações metabólicas de endocanabinóides, abordando-se alguns alvos moleculares subjacentes ao processo de lipogênese hepática “*de novo*” e possíveis mecanismos de regulação. A partir da evidência de estudos anteriores, os quais já sinalizavam para um aumento dos níveis do endocanabinóide anandamida em hepatócitos de ratos obesos, os pesquisadores demonstraram associação direta entre a estimulação de receptores CB1 e subsequente indução da expressão do fator de transcrição lipogênico SREBP-1c bem como de suas enzimas-alvo acetilcoenzima-A carboxilase-1 (ACC1) e sintase de ácido graxo (FAS), evidenciando, por conseguinte, a participação do SEC na síntese “*de novo*” de ácidos graxos de maneira crucial, semelhante ao demonstrado pela insulina. A exacerbação deste mecanismo, secundária à hiperativação do sistema canabinóide e característica de diversos quadros de obesidade, acabaria por contribuir para o desenvolvimento de quadros de esteatose hepática, sobretudo àqueles secundários à síndrome metabólica, evidenciando o acúmulo de lipídios no fígado determinado pela descompensação entre a lipogênese e a lipólise.

Um segundo estudo que fortalece as evidências de uma hiperatividade canabinóide na gênese de esteatose hepática secundária à SM foi realizado por Osey-Hyaiamanet al, 2005, onde foram evidenciados, a partir da comparação da ativação agonista, inibição

antagonista e mesmo ablação genética de receptores CB1 em ratos, os efeitos de receptores CB1 sobre a expressão do gene e da atividade enzimática da carnitina palmitoil-1 (CPT1), a enzima limitante da β -oxidação de ácidos graxos. Em semelhança com os estudos anteriores, os resultados de Kunos et al, 2008, indicaram atividade do SEC favorecendo quadro de esteatose hepática secundária à inibição da oxidação de ácidos graxos no fígado.

De maneira indireta, a relevância dos receptores CB1 na mediação da esteatose hepática é ilustrada por recentes estatísticas epidemiológicas que sinalizavam o uso da maconha diária como fator predisponente à pior diagnóstico esteatótico hepática em indivíduos previamente diagnosticados com infecção por hepatite C viral (Poortenet al.,2010). Ainda sobre o uso de maconha foi também recentemente encontrada para aumentar o nível plasmático de apolipoproteína C-III (Sugamara et al.,2010), um componente plasmático derivado do fígado que se correlaciona com a dislipidemia e risco cardiovascular na síndrome metabólico.

5.O ANTAGONISMO CABANÓIDE ENQUANTO MODALIDADE TERAPÊUTICA

5.1. RIMONABANT

O Rimonabanto (*5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dicloro-phenyl)-4-methyl-N-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide*) é um potente antagonista seletivo dos receptores CB1 do SEC, primeiramente desenvolvido por cientistas do laboratório Sanofi, sendo seu nome SR141716(Rinaldi-Carmona et al., 1994; Rinaldi-Carmona et al., 1995; Simiand et al., 1998; Colombo et al., 1998; Ravinet-Trillou et al., 2003; Carai et al., 2005; Jbiloet al., 2005). À época do seu desenvolvimento, estudos realizados em animais sugeriam

que o sistema canabinóide era temporariamente ativado após jejum de curto prazo e após exposição a alimentos palatáveis, o que além de estimular o apetite atenuaria a saciedade. Mais tardiamente, observara-se aumento da lipogênese e redução do dispêndio de energia associados a ativação canabinóide, notícias que intitulavam a terapia de antagonismo com o Rimonabant como a mais promissora já desenvolvida para efeito anti-obesidade e inibindo a ingestão alimentar, sem falar na expectativa de melhora dos dados endócrino-metabólicos definidores da síndrome metabólica e consequente risco cardiovascular.

5.2. PROGRAMAS RIO: EFICÁCIA MEDICAMENTOSA x EFEITOS ADVERSOS

O programa RIO- *Rimonabant in Obesity* – foi uma iniciativa que envolveu mais de 6600 indivíduos obesos ou com sobrepeso ao redor do mundo a partir da elaboração de quatro ensaios clínicos, sendo eles: RIO-EUROPE e RIO- North América, ambos com dois anos de duração; e dois estudos de um ano de duração cada, RIO-*Lipidse* RIO-Diabetes.

No Congresso 2004 da Sociedade Européia de Cardiologia foram apresentados os resultados obtidos após um ano de andamento do estudo RIO-EUROPE, que randomizou uma amostra de 1507 indivíduos obesos (com co-morbidades) ou apenas com sobrepeso para receberem placebo ou rimonabant durante dois anos (5 mg/dia ou 20mg/dia).

Os pacientes foram instruídos a seguir uma dieta branda com uma redução de 600 kcal em relação à sua ingestão habitual diária. Depois de um ano, os pacientes em uso de 20 mg de Rimonabant perderam 6.6 kg de seu peso corpóreo ($p < 0.001$ vs placebo),

aqueles que usaram 5 mg perderam 3.4 kg ($p < 0.002$ vs placebo), e os sob uso de placebo perderam 1.8 kg.

O uso de 20mg/dia de rimonabant levou a significativa perda ponderal e redução da circunferência da cintura, além de significativas melhorias nos valores dos perfis lipídico e glicêmico dos indivíduos envolvidos.

Segundo os pesquisadores, os efeitos observados com a dose de 20mg de rimonabant sobre os fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, apresentaram-se além dos resultados preconizados a partir da perda de peso, por si só.

O RIO-North América consistira num estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, o qual envolvera cerca de 3.045 indivíduos obesos (com índice de massa corporal ≥ 30) ou em sobrepeso (índice de massa corporal > 27 ou hipertensão não tratada ou dislipidemia), todos eles adultos e referenciados em centros clínicos de investigação, sendo 64 em territórios nos EUA e 8 do Canadá, no período que abrangeu agosto de 2001 a abril de 2004. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia e segurança do rimonabant com relação ao placebo, cada um deles em associações alterações no estilo de vida (dieta e exercício) na tentativa de mudanças sustentáveis/duradouras no peso e fatores de risco cardiometabólico, sendo, para isso, observado os resultados após de 2 anos.

Embora este estudo tenha sido limitado por uma taxa de abandono elevada, onde o mais comum evento adverso foram náuseas, a conclusão dos pesquisadores à luz dos resultados diziam que o tratamento com 20 mg/dia de rimonabant por 2 anos promovera reduções modestas, mas sustentadas com relação à perda de peso, circunferência abdominal, além de favoráveis mudanças nos fatores de risco cardiometabólicos.

O Estudo RIO-*Lipids* foi o estudo publicado *pelo New England Journal of Medicine* no

ano de 2005, o qual envolveu 1.036 pacientes obesos ou com sobrepeso (IMC variando de 27-40), portadores de dislipidemia não tratada, os quais foram divididos em 3 grupos de tratamento: rimonabant 20 mg/dia, rimonabant 5 mg/dia e placebo), além de uma dieta hipocalórica, tendo sido acompanhados por um período de 12 meses.

Os autores concluíram que o bloqueio seletivo do receptor CB1 pelo rimonabant reduzia significativamente o peso corpóreo e a circunferência abdominal, além de melhorar o perfil de vários fatores metabólicos de risco em pacientes de alto risco, portadores de dislipidemia aterogênica. Até esse momento, embora não se tratasse de uma farmacoterapia “milagrosa” capaz de erradicar a epidemia de obesidade, o rimonabant, através dos resultados vislumbrados com o estudo *RIO-Lipids*, justificava muitas das expectativas sobre o bloqueio do receptor CB1, representando uma abordagem nova e clinicamente viável em pró da melhora do perfil lipídico e diminuição do risco cardiovascular, até mesmo em pacientes de alta morbidade, tais como os obesos grau 3 e portadores de distúrbios dislipidêmicos.

Por fim, o último dos estudos, o *RIO-Diabetes* avaliou a eficácia e segurança do Rimonabant em pacientes que além das alterações de peso, eram portadores de diabetes tipo 2, inadequadamente controladas em uso de metformina ou sulfoniluréias. Mais de 1.000 pacientes nesse contexto, os quais mantinham os níveis de hemoglobina A1c de 6,5-10,0%, foram distribuídos aleatoriamente para receberem placebo, rimonabant 5mg/dia, ou rimonabant 20mg/dia durante 1 ano, além de uma dieta hipocalórica e conselho para aumento da atividade física. Embora os resultados corroborassem as expectativas, eram também contabilizadas incidências de eventos adversos que levaram à descontinuação, sobretudo no grupo rimonabant 20mg/dia, a maioria devida a transtornos de humor deprimido, náuseas e tonturas.

5.2.1.1. INFERÊNCIAS PÓS ESTUDOS-CLÍNICO

Um problema constantemente observado à medida que se desenvolviam os ensaios clínicos com rimonabant fora a alta incidência de relatos de efeitos adversos de cunho neurológico, os quais envolviam desde distúrbios de ansiedade, alterações do humor, quadros depressivos e ideias suicidas.

Especulou-se que tais efeitos adversos estariam associados ao antagonismo concomitante de receptores CB1 no sistema nervoso central envolvidos com o sistema de compensação e os mecanismos anti-*stress*, sendo isso justificado pelo risco dobrado dos pacientes em uso do rimonabant em relação aos que usaram placebo, bem como pela ocorrência de tais efeitos em pacientes sem antecedentes de distúrbios neurológico.

Em suma, nem bem entrara no mercado de massa europeu, o rimonabant teve sua comercialização rapidamente suspensa, mediante intervenção da Agência Europeia de Medicamentos- EMEA-, sendo que no dia 28 de outubro de 2008, a Sanofi-Aventis responsável pela sua fabricação, comunicara a proibição de inserção do “*Acomplia*” (nome comercial do rimonabant) no mercado internacional que já envolvia 32 países.

5.3. ANTAGONISMO CB1: DIREÇÕES FUTURAS

Apesar de toda frustração acerca do rimonabant e seus efeitos adversos, implicando, por hora, no fato de não ser visto como solução para as propostas outrora evidenciadas, pesquisas recentes alimentam a possibilidade de um retorno do rimonabant à terapêutica clínica, tendo-se como proposta um bloqueio ultra-seletivo de receptores canabinóides CB1 periféricos associado à sua impermeabilidade hematoencefálica, e conseguinte eliminação de efeitos secundários indesejados (Patti,

2010).

Enquanto nenhuma solução foi apresentada, uma parte da sociedade científica tem especulado a elaboração de modalidades terapêuticas que promovessem uma espécie de “sinergismo por combinação”, a qual experimentaria a implementação dos antagonistas CB1 junto com outras drogas, de modo que seus efeitos se complementassem e permitissem a redução da dose de cada fármaco, resultando em menor chance de efeitos adversos. Por exemplo, a ação da sensibilizadora de insulina de antagonistas CB1 justificando seu teste nos quadros de diabetes a partir de uma combinação com insulina ou tiazolidinedionas, onde o efeito antagonista CB1 de redução de peso poderia contrariar o efeito de aumento de peso dos dois últimos. Usando o mesmo raciocínio, também justificaria os testes em combinação com as estatinas, cujo efeito é principalmente na redução do colesterol LDL, no tratamento de dislipidemias, aproveitando-se a capacidade do rimonabant em proporcionar um aumento substancial nos níveis de colesterol HDL .

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na era dos *fast-foods*, caloricamente fartos, da atividade física limitada e do estilo de vida alucinante, a repercussão das chamadas “doenças da modernidade”, em especial a Obesidade, o Diabetes Melitus e a Síndrome Metabólica, têm sido constantemente ressaltadas, traduzida nos altos índices de morbi-mortalidade relativos a tais enfermidades, sobretudo nas sociedades ocidentais. Pesquisas apontam que os índices de obesidade têm crescido drasticamente no mundo, inclusive em países subdesenvolvidos onde há pouco tempo atrás a doença não figurava como problema de

saúde pública.

No Brasil, de acordo com um índice recente do IBGE, mais de 50% da população encontra-se acima do peso(relativo à medição do IMC), onde enquadram-se cerca de um milhão de obesos mórbidos e mais de 80.000 mortes/ano, devido às comorbidades.tornando cada vez mais evidente a necessidade de discussão, revisão de conceitos e melhora do entendimento no que tange à interação de fatores viabilizadores de tais agravos: fatores ambientais e comportamentais, bem como fatores intrínsecos ao próprio organismo do indivíduo.

Diante deste cenário, a identificação do sistema canabinoide e consequente descoberta de seu papel protagonista no estabelecimento do balanço energético orgânico, permitiram o investimento em uma nova perspectiva de estratégias terapêuticas potenciais, as quais, ao longo de duas décadas, já sinalizavam possibilidades altamente promissoras, algo nunca antes abordado na medicina, uma droga de capacidade única, ação múltipla e mecanismo inédito de ação. Diferente de todos os outros medicamentos usados à frente da obesidade, rimonabant apresentara efeitos incontestáveis no controle do peso, no aumento da sensibilidade insulínica, inibição de lipogênese e melhora dos níveis séricos de triglicéridios e colesterol, além de ação específica na diminuição da gordura centrípeta evidenciada pela redução da circunferência abdominal, sendo, por isso, intitulado pela mídia sensacionalista como a “pílula anti-barriga”.

A incidência de efeitos adversos dentre os pacientes participantes dos Estudos RIO, responsáveis pelo embargo provisório de uma comercialização do rimonabant, não apagam a representatividade do sistema canabinoide enquanto via terapêutica revolucionária na abordagem das enfermidades mencionadas anteriormente. Estudos continuam sendo realizados no intuito de serem reduzidos os efeitos adversos

notificados com o uso de rimonabant, efeitos estes, seguramente secundários à sua repercussão em nível central a partir do bloqueio de receptores canabinóides nos diversos circuitos neuronais que o sistema encontra-se acoplado. Isso poderia ser alcançado, por exemplo, por mecanismos que reduzissem a passagem da droga pela barreira hematoencefálica, algo semelhante às modificações farmacológicas implementadas entre as duas gerações de anti-histamínicos H1 quanto a redução dos efeitos sedativos.

Novos estudos continuam sendo elaborados, restando a expectativa de que muito em breve o avanço na compreensão dos múltiplos mecanismos deste complexo sistema permitam, sobretudo, uma ação mais direcionada, de igual eficácia, mas isenta de quaisquer efeitos dos ditos indesejáveis.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Moreira P. *Obesidade: muito peso, várias medidas*. 2.ed. Porto: Ambar, 2005. 140p.
2. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neurosci.* 2005; 8(5):585-89.
3. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology&Metabolism.* 2007; 18(1):27-37.
4. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocrine Reviews.* 2006; 27(1):73-100.
5. Ramos J, Fernández J. Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones.* 2000; (2):19-30.
6. Pagotto U, Cervino C, Vicennati V, Marsicano G, Lutz B, Pasquali R. How many sites of action for endocannabinoids to control energy metabolism? *International Journal of Obesity.* 2006; 30:S39-S43.
7. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *Journal of Clinical*

- Investigation.2003; 112(3):423-31.
8. Matias I, Gonthier M-P, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, Function and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and β -Pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia. *Journal Clinical & Endocrinology Metabolism*. 2006; 91(8):3171-80.
 9. Bensaïd M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, et al. The Cannabinoid CB1 Receptor Antagonist SR141716 Increases Acrp30 mRNA Expression in Adipose Tissue of Obese fa/fa Rats and in Cultured Adipocyte Cells. *Molecular Pharmacol*. 2003; 63(4):908-14.
 10. Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Current Opinion Lipidol*. 2007; 18(2):129.
 11. Matias I, Bisogno T, Di Marzo V. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *International Journal of Obesity*. 2006; 30:S7-S12.
 12. Flier J. Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic. *Cell*. 2004; 116(2):337-50.
 13. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *Journal of Endocrinology*. 2005; 184(2):291-318.

14. Di Marzo V, Goparaju S, Wang L, Liu J, Bátkai S, Jári Z, et al.
Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake.
Nature. 2001; 410(6830):822-25.
15. Gamber K, MacArthur H, Westfall T. Cannabinoids augment the release of
neuropeptide Y in the rat hypothalamus. Neuropharmacology. 2005; 49(5):646-
52.
16. Gardner E, Vorel S. Cannabinoid Transmission and Reward-Related Events.
Neurobiol of Disease. 1998; 5(6):502-33.
17. Hernandez L, Hoebel B. Food reward and cocaine increase extracellular
dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. Life
Sciences. 1988; 42(18):1705-12.
18. Verty A, McGregor I, Mallet P. The dopamine receptor antagonist SCH 23390
attenuates feeding induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol. Brain Research. 2004;
1020(1-2):188-95.
19. Bakshi VP, Kelley AE. Feeding induced by opioid stimulation of the ventral
striatum: role of opiate receptor subtypes. Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics. 1993; 265(3):1253-60.
20. Kirkham T, Williams C. Synergistic effects of opioid and cannabinoid
antagonists on food intake. Psychopharmacology (Berl). 2001; 153(2):267-70.

21. Corchero J, Manzanares J, Fuentes J. Cannabinoid/opioid crosstalk in the central nervous system. *Critical Reviews Neurobiology*. 2004; 16(1-2):159.
22. Rowland N, Mukherjee M, Robertson K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 159(1):111.
23. Osei-Hyiaman D, Harvey-White J, Batkai S, Kunos G. The role of the endocannabinoid system in the control of energy homeostasis. *International Journal of Obesity*. 2006; 30(S1):S33-S38.
24. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu P, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 2005; 115(5): 1298-1305.
25. Leite C, Mocelin C, Petersen G. Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. *Pharmacological Reports* 2009; 61: 217-224.
26. Idelevich E, Kirch W, Schindler C. Current pharmacotherapeutic concepts for the treatment of obesity in adults. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2009; 3(1):75-90.

27. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sciences* 2003; 73:2395-2411.
28. Blaha M J. A practical “ABCDE” approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83:932-941.
29. Kogan N M, Mechoulam R. The chemistry of endocannabinoids. *Journal of Endocrinological Investigation* 2006; 29:3-14.
30. Vickers SP, Kennett G. Cannabinoid and the regulation of ingestive behavior. *Current Drug Targets* 2005; 6: 215-223.
31. Hennes S, Robinson D. Rimonabant. *Drugs* 2006;66(16):2109-2119.
32. Vickers SP, Webster LJ, Wyatt A, et al. Preferential effects of the endocannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology* 2003; 167:103-111.
33. Després JP, Sjostrom A L. Effects of Rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:2121-2134.
34. Harrold JA, Elliot JC, King PJ. Down-regulation of cannabinoid-1 receptors in

- specific extrahypothalamic regions of rats with dietary obesity: a role of endogenous cannabinoids in driving appetite for palatable food? *Brain Research* 2002; 952:232-238.
35. Burdyga G, Lal S, Varro A. Expression of endocannabinoid CB1 receptors by vagal afferent neurons is inhibited by cholecystokinin. *The Journal of Neuroscience* 2004; 24:2708 – 2715.
36. Burdyga G, Varro A, Dimaline R. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB1 and MCH receptor abundance. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2006; 290:G1289-G1297.
37. Malcher-Lopes R, Di S, Marcheselli VS. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *The Journal of Neuroscience*, 2006; 26:6643-6650.
38. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *British Journal of Pharmacology* 2004; 143:520-523.
39. Woods SC. The endocannabinoid system: mechanisms behind metabolic homeostasis and imbalance. *The American Journal of Medicine* 2007; 120:S9-S17.
40. Solinas M, Justinova Z, Goldberg SR, Tanda G. Anandamide administration

- alone and after inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) increases dopamine levels in the nucleus accumbens shell in rats. *Journal of Neurochemistry* 2006; 98:408-419.
41. Trujillo M E, Scherer P E. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257:167-175.
42. Matsubara M. Decreased plasma adiponectin concentration in women with dyslipidemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:2764-2769.
43. Teixeira-Clerc F. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nature Medicine* 2006; 12:671-676.
44. Sugamura K, Sugiyama S, Fujiwara Y, Matsubara J, Akiyama E, Maeda H, Ohba K, Matsuzawa Y, Konishi M, Nozaki T, Horibata Y, Kaikita K, Sumida H, Takeya M, Ogawa H. Cannabinoid 1 receptor blockade reduces atherosclerosis with enhances reverse cholesterol transport. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010; 17(2):141-147.
45. Poorten D, Shahidi M, Tay E, Sessa J, Tran K, McLeod D, Milliken JS, Ho V, Hebbard LW, Douglas MW, George J. Hepatitis C virus induces the cannabinoid receptor 1. *Plos One*, 2010; 5(9).

46. Vannacci A, Giannini L, Passani MB, Di Felice A, Pierpaoli S, Zagli G, Fantappiè O, Mazzanti R, Masini E, Mannaioni PF. The endocannabinoid 2-arachidonylethanolamide decreases the immunological activation of Guinea pig mast cells: involvement of nitric oxide and eicosanoids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;311(1):256-264.
47. Zhu W, Friedman H, Klein TW. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in macrophages and lymphocytes: involvement of Bcl-2 and caspase-1. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. 1998;286(2):1103-1109.
48. Baynes, J., Dominizac, M.H. *Bioquímica Médica*. São Paulo: Elsevier, 2007; 374p.
49. Silva, P. *Farmacologia*. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.