

O PAPEL DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE NO MANEJO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E OBESIDADE

THE ROLE OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE MANAGEMENT OF CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND OBESITY

Mônica Aparecida Reis¹, Hudson Hübner França²

A obesidade, uma doença crônica, vem aumentando sua prevalência em proporções epidêmicas nas últimas décadas. A presença de sobrepeso (IMC 25-29) ou, sobretudo, de obesidade (IMC>30) implica em elevada morbimortalidade por favorecer a ocorrência de *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares dentre outras comorbidades. A importância do tratamento da obesidade é a repercussão deste na redução do risco cardiovascular.

Uma nova via baseada patogeneticamente no controle do peso é o bloqueio do sistema endocanabinóide (SEC), o qual foi destacado na revisão do artigo intitulado "The role of the endocannabinoid system in the management of cardiometabolic risk factors and obesity", publicado na revista *The International Journal of Atherosclerosis*, vol. 1, nº 3, dezembro de 2006, páginas 177 - 210, por Francischetti EA e colaboradores, do Laboratório de Patofisiologia Clínica e Experimentação do Departamento de Medicina Interna da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Os autores lembram que os endocanabinóides (EC) são derivados endógenos lipídicos que se ligam e ativam o mesmo receptor que media os efeitos da planta *Cannabis sativa* (receptores CB). Um antagonista específico do receptor CB1 foi descoberto em 1994 e denomina-se SR141716 ou Rimonabant.

Os receptores CB1 são primariamente distribuídos no cérebro e tecido adiposo, mas também encontrados no miocárdio, endotélio vascular, terminação nervosa simpática, pâncreas, músculos, trato gastrointestinal e fígado; os receptores CB2 em células e estruturas associadas ao sistema imune e hematopoético.

Os endocanabinóides agem como mensageiros centrais estimulando os receptores CB1 presentes em altas concentrações em áreas hipotalâmicas envolvidas no controle alimentar modulados por outros neurotransmissores relacionados: orexígenos (MHC - Melanin Concentrating Hormone), pré-pró orexina e grelina e anorexígenos (CRH - Corticotropin Releasing Hormone), CART (Cocaine-Amphetamine Related Transcript) e leptina, como mostram vários estudos clínicos com modelos genéticos.

O sistema age periféricamente através dos receptores CB1 por modulação do metabolismo do tecido adiposo, lipogênese hepática, homeostase da glicose e melhora da sensibilidade muscular à glicose.

O SEC é normalmente silencioso e torna-se ativado somente quando necessário. Entretanto, em modelos genéticos animais e obesidade induzida por drogas, o mesmo se mostra cronicamente hiperativado. Em humanos a hiperatividade sustentada do SEC, limitando o controle do balanço energético, pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade. O mecanismo que contribui para a desregulação do SEC em humanos com obesidade abdominal levando ao

aumento dos níveis plasmáticos dos EC ainda é desconhecido. Uma possibilidade é o aumento dos precursores de biossíntese dos EC e/ou aumento na atividade das enzimas envolvidas na síntese de EC. Uma segunda possibilidade seria a redução na degradação dos EC.

Em 1994, Rinaldi-Carmona *et al.* descobriram o Rimonabant, o primeiro bloqueador específico do receptor CB1, o qual está sendo testado como droga antiobesidade.

Em estudo duplo cego realizado para avaliar o efeito do Rimonabant (5-20mg) em pacientes com IMC 30-40Kg/m², sem comorbidades, mostrou-se uma média de redução de peso ao final de quatro meses de 3,5 kg (5 mg), 3,9 kg (10 mg) e 4,4 kg (20 mg) quando comparado ao placebo (1,1 kg). Já o estudo RIO (Rimonabant in obesity) avaliou a eficácia e segurança do uso de Rimonabant associado à dieta hipocalórica promovendo redução de peso e circunferência da cintura, manutenção do peso e melhora nos fatores de risco cardiovascular em pacientes obesos e sobrepeso de alto risco. O estudo foi dividido em quatro braços: RIO-Diabetes, RIO-Lipids, RIO-Europe e RIO-North América. Em uma recente revisão da Cochrane sobre o estudo, revelou que houve redução significativa do peso e da circunferência da cintura nos pacientes em uso de 20 mg de Rimonabant (-4,64 kg e -3,84 cm) quando comparado ao placebo em um ano. Houve significativa redução nos níveis de triglicérides e aumento nos níveis de HDLc, redução na HBA1c. Sugere-se, baseado nos efeitos adversos relatados, que o Rimonabant aumenta o risco de depressão e ansiedade.

O artigo conclui que o excesso de peso e a obesidade, particularmente a abdominal, são frequentemente acompanhados por fatores de risco cardiometabólicos coexistindo com a intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão arterial. Estudos mostram melhora no perfil lipídico e controle glicêmico em pré-diabetes e diabetes. O uso de Rimonabant levou à maior perda de peso e redução da circunferência abdominal quando comparado com placebo. Orientam a associação a mudança no estilo de vida (dieta e atividade física) ao tratamento medicamentoso proposto.

REFERÊNCIA

- Francischetti EA, Sanjuliani AF, Francischetti A, Genelhu VA. The role of the endocannabinoid system in the management of cardiometabolic risk factors and obesity. *Int J Atheroscler* 2006; 1(3):211-20.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 9, n. 4, p. 23, 2007

1 - Aprimoranda da disciplina de Endocrinologia - CCMB/PUC-SP

2 - Professor do Depto. de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 28/8/2007. Aceito para publicação em 28/8/2007.

Contato: mo.reis@terra.com.br