

# Pesquisa original

---

by International Journal of Molecular Science

## Papel dos canabinoides na obesidade

Francesca Rossi, \* Francesca Punzo, Giuseppina Rosaria Umamo, Maura Argenziano e Emanuele Miraglia Del Giudice

Publicado online em 10 de setembro de 2018. doi: [10.3390/ijms19092690](https://doi.org/10.3390/ijms19092690)

### Resumo

A obesidade é um problema de saúde crescente em todo o mundo. Suas comorbidades relacionadas implicam em alto custo para o Sistema Único de Saúde e diminuem a qualidade de vida do paciente. O tecido adiposo é composto por três tipos de células. Os adipócitos brancos estão envolvidos no armazenamento de gordura e na secreção de hormônios. Os adipócitos marrons estão envolvidos na termogênese e no gasto calórico. Os adipócitos bege são adipócitos de transição que, em resposta a vários estímulos, podem passar de branco a marrom e podem ser protetores contra a obesidade, aumentando o gasto de energia. A conversão de tecido adiposo branco em bege é um novo alvo terapêutico potencial para a obesidade. Os receptores canabinóides (CB) regulam a termogênese, a ingestão de alimentos e a inflamação. A ablação ou inibição de CB1 ajuda a reduzir o peso corporal e a ingestão de alimentos. A estimulação do CB2 limita a inflamação e promove os efeitos anti-obesidade ao reduzir a ingestão de alimentos e o ganho de peso. Sua ablação genética resulta no desenvolvimento da adiposidade. Os receptores CB também são responsáveis pela transformação do tecido adiposo branco em adipócitos bege ou marrons, portanto sua modulação pode ser considerada um potencial alvo anti-obesidade. A localização principal do CB1 no sistema nervoso central representa um limite importante. A estimulação de CB2, principalmente localizada nas células periféricas, deve facilitar os efeitos anti-obesidade sem exercer atividade psicotrópica notável. portanto, sua modulação pode ser considerada um potencial alvo anti-obesidade. A localização principal do CB1 no sistema nervoso central representa um limite importante. A estimulação de CB2, principalmente localizada nas células periféricas, deve facilitar os efeitos anti-obesidade sem exercer atividade psicotrópica notável. portanto, sua modulação pode ser considerada um potencial alvo anti-obesidade. A localização principal do CB1 no sistema nervoso central representa um limite importante. A estimulação de CB2, principalmente localizada nas células periféricas, deve facilitar os efeitos anti-obesidade sem exercer atividade psicotrópica notável.

### 1. Obesidade

A obesidade é um problema de saúde pública. Em todo o mundo, quase 1,9 bilhão de adultos estão com sobrepeso e 600 milhões são obesos [ 1 ]. Foi relatado que cerca de 50 milhões de meninas e 74 milhões de meninos eram obesos em 2016 e sua prevalência aumentou dramaticamente nas últimas décadas. Fortes evidências relatam que crianças obesas têm maior probabilidade de se tornarem adultos obesos. Recentemente, Ward e colegas de trabalho relataram que cerca de 74% das crianças obesas de 2 anos e 88% dos jovens obesos de 19 anos ainda são obesos aos 35 anos de idade [ 2 ] Até o momento, a intervenção no estilo de vida constitui a primeira linha do tratamento da obesidade. No entanto, é limitado pela baixa eficácia e altas taxas de abandono. Atualmente, apenas um medicamento, o Orlistat, foi aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA) para perda de peso em crianças e adolescentes. Em adultos, o FDA aprovou seis medicamentos diferentes para o tratamento da obesidade: Orlistat [ 3 , 4 , 5 , 6 , 7 ], Fentermina / Topiramato [ 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 ], Naltrexona / Bupropiona [ 13 , 14 , 15 , 16 , 17 ], Lorcaserin [ 7 , 18 , 19 , 20 ] e Liraglutide [ 7 , 21 , 22 , 23 , 24 ]. Esses medicamentos compartilham mecanismos farmacodinâmicos comuns, exceto para o Orlistat, que inibe reversivelmente as lipases pancreáticas e gastrointestinais, aumentando a excreção de gordura na dieta.

O sistema endocanabinoide (ECS) é conhecido por regular vários processos metabólicos, como a ingestão de alimentos e o gasto de energia. Abrange os receptores canabinóides tipo 1 e 2 (CB1 e CB2), seus ligantes endógenos e enzimas para sua síntese e inativação. CB1 é o receptor acoplado à proteína G mais abundante no sistema nervoso central, especialmente no hipocampo, córtex, cerebelo e gânglios da base. CB2 é predominantemente expresso no baço, timo e células imunes circulantes, mas também nos sistemas esquelético, cardiovascular e renal. Os receptores ECS também são expressos no tecido ósseo, onde estimulam a formação e remodelação óssea, e no tecido adiposo, onde influenciam diretamente o metabolismo lipídico in vitro [ 25 , 26 ].

**Canais de Atendimento**

**Material destinado exclusivamente para médicos**

☎ 11 2615 2600 ☎ 11 9 3328 2506

✉ [contato@tegrapharma.com](mailto:contato@tegrapharma.com) 🌐 [www.tegrapharma.com](http://www.tegrapharma.com)

Os depósitos de tecido adiposo são comumente distinguidos em tecido adiposo branco e marrom de acordo com sua aparência. O tecido adiposo marrom (TAM) é caracterizado por pequenas gotículas lipídicas e alta densidade de mitocôndrias que levam ao aspecto marrom. As células do tecido adiposo branco (WAT) mostram uma gota lipídica unilocular. As diferenças morfológicas refletem funções diferentes. O BAT está envolvido na termogênese e no gasto calórico durante o repouso e exercício pela proteína desacopladora mitocondrial-1 (UCP1), que desacopla a fosforilação oxidativa da produção de ATP [ 27] O WAT está envolvido no armazenamento de gordura e na secreção endócrina de hormônios. Em resposta a vários estímulos, adipócitos multiloculares que expressam UCP1 se desenvolvem em WAT. Estes são adipócitos bege ou brite e sua indução ou recrutamento, juntamente com a ativação do BAT, podem ser protetores contra a obesidade [ 28 ], aumentando o gasto de energia corporal. Vários ativadores têm sido associados ao escurecimento do WAT, a saber, frio, exercícios, hormônios da tireoide, catecolaminas, capsaicina, etc. A conversão do WAT em tecido adiposo bege é um novo alvo terapêutico potencial para a obesidade. Pode aumentar o gasto energético de repouso melhorando o balanço energético. O ECS é conhecido por estar envolvido no controle do metabolismo energético, termogênese e inflamação [ 25 , 29] Por meio de uma revisão da literatura sobre esse sistema na obesidade, avaliamos seu papel e potencial como alvo terapêutico nessa patologia.

## 2. O Processo de “Browning” e o Envolvimento dos Receptores de Canabinoides

A atividade BAT tem o potencial de influenciar significativamente o peso corporal, o metabolismo da glicose e dos lipídios [ 30 ]. Está envolvido na dissipação de energia na forma de calor, devido ao UCP1 na membrana interna da mitocôndria. UCP1 promove o fluxo livre de prótons através da membrana interna da mitocôndria, evitando a produção de ATP. Portanto, os adipócitos marrons podem ser responsáveis por grande produção de calor, significativamente maior do que em outros órgãos [ 31 ].

Estudos foram conduzidos para investigar o traçado da linha e esclarecer se os adipócitos brancos e marrons compartilham um precursor comum. As células-tronco mesenquimais dão origem ao tecido adiposo, músculo e osso. Os adipócitos brancos são caracterizados pela expressão e ativação de PPAR- $\gamma$  (receptor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxissoma). O PPAR- $\gamma$  é um fator de transcrição que promove a expressão de genes envolvidos na adipogênese e no acúmulo de triglicerídeos. Outros fatores envolvidos na diferenciação WAT são a família C / EBP (proteína de ligação CCAAT / enhancer) ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ) Krox20, KLFs e EBFs. Por outro lado, os adipócitos marrons são caracterizados pela expressão de Myf5 (fator 5 miogênico). Estudos experimentais provaram que os adipócitos marrons compartilham um precursor comum com os miócitos. A ativação do fator de transcrição PRDM16 (domínio PR contendo 16) promove a expressão de Myf5 e a diferenciação em adipócitos marrons, enquanto a redução de PRDM16 viabiliza o programa miogênico. Além disso, a via PRDM16 suprime os genes WAT e ativa os genes BAT. Outros fatores de transcrição importantes para a atividade termogênica são PPAR- $\alpha$  e Pgc1- $\alpha$  [ 32 ].

O sistema CE está profundamente envolvido no controle do metabolismo energético; em particular, o receptor CB1 está envolvido no controle do metabolismo de lipídios e glicose. Embora CB1 seja expresso principalmente no sistema nervoso e seus níveis de expressão sejam muito baixos nas células periféricas, ele aumenta na obesidade. A ablação genética de CB1 resulta em uma redução do peso corporal, assim como seu bloqueio seletivo reduz a ingestão de alimentos e também o peso corporal. Além disso, o CB2 desempenha um papel na alimentação; em particular, seus agonistas podem reduzir a ingestão de alimentos e sua ablação genética resulta no desenvolvimento de adiposidade. Na literatura, há evidências consideráveis sobre o impacto negativo que CB1 tem na termogênese. Foi observado que os camundongos sem CB1 têm menos gordura e são mais protegidos contra a obesidade do que os camundongos do tipo selvagem correspondentes [ 33] Esses dados sugerem que o bloqueio do receptor CB1 poderia induzir a trans-diferenciação de adipócitos brancos em direção a um fenótipo de célula marrom termogênica, embora nem sempre seja observado um aumento estatisticamente significativo no acúmulo de lipídios após a incubação com Rimonabant (agonista inverso em CB1) [ 34 , 35 ].

No entanto, foi relatado que o WAT pode desenvolver características semelhantes à gordura marrom, um processo conhecido como “escurecimento”. A primeira evidência veio de modelos de ratos. Em 1984, Young et al. relataram que a exposição ao frio em camundongos levou a um aumento de células de gordura parecidas com marrom e expressão de UCP1 em depósitos de gordura parametrial que geralmente são constituídos de células adiposas brancas [ 36 ]. Posteriormente, outros estímulos ambientais foram associados à atividade semelhante à gordura marrom do WAT em camundongos agindo via estimulação adrenérgica (exercícios, estresse, hormônios da tireoide, irisina e agonistas dos receptores adrenérgicos) [ 37] Esta população de adipócitos intermediários é referida como tecido adiposo “bege” ou “brite” (marrom em branco). Os adipócitos bege expressam UCP1 e são capazes de dissipar energia como calor, bem como MTD em resposta a estímulos ambientais [ 38 ].

Além disso, as células bege expressam vários fatores de transcrição que são cruciais para o funcionamento do marrom, como PRDM16 e PGC1 $\alpha$  (coativador gama 1- $\alpha$  do receptor ativado por proliferador de peroxissoma). Embora os adipócitos bege e marrom compartilhem características semelhantes, a evidência sugere que eles se originam de diferentes precursores [ 39 , 40] Foi hipotetizado que um subconjunto do precursor WAT (Myf5 negativo) pode gerar adipócitos bege induzíveis. Vários mediadores, como BMP7 (proteína morfogenética óssea 7), PRDM16, PGC1 $\alpha$ , foram associados ao desenvolvimento de adipócitos bege induzíveis e à trans-diferenciação de células brancas em células bege [ 41 ] (figura 1).

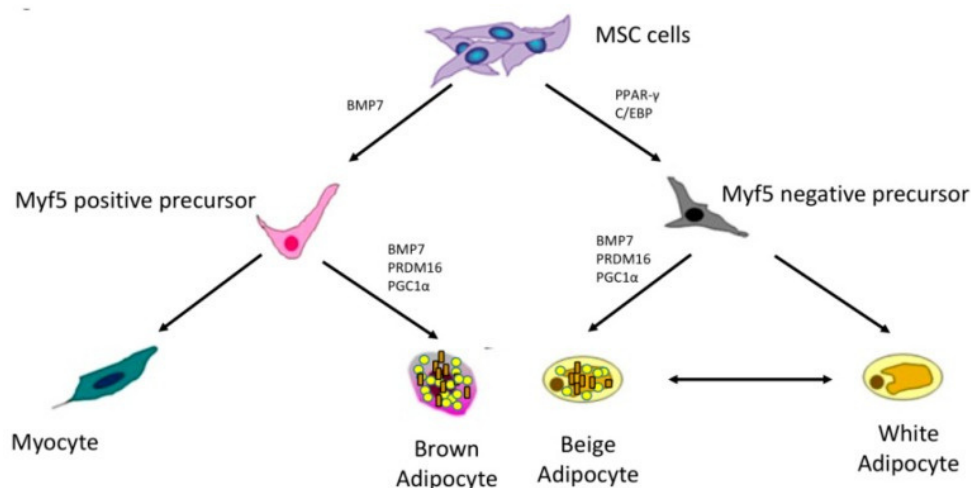


Figura 1: Marrom, branca e linhagens de adipócitos. (Células-tronco mesenquimais (MSC) dão origem a precursores positivos e negativos do fator 5 mio gênico (Myf5). Os precursores positivos de Myf5 geram adipócitos marrons sob o efeito da proteína morfogenética óssea 7 (BMP7), domínio PR contendo 16 (PRDM16) e proliferador de peroxissoma- receptor gama coativador 1- $\alpha$  ativado (PGC1 $\alpha$ ). Os precursores negativos Myf5, sob o efeito do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- $\gamma$ ) e proteína de ligação CCAAT / potenciador (C / EBP), geram adipócitos brancos e bege).

Ambos os adipócitos marrons e bege têm o potencial de influenciar positivamente o balanço energético e o perfil metabólico devido à sua atividade termogênica. Em humanos, estudos populacionais relataram que o BAT pode ser ativado por exposição prolongada ao frio (19 ° C). A atividade BAT é aumentada no inverno em comparação com o verão [ 42 ]. O IMC (índice de massa corporal), a gordura corporal visceral e total estão inversamente associados à ativação do BAT, com indivíduos obesos tendo menos BAT em comparação com os magros. Além disso, a BAT metabolicamente ativa está inversamente associada aos níveis plasmáticos de glicose e lipídios [ 43] Em 2014, Chondronikola e colegas de trabalho relataram que homens adultos com BAT ativo mostraram um aumento significativo no gasto energético de repouso em comparação com homens negativos para BAT. A ativação do BAT foi apoiada pela oxidação da glicose plasmática e dos ácidos graxos livres. Além disso, os indivíduos com BAT ativo mostraram maior disposição de glicose e sensibilidade à insulina em comparação com o grupo sem BAT [ 44 ]. Esses achados enfatizam o papel potencial do escurecimento na abordagem da epidemiologia global da obesidade e suas comorbidades relacionadas. A evidência recente de gordura bege em humanos apoia essa hipótese.

Em 2016, Lucia M. Krott et al. [ 45 ] investigaram o papel do sistema EC em camundongos obesos sob condições que são conhecidas por causar ativação do BAT e escurecimento do WAT (ou seja, exposição ao frio), observando a regulação positiva dos endocanabinoides (ECs) e da biossíntese de enzimas no WAT juntamente com a inibição de CB1 ação na termogênese e formação de gotículas de lipídios [ 46 ]. Recentemente, Minna Lahesmaa et al. (2018), relataram uma correlação positiva entre a densidade do receptor CB1 e a captação de glicose no BAT humano sob exposição ao frio. As medições foram realizadas por métodos de imagem de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com alta sensibilidade [ 47 ]. Essa e muitas outras evidências da literatura sugerem a possibilidade de se utilizar o receptor CB1 como alvo terapêutico no tratamento de obesos, ainda que sua localização principal, no sistema nervoso central, represente um limite importante. Os principais efeitos colaterais causados por medicamentos como o Rimonabant foram hipotermia, analgesia, hipo-locomção e catalepsia. Daí a necessidade de individualizar novas abordagens terapêuticas. Hsiao et al. [ 48] testaram a eficácia de um antagonista CB1 de segunda geração (BPR0912) que apresenta uma distribuição quase exclusivamente periférica. Foi demonstrado que esses tipos de drogas aumentam a formação de células que expressam UCP1 no WAT, portanto, são capazes de induzir o deslocamento das células WAT para o fenótipo bege (processo de escurecimento), bloqueando apenas o receptor CB1 periférico [ 29 ]. Esses grupos de compostos agem centralmente, bloqueando o receptor CB1 e, portanto, reduzindo os estímulos de ingestão de alimentos, mas também periféricamente, aumentando a termogênese com gasto de energia, de modo que poderiam ser um alvo adequado em potencial.

**Canais de Atendimento**

**Material destinado exclusivamente para médicos**

☎ 11 2615 2600 ☎ 11 9 3328 2506

✉ contato@tegrapharma.com 🌐 www.tegrapharma.com

Os efeitos do receptor CB2 sobre a obesidade são mal caracterizados, pois apenas recentemente sua localização foi observada em outros locais que não as células do sistema imunológico: fígado, tecido adiposo, células das ilhotas pancreáticas. Esses achados destacaram o envolvimento do CB2 na homeostase energética [ 49 ]. Rossi et al. [ 50 ] demonstraram que os adipócitos de indivíduos obesos expressam níveis baixos significativos de UCP1 e que esses níveis aumentam de maneira estatisticamente significativa após a estimulação de CB2 com seu agonista JWH-133, aumentando assim a geração de calor com consequente gasto de energia (Figura 2) Em seu estudo, Verty et al. [ 49 ] relataram que enquanto a inibição da sinalização do receptor CB2 pela injeção de AM630 (antagonista em CB2) produz um aumento significativo na ingestão de alimentos em roedores não obesos, a estimulação crônica de CB2 com JWH-015 (agonista em CB2) atenua o peso corporal ganho. Além disso, eles observaram que este agonista não tem efeito sobre os níveis de expressão de UCP1, mas induz o aumento de alguns marcadores de lipólise (isto é, ATGL) no WAT.

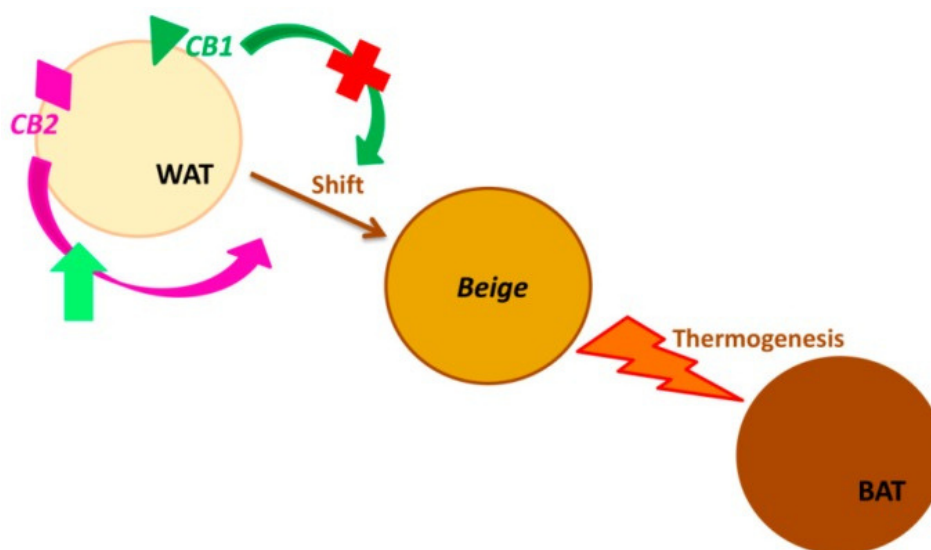


Figura 2: Receptores de canabinóides (CB1 e CB2) em Browning. (Browning é o processo pelo qual a fisiologia e morfologia do tecido adiposo branco passa do fenótipo branco (WAT) para o marrom (BAT), através do fenótipo bege intermediário. A estimulação do receptor CB2 potencializa essa transformação, desencadeando a termogênese. Analogamente, o bloqueio de CB1 receptor induz a mesma alteração do fenótipo do adipócito).

DA de Luis et al. [ 51 ] demonstraram alguns efeitos do polimorfismo rs3123554 do receptor CB2 sobre a adiposidade, observando que os portadores dessa variante gênica perdem menos peso corporal com dieta hipocalórica. Além disso, esse achado pode confirmar o papel da estimulação CB2 no aumento da termogênese e na intensificação do processo de escurecimento. Todos esses achados são interessantes, acima de tudo, porque sugerem a possibilidade de se investigar mais os possíveis efeitos terapêuticos da estimulação do CB2 para reverter as condições relacionadas à obesidade, contornando o uso de drogas que atuam no CB1 e expressando efeitos colaterais psicotrópicos.

### 3. CB1 e CB2 na ingestão de alimentos

O tecido adiposo regula muitos processos fisiológicos, sendo um importante órgão endócrino. Proteínas como a leptina, lipoproteína lipase e adiponectina são fisiologicamente produzidas pelo tecido adiposo. A leptina tem importante papel na ingestão alimentar, controle do peso corporal e metabolismo. Ele modula as vias de sinalização neuronal no hipotálamo, atuando como mediador anorexígeno [ 52 ]. Foi demonstrado que as concentrações hipotalâmicas de canabinóides são inversamente correlacionadas com as concentrações plasmáticas de leptina, de modo que apresentam funções orexigênicas [ 26 ]. Foi demonstrado que os antagonistas do CB1 restauram a sensibilidade hipotalâmica à leptina, reduzindo a obesidade em camundongos obesos induzidos por dieta (DIO) [ 33] Por outro lado, a leptina reduz a síntese de endocanabinóides ao diminuir os níveis de cálcio intracelular e a liberação de CB mediada por glicocorticóides [ 53 , 54 ]. Há uma interação intrincada entre os sistemas canabinóides e glicocorticóides, uma vez que a sinalização dos ECs medeia muitos dos efeitos neurobiológicos e fisiológicos dos glicocorticóides (GCs). Por outro lado, os GCs mobilizam os CEs para executar sua função como mediadores da homeostase. A interação entre GCs e CEs é observada em vários estudos, por exemplo em 2010 Wamsteeker et al. [ 55 ] demonstraram que os GCs regulam negativamente a expressão do receptor CB1 [ 56] por meio de sinalização genômica, enquanto por meio de sinalização não genômica, os GCs aumentam a sinalização de ECs.

**Canais de Atendimento**

Material destinado exclusivamente para médicos

☎ 11 2615 2600 ☎ 11 9 3328 2506  
✉ contato@tegrapharma.com 🌐 www.tegrapharma.com

Em particular, foi demonstrado que os GCs influenciam o ECS pela mobilização de anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) [ 57 , 58 ]. AEA medeia efeitos no sistema nervoso central e periférico, agindo como ligante de CB1 no sistema nervoso central e de CB2 em células periféricas. As infusões de leptina em ratos diminuíram significativamente os níveis de AEA no WAT [ 59] 2-AG é o ligante endógeno primário para o receptor CB2 e um agonista endógeno do receptor CB1. Foi demonstrado que o 2-AG regula negativamente a expressão da leptina e que os antagonistas CB1 e CB2 podem inverter esse processo, sugerindo que os receptores CB regulam a expressão da leptina relacionada ao 2-AG. No entanto, há fortes evidências de que os glicocorticóides modificam a alimentação por meio de vias neurais que envolvem o sistema CE, embora a principal interação significativa dos GCs seja com a insulina [ 60 ]. Foi demonstrado que concentrações adequadas de corticosteroides gerais têm efeitos estimuladores sobre a ingestão calórica e também sobre a preferência alimentar, na presença de insulina [ 61 ].

Outro aspecto interessante é que a dieta materna com alto teor de gordura (HF) pode influenciar a composição do ECS no TAM de filhotes de camundongos ao nascer, contribuindo para o desenvolvimento de hiperfagia, preferência alimentar e maior adiposidade mais tarde na vida. Em particular, foi demonstrada uma prevalência de sexo desses efeitos com uma diminuição na leptinemia junto com um aumento de CB1 e orexina-A em filhotes machos, enquanto a própria dieta HF materna aumenta CB2 hipotalâmico em filhotes fêmeas [ 62 ]. Na literatura, a sinalização prejudicada da leptina está associada à ativação excessiva do sistema central da CE, contribuindo para o desenvolvimento da obesidade [ 63 , 64 ]. Baixos níveis de leptina estão correlacionados a um maior risco de obesidade em humanos também [ 65] CB1 regula a proliferação celular, diferenciação e sobrevivência de progenitores de neurônios no sistema nervoso central. De acordo com esses achados, alterações na sinalização de leptina e endocanabinoide ao nascimento podem causar um desenvolvimento hipotalâmico alterado na prole com IC. O antagonismo em CB1 em adipócitos também promove a trans- diferenciação de adipócitos brancos para marrons, aumentando a termogênese e ativando o uso de glicose em camundongos DIO [ 66], embora haja evidências consideráveis de que a ativação do ECS em adipócitos humanos promove a captação de glicose independentemente da insulina. Portanto, o ponto focal é a possibilidade de usar antagonistas do CB1 em tratamentos anti-obesidade. Rimonabant, antagonista do CB1, tem sido usado há muito tempo como uma droga anti-obesidade capaz de induzir a perda de peso, melhorar os parâmetros de lipídios do sangue e aumentar o nível de adiponectina em pacientes obesos [ 67], mas teve efeitos colaterais graves, incluindo depressão, ansiedade, náuseas e tonturas, provavelmente devido ao bloqueio do CB1 central. Devido a essas complicações, o Rimonabant foi retirado do mercado. É muito importante superar os possíveis efeitos colaterais psicológicos e pode ser útil identificar ou desenvolver compostos com penetração cerebral limitada, mas ainda mantendo a eficácia terapêutica potencial. Menos informações são fornecidas sobre o papel do receptor CB2 no controle central e periférico do metabolismo energético. Este receptor é predominantemente expresso em células imunes e está envolvido em respostas inflamatórias. A estimulação do receptor CB2 promove efeitos anti-obesidade, reduzindo a ingestão de alimentos e o ganho de peso sem um impacto adverso no humor e inibindo macrófagos ativados e células T. Evidências recentes indicam que os receptores CB2, mesmo se em níveis muito mais baixos em comparação com CB1, também são expressos no cérebro e envolvidos em funções neuropsiquiátricas. Curiosamente, foi demonstrado que apenas a ativação crônica de CB2 aumenta a transmissão sináptica excitatória, enquanto sua ativação de curto prazo tem pouco efeito sobre a atividade sináptica [60 , 68 ]. Um uso terapêutico de CB2 como alvo anti-obesidade pode presumir uma ativação neuronal crônica relacionada, que, por sua vez, aumentando a transmissão sináptica excitatória, deve facilitar os efeitos anti-obesidade periférica sem exercer atividade psicotrópica notável. No entanto, agonistas CB2 seletivos que não podem cruzar a barreira hematoencefálica podem ser projetados.

## 4. CB1 e CB2 na inflamação relacionada à obesidade

A hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, a remodelação da matriz extracelular prejudicada e a secreção alterada de adipocinas são apresentadas em conjunto com o aumento da inflamação na obesidade. A associação entre obesidade e inflamação crônica é sugerida por várias observações, como a produção de TNF- $\alpha$  e IL-6 por adipócitos em camundongos obesos e humanos, bem como a presença de células imunes (ou seja, macrófagos) no tecido adiposo. A secreção de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo está associada ao risco de resultados adversos na obesidade (diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doença hepática gordurosa não alcoólica e câncer) [ 69 ]. Observou-se que a IL-6 e o TNF- $\alpha$  inibem a expressão da adiponectina [ 70 ], que é uma adipocina, inversamente correlacionada com a obesidade [71 ], seu aumento desempenha um importante papel anti-inflamatório.

Na literatura, o papel do sistema CE na inflamação tem sido profundamente investigado e há muitas evidências sugerindo que uma ativação alterada do sistema CE causa um prejuízo no metabolismo lipídico, facilitando a progressão da inflamação [ 72 ]. Em particular, o papel antiinflamatório do receptor CB2 é bem conhecido. Em 2016 Rossi et al. [ 50 ] demonstraram que uma variante comum de CB2 missense (Q63R), que é menos funcional, está associada a um alto z- índice de massa corporal em uma população de crianças italianas obesas. De fato, os agonistas reversos no CB2 levam a um aumento da liberação de adipocina inflamatória junto com o armazenamento de gordura, enquanto a estimulação do CB2 reverte todos os efeitos relacionados à obesidade. Essas observações sugerem a possibilidade de usar CB2 como um novo alvo farmacológico anti-obesidade.

A sinalização de endocanabinóides lipídicos, por meio do receptor CB2, faz parte de um sistema protetor: a inflamação causa um aumento dos elementos do sistema CE, que por sua vez regulam as células imunológicas. Mudanças nos níveis de expressão dos receptores EC foram relatadas em quase todas as doenças que afetam humanos [ 73 ], o que destaca o papel crucial do sistema EC na regulação de várias vias biológicas. Em particular, a ativação do receptor CB2 medeia as respostas imunossupressoras, limita a inflamação, bem como a lesão associada ao tecido em um grande número de condições patológicas, embora tenha sido observado que em algumas doenças a ativação do próprio CB2 poderia aumentar o dano ao tecido. Em seu artigo de revisão Pachera e Mechoulamb (2010) [ 73] definiu CB2 como um “receptor canabinoide com crise de identidade”, devido aos dados discordantes na literatura sobre seu papel. Agudo et al. [ 74 ] demonstraram que a hipertrofia do tecido adiposo não foi associada à inflamação em camundongos e, além disso, camundongos CB2 - / - de 2 meses sob dieta de HF mostraram uma sensibilidade à insulina normal e nenhum ganho de peso corporal. Esses resultados indicaram que a falta de CB2 tem efeitos protetores, o que implica que pode ser um alvo potencial para contrastar a obesidade e a resistência à insulina. Além disso, Deveaux et al. [ 75] observaram que a indução do receptor CB2 no tecido adiposo está correlacionada com um aumento do armazenamento de gordura e inflamação. Nestes casos, os dados sugerem que os antagonistas do receptor CB2 podem representar uma nova abordagem terapêutica para distúrbios metabólicos associados à obesidade. No entanto, na literatura os dados que sugerem propriedades anti-inflamatórias do CB2 são mais representativos, Xu et al. também relataram propriedades anti-inflamatórias de um agonista comum do receptor CB2, JWH-133 em camundongos, atribuindo-as à inibição das células T auto-reativas com a consequente prevenção do tráfico de leucócitos para o tecido inflamado [ 76 ].

## 5. Conclusões

A comorbidade relacionada à obesidade implica um alto custo para a sociedade e reduz a qualidade do estilo de vida do paciente [ 1 , 77 , 78 , 79 , 80 , 81] Uma vez que uma criança obesa provavelmente será um adulto obeso, planejar uma intervenção infantil sobre a obesidade seria a solução mais aconselhável. A intervenção dietética e o estilo de vida correto são certamente a melhor solução, mas os regimes alimentares são afetados negativamente por uma forte influência cultural, especialmente em certas áreas do mundo, portanto, às vezes não é uma abordagem eficiente. Até agora, apenas um tratamento foi aprovado pelo FDA para perda de peso em crianças e adolescentes (Orlistat), e não sem efeitos colaterais importantes, como desconforto gastrointestinal, flatulência, fezes oleosas, urgência fecal, incontinência fecal, deficiência de vitaminas lipossolúveis, pancreatite , nefrotoxicidade e hepatotoxicidade [ 3]

Convidamos pesquisadores a investigar novos alvos farmacêuticos adequados para crianças e adultos jovens. As descobertas recentes no campo do escurecimento em humanos têm apontado o papel potencial desse fenômeno no tratamento da obesidade. Além disso, a atividade do BAT foi associada a uma melhora do perfil metabólico em adultos [ 30 ], embora não haja grandes dados clínicos disponíveis até o momento. À luz do que foi discutido até agora, CB2, graças à sua capacidade de aumentar o escurecimento e transformar energia química em energia térmica, poderia ser uma solução possível, ao invés de visar CB1 que, como discutido anteriormente, causa efeitos psicotrópicos [ 50 ]. CB2, em vez disso, pode mostrar um perfil de segurança mais alto com efeitos colaterais insignificantes.

## Referências

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany EC, Biryukov S., Abbafati C., Abera SF, et al. Prevalência global, regional e nacional de sobrepeso e obesidade em crianças e adultos durante 1980–2013: Uma análise sistemática para o estudo da carga global de doenças 2013. *Lancet*. 2014; 384 : 766–781. doi: 10.1016 / S0140-6736 (14) 60460-8. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
2. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, Giles CM, Craddock AL, Gortmaker SL Simulação de trajetórias de crescimento da obesidade infantil até a idade adulta. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 : 2145–2153. doi: 10.1056 / NEJMoa1703860. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
3. Hennes S., Perry CM Orlistat: Uma revisão de seu uso na gestão da obesidade. *Drogas*. 2006; 66 : 1625–1656. doi: 10.2165 / 00003495-200666120-00012. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
4. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J., Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A., Wilding JP, Sjostrom L. Efeitos da perda de peso com orlistat na tolerância à glicose e progressão para diabetes tipo 2 em adultos obesos. *Arco. Intern. Med.* 2000; 160 : 1321–1326. doi: 10.1001 / archinte.160.9.1321. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
5. Muls E., Kolanowski J., Scheen A., Van Gaal L. Os efeitos do orlistat no peso e nos lipídios séricos em pacientes obesos com hipercolesterolemia: Um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Desordem.* 2001; 25 : 1713–1721. doi: 10.1038 / sj.ijo.0801814. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
6. Torgerson JS, Hauptman J., Boldrin MN, Sjostrom L. XENical na prevenção do diabetes em indivíduos obesos (XENDOS) estudo: Um estudo randomizado de orlistat como um adjunto às mudanças de estilo de vida para a prevenção do diabetes tipo 2 em pacientes obesos . *Diabetes Care*. 2004; 27 : 155–161. doi: 10.2337 / diacare.27.1.155. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

**Canais de Atendimento**

**Material destinado exclusivamente para médicos**

☎ 11 2615 2600 ☎ 11 9 3328 2506  
✉ contato@tegrapharma.com 🌐 www.tegrapharma.com

7. Yanovski SZ, Yanovski JA Tratamento medicamentoso de longo prazo para obesidade: Uma revisão sistemática e clínica. *JAMA*. 2014; 311 : 74–86. doi: 10.1001 / jama.2013.281361. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
8. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T., Tam PY, Troupin B., Day WW Fentermina / topiramato de liberação controlada em adultos gravemente obesos: Um ensaio clínico randomizado (EQUIP) *Obesidade*. 2012; 20 : 330–342. doi: 10.1038 / oby.2011.330. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
9. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B., Schwiers ML, Day WW Efeitos da combinação de fentermina e topiramato de baixa dosagem e liberação controlada no peso e comorbidades associadas em adultos com sobrepeso e obesos (CONQUER) : Um ensaio de fase 3 randomizado, controlado por placebo. *Lanceta*. 2011; 377 : 1341–1352. doi: 10.1016 / S0140-6736 (11) 60205-5. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
10. Garvey WT, Ryan DH, Look M., Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M., Day WW, Bowden CH Perda de peso sustentada de dois anos e benefícios metabólicos com fentermina / topiramato de liberação controlada em obesos e com sobrepeso adultos (SEQUEL): Um estudo de extensão de fase 3 randomizado, controlado por placebo. *Sou. J. Clin. Nutr.* 2012; 95 : 297–308. doi: 10.3945 / ajcn.111.024927. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
11. Picard F., Deshaies Y., Lalonde J., Samson P., Richard D. O topiramato reduz os ganhos de energia e gordura em ratos Zucker magros (Fa / ?) E obesos (fa / fa). *Obes. Res.* 2000; 8 : 656–663. doi: 10.1038 / oby.2000.84. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
12. Richard D., Picard F., Lemieux C., Lalonde J., Samson P., Deshaies Y. Os efeitos do topiramato e hormônios sexuais no balanço de energia de ratos machos e fêmeas. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Desordem.* 2002; 26 : 344–353. doi: 10.1038 / sj.ijo.0801873. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
13. Apovian CM, Aronne L., Rubino D., Still C., Wyatt H., Burns C., Kim D., Dunayevich E. Um ensaio randomizado de fase 3 de naltrexona SR / bupropiona SR em peso e relacionado à obesidade fatores de risco (COR-II) *Obesidade*. 2013; 21 : 935–943. doi: 10.1002 / oby.20309. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
14. Greenway FL, Fujioka K., Plodkowski RA, Mudaliar S., Guttadauria M., Erickson J., Kim DD, Dunayevich E. Efeito da naltrexona mais bupropiona na perda de peso em adultos com sobrepeso e obesos (COR-I): A ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Lanceta*. 2010; 376 : 595–605. doi: 10.1016 / S0140-6736 (10) 60888-4. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
15. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M., Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K., Gadde KM, Gupta AK, O'Neil P., Schumacher D., et al. Desenho racional de um medicamento combinado para o tratamento da obesidade. *Obesidade*. 2009; 17 : 30–39. doi: 10.1038 / oby.2008.461. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
16. Khera R., Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z., Prokop LJ, Loomba R., Camilleri M., Singh S. Associação de tratamentos farmacológicos para obesidade com perda de peso e eventos adversos: uma revisão sistemática e meta-análise. *JAMA*. 2016; 315 : 2424–2434. doi: 10.1001 / jama.2016.7602. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
17. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S., O'Neil PM, Perri MG, Pi-Sunyer FX, Rock CL, Erickson JS, et al. Perda de peso com terapia combinada naltrexona SR / bupropiona SR como um complemento à modificação comportamental: o estudo COR-BMOD. *Obesidade*. 2011; 19 : 110–120. doi: 10.1038 / oby.2010.147. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
18. Fidler MC, Sanchez M., Raether B., Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM, Grupo BCT Um ensaio randomizado de um ano de lorcaserina para perda de peso em adultos obesos e com sobrepeso: o ensaio BLOSSOM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 : 3067–3077. doi: 10.1210 / jc.2011-1256. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
19. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M., Chuang E., Stubbe S., Bays H., Shanahan WR Multicenter, ensaio controlado por placebo de lorcaserina para controle de peso. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 : 245–256. doi: 10.1056 / NEJMoa0909809. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
20. Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F., Reyes-Saldana H., Espitia S., Yuskin D., Whelan K., Martin M., Morgan M., Chen W., et al. Lorcaserin, um novo agonista humano seletivo de 5-hidroxitriptamina<sub>2C</sub>: Caracterização farmacológica in vitro e in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 325 : 577–587. doi: 10.1124 / jpet.107.133348. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
21. Baggio LL, Drucker DJ Receptores de peptídeo-1 semelhantes ao glucagon no cérebro: Controlando a ingestão de alimentos e o peso corporal. *J. Clin. Investig.* 2014; 124 : 4223–4226. doi: 10.1172 / JCI78371. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
22. Danne T., Biester T., Kapitzke K., Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KCC, Hale PM, Kordonouri O. Liraglutide em uma população adolescente com obesidade: Um randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 5 semanas ensaio para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do liraglutido em adolescentes com idade entre 12–17 anos. *J. Pediatr.* 2017; 181 : 146–153. doi: 10.1016 / j.jpeds.2016.10.076. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
23. Lockie SH, Heppner KM, Chaudhary N., Chabenne JR, Morgan DA, Veyrat-Durebex C., Ananthakrishnan G., Rohner-Jeanrenaud F., Drucker DJ, Di Marchi R., et al. Controle direto da termogênese do tecido adiposo marrom pela sinalização do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon do sistema nervoso central. *Diabetes*. 2012; 61 : 2753–2762. doi: 10.2337 / db11-1556. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
24. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., Greenway F., Halpern A., Krempf M., Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R., Jensen CB, et al. Um ensaio clínico randomizado e controlado de 3,0 mg de liraglutide no controle de peso. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 : 11–22. doi: 10.1056 / NEJMoa1411892. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

25. Cota D., Marsicano G., Tschop M., Grubler Y., Flachskamm C., Schubert M., Auer D., Yassouridis A., Thone-Reineke C., Ortman S., et al. O sistema canabinoide endógeno afeta o balanço energético por meio do impulso orexigênico central e da lipogênese periférica. *J. Clin. Investig.* 2003; 112 : 423-431. doi: 10.1172 / JCI17725. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
26. Di Marzo V., Goparaju SK, Wang L., Liu J., Batkai S., Jarai Z., Fezza F., Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T., et al. Os endocanabinóides regulados pela leptina estão envolvidos na manutenção da ingestão de alimentos. *Natureza.* 2001; 410 : 822-825. doi: 10.1038 / 35071088. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
27. Perwitz N., Wenzel J., Wagner I., Buning J., Drenckhan M., Zarse K., Ristow M., Lilienthal W., Lehnert H., Klein J. Cannabinoid type 1 receptor blockade induz transdiferenciação a um fenótipo de gordura marrom em adipócitos brancos. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 : 158-166. doi: 10.1111 / j.1463-1326.2009.01133.x. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
28. Bartelt A., Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10 : 24-36. doi: 10.1038 / nrendo.2013.204. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
29. Akbas F., Gasteyger C., Sjodin A., Astrup A., Larsen TM Uma revisão crítica do receptor canabinoide como um alvo de drogas para o controle da obesidade. *Obes. Rev.* 2009; 10 : 58-67. doi: 10.1111 / j.1467-789X.2008.00520.x. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
30. Cannon B., Nedergaard J. Sim, até a gordura marrom humana está pegando fogo! *J. Clin. Investig.* 2012; 122 : 486-489. doi: 10.1172 / JCI60941. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
31. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological meaning. *Physiol. Rev.* 2004; 84 : 277-359. doi: 10.1152 / physrev.00015.2003. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
32. Hondares E., Rosell M., Diaz-Delfin J., Olmos Y., Monsalve M., Iglesias R., Villarroya F., Giral M. Peroxisome proliferator-enabled receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) induz PPAR $\gamma$  coativador 1 $\alpha$  (PGC -1 $\alpha$ ) expressão do gene e contribui para a ativação termogênica da gordura marrom: Envolvimento do PRDM16. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 : 43112-43122. doi: 10.1074 / jbc.M111.252775. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
33. Tam J., Cinar R., Liu J., Godlewski G., Wesley D., Jourdan T., Szanda G., Mukhopadhyay B., Chedester L., Liow JS, et al. O agonismo inverso do receptor periférico do canabinoide-1 reduz a obesidade ao reverter a resistência à leptina. *Cell Metab.* 2012; 16 : 167-179. doi: 10.1016 / j.cmet.2012.07.002. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
34. Bellocchio L., Cervino C., Vicennati V., Pasquali R., Pagotto U. Cannabinoid type 1 receptor: Another arrow in the adipocytes 'bow. *J. Neuroendocrinol.* 2008; 20 : 130-138. doi: 10.1111 / j.1365-2826.2008.01682.x. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
35. Gary-Bobo M., Elachouri G., Scatton B., Le Fur G., Oury-Donat F., Bensaid M. O antagonista do receptor CB1 canabinoide rimonabant (SR141716) inibe a proliferação celular e aumenta os marcadores de maturação de adipócitos em cultura pré-adipócitos 3T3 F442A de camundongo. *Mol. Pharmacol.* 2006; 69 : 471-478. doi: 10.1124 / mol.105.015040. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
36. Young P., Arch JR, Ashwell M. Brown tecido adiposo na almofada de gordura parametrial do mouse. *FEBS Lett.* 1984; 167 : 10-14. doi: 10.1016 / 0014-5793 (84) 80822-4. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
37. Nedergaard J., Cannon B. O escurecimento do tecido adiposo branco: Alguns problemas ardentes. *Cell Metab.* 2014; 20 : 396-407. doi: 10.1016 / j.cmet.2014.07.005. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
38. Vitali A., Murano I., Zingaretti MC, Frontini A., Ricquier D., Cinti S. O órgão adiposo de camundongos C57BL / 6J propensos à obesidade é composto de adipócitos brancos e marrons mistos. *J. Lipid Res.* 2012; 53 : 619-629. doi: 10.1194 / jlr.M018846. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
39. Seale P., Bjork B., Yang W., Kajimura S., Chin S., Kuang S., Scime A., Devarakonda S., Conroe HM, Erdjument-Bromage H., et al. PRDM16 controla uma troca de gordura marrom / músculo esquelético. *Natureza.* 2008; 454 : 961-967. doi: 10.1038 / nature07182. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
40. Petrovic N., Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B., Nedergaard J. A ativação crônica do receptor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR $\gamma$ ) de culturas de adipócitos brancos derivados do epidídimo revela uma população de adipócitos contendo UCP1 termogenicamente competentes molecularmente distinto dos adipócitos marrons clássicos. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 : 7153-7164. doi: 10.1074 / jbc.M109.053942. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
41. Giral M., Villarroya F. Branco, marrom, bege / brite: Células adiposas diferentes para funções diferentes? *Endocrinologia.* 2013; 154 : 2992-3000. doi: 10.1210 / en.2013-1403. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
42. Wankhade UD, Shen M., Yadav H., Thakali KM Novos agentes de escurecimento, mecanismos e potenciais terapêuticos de tecido adiposo marrom. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016 : 2365609. doi: 10.1155 / 2016/2365609. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
43. Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kameya T., Nakada K., et al. Alta incidência de tecido adiposo marrom metabolicamente ativo em humanos adultos saudáveis: Efeitos da exposição ao frio e adiposidade. *Diabetes.* 2009; 58 : 1526-1531. doi: 10.2337 / db09-0530. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]



44. Chondronikola M., Volpi E., Borsheim E., Porter C., Annamalai P., Enerback S., Lidell ME, Saraf MK, Labbe SM, Hurren NM, et al. O tecido adiposo marrom melhora a homeostase da glicose em todo o corpo e a sensibilidade à insulina em humanos. *Diabetes*. 2014; 63 : 4089–4099. doi: 10.2337 / db14-0746. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
45. Krott LM, Piscitelli F., Heine M., Borrino S., Scheja L., Silvestri C., Heeren J., Di Marzo V. Endocannabinoid regulação em tecido adiposo branco e marrom após ativação termogênica. *J. Lipid Res*. 2016; 57 : 464–473. doi: 10.1194 / jlr.M065227. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
46. Boon MR, Kooijman S., Van Dam AD, Pelgrom LR, Berbee JF, Visseren CA, Van Aggele RC, Van Den Hoek AM, Sips HC, Lombes M., et al. O bloqueio do receptor periférico do canabinóide 1 ativa o tecido adiposo marrom e diminui a dislipidemia e a obesidade. *FASEB J*. 2014; 28 : 5361–5375. doi: 10.1096 / fj.13-247643. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
47. Laheesmaa M., Eriksson O., Gnad T., Oikonen V., Bucci M., Hirvonen J., Koskensalo K., Teuvo J., Niemi T., Taittonen M., et al. Os receptores canabinóides tipo 1 são regulados positivamente durante a ativação aguda do tecido adiposo marrom. *Diabetes*. 2018; 67 : 226–1236. doi: 10.2337 / db17-1366. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
48. Hsiao WC, Shia KS, Wang YT, Yeh YN, Chang CP, Lin Y., Chen PH, Wu CH, Chao YS, Hung MS Um novo antagonista do receptor 1 de canabinóide periférico, BPR0912, reduz o peso independentemente da ingestão de alimentos e modula termogênese. *Diabetes Obes. Metab.* 2015; 17 : 495–504. doi: 10.1111 / dom.12447. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
49. Verty AN, Stefanidis A., McAinch AJ, Hryciw DH, Oldfield B. Efeito anti-obesidade do agonista do receptor CB2 JWH-015 em ratos obesos induzidos por dieta. *PLoS ONE*. 2015; 10 : e0140592. doi: 10.1371 / journal.pone.0140592. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
50. Rossi F., Bellini G., Luongo L., Manzo I., Tolone S., Tortora C., Bernardo ME, Grandone A., Conforti A., Docimo L., et al. Receptor de canabinóide 2 como alvo antiobesidade: inflamação, armazenamento de gordura e modulação de escurecimento. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 : 3469–3478. doi: 10.1210 / jc.2015-4381. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
51. De Luis DA, Izaola O., Primo D., de la Fuente B., Aller R. Polimorfismo rs3123554 no gene do receptor canabinóide tipo 2 (CNR2) revela efeitos no peso corporal e resistência à insulina em indivíduos obesos. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2017; 64 : 440–445. doi: 10.1016 / j.endinu.2017.06.001. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
52. Niki M., Jyotaki M., Yoshida R., Yasumatsu K., Shigemura N., DiPatrizio NV, Piomelli D., Ninomiya Y. Modulation of sweet taste sensitivities by endogenous leptin and endocannabinoids in mice. *J. Physiol.* 2015; 593 : 2527–2545. doi: 10.1113 / JP270295. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
53. Jo YH, Chen YJ, Chua SCJ, Talmage DA, Role LW Integração de endocanabinóide e sinalização de leptina em um circuito neural relacionado ao apetite. *Neuron*. 2005; 48 : 1055–1066. doi: 10.1016 / j.neuron.2005.10.021. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
54. Malcher-Lopes R., Di S., Marcheselli VS, Weng FJ, Stuart CT, Bazan NG, Tasker JG O crosstalk oposto entre leptina e glicocorticóides modula rapidamente a excitação sináptica via liberação de endocanabinóide. *J. Neurosci.* 2006; 26 : 6643–6650. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.5126-05.2006. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
55. Wamsteeker JI, Kuzmiski JB, Bains JS Estresse repetido prejudica a sinalização endocanabinóide no núcleo paraventricular do hipotálamo. *J. Neurosci.* 2010; 30 : 11188–11196. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.1046-10.2010. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
56. Maillieux P., Vanderhaeghen JJ Glucocorticoid regulação dos níveis de RNA mensageiro do receptor canabinóide no caudato-putâmen de rato. Um estudo de hibridização in situ. *Neurosci. Lett.* 1993; 156 : 51–53. doi: 10.1016 / 0304-3940 (93) 90437-P. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
57. Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X., Vemuri VK, Wood JA, Li Z., Tamashiro KL, Schwartz GJ, Makriyannis AM, Kunos G., et al. Um mecanismo endocanabinóide periférico contribui para a síndrome metabólica mediada por glicocorticóides. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*. 2015; 112 : 285–290. doi: 10.1073 / pnas.1421420112. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
58. Morena M., Patel S., Bains JS, Hill MN Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsicofarmacologia*. 2016; 41 : 80–102. doi: 10.1038 / npp.2015.166. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
59. Buettner C., Muse ED, Cheng A., Chen L., Scherer T., Poci A., Su K., Cheng B., Li X., Harvey-White J., et al. A leptina controla a lipogênese do tecido adiposo por meio de mecanismos centrais independentes de STAT3. *Nat. Med.* 2008; 14 : 667–675. doi: 10.1038 / nm1775. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
60. Kim J., Li Y. A ativação crônica de receptores canabinóides CB2 no hipocampo aumenta a transmissão sináptica excitatória. *J. Physiol.* 2015; 593 : 871–886. doi: 10.1113 / jphysiol.2014.286633. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
61. Dallman MF, la Fleur SE, Pecoraro NC, Gomez F., Houshyar H., Akana SF Minireview: Glucocorticóides-ingestão alimentar, obesidade abdominal e nações ricas em 2004. *Endocrinologia*. 2004; 145 : 2633–2638. doi: 10.1210 / en.2004-0037. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
62. Dias-Rocha CP, Almeida MM, Santana EM, Costa JCB, Franco JG, Pazos-Moura CC, Trevenzoli IH Dieta materna rica em gordura induz mudanças no sistema endocanabinóide específicas do sexo em ratos recém-nascidos e programa adiposidade, gasto de energia e preferência alimentar na idade adulta. *J. Nutr. Biochem.* 2018; 51 : 56–68. doi: 10.1016 / j.jnutbio.2017.09.019. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]

63. Cristino L., Luongo L., Imperatore R., Boccella S., Becker T., Morello G., Piscitelli F., Busetto G., Maione S., Di Marzo V. Orexin-A e Endocannabinoid Activation of the Subjacentes à via antinociceptiva descendente Percepção alterada da dor na deficiência de sinalização de leptina. *Neuropsicofarmacologia*. 2016; 41 : 508-820. doi: 10.1038 / npp.2015.173. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
64. Cristino L., Busetto G., Imperatore R., Ferrandino I., Palomba L., Silvestri C., Petrosino S., Orlando P., Bentivoglio M., Mackie K., et al. A remodelação sináptica induzida pela obesidade afeta o controle endocanabinoide dos neurônios orexinérgicos. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*. 2013; 110 : E2229 – E2238. doi: 10.1073 / pnas.1219485110. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
65. Thanos PK, Ramalheite RC, Michaelides M., Piyis YK, Wang GJ, Volkow ND A deficiência do receptor de leptina está associada à regulação positiva dos receptores canabinóides 1 nas regiões límbicas do cérebro. *Sinapse*. 2008; 62 : 637-642. doi: 10.1002 / syn.20531. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
66. Shrestha N., Cuffe JSM, Hutchinson DS, Headrick JP, Perkins AV, McAinch AJ, Hryciw DH Peripheral modulation of the endocannabinoid system in metabolic disease. *Drug Discov. Hoje*. 2018; 23 : 592-604. doi: 10.1016 / j.drudis.2018.01.029. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
67. Maslov LN, Karpov RS Prospects for the Use of Cannabinoid Receptor Ligands for the Treatment of Metabolic Syndrome and Atherosclerosis: Analysis of Experimental and Clinical Data. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. 2017; 72 : 59-65. doi: 10.15690 / vramn779. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
68. Li Y., Kim J. Deleção de receptores canabinóides CB2 reduz a transmissão sináptica e potenciação de longo prazo no hipocampo de camundongo. *Hipocampo*. 2016; 26 : 275-281. doi: 10.1002 / hipo.22558. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
69. Unamuno X., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Berrecil S., Fruhbeck G., Catalan V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *EUR. J. Clin. Investig*. 2018; e12997. doi: 10.1111 / eci.12997. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
70. Louthan MV, Lafferty-Oza MJ, Smith ER, Hornung CA, Franco S., Theriot JA Diagnóstico e frequência de tratamento para crianças e adolescentes com sobrepeso em visitas a crianças saudáveis. *Clin. Pediatr*. 2005; 44 : 57-61. doi: 10.1177 / 000992280504400107. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
71. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev*. 2005; 26 : 439-451. doi: 10.1210 / er.2005-0005. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
72. Gruden G., Barutta F., Kunos G., Pacher P. Papel do sistema endocanabinoide em diabetes e complicações diabéticas. *Br. J. Pharmacol*. 2016; 173 : 1116-1127. doi: 10.1111 / bph.13226. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
73. Pacher P., Mechoulam R. A sinalização de lipídios por meio de receptores de canabinóide 2 faz parte de um sistema de proteção? *Prog. Lipid Res*. 2011; 50 : 193-211. doi: 10.1016 / j.plipres.2011.01.001. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
74. Agudo J., Martin M., Roca C., Molas M., Bura AS, Zimmer A., Bosch F., Maldonado R. A deficiência do receptor canabinóide CB2 em ratos melhora a sensibilidade à insulina, mas aumenta a ingestão de alimentos e a obesidade com a idade . *Diabetologia*. 2010; 53 : 2629-2640. doi: 10.1007 / s00125-010-1894-6. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
75. Deveaux V., Cadoudal T., Ichigotani Y., Teixeira-Clerc F., Louvet A., Manin S., Nhieu JT, Belot MP, Zimmer A., Even P., et al. O receptor canabinoide CB2 potencializa a inflamação associada à obesidade, a resistência à insulina e a esteatose hepática. *PLoS ONE*. 2009; 4 : e5844. doi: 10.1371 / journal.pone.0005844. [ Artigo gratuito PMC ] [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
76. Xu H., Cheng CL, Chen M., Manivannan A., Cabay L., Pertwee RG, Coutts A., Forrester JV Anti-inflamatório propriedade do agonista seletivo do receptor 2 de canabinoide JWH-133 em um modelo de roedor de uveorretinite autoimune. *J. Leukoc. Biol*. 2007; 82 : 532-541. doi: 10.1189 / jlb.0307159. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
77. Finkelstein EA, Graham WC, Malhotra R. Custos médicos diretos ao longo da vida da obesidade infantil. *Pediatrics*. 2014; 133 : 854-862. doi: 10.1542 / peds.2014-0063. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
78. Lee TC, McDonald EG Prevenindo infecções do trato urinário associadas a cateter. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375 : 1297-1299. doi: 10.1056 / NEJMc1609988. [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
79. Reilly JJ, Kelly J. Impacto de longo prazo do sobrepeso e obesidade na infância e adolescência na morbidade e mortalidade prematura na idade adulta: Revisão sistemática. *Int. J. Obes*. 2011; 35 : 891-898. doi: 10.1038 / ijo.2010.222. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
80. Sinha R., Fisch G., Teague B., Tamborlane WV, Banyas B., Allen K., Savoye M., Rieger V., Taksali S., Barbetta G., et al. Prevalência de tolerância à glicose diminuída entre crianças e adolescentes com obesidade acentuada. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346 : 802-810. doi: 10.1056 / NEJMoa012578. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]
81. Sonntag D., Ali S., De Bock F. Custo indireto ao longo da vida de sobrepeso e obesidade na infância: um modelo analítico de decisão. *Obesidade*. 2016; 24 : 200-206. doi: 10.1002 / oby.21323. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Scholar ]