

Sistema Endocanabinóide

– Intervenção Terapêutica: Solução ou Ilusão?

S. Silva¹, N. Cabanelas², V. Rosário³, M. C. Esteves⁴

Serviço de Medicina I, (Director: Dr. Manuel João Gomes), Hospital de Santarém, EPE

1- Interna 1º ano do Internato Complementar de Pneumologia

2- Interno 1º ano do Internato Complementar de Cardiologia

3- Interna 1º ano do Internato Complementar de Medicina Interna

4- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Resumo

Introdução: A descoberta dos receptores do sistema endocanabinóide e dos seus agonistas endógenos data do início da década de 1990. Múltiplas evidências têm associado a sua actividade à modulação dos mecanismos de homeostase e balanço energético assim como diversas funções neurobiológicas, tais como a aprendizagem, a memória, a percepção de dor, o aporte alimentar e o sono.

Objectivo: Avaliar os efeitos do sistema endocanabinóide, identificar os mecanismos de acção já conhecidos e salientar a possibilidade de intervenção terapêutica neste sistema como forma de reduzir o risco cardiovascular, bem como regulação de comportamentos fisiológicos e aditivos.

Métodos: Procede-se a uma revisão bibliográfica de publicações sobre o sistema endocanabinóide perspectivando as potencialidades de intervenção terapêutica.

Resultados e Conclusões: Vários fármacos são actualmente conhecidos, incluindo agonistas e antagonistas do sistema endocanabinóide. No entanto, apesar dos seus resultados favoráveis a sua utilização deverá ser cautelosa, devido à multiplicidade de acções exercidas por este sistema altamente complexo.

Abstract

Introduction: The identification of receptors and endogenous agonists of the endocannabinoid system dates from the early 90's. This system seems to be associated to modulation of homeostasis mechanisms and energy balance as well as to multiple neurobiological functions as learning, memory, pain perception, food intake and sleep.

Aims: The purpose of this article is to analyse the effects of the endocannabinoid system, identifying the known involved mechanisms and emphasizing the potential therapeutic intervention in reducing cardiovascular risk as well as regulating physiological and additive behaviour.

Methods: We made a bibliographic revision of publications about endocannabinoid system emphasizing the potential of therapeutic intervention.

Results and Conclusions: Many drugs have been identified, including agonists and antagonists of the endocannabinoid system. Meanwhile, despite the positive results, their utilization requires caution because of the multiplicity of actions in which this highly complex system is involved.

INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é cultivada há mais de cinco mil anos. Os seus derivados têm sido utilizados na obtenção de fibras para a manufactura de tecidos, para fins medicinais e como drogas recreativas. Derivados como marijuana e haxixe são desde os anos 60 as drogas ilícitas mais consumidas no mundo ocidental. A sua utilização observou-se estar associada a aumento do apetite, nomeadamente para alimentos doces e apaladados.

Em 1964 foi isolado o princípio activo da *Cannabis sativa*, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), existindo actualmente análogos sintéticos, que desde os anos 80 têm vindo a ser utilizados como antieméticos e estimuladores de apetite em doentes oncológicos. Os análogos mais usados na prática médica são o drabinol e a nabilona, ambos aprovados pela FDA ("Food and Drugs Administration")^(1,2).

Dadas as proporções alarmantes da actual pandemia de obesidade e suas nocivas consequências, qualquer nova inter-

venção terapêutica a este nível é alvo de interesse crescente. Nesse sentido, o Rimonabant, como antagonista endocanabinóide surge como nova esperança de intervenção terapêutica.

Porém, a complexidade do sistema endocanabinóide com suas implicações em sistemas alvo inviabiliza a utilização específica destes fármacos pelas numerosas interferências acessórias.

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE – DEFINIÇÃO E FUNCIONAMENTO

O mecanismo de acção da *Cannabis sativa* foi identificado no final dos anos 80. Nessa altura foi identificado no cérebro de ratos o local de ligação da substância activa, um receptor específico que posteriormente se denominou CB1. Mais tarde, no início dos anos 90 é identificado um segundo receptor, CB2. São receptores pertencentes à família dos receptores de membrana ligados à proteína G⁽³⁾.

Os receptores CB1 estão localizados a nível central e periférico. No cérebro, predominam no córtex cerebral, hipocampo, gânglios da base, hipotálamo, cerebelo, espinal medula, gânglios da medula dorsal. Periféricamente encontram-se distribuídos no sistema nervoso entérico, adipócitos, hepatócitos, músculo e células endoteliais.

Correspondência:

Sónia Silva

Avenida Bernardo Santarém, 2005-177

Tlm.: 919990346

Fax: 243300296

Email: soniasilva00@gmail.com

A nível central estão relacionados com a libertação da dopamina no *nucleus accumbens*, levando a comportamentos aditivos, de recompensa e procura de prazer. Este mesmo neurotransmissor está também implicado na coordenação motora, inibição da memória a curto prazo, aumento do apetite e ainda em efeitos mediados pelo eixo hipotálamo-hipofisário (Quadro I).

A nível periférico, salienta-se a sua expressão no tecido adiposo, onde regula a lipogénese e sensibiliza a expressão de genes implicados no metabolismo dos lípidos e dos carboidratos.

Os outros receptores, CB2, revelaram-se associados à modulação do sistema imune e à hematopoese encontrando-se expressos nas células T e B, baço, amígdalas e células microgliais activadas.

Após a descoberta dos receptores CB1 e CB2, foram identificados dois canabinóides endógenos, a N-aracdonil etanolamina (anandamida) e 2-aracdonil glicerol (2-AG), que exercem as suas acções através da ligação a esses mesmos receptores. Os endocanabinóides são lípidos derivados dos ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa, principalmente ácido araquidónico conjugados com etanolamina ou glicerol. São hidrolizados pelas enzimas fosfolipase N-acilfosfatidiletanolamina-selectiva (Fatty Acid Amide Hydrolase-FAAH) e lipase sn-1-diacilglicerol-selectiva (Monoacyl Glicerol-MAG).

Estes endocanabinóides são neuromensageiros com acção retrógrada. Ao contrário do habitual, o estímulo é libertado no neurónio pós-sináptico conduzindo à despolarização, libertação de iões cálcio que estimulam várias fosfolipasas promovendo a síntese de endocanabinóides. São libertados na fenda sináptica, difundindo-se e estimulando os receptores CB1 localizados nos terminais pré-sinápticos. Actuam como mediadores locais de forma parácrina e autócrina.

Denomina-se sistema endocanabinóide o conjunto de: a) substâncias canabinóides endógenas b) enzimas intervenientes na sua biossíntese e degradação e c) receptores CB1 e CB2.

É um sistema que funciona “on demand” em resposta a estímulos, sendo rapidamente accionado mas com um efeito fugaz pela imediata metabolização dos endocanabinóides após a sua acção.

Trata-se de uma via de sinalização endógena complexa, uma rede de comunicação SNC-periferia que actua fisiologicamente na homeostase energética, no metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono ⁽¹⁾.

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E A SÍNDROME METABÓLICA

O sistema endocanabinóide interfere no metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono, bem como na regulação de tensão arterial e aterosclerose. Deste modo, a intervenção neste sistema tem vindo a ser investigada e valorizada na redução da síndrome metabólica.

Nos adipócitos a activação dos receptores CB1 estimula a actividade da lipoproteína lipase com consequente aumento da lipogénese. Este processo é explicado pela indução do

Quadro I - Processos fisiológicos centrais modulados pelo sistema endocanabinóide.

Hipotálamo: Regulação da temperatura corporal, balanço hidro-electrolítico, balanço energético, função reprodutora

Córtex pré-frontal: Função executiva

Núcelos da base: Aprendizagem, respostas emocionais, controlo motor, cognição

Amígdala: Medo, resposta emocional

Hipocampo: memória, “stress”, aprendizagem

Núcleo do feixe solitário: náuseas/vómitos, sensibilidade visceral

Cerebelo: equilíbrio/postura

Medula espinal: dor

Tronco cerebral: sono/vigília, controlo motor, regulação da temperatura

SREBP-1 (“Steroid Regulator Element Binding Protein-1”), proteína que intervém na génese da esteatose e da lesão hepática, conduzindo a aumento da lipogénese contribuindo para estado de obesidade e insulino-resistência ⁽¹⁾.

A leptina, hormona secretada pelos adipócitos, exerce um papel central na regulação de consumo de alimentos e gasto de energia. No obeso verifica-se uma resistência periférica à sua acção o que contribui para o aumento dos níveis dos endocanabinóides ⁽⁴⁾.

A adiponectina ao contribuir para diminuição de valores de LDL e aumento de HDL está associada à redução da insulino-resistência e do risco cardiovascular. A hipereactividade do sistema endocanabinóide presente na obesidade e na diabetes acompanha-se de diminuição dos níveis de adiponectina com efeitos cardiovasculares nocivos.

Esta hiperreactividade é o resultado da hiperexpressão generalizada dos receptores endocanabinóides, nomeadamente dos adipócitos e fígado e contribui para o aumento da gordura visceral, desenvolvimento da obesidade, diabetes tipo 2 e aumento do risco cardiovascular.

Os adipócitos viscerais possuem propriedades metabólicas e endócrinas prejudiciais contribuindo para a ocorrência de eventos trombóticos e aterogénese acelerada ⁽⁵⁾.

Dada a localização intra-abdominal do tecido adiposo visceral, quantidades elevadas de ácidos gordos são libertados na circulação portal e conduzidos ao fígado. Os ácidos gordos interferem com a actuação da insulina a nível hepático contribuindo para hiperinsulinismo e insulino-resistência periférica. Também o metabolismo energético de outros tipos celulares é afectado, nomeadamente o dos miócitos, os quais se tornam mais resistentes às acções da insulina.

Alguns efeitos da activação do sistema endocanabinóide também parecem manifestar-se a nível do aparelho cardiovascular. Assim, a activação dos receptores CB1 vasculares e dos receptores TRPV1 promovem a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico proveniente do endotélio contribuindo para redução da pressão arterial. O mecanismo envolvido neste efeito parece ser complexo, envolvendo a modulação autonómica do sistema nervoso central e periférico (através da inibição da libertação de noradrenalina nos terminais simpáticos), bem como efeitos directos no miocárdio e vasos ^(6,7).

Os endocanabinóides poderão vir a constituir uma nova classe de agentes anti-hipertensores, bem como de fármacos benéficos no tratamento da aterosclerose.

Estudos em animais, nomeadamente Kunos e cols. revelaram que em ratos hipertensos tratados com inibidor da degradação da anandamida a tensão arterial atingiu valores controlados, efeito esse revertido pelo antagonista do CB1. Além disso, nestes animais foi observada simultaneamente uma redução na função contráctil do ventrículo esquerdo ⁽⁸⁾.

No entanto outros estudos efectuados vieram mostrar resultados contraditórios.

Recentemente a activação do sistema endocanabinóide foi também implicada nos mecanismos de hipotensão associados ao choque hemorrágico, cardiogénico, tóxico e à cirrose hepática.

Também a presença de receptores endocanabinóides em tecidos cardíacos não foi demonstrada, nem foram esclarecidos os efeitos na redução de eventos isquémicos agudos, no inotropismo miocárdico e no potencial arritmogénico.

O efeito protector na aterosclerose é explicado pela redução da resposta imune inflamatória endotelial com diminuição da quimiotaxia leucocitária, adesão ao endotélio, activação da migração transendotelial responsáveis pela lesão oxidativa endotelial ⁽⁹⁾.

Desta forma, torna-se claro que o conhecimento relacionado com o funcionamento do sistema endocanabinóide a nível cardiovascular é ainda incipiente e que são necessárias mais investigações.

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E SISTEMA NEURO-PSIQUIÁTRICO

Para além de ser um importante componente dos mecanismos de homeostase e balanço energético os endocanabinóides têm um papel activo na modulação de diversas funções neurobiológicas, tais como a aprendizagem, a memória, a percepção de dor, o aporte alimentar e o sono.

Os receptores endocanabinóides centrais ao interagir com neurotransmissores como a dopamina, acetilcolina, opióides e GABA intervêm nas múltiplas funções fisiológicas acima referidas.

Ao funcionar como modulador da resposta fisiológica do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal em situações de ansiedade, fobias, depressão e distúrbios de “stress” pós-traumático está ainda relacionado com efeito “anti-stress” e de neuroprotecção.

A dor crónica, resultante de lesão persistente do sistema nervoso manifesta-se tipicamente por sintomas neuropáticos como hiperalgesia e alodinia ⁽¹⁰⁾.

As propriedades analgésicas dos canabinóides exógenos, reconhecidas desde há longa data, sugerem que o sistema endocanabinóide possui um papel regulador nas vias da dor ⁽¹¹⁾. Fármacos com acção no sistema endocanabinóide e endovanilóide têm sido utilizados na redução da inflamação da dor crónica. Trata-se de dois sistemas intimamente relacionados. Os endocanabinóides além de actuarem nos recep-

tores anteriormente descritos interagem com outros receptores, nomeadamente os VR1/TRPV1 incluídos no sistema endovanilóide. Estes últimos funcionam como canais iónicos localizados nos neurónios sensoriais e são activados por estímulos nocivos como o calor.

Apesar dos agonistas dos receptores canabinóides revelarem acção analgésica potente no animal, possuem apenas modesto efeito analgésico no homem. A menor eficácia no homem é explicada por limitação dose-dependente imposta pelos seus efeitos acessórios.

Estudos pré-clínicos investigam fármacos com acção específica no receptor CB2, pouco expressos no sistema nervoso central, permitindo um efeito analgésico eficaz sem efeito colateral psicoactivo.

O provável mecanismo envolvido no efeito analgésico mediado pelo receptor CB2 inclui a desgranulação de mastócitos e acumulação de neutrófilos, os quais contribuem para a génese de hiperalgesia inflamatória. Deste modo os fármacos que actuam a este nível poderão vir a ser uma esperança terapêutica em todas as patologias caracterizadas por inflamação crónica ⁽¹²⁾.

Os endocanabinóides interferem no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, provocando pela redução de dopamina alteração na libertação de somatostatina e prolactina e pela estimulação de receptores CB1 interfere na secreção de corticóides e hormonas sexuais estando envolvidos, assim, na modulação da fertilidade ⁽⁴⁾.

A nível psiquiátrico o sistema endocanabinóide parece intervir no controlo das emoções, na regulação da motivação implicadas na patogénese de doenças mentais como comportamentos de adição, depressão, ansiedade e psicoses.

Na depressão, o envolvimento deste sistema ainda não está de todo esclarecido, havendo duas hipóteses principais explicativas.

Primeira hipótese: a depressão está associada à redução da transmissão monoaminérgica no SNC, em particular a noradrenalina e a serotonina; logo o aumento dessas substâncias na fenda sináptica tem efeito antidepressivo. É nessa linha que se tem vindo a desenvolver antidepressivos, como inibidores selectivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina.

A actividade do sistema mesolímbico dopaminérgico, que tem um papel essencial no mecanismo de recompensa, encontra-se também alterado na depressão. Estas observações sugerem que na depressão, em especial com sintomas graves como anedonia e falta de motivação, podem ser consequência da deficiência na transmissão dopaminérgica.

Segunda hipótese: a depressão está associada à perda e/ou atrofia de células do hipocampo. Estudos neuroimagiológicos revelaram que o volume do hipocampo em doentes com depressão recidivante, está diminuído, parecendo que este efeito possa ser revertido pelo tratamento de anti-depressivos adequados.

A nível neurológico, este sistema interfere ainda na variação do limiar convulsivante. Assim, em estudos pós-mortem de doentes epiléticos observou-se uma diminuição dos receptores CB1 nos neurónios glutaminérgicos do hipocampo, o que pressupõe que a ausência de receptores CB1 nos neurónios

glutaminérgicos corticais, contribui para a susceptibilidade de ocorrência de convulsões ^(13,14).

Pela sua interferência com numerosos neurotransmissores como a dopamina, GABA e serotonina, o sistema endocanabinóide está a ser também relacionado com patologias neuro-inflamatórias como a Doença de Parkinson, Alzheimer, Huntington, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica ⁽¹⁵⁾.

No cérebro de ratos o nível de endocanabinóides está aumentado a quando da privação de ingestão de alimentos.

O sistema endocanabinóide está implicado na regulação do apetite e do metabolismo energético, bem como nas respostas fisiológicas e emocionais ao “stress”.

A estimulação dos receptores CB1 no *nucleus accumbens* parece suprimir a actividade glutaminérgica com consequente aumento dos níveis dopaminérgicos os quais são responsáveis pela sensação de prazer. Este é o mecanismo base explicativo dos comportamentos aditivos ^(16,17).

Estudos recentes apontam para o facto da utilização prolongada de nicotina causar desregulação do sistema endocanabinóide.

O consumo de nicotina é motivado pela libertação de dopamina no *nucleus accumbens*. Com o uso crónico de nicotina há uma estimulação persistente dessa estrutura cerebral, que apresentando também receptores CB1 conduz também a uma hiperestimulação do sistema endocanabinóide ^(1,18).

A utilização de antagonistas de CB1 restaura o equilíbrio do sistema contribuindo para a cessação tabágica.

O mecanismo anterior explica também outros comportamentos de adição como o alcoolismo e toxicod dependência. No alcoolismo através de uma acção contra-reguladora a nível da função do receptor CB1 o sistema endocanabinóide está em hiperactividade o que explica o efeito benéfico do Rimonabant no alcoolismo em estudos animais ⁽¹⁹⁾.

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE – SISTEMA RESPIRATÓRIO E SONO

A evidência experimental mostra que os endocanabinóides promovem o sono pela activação do receptor CB1, contribuindo também para a manutenção da estabilidade autonómica durante o sono.

Os mecanismos pelos quais os endocanabinóides estimulam o sono não são bem conhecidos mas pensa-se que a adenosina, um factor indutor do sono, seja uma das responsáveis. Os seus níveis encontram-se aumentados ao nível do tronco cerebral no sono e a seu mecanismo de acção requer para além dos receptores CB1 a fosfolipase C, pois a inibição desta enzima também previne o efeito indutor do sono característico dos endocanabinóides ⁽²⁰⁾.

A modulação do ciclo sono-vigília pelo sistema endocanabinóide parece estar relacionado também com as variações de expressão dos receptores CB1 dependendo do estado de vigília ⁽²¹⁾.

Após um período de privação de sono, em ratinhos, verificou-se um aumento da expressão de mRNA do receptor CB1 comparativamente a ratinhos não privados do sono.

Quadro II - Fármacos em estudo para actuação no sistema endocanabinóide.

(AT- anandamide transporter; FAAH- fatty acid amidohydrolase)

Nome	Local alvo e acção
ACEA	CB ₁ Agonista
SR141716A (rimonabant)	CB ₁ Antagonista
HU-308	CB ₂ Agonista
SR 144528	CB ₂ Antagonista
UCM 707	AT Bloqueador
OL-135	FAAH Inibidor (reversível)
URB 597	FAAH Inibidor (irreversível)

Estes dados vêm confirmar o papel do receptor CB1 na génese do sono e sua capacidade de resposta a alterações do ciclo diurno/nocturno.

Outro mecanismo pelo qual os endocanabinóides contribuem para promoção do sono está relacionado com o seu papel modulador da neurotransmissão serotoninérgica.

A serotonina, actuando no sistema nervoso periférico, pode exacerbar períodos de apneia durante o sono, sendo por isso os antagonistas serotoninérgicos eficazes ao reduzir as perturbações respiratórias do sono em animais ⁽²²⁾.

Assim, a utilização de endocanabinóides para indução do sono em situações em que está gravemente afectado (apneias, por exemplo) representa uma potencial arma terapêutica.

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE – IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A identificação do funcionamento do sistema endocanabinóide abriu novas perspectivas terapêuticas (Quadro II), essencialmente no âmbito da obesidade, diabetes, dislipidémia, ansiedade e comportamentos de adição.

Em 1994 foi descrito o primeiro antagonista do receptor CB1, designado por SR141716A ou Rimonabant. Esta substância foi inicialmente empregue no excesso de peso e na obesidade ao modular o apetite contribuindo para a perda, manutenção e prevenção do aumento de peso.

Vários estudos, salientando-se o RIO (“Rimonabant In obesity”), demonstraram efeitos benéficos na redução do risco cardiovascular, pela diminuição do perímetro abdominal, pelo melhor controlo glicémico com redução da hemoglobina glicada (0.7%), e diminuição da resistência à insulina. Estas alterações metabólicas foram obtidas de forma independente da perda de peso.

Apesar dos resultados prometedores na melhoria do perfil metabólico e lipídico, a intervenção na doença aterosclerótica com redução do tamanho da placa a nível coronário, avaliada por ecografia intra-vascular não se verificou.

A redução de eventos cardiovasculares como síndrome coronário agudo, evento isquémico cerebral, agravamento de insuficiência cardíaca congestiva, alterações do ritmo cardíaco e a necessidade de procedimentos de revascularização coronária, também não foi demonstrada.

Aprovado em 2006 pela EMEA ("European Medical Agency"), como adjuvante da dieta e do exercício físico para o tratamento da obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) ou excesso de peso ($IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$) com factores de risco associados (diabetes tipo 2 e dislipidemia), não foi aceite pela FDA ("Food and Drugs Administration") por apresentar alguns efeitos adversos. Destes, salientam-se os psiquiátricos, como sintomas depressivos (humor depressivo, depressão ligeira, depressão *major*) ansiedade, agitação psicomotora, ideação suicida e perturbações do sono. Os estudos RIO demonstraram que o risco relativo de ocorrer um evento psiquiátrico foi de 1.9 em relação ao placebo, quando se utilizava Rimonabant na dose de 20mg/dia. Muitos dos sintomas psiquiátricos foram motivo de abandono do estudo.

Dos efeitos neurológicos os mais frequentemente referidos foram, cefaleias, tonturas, e parestesia/hipoestesias/disestesias.

Após aprovação na Europa, o rimonabant foi submetido a uma avaliação de segurança durante o segundo semestre de 2006. Neste período foram identificados numerosas reacções adversas (2362), sendo as mais frequentes as gastrointestinais (náuseas e vômitos, diarreia), neurológicas (tonturas, cefaleias, parestesias, tremor, sonolência, amnésia e perturbação da atenção) e psiquiátricas (ansiedade, humor depressivo, depressão e insónia). Estes numerosos eventos conduziram em 2008 à suspensão da utilização de Rimonabant^(23,24).

Evidências recentes ainda não comprovadas em humanos sugerem benefício deste fármaco em múltiplas outras patologias, nomeadamente, na cessação tabágica e alcoólica e indução e estabilização do sono.

Quanto aos agonistas, destacam-se o dronabinol e a nabilona (aprovados pela FDA) utilizados principalmente como anti-eméticos e estimuladores do apetite em doentes neoplásicos sob quimioterapia⁽²⁵⁾.

Estudos recentes estão a ser desenvolvidos na utilização destes fármacos como anti-convulsivantes e anti-depressivos. Estes fármacos poderão também representar potenciais benefícios terapêuticos em doenças neuro-inflamatórias anteriormente referidas.

CONCLUSÃO

A epidemia da obesidade e Síndrome Metabólica da sociedade actual desperta crucial interesse no reconhecimento de medidas preventivas e terapêuticas para a redução da morbidade e mortalidade.

Desta forma, qualquer fármaco com potencial terapêutico nesta área é alvo de investigação e interesse particular. No entanto, há que ter presente, que qualquer forma de intervenção terapêutica ao interferir com múltiplos mecanismos fisiológico pode ocasionar efeitos indesejados e deletérios que contribuem para a limitação ao seu uso potencial.

O sistema endocanabinóide, em particular, pela sua ubiquidade, exerce/modula acções pleiotrópicas e complexas de múltiplos sistemas, muitas delas ainda não claramente esclarecidas. A ampla distribuição de seus receptores, bem co-

mo a interacção com outros sistemas neurobiológicos complexos e ainda mal conhecidos, torna qualquer fármaco interferente neste sistema um alvo terapêutico potencial, porém de utilização cautelosa.

Perante o incompleto conhecimento actual da fisiopatologia deste sistema, qualquer fármaco a ele direccionado, poderá representar uma fonte de esperança, solução ou uma ilusão.

BIBLIOGRAFIA

1. de Godoy-Matos AF, Guedes EP, et al. O Sistema Endocanabinóide: Novo Paradigma no Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Brás Endocrinol Metab.* 2006; 50(2).
2. Francischetti EA, de Abreu VG. O Sistema Endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. *Arq. Brás Cardiol.* 2006; 87(4): 548-558.
3. de Fonseca FR, del Arco I, et al. The Endocannabinoid system: Physiology and Pharmacology. Special issue article. 2004 Oct.
4. Di Marzo V, Howlett AC, et al. ECS Overview. ECSN Faculty. <http://www.endocannabinoid.net>
5. Davis SN, Perkins JM. Role of the endocannabinoid system in management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. PMID: 18194939 (PubMed- indexed for MEDLINE).
6. Wagner JA, Varga K, Kunos G. Cardiovascular action of cannabinoids and their generation during shock. *J Mol Med.* 1998; 76 (12): 824-36.
7. Hiley CR, Ford WR. Cannabinoide pharmacology in the cardiovascular system: potential protective mechanisms through lipid signalling. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2004; 79 (1): 187-205.
8. Bátkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, et al. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1996-2002.
9. Pacher P, Haskó G. Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol.* 2008; 153 (2): 252-62. Epub 2007 Nov 19.
10. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol.* 2001; 63 (5): 569-611.
11. Cravatt BF, Lichtman AH. The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behaviour. Wilwy Periodicals, Inc. *J Neurobiol.* 2004; 61: 149-160.
12. Rice AS, Farquhar-Smith WP, Nagy I. Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002; 66 (2-3):243-256.
13. Lutz B. Physiological e pathophysiological functions of the endocannabinoid system in the central nervous system. *Official Journal of International Chair on Cardiometabolic Risk.* 2008; 1(3): 10-13.
14. Dougalis A, Lees G, Ganellin CR. The sleep lipid oleamide may represent an endogenous anticonvulsant: an in vitro comparative study in the 4-aminopyridine rat brain-slice model. *Neuropharmacology.* 2004; 46(4): 541-54.
15. Tiziana B, Di Marzo V. The role of the endocannabinoid system in Alzheimer's disease: facts and hypotheses. *Current Pharmaceutical Design.* 2008; 14(23): 2299-2305.
16. Solinas M, Yasar S, Gouldberg SR. Endocannabinoid System involvement in brain reward processes related to drug abuse. *Pharmacol Res.* 2007; 56(5): 393-405.
17. Chaperon F, Thiébot MH. Behavioural effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol.* 1999; 13 (3): 243-81.

18. Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonist (rimonabant) for smoking cessation. PubMed- indexed for MEDLINE.
19. Basavarajappa BS, Hungund BL. Neuromodulatory role of the endocannabinoid signalling system in alcoholism: an overview. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002; 66(2-3): 287-289.
20. Murillo-Rodríguez E. Papel modulador de los endocannabinoides en el sueño. Revisión en Neurociencia. Rev Neurol 2008; 46 (3): 160-166.
21. Murillo-Rodríguez E. The role of the CB1 receptor in the regulation of sleep. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008; 32(6): 1420-7. Epub 2008 Apr 18.
22. Veasey SC. Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. Am J Respir Med. 2003; 2(1): 21-9.
23. FDA Briefing Document NDA 21-888 Zimulti (rimonabant) Tablets, 20mg Sanofi Aventis Advisory Committee-June 13, 2007.
24. Després JP. The endocannabinoid system: a new target for the regulation of energy balance and metabolism. Crit Pathw Cardiol. 2007; 6(2): 46-50.
25. Nabilona, dronabinol. U.S. Food and Drug Administration- consumer update. Dec 2008. [http:// www.fda.gov](http://www.fda.gov)

ERRATA

Na página 81 da RPD - Vol. 4 - Nº 2 - Junho 2009, no subtítulo logo imediato a “Módulo III - 9”, em vez de “Perturbações do Sono” (como foi incorrectamente publicado) deverá ler-se “Diabetes e Saúde Sexual”.

