

O potencial analgésico dos canabinóides

CÉLIA DUARTE, ASSISTENTE HOSPITALAR, ANESTESIOLOGISTA DO CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA CENTRAL, EPE

Palavras-chave:

- canábis
- sistema endocanabinóide
- canabinóides sintéticos
- analgesia

Resumo

A canábis tem sido utilizada como droga de abuso. As suas consequências são parcialmente compreendidas (ex. dependência, esquizofrenia, patologias das vias aéreas e infertilidade masculina). Na década de 90, foi iniciada a investigação sobre o seu potencial terapêutico. O sistema endocanabinóide foi descoberto e foram identificados receptores específicos: CB1, CB2, TRP e receptores atípicos. A investigação em animais e em humanos, mostra que os canabinóides sintéticos poderão ser muito úteis na terapêutica da dor aguda e da dor crónica.

The analgesic potential of cannabinoids

CÉLIA DUARTE, ASSISTENTE HOSPITALAR, ANESTESIOLOGISTA DO CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA CENTRAL, EPE

Keywords:

- cannabis
- endocannabinoid
- cannabinoids
- analgesia

Abstract

Cannabis has been used as an addict drug. Its consequences are not completely known (ex. dependence, schizophrenia, airway diseases and male infertility). The investigation around its therapeutic potential as began in the 90's. The endocannabinoid system and specific receptors were discovered: CB1, CB2, TRP and atypical receptors. Animal and human investigation shows that synthetic cannabinoids may prove to become very useful in acute and chronic pain treatment.

Introdução

A canábis tem tido significado medicinal e social durante milénios. É obtida da Cannabis sativa, nome que resulta da junção de palavras do sânscrito, hebreu e latim e que significa cana perfumada cultivada. A marijuana corresponde às flores e folhas de canábis secas, que são fumadas, enquanto haxixe refere-se aos blocos de resina de canábis que podem ser mastigados.¹

O principal canabinóide psicotrópico Δ^9 – tetra-hidrocanabinol foi isolado pela primeira vez em 1964. No final dos anos 90, vários testemunhos sobre o alívio sintomático que provocava em várias patologias, chamaram a atenção para o seu valor terapêutico. Em 1998, a *Royal Pharmaceutical Society* enviou provas da eficácia clínica da canábis para a “*House of the Lords*”, o que encorajou a investigação do uso dos canabinóides na esclerose múltipla e noutras situações clínicas, incluindo a dor crónica¹.

Efeitos na saúde, em psiquiatria e dependência

A cannabis é a droga de abuso mais consumida no mundo, com uma estimativa global de 166 milhões de utilizadores. Cerca de 9-15% dos consumidores ficam dependentes de canábis².

Os endocanabinóides parecem facilitar a auto-administração de várias drogas de abuso. O bloqueio dos receptores CB1 diminui os consumos de heroína e outras drogas. Em alguns casos, a auto-administração destas mesmas drogas altera os níveis de endocanabinóides regionais cerebrais. O aumento do canabinóide cerebral induzido por drogas de abuso parece modelar seletivamente a motivação para o consumo de drogas, e assim as consequências neurotóxicas a longo prazo

destes químicos. Pope et al. realizaram várias experiências para caracterizar os mecanismos neuroquímicos subjacentes à modulação endocanabinóide provocada pelas drogas de abuso³. Os efeitos da maioria das drogas de abuso são mediadas, em parte, pelo aumento dos níveis de dopamina no núcleo acumbens, e os autores descobriram que o antagonismo do recetor CB1 atenua o aumento dos níveis de dopamina neste núcleo, induzidos pelo etanol ou pela nicotina. Os receptores CB1 parecem influenciar o efeito das drogas de abuso derivadas do ópio pela redução da modulação exercida pela droga na libertação de GABA pelo globo pálido ventral.

A relação entre os canabinóides e a psicose é conhecida há quase mil anos. Em 1235, Ib Beitar relacionou o consumo de cannabis com a insanidade, e em 1845 Moreau de Tours escreveu que a canábis podia precipitar reações psicóticas agudas, geralmente com a duração de algumas horas, mas ocasionalmente até uma semana⁴.

Linhas de evidência sugerem que os canabinóides podem produzir todos os sintomas característicos da esquizofrenia, positivos (desconfiança, paranoia, mania, desorganização conceptual, fragmentação do pensamento e alterações da percepção), negativas (falta de reatividade emocional, prejuízo da capacidade de relacionamento, falta de espontaneidade, atraso psicomotor) e cognitivos (défices na aprendizagem, memória, execução de tarefas, capacidade de abstração, tomada de decisões e atenção)⁴.

Segundo Sewell RA et al., nos ensaios clínicos randomizados que compararam os efeitos anti-eméticos dos canabinóides sintéticos com placebo e com outros anti-eméticos, verificaram-se alucinações em 6% e “paranóia” em 5% no grupo dos canabinóides⁴. Estes efeitos foram dose dependentes e também aumentavam com a repetição das administrações.

Diversos estudos indicam que a canábis, provavelmente, tem

papel causal na etiologia e recaída da esquizofrenia ⁵. Moore *et al.* detetaram um aumento de 40% no risco de psicose em indivíduos que sempre tinham utilizado canábis, sendo maior quanto maior a dose de exposição ⁶. Metanálises sugerem que a canábis poderá ser responsável por 8 a 14% dos casos de esquizofrenia ainda que o aumento do consumo em 5 vezes durante um período de 5 anos, não tenha sido equiparado a aumento da prevalência da esquizofrenia (40 a 70%) ⁴.

Estudos animais sugerem que a exposição crónica aos canabinóides está associada à neurotoxicidade no hipocampo ⁴. Yucel *et al.* relataram que consumidores crónicos de canábis apresentaram reduções nos volumes do hipocampo e da amígdala. Além disso, o volume do hipocampo esquerdo esteve inversamente associado a sintomas psicóticos positivos sublimiares ⁷. Arendt relatou que indivíduos que desenvolveram psicose aguda após a exposição à canábis tinham uma probabilidade dez vezes mais alta de terem uma história familiar de esquizofrenia do que os pacientes que tinham nunca usado de canábis ⁸. A relação entre a exposição à canábis e esquizofrenia preenche alguns, mas não todos os critérios de causalidade. A maior parte dos consumidores não desenvolve esquizofrenia e muitas pessoas diagnosticadas com esquizofrenia nunca utilizaram canábis. Provavelmente existe uma interação com outros fatores para a gênese da doença ⁴.

Di Forti *et al.* verificaram que o risco de desenvolver psicose é maior naqueles que têm um consumo diário de cannabis e naqueles que fumaram esta droga de abuso durante mais de 5 anos ⁹.

Existe evidência pequena, mas crescente relativamente a efeitos na memória, processamento da informação e funções de execução subtis, mas permanentes, em recém-nascidos de mulheres que consumiram cannabis durante a gravidez ⁵.

Nos fumadores de canábis foram encontradas alterações inflamatórias crónicas e pré-cancerígenas nas vias aéreas ⁵. Lee *et al.* referem que existem estudos consistentes de que a canábis fumada está associada com inflamação das grandes vias aéreas, sintomas de bronquite, aumento da resistência das vias aéreas e hiperinsuflação pulmonar. Não está provado que exista uma relação direta com o desenvolvimento de DPOC mas existem vários casos clínicos referindo bolhas de enfisema nos fumadores de canábis. Segundo estes autores não existe a certeza relativamente à propensão para neoplasia das vias aéreas ¹⁰.

Os receptores endocanabinóides encontram-se em várias células incluindo neurónios, células imunitárias, células do endotélio e músculo vascular, assim como nos testículos e na cabeça e porção média dos espermatozóides. Estudos em humanos concluíram que o tetra-hidrocanabinol afecta a fisiologia da reprodução masculina. Observaram-se ruturas no eixo hipotálamo-hipófise-testículo, com diminuição dos níveis de hormona luteinizante nos consumidores de marijuana. Os níveis de testosterona também são mais baixos nesta população. Verificou-se que um terço dos consumidores de marijuana tem oligospermia ¹¹.

Fisiologia dos endocanabinóides

O sistema endocanabinóide foi descoberto apenas no fim dos anos 80, início dos anos 90, enquanto os sistemas de neurotransmissores major, colinérgico, adrenérgico e dopaminérgico, foram descobertos na década de 30. A função básica do sistema canabinóide pode ser protectora. No sistema nervoso central, a transmissão de sinal dos endocanabinóides é mediada sobretudo pelo receptor CB1, um transportador transmembranar de endocanabinóides, e enzimas hidrolíticas

envolvidas tanto na síntese (lípase diacilglicerol, DAGL, a fosfolipase D específica N-acylphosphatidyl-ethanolamina), e inactivação (hidrolase amida dos ácidos gordos e lipase monoacilglicerol) dos endocanabinóides. Os endocanabinóides são sintetizados à medida que são necessários a partir do ácido araquidónico dos fosfolípidos da membrana. A despolarização neuronal pós-sináptica leva à libertação de endocanabinóides, estes difundem-se ao longo da sinapse e activam os receptores CB1 na terminação pré-sináptica. A síntese de endocanabinóides também pode ser estimulada pela activação dos receptores de glutamato metabotrópicos acoplados à proteína G e receptores muscarínicos M1 e M3. Os endocanabinóides participam numa variedade de processos incluindo a termorregulação, apetite, função imunitária, percepção (audição, visão e paladar), cognição (potenciação a longo prazo e memória a curto prazo) e função motora (locomotoção, propriocepção e tónus muscular) ³. Outros autores referem também a modulação da dor, regulação do apetite, alterações do humor e funções patológicas: resposta inflamatória, doença oncológica, comportamento aditivo e epilepsia ^{12,13}.

Os endocanabinóides partilham a mesma estrutura que o Δ^9 – tetra-hidrocanabinol (THC), o principal componente psicoactivo da canábis ¹².

A anandamida (AEA) e o 2- araquidonoilglicerol (2-AG) são os dois endocanabinóides cuja acção no sistema modulador da dor está melhor caracterizada, sendo derivados do ácido araquidónico. Inibem o processamento do estímulo nociceptivo através da ativação de receptores acoplados à proteína G, os receptores metabotrópicos CB1 e CB2, descobertos em 1990 e 1993, respectivamente ^{1,12}. A activação do receptor CB1 também inibe os canais de cálcio tipo N, L e P/Q e activa os canais de potássio e as MAP (mitogen activated protein) cinases ¹⁴.

Os receptores canabinóides e os seus ligandos endógenos estão presentes a nível supra-espinhal, espinhal e periférico ¹². Os receptores CB1 encontram-se sobretudo no SNC mas também em tecidos periféricos como: glândula suprarrenal, tecido adiposo, coração, fígado, pulmão, próstata, útero, ovário, testículo, medula óssea, amígdalas e terminações nervosas pré-sinápticas. No cérebro encontram-se no córtex cerebral, hipocampo, corpo caloso, amígdala, gânglios da base (substância nigra pars reticularis e segmentos interno e externo do globo pálido) e cerebelo ^{12,14}. A activação destes receptores CB1 inibe a libertação de neurotransmissores pela depressão da excitabilidade neuronal, diminuição da condutância do cálcio e aumento da condutância do potássio para dentro das células pré-sinápticas ^{1,12}.

Os receptores CB2 localizam-se sobretudo nos órgãos responsáveis pela produção e regulação das células do sistema imunitário: baço, amígdalas, timo e medula óssea ^{12,14}. Estudos recentes sugerem que também se encontram no cérebro, gânglios das raízes dorsais, na medula espinhal lombar, nos neurónios sensitivos, nas células da microglia e na pele ¹².

Os endocanabinóides são libertados pelos neurónios pós-sinápticos despolarizados e dirigem-se para os terminais pré-sinápticos onde activam os receptores CB1, através dum mecanismo de sinalização retrógrada. O efeito geral é uma diminuição na libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato. Os níveis de endocanabinóides aumentam após lesão nervosa, em regiões específicas do cérebro, como a PAG (substância cinzenta peri-aquedutal) e RVM (medula ventromediana rostral), estruturas implicadas na modulação descendente da dor ¹².

As enzimas intracelulares que hidrolizam/degradam os canabinóides são: hidrolase amida dos ácidos gordos (FAAH) e

lipase monoacilglicerol (MGL). FAAH hidroliza AEA e compostos relacionados, enquanto MGL metaboliza 2-AG^{12,13}. A MGL tem localização pré-sináptica e a FAAH é pós-sináptica¹². Os endocanabinóides também sofrem metabolismo oxidativo pela ciclo-oxigenase, lipoxigenase e enzimas do sistema P450^{12,14}.

A administração sistêmica de inibidores do uptake de endocanabinóides (UDM-11, OMDM-2, UCM-707 e LY2318912) aumentam os níveis cerebrais de AEA e 2-AG. A inibição de FAAH por N-araquidonoil-serotonina (AA-5-HT) também provoca o mesmo aumento. Estes estudos sugerem que os inibidores do uptake e desactivação de endocanabinóides têm potencial terapêutico para aumentar o nível de endocanabinóides¹².

Estudos mais recentes conduziram à descoberta de uma família de cinco receptores canabinóides ionotrópicos – os canais de potencial receptor transitório (TRP) e que incluem TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM8 e TRPA1¹⁵. Os canabinóides geram entrada lenta de cálcio para as células, através da estimulação dos receptores TRPV1 e TRPA1. Também existe evidência crescente da acção dos canabinóides sobre os receptores de activação da proliferação dos peroxissomas (PPAR)^{13,14}.

Achados recentes sugerem que alguns canabinóides ligam-se a recetores atípicos. Schuelert *et al.* investigaram se o agonista sintético GPR55 O-1602 podia alterar a nocicepção articular num modelo animal (rato) de inflamação articular aguda. Foi induzida dor aguda articular pela administração intra-articular de "kaolin 2%" e "carrageenan 2%". Foram realizados registos dos aferentes articulares com artrite em resposta a rotação do joelho. A administração periférica de O-1602 reduziu significativamente os disparos das fibras C desencadeadas pelo movimento e este efeito foi bloqueado pelo antagonista o-1918 do recetor GPR55. A administração simultânea de antagonistas CB1 e CB2 não teve efeito nas respostas O-1602. Este estudo mostra que existem recetores canabinóides envolvidos na nocicepção articular e estes novos alvos podem ser vantajosos para o tratamento da dor inflamatória¹⁶.

Mecanismos envolvidos na analgesia mediada pelos canabinóides

Os canabinóides são substâncias muito lipofílicas, que atravessam facilmente a barreira hemato-encefálica, o que explica os principais efeitos adversos: disforia, perturbações da memória, diminuição da capacidade de concentração, desorientação e descoordenação motora¹. A densidade dos receptores CB1 é diminuta nos centros do tronco cerebral responsáveis pelo controlo da frequência cardíaca e da respiração, o que explica a baixa toxicidade e a ausência de mortalidade após intoxicação por marijuana¹⁷.

Os canabinóides administrados por via endovenosa suprimem a actividade dos neurónios nociceptivos no corno dorsal da medula e no núcleo latero ventral posterior talâmico^{1,12}. Observa-se um fenómeno de *upregulation* espinhal dos receptores CB1 após lesão nervosa medular, o que pode enfatizar o efeito terapêutico dos canabinóides na dor neuropática. Os efeitos anti-nociceptivos dos canabinóides administrados por via intratecal estão diminuídos após ablação cirúrgica ou farmacológica da medula espinhal. A destruição selectiva das projecções descendentes noradrenérgicas da medula espinhal reduz a eficácia analgésica dos canabinóides sistémicos, o que sugere também o envolvimento dos sistemas supra-espinhais descendentes noradrenérgicos na analgesia mediada pelos canabinóides¹.

Ao longo do tempo, foram desenvolvidos vários modelos experimentais de lesão nervosa, que permitiram estudar a

acção dos canabinóides. O antagonista específico de CB1 (rimonabanto) SR141716, administrado de forma crónica, suprime a hiperalgesia mecânica e térmica. O agonista misto dos receptores CB1/CB2 (WIN55212-2) inibe a actividade espontânea dos neurónios *wide dynamic range* (WDR), através de um mecanismo dependente de CB1, contribuindo esses neurónios para a hipersensibilidade e sensibilização neuronal na dor neuropática. O WIN55212-2 também normaliza os níveis de prostaglandina E e a actividade do óxido nítrico, dois mediadores da dor neuropática que estão aumentados após lesão isquémica crónica. Não se verificou tolerância com a administração repetida de um agonista específico dos receptores CB2, o que indicia um potencial terapêutico na dor neuropática com a vantagem de não desenvolver tolerância¹⁷.

Através do modelo Seltzer (compressão parcial do nervo ciático) foram identificados três mecanismos de modulação: o inibidor de transporte AM404, administrado sistemicamente suprime a alodinia mecânica de modo dependente de CB1, sem efeitos motores; o inibidor FAAH URBS97, administrado localmente na pata da cobaia, mas não sistemicamente, suprimiu a hiperalgesia térmica e a alodinia mecânica por um mecanismo CB1; o inibidor MGL URB602, administrado localmente, aboliu a dor neuropática por ativação dos recetores CB1 e CB2¹⁷. Os canabinóides aboliram a dor neuropática num modelo animal de nevralgia pós-herpética. Vários estudos revelam eficácia dos agonistas mistos CB1/CB2 mas a dose terapêutica coincide com a dose que provoca efeitos secundários. O ácido ajulémico (CT-3), um análogo canabinóide restrito à periferia tem dose anti-hiperalgésica menor que a dose que desencadeia efeitos adversos¹⁷.

Em geral, a estimulação dos receptores canabinóides tipo 1 e tipo 2 acoplados à proteína G resulta na inibição das vias de transmissão de sinal nociceptivas. Os agonistas dos receptores CB1 e CB2 derivados de plantas e sintéticos produzem efeitos analgésicos bem descritos, mas os canabinóides endógenos também ganharam protagonismo pela sua capacidade de modular as vias da dor. Os dois endocanabinóides principais, anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), inibem a nocicepção após administração exógena. Os inibidores do *reuptake* endocanabinóide ou da sua degradação também produzem efeitos analgésicos. Alkatis *et al.*¹⁸ colocaram a hipótese de que a transmissão de sinal endocanabinóide é necessária para prevenir a perpetuação da dor aguda no pós-operatório. Para testar esta hipótese, usaram um modelo de dor no pós-operatório em ratos que consistiu numa pequena incisão na superfície plantar numa pata. Depois disto, os animais demonstravam alodinia mecânica significativa e, em associação, um aumento na expressão de marcadores gliais, com resolução espontânea de ambos ao longo de aproximadamente uma semana. Com base nos seus achados prévios de que a administração intratecal de um agonista do recetor CB2 reverte tanto a hipersensibilidade comportamental e a sobre-expressão associada de marcadores gliais resultantes da incisão na pata, colocaram ainda a hipótese de que os endocanabinóides contribuem para a resolução da dor no pós-operatório ao limitar as respostas pro-inflamatórias nas células gliais da medula espinhal. Os resultados obtidos sugerem que níveis baixos de AEA na medula espinhal podem contribuir para alodinia na pata induzida pela incisão, e que a normalização das concentrações de AEA espinhais, conjuntamente com elevação de 2-AG, pode contribuir resolução espontânea da hipersensibilidade. Esta conclusão é apoiada pelo achado de que a administração crónica dos agonistas inversos/antagonistas dos recetores CB1 e CB2 resulta em alodinia mecânica persistente. A abordagem feita não consegue excluir o envolvimento de outros sistemas, mas os achados sugerem fortemente que a transmissão de sinal através dos recetores

canabinóides é necessária para a resolução espontânea da dor no pós-operatório. O aumento da expressão de marcadores gliais e a fosforilação glial p38 é evidente nos modelos de roedores para dor aguda no pós-operatório e dor neuropática. No primeiro caso, os aumentos na expressão de marcadores gliais e fosforilação p38 retorna espontaneamente aos valores basais em associação com a resolução da alodinia aguda. Pelo contrário, a persistência inadequada do aumento da expressão dos marcadores gliais e fosforilação p38 está associada com a ocorrência e manutenção de dor crônica. Neste estudo, a alodinia persistente no pós-operatório induzida pelo bloqueio duplo dos receptores CB1/CB2 esteve acoplada com a expressão excessiva persistente de GFAP e fosfo-p38 dos astrocitos, sugerindo que:

1) Alterações nos astrocitos persistentes podem também contribuir para estados de dor crônica persistente no pós-operatório,

2) Sob condições normais, a transmissão de sinal endocanabinóide pode levar à resolução da dor no pós-operatório por limitar, direta ou indiretamente a transmissão de sinal pró-inflamatória nos astrocitos.

Os autores identificaram a transmissão de sinal endocanabinóide mediada pelos receptores CB1 and CB2 como um novo mecanismo subjacente à resolução espontânea da dor aguda no pós-operatório. Os seus dados sugerem ainda que a transmissão de sinal endocanabinóide pode contribuir para a resolução da dor no pós-operatório ao limitar a fosforilação p38, e assim inibindo a transmissão de sinal pró-inflamatória nos astrocitos da medula espinhal. Os achados também sugerem que a desregulação da transmissão de sinal endocanabinóide pode contribuir para a evolução da dor aguda para crônica¹⁸.

Robles *et al.* caracterizaram o efeito de agonistas canabinóides selectivos e não selectivos através de administração sistémica e local, em dois modelos musculares de dor, masséter e gémeos, induzida pela administração de cloreto de sódio hipertónico¹⁹. Os fármacos utilizados foram o agonista não seletivo WIN 55,212-2 e dois agonistas seletivos, ACEA (CB1) e JWH 015 (CB2); foram também usados dois antagonistas selectivos [AM 251 - CB (1) e AM 630 - CB (2)]. No modelo de dor do masséter, tanto a administração sistémica (intraperitoneal) como a administração local (intramuscular) dos agonistas CB1 e CB2 reduziram o comportamento doloroso induzido pelo soro hipertónico, enquanto no modelo dos gémeos a administração local foi mais eficaz que a sistémica. Estes resultados mostram que a administração local de canabinóides pode constituir uma estratégia farmacológica útil no tratamento da dor muscular, evitando os efeitos adversos induzidos pela administração sistémica.

Clapper *et al.* estudaram o composto URB937, um inibidor potente de FAAH (hidrolase amida dos ácidos gordos) que não entra no SNC e interrompe a desativação da anandamida apenas nos tecidos periféricos²⁰. Nos modelos de dor aguda e de dor crônica com roedores, este composto causa efeitos analgésicos pelo bloqueio dos receptores CB1. Estes achados sugerem que a inibição da actividade de FAAH periférico potencia o mecanismo analgésico endógeno, mediado pela anandamida, que regula a transmissão da dor para a medula espinhal e para o cérebro. Os receptores canabinóides periféricos exercem um controlo inibitório potente sobre o início da dor, mas a transmissão de sinal endocanabinóide que desencadeia este mecanismo analgésico intrínseco é desconhecido. Para responder a esta questão, estes investigadores desenvolveram um inibidor restrito à periferia para a FAAH, a enzima responsável pela degradação do endocanabinóide anandamida. O composto, chamado URB937, suprime a actividade FAAH e aumenta os

níveis de anandamida fora do SNC. Apesar de ser incapaz de chegar ao cérebro e à medula espinhal, URB937 atenua as respostas comportamentais indicadoras de dor persistente nos modelos de roedores de lesão nervosa periférica e inflamação e impede a ativação neuronal evocada pelo estímulo nas regiões da medula espinhal responsáveis pelo processamento nociceptivo. O bloqueio dos receptores canabinóides CB1 impede estes efeitos. Os resultados sugerem que a transmissão de sinal mediada pela anandamida nos receptores periféricos CB1 controla o acesso dos *inputs* relacionados com a dor no SNC. Os inibidores FAAH que não atravessam a barreira hematoencefálica, que potenciam este mecanismo gatilho, podem constituir uma nova arma analgésica. Os autores testaram também se URB937 podia influenciar a dor persistente causada por lesão nervosa ou inflamação. Para isso provocaram lesão nervosa periférica no rato por compressão do nervo ciático esquerdo. Uma única dose administrada uma semana depois da cirurgia, atenuou a hiperalgesia térmica e impediu a hiperalgesia e alodinia mecânicas no lado operado. Esta resposta não se fez acompanhar de alteração na resposta aos estímulos cutâneos aplicados no lado não operado, indicando que URB937 normalizou os limiares mecânico e térmico, alterados pela lesão nervosa, em vez de exercer uma ação analgésica generalizada²⁰.

Arvidsson *et al.* verificaram que os canabinóides, atuando através de um mecanismo dependente de CB1, têm efeitos analgésicos num modelo com roedores de dor visceral induzida mecanicamente²¹. Observações derivadas do uso de SR141716 indicam que os canabinóides endógenos podem ter um papel ativo inibindo a actividade das vias da dor. Estas observações sugerem que os agonistas CB1 ativos periféricamente têm um interesse potencial para o tratamento da dor visceral, como na síndrome do cólon irritável, evitando manifestações indesejáveis relacionadas com o uso de canabinóides de ação central.

O potencial analgésico atual dos agonistas canabinóides, em humanos, está limitado pela psico-actividade indesejada mediada pelos receptores CB1. Foram então desenvolvidos vários agonistas dos receptores CB2 (HU308, AM 1241 e JWH-133) com propriedades anti-inflamatórias e anti-hiperalgésicas a nível periférico e com reduzidos efeitos secundários psico-activos¹. A expressão de CB2, em níveis elevados, geralmente não acontece nos tecidos saudáveis mas está aumentada no tecido nervoso lesado ou doente, em humanos²². No que diz respeito à dor, o mecanismo específico de acção pelo qual CB2 modula a nociceção não é bem compreendido. Quer a ligação ao receptor CB2 afete os nociceptores periféricos ou os sistemas supra-espinhais, a evidência atual aponta para um papel na modulação inflamatória que, indiretamente, afeta a nociceção. O estudo de Razdan *et al.* apoia a ideia de que o recetor CB2 é um alvo viável para o desenvolvimento de agonistas altamente selectivos com ação anti-inflamatória, que não têm efeitos comportamentais indesejáveis²². Os dados deste estudo indicam que o novo análogo do tetrahydrocannabinol-etil sulfonamida, O-3223, tem ação anti-inflamatória significativa e efeito analgésico *in vivo*, mas não causa qualquer dos efeitos comportamentais específicos do recetor CB1 observado com o agonista canabinóide global, CP55,940.

Xu *et al.* caracterizaram o desempenho farmacológico de um novo agonista CB2, N'-[(3Z)-1-(1-hexil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno]benzohidrazida (MDA19)²³. Os efeitos do MDA19 na reversão da dor neuropática foram avaliados em vários modelos com ratos e em ratos CB2(+/-) e CB2(-/-). Os autores descobriram que MDA19 tinha um comportamento funcional *in vitro* nos receptores CB2 do rato e comportava-se como um agonista CB1/CB2 *in vivo*. Nos humanos MDA19 demonstrou uma afinidade quatro vezes maior para CB2 do que para CB1. O MDA19 tem potencial para aliviar a dor neuropática sem produzir efeitos adversos no sistema nervoso central.

Estudos em humanos

No que diz respeito ao controlo da dor aguda, foi realizado um ensaio clínico com cinquenta e seis pacientes com dor intensa no pós-operatório ou vítimas de trauma, no qual a administração intramuscular de levonandrol (canabinóide sintético, trinta vezes mais potente que o tetrahydrocannabinol, anti-emético e analgésico por activação de CB1 e CB2) teve benefício relativamente ao placebo, mas sem relação dose-resposta¹.

Na neuropatia sensitiva associada ao vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou ao tratamento com zalcitabina, a administração crónica de WIN55212-2 reverteu a alodinia mecânica. Dois estudos examinaram o efeito da canábis fumada no tratamento da neuropatia sensitiva associada ao VIH e ao tratamento anti-retroviral e tiveram resultados positivos¹⁷. Um questionário revelou que cerca de 1/3 dos pacientes com VIH usaram canábis para aliviar os seus sintomas, tendo melhoria da dor em 94% dos casos, redução das náuseas e da ansiedade e aumento do apetite.

Num estudo envolvendo 24 pacientes com esclerose múltipla e que apresentavam dor neuropática, a administração de 10mg/dia de dronabinol reduziu a dor em cerca de 21% e o NNT (number needed to treat) foi de 3,5²⁴. Num ensaio randomizado e duplamente cego com *spray* sublingual de tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e canabidiol houve melhoria da dor e da qualidade do sono, com resultados estatisticamente significativos²⁵.

Actualmente já se utilizam na clinica fármacos que activam os receptores canabinóides CB1 e CB2: Cesamet® (nabilone), Marinol® (dronabinol e Δ^9 -THC), Cannador (canabidiol) e Sativex® (*spray* nasal de Δ^9 -THC e canabidiol)²⁶. Os dois primeiros reduzem as náuseas e os vômitos induzidos pela quimioterapia, o Marinol® estimula o apetite, enquanto o Sativex® é utilizado no alívio sintomático da dor neuropática em adultos com esclerose múltipla ou com neoplasias em fase avançada^{1,26}.

Farmacocinética

Os metabolitos dos canabinóides podem ser detectados mais de cinco dias após a sua administração, sendo 65% eliminados pelas fezes e 20% por excreção renal¹.

A disposição do 1-(8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)-9(4-clorofenil)-9H-purina-6il)-4-(etilamino)-piperidina-4-carboxamida (CP-945,598), um antagonista do recetor CB1 ativo por via oral estudado em humanos saudáveis, na dose única de 25mg²⁷. Depois de 672 horas foram colhidas amostras de sangue, urina e fezes. Menos de 2% da dose foi recuperada inalterada nas 2 formas de excreção, sugerindo que o CP-945,598 é extensamente metabolizado. A principal via metabólica envolveu a N-desetilização para formar um metabolito N-desetil (M1), que foi posteriormente metabolizado por hidrólise amida (M2) e N-hidroxilação (M3), hidroxilação do anel piperidina (M6), e conjugação ribose (M9). M3 foi posteriormente metabolizado a metabolitos oxime (M4) e ceto (M5). M1, M4, e M5 foram os metabolitos circulantes principais. Os resultados das experiências *in vitro* com isoformas recombinantes sugeriu que o metabolismo oxidativo de CP-945,598 para M1 é catalizado sobretudo pelo CYP3A4/3A5. Conjuntamente, estes dados sugerem que CP-945,598 é bem absorvido e eliminado na sua quase totalidade pelo metabolismo catalizado pelo CYP3A4/3A5.

Paudel *et al.* avaliaram e comprovaram o sucesso da administração intranasal e transdérmica do canabidiol (um canabinóide não psico-activo)²⁸. Para isso foram realizados estudos *in vivo* com ratos e porquinhos-da-Índia para avaliar a permeabilidade nasal e transdérmica. O canabidiol teve absorção intranasal em 10 minutos com biodisponibilidade de

34-46%, que não aumentou com a adição de adjuvantes da absorção. A concentração plasmática *steady-state* de canabidiol nos porquinhos-da-Índia após aplicação de gel transdérmico foi de 6,3±2,1ng/ml, obtido às 15,5±11,7h. A obtenção de uma concentração plasmática *steady-state* significativa indica que o canabidiol é útil para o tratamento da dor crónica através desta via de administração. A concentração *steady-state* aumentou 3,7 vezes na presença de um adjuvante.

Interação farmacológica dos canabinóides com os opióides

Há um sinergismo entre os receptores canabinóides e os receptores opióides no sistema antinociceptivo. A co-administração de Δ^9 -THC e de um opióide, ambos em doses subanalgésicas, permite obter uma analgesia marcada²⁶. A co-administração transdérmica de fentanil, ou buprenorfina, e Δ^9 -THC aumenta a capacidade analgésica daqueles opióides. Verificou-se que a administração intratecal de uma dose subterapêutica de WIN55212 potencia, de forma marcada, o efeito analgésico da morfina transdérmica. Outro achado relevante é que, uma dose baixa de Δ^9 -THC consegue restaurar a eficácia da codeína e da morfina, após desenvolvimento de tolerância. A associação daquele canabinóide a um opióide previne o desenvolvimento de tolerância. Em cobaias, a co-administração de WIN55212 e de morfina induz analgesia mais eficaz e duradoura, que a administração de qualquer um deles isoladamente.

Conclusões

O sistema endocanabinóide está envolvido em diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos: termorregulação, apetite, imunidade, percepção, cognição, motricidade, humor, modulação da dor, resposta inflamatória, doença oncológica, comportamento aditivo e epilepsia.

A interferência com o sistema canabinóide pode ser conseguida tanto a nível periférico, como ao nível do sistema nervoso central. Esta pode acontecer tanto ao nível da sua síntese, dos seus recetores e das enzimas que os hidrolisam. Os canabinóides sintéticos têm a vantagem de não apresentar os efeitos psico-activos mediados pelos recetores CB1.

As vias de administração testadas com sucesso foram sistémica, intratecal, intranasal e local (muscular). Estudos de farmacocinética demonstram a aplicabilidade dos canabinóides sintéticos tanto para o tratamento da dor aguda como da dor crónica. Existe um efeito sinérgico entre canabinóides e opióides.

Em virtude dos resultados obtidos com a investigação desenvolvida até à data actual, a futura inclusão dos canabinóides na prática clínica, nomeadamente no tratamento da dor parece promissora.

Curiosidades

Br J Pharmacol. 2010 July; 160(5): 1234–1242. *Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion.*

J Am Coll Cardiol. 2010 Dec 14;56(25):2115–25. *Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy.*

Agradecimentos

Um muito obrigado à Dra. Elsa Verdasca (Anestesiologista da Unidade de Dor do Hospital Garcia de Orta) pela ajuda na estruturação da primeira versão deste artigo, escrita em 2010.

Bibliografia

- Hosking RD, Zajicek JP. *Therapeutic potential of cannabis in pain medicine*. Br J Anaesth 2008; 101: 59-68.
- Rooke SE, Norberg MM, Copeland J. *Successful and unsuccessful cannabis quitters: Comparing group characteristics and quitting strategies*. Subst Abuse Treat Prev Policy 2011; 6: 30.
- Pope C, Mechoulam R, Parsons L. *Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection*. Neurotoxicology 2010; 31(5): 562-71.
- Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I et al. *Efeitos comportamentais, cognitivos e psicofisiológicos de canabinóides: relevância para a psicose e esquizofrenia*. Rev. Bras. Psiquiatr 2010; 32 suppl 1: S15-30.
- Kalant H. *Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004; 28(5):849-63.
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. *Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review*. Lancet 2007; 370:319-28.
- Yücel M, Solowij N, Respondek C et al. *Regional Brain Abnormalities Associated With Long-term Heavy Cannabis Use*. Arch Gen Psychiatry 2008; 65(6):694-701.
- Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R et al. *Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia*. Arch Gen Psychiatr 2008; 65(11):1269-74.
- Di Forti M, MRCPsych MD, Morgan C et al. *High-potency cannabis and the risk of psychosis* Br J Psychiatry 2009; 195(6): 488-91.
- Lee MHS, Robert J, Hancox RJ. *Effects of smoking cannabis on lung function*. Expert Rev Respir Med 2011; 5: 537-47.
- Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. *The Insults of Illicit Drug Use on Male Fertility*. J Androl 2011; 28 (ahead of print).
- Guindon J, Hohmann AG. *The endocannabinoid system and pain*. CNS Neurol Disord Drug Targets 2009; 8(6):403-21.
- Yates ML, Barker EL. *Inactivation and biotransformation of endogenous cannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol*. Mol. Pharmacol 2009;76:11-17.
- Sagar DR, Gaw AG, Okine BN et al. *Dynamic regulation of the endocannabinoid system: implications for analgesia*. Mol Pain 2009; 5:59.
- Akopian AN, Ruparel NB, Jeske NA et al. *Role of ionotropic cannabinoid receptors in peripheral antinociception and antihyperalgesia*. Trends Pharmacol Sci 2009; 30(2):79-84.
- Schuelert N, McDougall JJ. *The abnormal cannabidiol analogue O-1602 reduces nociception in a rat model of acute arthritis via the putative cannabinoid receptor GPR55*. Neurosci Lett 2011; 500(1):72-6.
- Rahn EJ, Hohmann AG. *Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside*. Neurotherapeutics 2009; 6(4):713-37.
- Alkaitis MS, Solorzano C, Landry RP et al. *Evidence for a role of endocannabinoids, astrocytes and p38 phosphorylation in the resolution of postoperative pain*. PLoS One 2010; 5(5): e10891.
- Robles EMs, Arias AB, Fontelles MIM. *Cannabinoids and muscular pain. Effectiveness of the local administration in rat*. Eur J Pain 2012; 21 (ahead of print).
- Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R et al. *Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism*. Nat Neurosci 2010; 13(10): 1265-70.
- Brusberg M, Arvidsson S, Kang D, Larsson H et al. *CB1 receptors mediate the analgesic effects of cannabinoids on colorectal distension-induced visceral pain in rodents*. J Neurosci 2009; 29(5): 1554-64.
- Kinsey SG, Mahadevan A, Zhao B et al. *The CB2 cannabinoid receptor-selective agonist O-3223 reduces pain and inflammation without apparent cannabinoid behavioral effects*. Neuropharmacology. 2011; 60(2-3): 244-51.
- Xu JJ, Diaz P, Astruc-Diaz F, Craig S, Munoz E, Naguib M. *Pharmacological characterization of a novel cannabinoid ligand, MDA19, for treatment of neuropathic pain*. Drug Metab Dispos. 2012; 40(3):568-78.
- Svensden KB, Jensen TS, Bach FW. *Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial*. Br Med J 2004; 329:253-60.
- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Yong CA. *Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis*. Neurology 2005; 65:812-9.
- Pertwee RG. *Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonist as medicines*. Br J Pharmacol 2009;156(3):397-411.
- Miao Z, Sun H, Liras J, Prakash C. *Excretion, metabolism, and pharmacokinetics of 1-(8-(2-chlorophenyl)-9-(4-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl)-4-(ethylamino)piperidine-4-carboxamide, a selective cannabinoid receptor antagonist, in healthy male volunteers*. Drug Metab Dispos 2012; 40(3):568-78.
- Paudel KS, Hammell DC, Agu RU et al. *Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers*. Drug Dev Ind Pharm 2010; 36(9):1088-1097.