

O sistema endocanabinóide no controlo da dor neuropática

The endocannabinoid system and neuropathic pain control

Hall J.M.¹, Capela J.P.^{1,2}

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A utilização terapêutica da *Cannabis sativa* encontra-se bem documentada desde a antiguidade. A evolução da química e da medicina levou à descoberta das substâncias ativas da planta e posteriormente à descoberta de um sistema canabinóide endógeno onde essas substâncias atuam por meio de recetores próprios. Foram também descobertos ligandos endógenos com afinidade para esses recetores, denominados então de endocanabinóides, compreendida a sua síntese e degradação, e as suas vias de sinalização.

Esta revisão teve como objetivo compreender as bases mecanísticas do sistema endocanabinóide e a sua relação com a dor neuropática, com recurso a ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos aleatorizados de duração superior a 2 semanas, com os medicamentos Sativex®, Nabilona e THC. Investigações pré-clínicas e clínicas vieram elucidar a relação deste sistema com as mais diversas patologias, entre elas a dor neuropática. Os resultados dos ensaios clínicos nem sempre são concordantes entre si, pelo que a evidência atual não é suficiente para concluir da eficácia destes na dor neuropática. Serão necessários mais ensaios clínicos de maior dimensão e duração para aferir a eficácia e a segurança a longo prazo destes fármacos no tratamento da dor neuropática.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, Endocanabinóides, Dor neuropática, Sativex®, Nabilona e THC.

ABSTRACT

The therapeutic use of *Cannabis sativa* has been well documented since ancient times. The evolution of chemistry and medicine led to the discovery of plant active substances and later to the discovery of an endogenous cannabinoid system where these substances would act through their own receptors. Endogenous ligands with affinity for these receptors, then called endocannabinoids, were discovered, including their synthesis and degradation, and their signaling pathways.

This review aimed to understand the mechanistic basis of the endocannabinoid system and its relationship with neuropathic pain, using preclinical and randomized clinical trials longer than 2 weeks. Preclinical and clinical investigations have elucidated the relationship between this system and multiple pathologies, including neuropathic pain. The results of clinical trials are not always in agreement, so current evidence is not sufficient to conclude that they are effective in neuropathic pain. Further larger and longer-term clinical trials are needed to assess the long-term efficacy and safety of these drugs in the treatment of neuropathic pain.

Keywords: *Cannabis sativa*, Endocannabinoids, Neuropathic pain, Sativex®, Nabilone and THC.

¹ FP-ENAS (Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

² UCIBIO/REQUIMTE (Rede de Química e Tecnologia), Laboratório de Toxicologia, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal.

Autores para correspondência: João Menéres Hall e João Paulo Capela, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Rua Carlos da Maia, 296, 4020-150 Porto; joaohall@hotmail.com e joaoc@ufp.edu.pt.

Submetido/Submitted: 08 outubro 2019 | Aceite/Accepted: 20 outubro 2019

INTRODUÇÃO

Atualmente, o interesse pela *Cannabis sativa* tem vindo a ser demonstrado com as atuais investigações para as mais diversas e crescentes aplicações terapêuticas. Quando no século XX se identificaram os primeiros constituintes químicos da planta houve esforços crescentes para entender o mecanismo de ação dos mesmos e a sua interação com a fisiologia humana, o que levou à descoberta de recetores específicos para os canabinóides e ligandos endógenos, denominados endocanabinóides. Foram também identificadas as suas vias metabólicas, o que deu origem ao que hoje se conhece como sistema endo-canabinóide¹.

Posteriormente, alterações na sinalização, concentrações de endocanabinóides modificadas e alteração na expressão dos recetores canabinóides foram encontradas associadas a diversas patologias o que levou a um esforço em modular este sistema com vista a obter resultados terapêuticos. Atualmente sabe-se que o sistema endocanabinóide desempenha um papel fundamental no controlo da dor e na sua fisiopatologia¹⁻². O interesse em perceber a relação entre o sistema endocanabinóide e a dor neuropática prende-se pelo facto de este tipo de dor, para além de ser uma condição complexa que diminui bastante a qualidade de vida, também está associada a um grande custo económico e a uma menor produtividade laboral. Os mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática são complexos e existe atualmente uma falta de fármacos eficazes na sua terapêutica, o que leva à necessidade de descobrir novas estratégias terapêuticas²⁻³.

Investigações pré-clínicas revelam o papel do sistema endocanabinóide na fisiopatologia da dor neuropática e demonstram a eficácia da modulação do sistema endocanabinóide em modelos de dor neuropática. Estes estudos pré-clínicos utilizam maioritariamente ratinhos geneticamente modificados com mutações seletivas em componentes específicos do sistema endocanabinóide e moléculas que modifiquem a atividade deste sistema. Em relação aos ensaios clínicos também têm sido observados resultados positivos na dor neuropática, ainda que a maioria dos ensaios clínicos tenham limitações e sejam necessários mais ensaios²⁻³.

No decorrer desta revisão irá ser abordado do ponto de vista fisiológico e mecanicista o sistema endocanabinóide, e posteriormente as moléculas que intervem nesse sistema com as suas eventuais potencialidades terapêuticas na dor neuropática com recurso a ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos aleatorizados de duração igual ou superior a 2 semanas.

METODOLOGIA

A elaboração deste trabalho teve por base os resultados de uma pesquisa bibliográfica, desde outubro de 2018 a junho de 2019, com recurso a bases de dados científicas como o PubMed, Science Direct e o Google Académico. Os artigos selecionados vão desde 1899 (pelo seu conteúdo histórico relevante) até 2019, e foram selecionados com base nas seguintes palavras-chave: *Endocannabinoid system; Cannabinoids; Endocannabinoids; Cannabinoid Receptors; Neuropathic pain; Cannabis; THC; Sativex®; “Nabilone”*.

A DESCOBERTA DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

O uso terapêutico da *Cannabis sativa* ocorre desde cedo, sendo a primeira evidência do seu uso de 2737 A.C. na mais antiga farmacopeia, e a primeira descrição na literatura médica ocidental em 1938⁴⁻⁵. Desde finais do século XX até aos dias de hoje, as potencialidades clínicas da *cannabis* têm sido cada vez mais estudadas, o que se constatou numa análise efetuada ao número de publicações indexadas no “Pubmed” entre 1970 e 2018, com a pesquisa das palavras *cannabinoid in therapeutic*, que se pode observar na Figura 1.

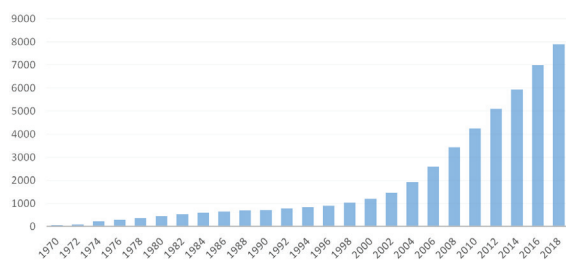


Figura 1. Número de publicações indexadas na base de dados “Pubmed” entre 1970 e 2018 com a pesquisa das palavras “cannabinoid in therapeutic”.

O primeiro composto a ser isolado da planta foi o canabinol, em 18996, seguido do canabidiol (CBD) em 1940⁷ e do tetrahidrocanabinol (THC) em 1942⁸. Este estudo contínuo da planta levou em 1988 à descoberta de recetores canabinóides na membrana plasmática⁹. Mais tarde, em 1990, clonou-se o recetor canabinóide 1 (CB₁)¹⁰, e em 1993, o recetor canabinóide 2 (CB₂), também ele acoplado à proteína G, que se pensava ser apenas um recetor periférico¹¹. A ideia rudimentar de que os CB₁ tinham um papel exclusivo no SNC, e os CB₂ no sistema imunológico, evoluiu

para a noção atual de que ambos os recetores são envolvidos em funções fisiológicas centrais e periféricas¹².

Os recetores CB₁ são uns dos mais abundantes GPCR no SNC, principalmente no córtex cerebral, no hipocampo, nos gânglios da base e no cerebelo, mas ausentes no tronco encefálico. A distribuição deste recetor ao nível do SNC correlaciona-se com o seu papel no controlo da função motora, cognição, memória e analgesia¹³⁻¹⁴. São também expressos no sistema nervoso periférico (SNP) (nervos aferentes sensoriais), baço, fígado, pulmão, timo, músculos, sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, pele, sistema reprodutivo e ossos¹⁴⁻¹⁵. A modulação do recetor CB₁ de acordo com ensaios pré-clínicos e clínicos poderá ser benéfica em diversas patologias, como na dor neuropática e inflamatória, ansiedade, esclerose múltipla, obesidade, doença de Alzheimer, entre outras¹.

Os recetores CB₂ são expressos em células hematopoiéticas e no sistema imunológico (baço, amígdalas, medula óssea e leucócitos). A teoria retrograda de que os recetores CB₂ estariam ausentes do cérebro foi desmitificada por vários estudos que revelaram a presença de recetores CB₂ no SNC, embora num nível bastante inferior comparativamente aos recetores CB₁. Também são encontrados no fígado, pâncreas, osso, pulmão e testículos, contudo, com um papel menos significativo^{13,15}. A modulação farmacológica do recetor CB₂ tem sido descrita como um alvo promissor para doenças inflamatórias, doenças autoimunes, fibrose hepática e renal, nociceção, dependência de drogas e doenças neurodegenerativas^{1,16}.

Existem atualmente evidências de que alguns canabinóides sintéticos e endocanabinóides medeiam os seus efeitos de forma independente dos recetores clássicos CB₁ e CB₂. Vários trabalhos demonstram que há interação com outros recetores, como os recetores órfãos GPR55 e GPR18¹⁷⁻¹⁸. Estão também descritos como alvos dos endocanabinóides alguns recetores de potencial transitório (TRP), como o TRP vanilóide tipo 1 (TRPV₁) e o TRP vanilóide tipo 4 (TRPV₄), os recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR) α , δ e γ , e mais recentemente em 2017, os recetores órfãos GPR3, GPR6 e GPR12¹⁹⁻²³. É provável que os efeitos contraditórios observados nos ensaios clínicos possam ser devidos à alta promiscuidade dos canabinóides para os seus diferentes tipos de recetores²⁴.

O primeiro ligando endógeno dos recetores canabinóides foi isolado em 1992, a araquidoniletanolamida (anandamida)²⁵, e o segundo em 1995, o 2-araquidionilglicerol (2-AG)²⁶. Estes ligandos são os mais estudados e são atualmente designados de endocanabinóides²⁷.

METABOLISMO E SINALIZAÇÃO ENDOCANABINÓIDE

Os endocanabinóides constituem uma família de moléculas lipídicas que são sintetizadas a partir de fosfolípidos da membrana após estimulação, querendo isto dizer que não são armazenados em vesículas ao contrário dos neurotransmissores clássicos, embora haja outras teorias sobre o seu armazenamento²⁸⁻²⁹. A hipótese mais aceite para o seu transporte, é através da membrana por um ou mais transportadores membranares de endocanabinóides (EMT)^{20,30}.

A síntese da anandamida e do 2-AG, inicia-se após despolarização pós-sináptica ou após ativação de recetores do glutamato pós-sinápticos levam à produção de anandamida e 2-AG³¹⁻³². A síntese e a degradação são detalhadas na Figura 2.

Quanto à anandamida, a sua síntese ocorre a partir de um fosfolípido por ação da enzima N-acetil-transferase (NAT) originando a N-araquidonil-fosfatidiletanolamina (NArPE)^{30,33-34}. Posteriormente a NArPE pode seguir pelo menos por três vias biossintéticas para dar origem à anandamida^{33,35}.

Quanto ao 2-AG, forma-se também a partir de componentes lipídicos da membrana pela fosfolípase C β (PLC β) e pelo ácido fosfatídico fosfohidrolase (PAP), originando 2-araquidionildiacylglicerol^{20,36}. Este precursor é posteriormente hidrolisado pelas lipases de diacylglicerol α/β (DAGL α/β), dando origem ao a 2-AG^{20,30}. Como o seu nível no cérebro se estima ser bastante superior ao da anandamida, pensa-se que seja o principal ligando endógeno

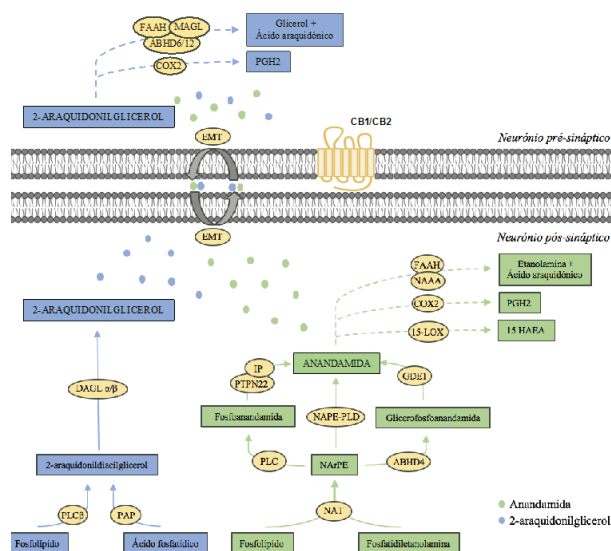


Figura 2. Biossíntese e inativação dos endocanabinóides a nível neuronal.

no dos recetores canabinóides ao nível do SNC^{16,37}.

Os recetores CB₁ estão localizados fundamentalmente em locais pré-sinápticos, onde medeiam o estímulo inibitório da libertação de neurotransmissores (excitatórios ou inibitórios), o que lhes confere um papel neuromodulador no SNC, agindo como um sistema de sinalização retrógrada que regula a plasticidade sináptica¹³.

Além dos recetores canabinóides CB₁ e CB₂, hoje em dia sabe-se que a anandamida é agonista dos recetores TRPV₁, sendo considerada então um 'endovanilóide'. Estes recetores são expressos em neurónios periféricos aferentes (nociceptores), onde a sua ativação regula a transmissão sináptica associada à nociceção^{32,38}. São também expressos em neurónios pós-sinápticos no SNC, onde regulam fenómenos de plasticidade sináptica. Contudo os efeitos da ação da anandamida no TRPV₁ são controversos e é descrito na literatura que os efeitos conjuntos do TRPV₁ e CB₁ podem ser sinérgicos ou opostos, dependendo de determinadas condições³¹.

SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E DOR NEUROPÁTICA

A dor é caracterizada pela deteção de estímulos nocivos pelos recetores sensoriais específicos, os nociceptores, sendo anatomicamente apresentados como terminações nervosas livres de fibras axoniais A δ e C, cada uma com as suas particularidades, com a capacidade de detetar estímulos dolorosos e conduzi-los até ao córtex cerebral onde são interpretados como dor³⁹.

Na dor neuropática, os mecanismos não estão totalmente elucidados e é uma

patologia difícil de tratar em que o tratamento atual apresenta resultados apenas modestos e nem sempre satisfatórios. Geralmente manifesta-se como uma sensação espontânea de queimação ou formigueiro, que pode ser aumentada por estímulos nocivos e estímulos que à partida não seriam nocivos⁴⁰⁻⁴¹. Muitos tratamentos desenvolvidos com base em mecanismos identificados *in vitro* e em animais falham em ensaios clínicos e, portanto, há uma necessidade crescente de pesquisar novas abordagens terapêuticas para esta patologia⁴².

A sua prevalência varia entre 6,9% e 10% da população geral e os pacientes que sofrem desta condição apresentam menor produtividade laboral, usam mais recursos de saúde e têm maior probabilidade de desenvolver transtornos mentais. Mesmo entre pacientes com a mesma causa subjacente de dor neuropática, os sintomas e sinais dolorosos geralmente são diferentes. Lesões ou doenças que envolvem o sistema nervoso somatossensorial podem levar à dor neuropática. A causa pode ser uma doença metabólica, por exemplo, neuropatia diabética, uma condição neurodegenerativa, por exemplo, esclerose múltipla, entre outras causas (vascular, autoimune, trauma, infeção)⁴³⁻⁴⁴.

As bases mecanicistas da hipersensibilidade à dor e da dor espontânea nestas condições são complexas, e a sua relação com o processo patológico subjacente geralmente permanece incerta. Atualmente, as investigações neurofisiológicas têm vindo a revelar algumas pistas na fisiopatologia da doença, como por exemplo, o aumento de atividade nas fibras nervosas somatossensitivas ou mudanças no controlo endógeno da no-

ciceção⁴⁴.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à dor neuropática incluem processos complexos de sensibilização periférica e central⁴⁵⁻⁴⁷. Ações antinociceptivas periféricas a partir do sistema endocanabinóide foram demonstradas em numerosos modelos de dor animal. Esta ação na periferia constitui uma promessa considerável para separar os efeitos terapêuticos dos efeitos adversos indesejados no SNC⁴⁸. Na periferia, o CB₁ localizado em terminais nociceptivos inibe a transmissão nociceptiva, enquanto que o CB₂ localizado em células imunitárias e queratinócitos intervém na libertação de endorfinas, que atuam nos recetores opióides nos neurónios aferentes primários, inibindo assim a nociceção⁴⁹⁻⁵⁰. Além disso, o CB₁ é expresso nos gânglios da raiz dorsal e nos terminais nociceptivos do corno dorsal da medula espinhal, onde inibe a libertação de neurotransmissores envolvidos na transmissão da dor⁴⁹. O CB₂ na medula espinhal parece modular as respostas imunes centrais, o que foi implicado no desenvolvimento e sensibilização neuronal durante a dor neuropática⁵¹.

Ao nível supraespinhal diversos estudos têm implicado um papel importante do sistema endocanabinóide para a ação analgésica. Os locais supraespinhais responsáveis pelas propriedades antinociceptivas foram identificados com recurso a estudos em animais que injetaram agonistas dos recetores canabinóides em determinadas regiões cerebrais e intraventricularmente⁴⁸.

A esse nível o CB₁ inibe a transmissão nociceptiva ascendente, principalmente ao nível do tálamo, modifica a interpretação subjetiva da dor pela modulação

da atividade neuronal no sistema límbico (mais especificamente na amígdala) e nas áreas corticais, e ativam a via inibitória descendente através da inibição da libertação de ácido gama-aminobutírico (GABA) na substância cinzenta e núcleos do rafe⁴⁹.

Vários ensaios pré-clínicos fornecem descobertas importantes sobre o papel do sistema endocanabinóide na fisiopatologia da dor neuropática e o seu potencial interesse em identificar novas ferramentas farmacológicas para o tratamento desta patologia. Estes estudos utilizam fundamentalmente ratinhos geneticamente modificados com mutações seletivas em componentes específicos do sistema endocanabinóide e substâncias que modificam a bioquímica do sistema endocanabinóide.

Um grupo de investigadores avaliou o envolvimento dos recetores CB₁ no desenvolvimento e expressão da dor neuropática em ratinhos que sofreram eliminação constitutiva deste recetor. Foi observada que esta deleção não aumentou nem diminuiu significativamente as manifestações da dor neuropática induzida, sugerindo que estes recetores não estejam intimamente envolvidos no desenvolvimento deste tipo de dor⁵². No entanto, outro grupo de investigadores avaliou a eliminação seletiva dos recetores CB₁ em nociceptores localizados no SNP, preservando a sua expressão no SNC. Em contraste, os autores observaram um aumento das manifestações da dor neuropática e uma redução dos efeitos analgésicos de agonistas canabinóides sistémicos, o que demonstra o papel do CB₁ expresso em nociceptores periféricos na dor neuropática e o interesse em investigar ago-

nistas de ação periférica deste recetor, diminuindo assim os efeitos psicoativos ao nível do SNC dos agonistas de CB₁ de ação central⁵³.

Em relação aos recetores CB₂, para tentar perceber o seu papel na regulação das respostas imunes centrais que levam ao desenvolvimento da dor neuropática, um grupo de investigadores utilizou ratinhos geneticamente modificados sem expressão de CB₂ e com sobre-expressão de CB₂ num modelo de dor neuropática induzida. A eliminação dos recetores CB₂ gerou um aumento das manifestações (hiperalgesia e alodinia) da dor neuropática, por outro lado a sobre-expressão dos recetores CB₂ atenuou estas manifestações. Estas descobertas demonstram que há interesse em estudar agonistas deste recetor para o tratamento da dor neuropática⁵¹.

Para compreender o papel das enzimas que metabolizam os endocanabinóides, um grupo de investigadores estudou o papel da inibição farmacológica da MAGL e da FAAH num modelo animal de dor neuropática e na produção de tolerância aos canabinóides. Foi observado que as elevações do 2-AG no cérebro causadas pela inibição repetida e crónica da MAGL levam à produção de tolerância aos efeitos analgésicos de agonistas CB₁, contudo, em contraste, as elevações contínuas de anandamida no cérebro pelo bloqueio da FAAH, produziram analgesia sustentada sem produzir tolerância ou alterações na função do recetor CB₁, o que leva a crer que os inibidores da FAAH possam produzir analgesia sem risco de dependência⁵⁴.

Mais recentemente, outro estudo veio a confirmar a dessensibilização do recetor CB₁ produzida por doses crónicas de ini-

bidores da MAGL, embora com resultados satisfatórios na dor neuropática em utilizações de curtos espaços de tempo. No entanto, mais estudos são necessários para determinar se a regulação negativa do receptor CB₁ ocorre diferencialmente em regiões distintas do cérebro e da medula espinal, e também se o impacto da inibição prolongada da MAGL altera a expressão e função do recetor CB₂⁵⁵.

O aumento de endocanabinóides específicos (por exemplo, anandamida) pode ativar outros recetores não canabinóides (por exemplo, TRPV₁). Assim, nem todos os efeitos destes moduladores podem ser atribuídos a ações nos recetores canabinóides, e a avaliação da especificidade farmacológica é crítica para a interpretação de ações *in vivo* de qualquer composto⁴⁸.

Os ensaios pré-clínicos têm sublinhado o interesse nesta nova abordagem de modulação do sistema endocanabinóide para o tratamento da dor neuropática, e identificam constantemente novas abordagens possíveis para obter respostas analgésicas eficazes, minimizando os efeitos adversos. No entanto, os resultados destes ensaios em animais devem ser analisados com cautela pois necessitam ser confirmados futuramente em ensaios clínicos.

EVIDÊNCIA CLÍNICA DA EFICÁCIA DOS FÁRMACOS CANABINÓIDES NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

Para esta revisão foram considerados apenas ensaios clínicos aleatorizados que comparassem o efeito de canabinóides *versus* placebo ou tratamento padrão. Além disso, foram apenas incluídos

ensaios com a duração mínima de 2 semanas após início do tratamento (Tabela 1).

As principais medidas de avaliação da intensidade da dor nos ensaios foram uma escala denominada em inglês *Numeric Rating Scale* (NRS) que consiste numa avaliação que os pacientes fazem sobre a intensidade da sua dor numa escala de 0 a 10, em que o 0 representa “nenhuma dor” e o 10 representa “a pior dor imaginável”, e uma escala denominada em inglês *Visual Analogue Scale* (VAS) que consiste numa linha de 10 centímetros em que numa extremidade tem a indicação de “nenhuma dor” e na outra extremidade tem a indicação de “a pior dor imaginável” e a magnitude da intensidade da dor é indicada marcando a linha e posteriormente quantificando a marcação numa escala de 0 a 100 milímetros. A grande maioria dos ensaios clínicos que avaliaram os efeitos dos canabinóides (naturais e sintéticos) na dor neuropática apenas surgiram nas últimas 2 décadas, sendo uma área de estudos em claro crescimento⁵⁶.

Refira-se a título de exemplo, que 7 ensaios clínicos foram realizados com o medicamento Sativex[®], que está autorizado em Portugal para o tratamento da rigidez muscular associada à esclerose múltipla e que se encontra em solução para pulverização bucal. É constituído por 27 mg/ml de THC e 25 mg/ml de CBD⁵⁷. Três ensaios clínicos encontraram no Sativex[®] eficácia na redução da dor neuropática, associada à esclerose múltipla⁵⁸ e de origem periférica⁵⁹⁻⁶⁰. Por outro lado, outros 3 ensaios que avaliaram o Sativex[®], não observaram uma redução significativa da dor neuropática induzida por quimioterapia⁶¹

e associada à esclerose múltipla⁶²⁻⁶³. Foi ainda realizado em 2014 um ensaio clínico que avaliou a eficácia do Sativex[®] na dor neuropática de origem periférica. Observaram-se resultados significativos na melhoria de pelo menos 30% da dor (indicador de eficácia clínica), mas não obteve diferença significativa face ao placebo na redução da dor no final do estudo⁶⁴. Estas diferenças nos resultados clínicos podem ser atribuídas à baixa dose nos ensaios que falharam, comparativamente aos outros ensaios, sendo necessário perceber melhor qual o papel do Sativex[®] na dor neuropática. Além disso, os dois ensaios que tiveram a maior duração de tempo, 14 semanas, não mostraram eficácia na redução da dor, ao contrário de outros com 4 ou 5 semanas, lembrando que a duração do tempo do ensaio clínico é também um importante fator a ter em conta na avaliação dos resultados dos ensaios clínicos. É necessário perceber melhor qual o papel do Sativex[®] na dor neuropática. Em relação à nabilona, um canabinóide sintético (agonista parcial do recetor CB₁ e CB₂), foram recolhidos para esta análise 3 ensaios clínicos. Um dos ensaios, que comparou a nabilona com a diidrocodeína no tratamento da dor neuropática de origem mista, concluiu que a diidrocodeína era superior à nabilona e apresentava menos efeitos adversos⁶⁵. Um outro ensaio, que avaliou a eficácia da nabilona como coadjuvante da gabapentina no tratamento da dor neuropática associada à esclerose múltipla, observou uma redução estatisticamente significativa da dor neuropática no grupo da nabilona e gabapentina face ao grupo da gabapentina e placebo⁶⁶. Por fim, um ensaio que avaliou a eficácia da nabilona

na dor neuropática periférica diabética, encontrou diferenças significativas na redução da dor neuropática face ao placebo no final do ensaio⁶⁷. De referir que em todos estes 3 ensaios há um número de participantes sempre inferior a 100, sendo um de apenas 14 participantes. Quanto ao $\Delta 9$ -THC (também referido como dronabinol) foram realizados 3 ensaios clínicos. Dois ensaios avaliaram a eficácia do $\Delta 9$ -THC em pacientes com dor neuropática associada à esclerose múltipla e ambos observaram uma redução estatisticamente significativa da dor neuropática no grupo de intervenção face ao grupo placebo⁶⁸⁻⁶⁹. Contudo, houve um ensaio que avaliou o $\Delta 9$ -THC também na dor neuropática associada à

esclerose múltipla, que não obteve resultados positivos. Os autores observaram que embora tenha sido clinicamente relevante a diminuição da dor, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de intervenção e placebo no que diz respeito à redução da dor neuropática⁷⁰. É importante referir que o número de participantes avaliados no ensaio que não obteve sucesso foi bastante superior ao número de participantes dos ensaios que obtiveram resultados positivos (209 *versus* 24, respetivamente). No geral, em todos os ensaios, não houve efeitos adversos graves, pelo que estes foram bem tolerados e descritos na sua maioria como transitórios. Os efeitos adversos mais comuns foram a sonolência, tonturas, boca seca, náusea e fadiga.

Tabela 1. Ensaios clínicos com canabinóides na dor neuropática.

Tipo de dor neuropática	Medida principal de avaliação	Desenho do estudo	Duração (semanas)	Fármaco	Dose máxima diária	Número de participantes	Redução da dor	Efeitos adversos	Referência
Associada à esclerose múltipla	NRS	Paralelo	4	Sativex®	48 pulverizações	64	Sim	Tonturas; Sonolência; Confusão; Boca seca; Náuseas; Fraqueza	Roge <i>et al</i> , 2005
Associada à esclerose múltipla	VAS	Paralelo	6	Sativex®	44 pulverizações	154	Não	Tonturas; Fadiga; Cefaleias; Desconforto no local da aplicação; Úlceras na cavidade oral	Wade <i>et al</i> , 2004
Origem periférica	NRS	Paralelo	5	Sativex®	48 pulverizações	105	Sim	Tonturas; Náuseas; Fadiga; Boca seca	Nurmikko <i>et al</i> , 2007
Induzida por quimioterapia	NRS	Cruzado	4	Sativex®	12 pulverizações	16	Não	Tonturas; Náuseas; Fadiga; Boca seca	Lynch <i>et al</i> , 2014

Tabela 1. Ensaios clínicos com canabinóides na dor neuropática. (continuação)

Tipo de dor neuropática	Medida principal de avaliação	Desenho do estudo	Duração (semanas)	Fármaco	Dose máxima diária	Número de participantes	Redução da dor	Efeitos adversos	Referência
Associada à esclerose múltipla	NRS	Paralelo	14	Sativex®	12 pulverizações	297	Não	Tonturas; Náuseas; Fadiga; Sonolência; Vertigens	Langford <i>et al</i> , 2012
Origem periférica	NRS	Cruzado	2	Sativex®	48 pulverizações	45	Sim	Tonturas; Sonolência; Alterações no paladar	Berman <i>et al</i> , 2004
Origem periférica	NRS	Paralelo	14	Sativex®	24 pulverizações	173	Não	Tonturas; Náuseas; Fadiga; Alterações no paladar	Serpell <i>et al</i> , 2014
Origem mista	VAS	Cruzado	14	Nabilona	2 mg	96	Não	Fadiga; Sonolência; Cefaleias	Frank <i>et al</i> , 2008
Associada à esclerose múltipla	VAS	Paralelo	9	Nabilona	2 mg	14	Sim	Tonturas; Sonolência; Boca seca	Turcotte <i>et al</i> , 2014
Periférica diabética	NRS	Paralelo	4	Nabilona	4 mg	25	Sim	Tonturas; Sonolência; Boca seca; Confusão	Toth <i>et al</i> , 2012
Associada à esclerose múltipla	NRS	Cruzado	6	Δ 9-THC	10 mg	24	Sim	Tonturas; Fadiga; Mialgias; Cefaleias; Boca seca	Svensden <i>et al</i> , 2004
Associada à esclerose múltipla	NRS	Paralelo	4	Δ 9-THC	24 mg	24	Sim	Tonturas; Cefaleias; Euforia	Van Amerongen <i>et al</i> , 2018
Associada à esclerose múltipla	NRS	Paralelo	16	Δ 9-THC	15 mg	209	Não	Tonturas; Fadiga; Vertigens; Boca seca; Diarreia	Schimrigk <i>et al</i> , 2017

LIMITAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS ANALISADOS

Os resultados contraditórios dos ensaios podem dever-se a diversos fatores,

tais como o facto da maioria dos ensaios ter poucos participantes, heterogeneidade entre os participantes e os tipos de dor neuropática avaliada, e duração reduzida dos ensaios. É

de grande importância o rigor na metodologia dos próximos ensaios clínicos a serem efetuados neste âmbito. Além disso os ensaios são de curta duração, pelo que são necessários ensaios de longa duração para avaliar os efeitos no longo prazo, incluindo o potencial para interações medicamentosas. Além disso ensaios de longa duração permitem avaliar a existência de tolerância e dependência com esta medicação. É necessário realizar mais ensaios de maior escala e duração para aferir a segurança e a eficácia dos canabinóides no tratamento da dor neuropática a longo prazo e num número maior de pacientes⁷¹.

CONCLUSÃO

Os ensaios pré-clínicos demonstram amplamente o potencial interesse do sistema endocanabinóide no tratamento da dor neuropática, realçando que os receptores como o CB₁, CB₂, e as enzimas FAAH e MAGL, entre outros, têm sido identificados como possíveis novos alvos para desenvolver fármacos mais seletivos desprovidos dos efeitos adversos clássicos.

Em relação aos ensaios clínicos, embora nem sempre demonstrem eficácia, demonstram que é possível que os fármacos que atuem no sistema endocanabinóide tenham um efeito no controlo da dor neuropática, contudo a evidência atual não é suficiente para a introdução dos mesmos na prática clínica. De acrescentar que as complicações a longo prazo do uso destes fármacos são ainda desconhecidas, assim como o seu potencial para provocar tolerância e dependência.

No futuro, espera-se que este sistema continue a ser estudado para uma melhor compreensão das suas vias de sina-

lização e metabolismo, e também que se realizem mais ensaios clínicos de maior dimensão e duração para compreender até que ponto esta abordagem poderá ser benéfica no tratamento da dor neuropática.

Agradecimentos

Trabalho financiado por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto UID/Multi/04546/2013.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(9):623-639.
2. Maldonado R, Baños J, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *PAIN*. 2016;157:S23-S32.
3. Donvito G, Nass S, Wilkerson J, Curry Z, Schurman L, Kinsey S et al. The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. *Neuropsychopharmacology*. 2017;43(1):52-79.
4. Dach J, Moore E, Kander J. Cannabis extracts in medicine. Jefferson: McFarland & Co Inc; 2015.
5. Brown, D. Cannabis. London: CRC Press. 1998.
6. Wood T, Spivey W, Easterfield T. III. – Cannabinol. Part I. *J. Chem. Soc., Trans*. 1899;75(0):20-36
7. Adams R, Pease D, Clark J. Isolation of Cannabinol, Cannabidiol and Quebrachitol from Red Oil of Minnesota Wild Hemp. *Journal of the American Chemical Society*. 1940;62(8):2194-2196.
8. Wollner H, Matchett J, Levine J, Loewe S. Isolation of a Physiologically Active

- Tetrahydrocannabinol from Cannabis Sativa Resin. *Journal of the American Chemical Society*. 1942;64(1):26-29.
9. Devane W, Dysarz F, Johnson M, Melvin L, Howlett A. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*. 1988;34(5):605-613.
 10. Matsuda L, Lolait S, Brownstein M, Young A, Bonner T. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-564.
 11. Munro S, Thomas K, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-65.
 12. Di Marzo V. The endocannabinoid system: Its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacological Research*. 2009;60(2):77-84.
 13. Howlett A, Abood M. CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. *Cannabinoid Pharmacology*. 2017;:169-206.
 14. Lu Y, Anderson H. Cannabinoid signaling in health and disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017;95(4):311-327.
 15. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016;101(2):220-229.
 16. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):833.
 17. Baker D, Pryce G, Davies W, Hiley C. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2006;27(1):1-4.
 18. Kohno M, Hasegawa H, Inoue A, Muraoka M, Miyazaki T, Oka K et al. Identification of N-arachidonylglycine as the endogenous ligand for orphan G-protein-coupled receptor GPR18. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;347(3):827-832.
 19. Dainese E, Oddi S, Maccarrone M. Interaction of Endocannabinoid Receptors with Biological Membranes. *Current Medicinal Chemistry*. 2010;17(14):1487-1499.
 20. Iannotti F, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in Lipid Research*. 2016;62:107-128.
 21. Watanabe H, Vriens J, Prenen J, Droogmans G, Voets T, Nilius B. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels. *Nature*. 2003;424(6947):434-438.
 22. Zygmunt P, Petersson J, Andersson D, Chuang H, Sörgård M, Di Marzo V et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*. 1999;400(6743):452-457.
 23. Laun A, Shrader S, Brown K, Song Z. GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;40(3):300-308.
 24. Guerrero-Alba R, Barragán-Iglesias P, González-Hernández A, Valdez-Morales E, Granados-Soto V, Condés-Lara M

- et al. Some Prospective Alternatives for Treating Pain: The Endocannabinoid System and Its Putative Receptors GPR18 and GPR55. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;9.
25. Devane W, Hanus L, Breuer A, Pertwee R, Stevenson L, Griffin G et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-1949.
26. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski N, Schatz A et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*. 1995;50(1):83-90.
27. Di Marzo V, Fontana A. Anandamide, an endogenous cannabinomimetic eicosanoid: 'Killing two birds with one stone'. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 1995;53(1):1-11.
28. Basavarajappa B, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurochemistry*. 2017;142(5):624-648.
29. Oddi S, Fezza F, Pasquariello N, De Simone C, Rapino C, Dainese E et al. Evidence for the intracellular accumulation of anandamide in adiposomes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(5):840-850.
30. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce?. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(5):438-455.
31. Marzo V. Anandamide serves two masters in the brain. *Nature Neuroscience*. 2010;13(12):1446-1448.
32. Castillo P, Younts T, Chávez A, Hashimoto Y. Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron*. 2012;76(1):70-81.
33. Hillard C. Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonylethanolamide and 2-arachidonylethanolamide. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2000;61(1-2):3-18.
34. McFarland M, Barker E. Anandamide transport. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004;104(2):117-135.
35. Di Marzo V. Endocannabinoid signaling in the brain: biosynthetic mechanisms in the limelight. *Nature Neuroscience*. 2010;14(1):9-15.
36. Murataeva N, Straiker A, Mackie K. Parsing the players: 2-arachidonylethanolamide synthesis and degradation in the CNS. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(6):1379-1391.
37. Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand?. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012;367(1607):3216-3228.
38. Ross R. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2003;140(5):790-801.
39. Steeds C. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*. 2016;34(2):55-59.
40. Jensen T, Finnerup N. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2014;13(9):924-935.
41. Finnerup N, Attal N, Haroutounian S. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;62(4):1091.

42. Attal N, Bouhassira D. Translational neuropathic pain research. *PAIN*. 2019;160:S23-S28.
43. Langley P, Van Litsenburg C, Cappelleri J, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *Journal of Medical Economics*. 2012;16(1):85-95.
44. Scholz J, Finnerup N, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett M et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN*. 2019;160(1):53-59.
45. Kiguchi N, Kobayashi D, Saika F, Matsuzaki S, Kishioka S. Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2296.
46. Laedermann C, Cachemaille M, Kirschmann G, Pertin M, Gosselin R, Chang I et al. Dysregulation of voltage-gated sodium channels by ubiquitin ligase NEDD4-2 in neuropathic pain. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(7):3002-3013.
47. Tsantoulas C, Zhu L, Shaifta Y, Grist J, Ward J, Raouf R et al. Sensory Neuron Downregulation of the Kv9.1 Potassium Channel Subunit Mediates Neuropathic Pain following Nerve Injury. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(48):17502-17513.
48. Guindon J, Hohmann A. The Endocannabinoid System and Pain. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2009;8(6):403-421.
49. Nadal X, La Porta C, Andreea Bura S, Maldonado R. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: New insights from knockout studies. *European Journal of Pharmacology*. 2013;716(1-3):142-157.
50. Ibrahim M, Porreca F, Lai J, Albrecht P, Rice F, Khodorova A et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(8):3093-3098.
51. Racz I, Nadal X, Alferink J, Banos J, Rehnelt J, Martin M et al. Crucial Role of CB2 Cannabinoid Receptor in the Regulation of Central Immune Responses during Neuropathic Pain. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(46):12125-12135.
52. Castañé A, Célérier E, Martín M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R et al. Development and expression of neuropathic pain in CB1 knockout mice. *Neuropharmacology*. 2006;50(1):111-122.
53. Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin C, Brenner G et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nature Neuroscience*. 2007;10(7):870-879.
54. Schlosburg J, Blankman J, Long J, Nomura D, Pan B, Kinsey S et al. Chronic monoacylglycerol lipase blockade causes functional antagonism of the endocannabinoid system. *Nature Neuroscience*. 2010;13(9):1113-1119.
55. Ignatowska-Jankowska B, Ghosh S, Crowe M, Kinsey S, Niphakis M, Abdullah R et al. In vivo characterization of the highly selective monoacylglycerol lipase inhibitor KML29: antinociceptive activity without cannabimimetic side effects. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(6):1392-1407.
56. Blanton H, Brelsfoard J, DeTurk N, Pruitt K, Narasimhan M, Morgan D et al. Cannabinoids: Current and Future Options to Treat Chronic and Chemo-

therapy-Induced Neuropathic Pain. *Drugs*. 2019;79(9):969-995.

57. Detalhes do Medicamento [Internet]. App7.infarmed.pt. 2019 [consultado 30 Julho 2019]. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=55492&dci=&nome_comer=c2F0aXZleA==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1

58. Rog D, Nurmikko T, Friede T, Young C. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812-819.

59. Berman J, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004;112(3):299-306.

60. Nurmikko T, Serpell M, Hoggart B, Toomey P, Morlion B, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1):210-220.

61. Lynch M, Cesar-Rittenberg P, Hohmann A. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;47(1):166-173.

62. Langford R, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combi-

nation with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012;260(4):984-997.

63. Wade D, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2004;10(4):434-441.

64. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*. 2014;18(7):999-1012.

65. Frank B, Serpell M, Hughes J, Matthews J, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ*. 2008;336(7637):199-201.

66. Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomeri A, Ethans K, Esfahani F et al. Nabilone as an Adjunctive to Gabapentin for Multiple Sclerosis-Induced Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*. 2015;16(1):149-159.

67. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012;153(10):2073-2082.

68. Svendsen K, Jensen T, Bach F. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253.
69. van Amerongen G, Kanhai K, Baakman A, Heuberger J, Klaassen E, Beumer T et al. Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(9):1467-1482.
70. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler E, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *European Neurology*. 2017;78(5-6):320-329.
71. Hill K. Medical Use of Cannabis in 2019. *JAMA*. 2019;322(10):974.