

Sistema endocanabinoide e dor

Andressa Daiane de Carvalho Zapparoli *

A dor pode ser considerada, do ponto de vista evolutivo, como um mal necessário, proporcionando um sistema de alerta para proteger o indivíduo contra danos presente e futuro. No entanto, nem toda dor é parte de resposta adaptativa. Por exemplo, a dor persistente após a cicatrização da lesão (dor crônica) ou a dor decorrente de danos ao tecido nervoso (dor neuropática).

Muitos estados de dor crônica são refratários aos analgésicos convencionais, e mesmo naqueles que existe resposta, o controle da dor pode ser incompleto ou apenas de curto prazo. Os analgésicos mais eficazes são os opioides, dentro dos analgésicos atualmente disponíveis, explorando mecanismos endógenos de controle da dor no sistema nervoso central. No entanto, o uso dos opioides pode acarretar problemas significativos como tolerância, dependência, depressão respiratória e hiperalgesia induzida por opioides.

Nas últimas décadas, a existência de uma nova via antinociceptiva endógena foi revelada: o sistema endocanabinoide. No entanto, extratos de *Cannabis* sativa têm sido usados como analgésicos há séculos. O'Shaughnessy, um médico irlandês, avaliou metodicamente as propriedades medicinais da *Cannabis* em meados do século XIX, e subsequentemente outros cientistas já no início do século XX sintetizaram o canabinol e caracterizaram a estrutura química do principal componente psicoativo da *Cannabis*, o Δ ,9-Tetrahydrocannabinol (THC). Em 1988, um sítio de ligação para o THC foi identificado no cérebro de ratos e, em 1990, foi clonado o primeiro receptor canabinoide. Em 1992 o primeiro endocanabinoide, anandamida (AEA), foi isolado do cérebro de porcos e em 1993, um segundo receptor canabinoide foi caracterizado e designado como receptor canabinoide tipo 2 (CB2). O primeiro antagonista de receptores CB1, SR141716, foi sintetizado em 1994 e em 1995 foi identificado o segundo endocanabinoide, 2-arachidonoylglycerol (2-AG).

O sistema endocanabinoide é composto atualmente por receptores canabinoides, seus ligantes endógenos (endocanabinoides) e por enzimas responsáveis pela síntese e degradação desses endocanabinoides. O sistema endocanabinoide está envolvido em funções homeostáticas e fisiológicas incluindo modulação da dor e inflamação.

Os receptores canabinoides têm padrões de expressão divergentes devido as suas distintas funções fisiológicas. Os receptores CB1 são densamente expressos nas camadas superficiais do corno dorsal da medula espinal, no gânglio da raiz dorsal, nos terminais periféricos dos neurônios aferentes primários e na via descendente da dor. Esses receptores são predominantemente encontrados pré-sinápticamente em terminais axonais e estão acoplados a proteína Gi/o, cuja ativação inibe a atividade da enzima adenilato ciclase. Essa ativação conduz à redução da liberação de neurotransmissores pré-sinápticos por inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo N e P/Q, e a ativação dos canais de potássio tipo A. O resultado dessas ações pode resultar em inibição ou excitação dos circuitos neuronais, variando de acordo com o tipo de neurotransmissor secretado pela célula pré-sináptica. Receptores CB2 estão localizados principalmente no sistema imunológico, portanto, são alvos representativos do processamento da dor inflamatória. Além disso, trabalhos recentes têm relatado a presença desses receptores na medula espinal, tronco encefálico, cerebelo e córtex.

Os receptores canabinoides são ativados por ligantes endógenos (endocanabinoides) e por compostos exógenos.

Os endocanabinoides são moléculas de sinalizações lipídicas produzidas sob demanda, principalmente pós-sinápticamente, e agem como mensageiros retrógrados regulando a liberação de uma variedade de neurotransmissores em nível pré-sináptico. Os endocanabinoides mais estudados são os derivados do ácido araquidônico, sendo eles

anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG). O 2-AG é um agonista completo de receptores CB1 e CB2. Anandamida além de ser ligante para receptores CB1 e apresentar baixa seletividade para receptores CB2, também tem mostrado ativar receptores TRPV1 e como tal, pode ser considerada uma substância endocanabinoide e endovaniloide.

Os endocanabinoides apresentam distintas vias de síntese e degradação. Os ligantes anandamida e 2-AG são produzidos pela clivagem de fosfolípidios de membrana. A síntese do 2-AG ocorre pela clivagem do diacilglicerol, mediado pela enzima diacilglicerol lipase. Já a anandamida é sintetizada após clivagem da fosfatidiletanolamina catalisada pelas enzimas: N-aciltransferase e fosfolipase D. Anandamida é principalmente degradada pela amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e 2-AG é principalmente metabolizado por monoacilglicerol lipase (MAGL).

O sistema endocanabinoide modula as respostas nociceptivas por agir em vários níveis, sendo eles central e periférico. Periféricamente, o sistema endocanabinoide tem participação efetiva na antinocicepção mediada por receptores canabinoides. Evidências sugerem que as ações dos endocanabinoides nos receptores CB1 periféricos podem reduzir a transmissão da informação nociceptiva.

Ao lado dos efeitos antinociceptivos diretos dos receptores CB1 em neurônios aferentes, os endocanabinoides também parecem atuar em receptores CB2 periféricos, em células do sistema imune. Estudos revelam que a ativação de receptores CB2 inibe a produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios e pró-nociceptivos.

As ações analgésicas dos endocanabinoides e a ativação de receptores canabinoides na medula espinal sugerem que o sistema endocanabinoide, neste nível, poderia inibir a hiperexcitabilidade neuronal e a ativação de células gliais.

Em nível supra-espinal, o sistema endocanabinoide inibe a transmissão da dor agindo na via ascendente, principalmente no nível do tálamo, e modifica a interpretação da dor subjetiva por modular a atividade neuronal em estruturas límbicas, tais como a amígdala. Outro mecanismo central para a antinocicepção mediada pelo sistema endocanabinoide é a modulação da via inibitória descendente, incluindo o bulbo rostroventral, o núcleo dorsal da rafe e a substância cinzenta periaquedutal.

Estudos sugerem que modular os níveis de endocanabinoides, pela inibição das enzimas FAAH e MAGL, pode produzir efeitos antinociceptivos. Porém, lípidios bioativos tais como a AEA e o 2-AG são promíscuos e podem ser metabolizados por múltiplas enzimas. Elevar artificialmente os níveis de endocanabinoides pode revelar vias metabólicas alternativas, produzindo produtos bioativos adicionais.

Condições patológicas, como dor crônica, estão associadas com mudanças nos níveis enzimáticos, tais como, ciclooxigenase (COX), lipoxigenase, α/β -hidrolase e membros da família do citocromo P450, as quais podem metabolizar endocanabinoides e revelar novas moléculas de sinalização lipídica. As ações fisiológicas desses produtos metabólicos são ainda desconhecidas, mas algumas investigações preliminares têm sido realizadas. Tais achados limitam o uso de inibidores FAAH e MAGL para fins terapêuticos em estados de dor crônica, pois a geração de metabólitos alternativos de endocanabinoides pronociceptivos podem limitar os efeitos antinociceptivos da AEA e 2-AG.

Referências

- Burston JJ, Woodhams SG. *Endocannabinoid system and pain: an introduction*. Proc Nutr Soc. 22:1-12, 2013.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*. Science. 258(5090):1946-1949, 1992.

-
- Di Marzo V. *A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists*. Trends Pharmacol Sci. 27(3):134-40, 2006.
 - Fine PG, Rosenfeld MJ. *The endocannabinoid system, cannabinoids, and pain*. Rambam Maimonides Med J. 4(4):e0022, 2013.
 - Hohmann AG, Suplita RL 2nd. *Endocannabinoid mechanisms of pain modulation*. AAPS J. 8(4):E693-708, 2006.
 - 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*. Eur J Pharmacol. 716(1-3):142-57, 2013.
 - Palazzo E, Luongo L, de Novellis V, Rossi F, Maione S. *The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain*. Pharmaceuticals 3:2661-2673, 2010.

* Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP