

Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Biológicas  
Departamento de Farmacologia  
Especialização em Farmacologia

**O PAPEL DOS ENDOCANABINOIDES NO CONTROLE DA DOR**

Belo Horizonte  
2017

**MARINA DE SOUZA OLIVEIRA**

**O PAPEL DOS ENDOCANABINOIDES NO CONTROLE DA DOR**

Trabalho de Conclusão de Curso, como requisito parcial, para obter o título de Especialista em Farmacologia apresentado à Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Profa. Dra. Marina Gomes Miranda e Castor Romero

Belo Horizonte  
2017

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, o Todo Poderoso, sem O qual não sou nada. Toda honra, glória e louvor sejam dados a Ele.

Aos meus pais e meu irmão, pelo apoio e incentivo e por sempre acreditarem em mim. Amo vocês!

À minha orientadora, Profa. Dra. Marina Gomes Miranda e Castor Romero, que muito contribuiu com seus comentários e sugestões, pela excelente orientação.

A todos os professores que me acompanharam nessa jornada, compartilhando seus preciosos conhecimentos, pela contribuição na minha formação profissional.

À Universidade Federal de Minas Gerais pela visão, missão e compromisso com a formação da sociedade.

Aos colegas de classe, pela amizade, companheirismo e troca de experiências que muitas vezes enriqueceram as aulas.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,  
mas lutei para que o melhor fosse feito.

Não sou o que deveria ser, mas graças a  
Deus, não sou o que era antes.”

(Martin Luther King)

## RESUMO

A dor é um fenômeno essencial para a sobrevivência dos seres vivos e, além do processamento do estímulo nocivo, sofre influência das experiências emocionais do indivíduo afetado e pode ser associada ao sofrimento. Se prolongada e/ou intensa pode causar incapacidade física e psicológica, impedindo que os afazeres cotidianos sejam realizados. Assim, a dor provoca problemas psicossociais e econômicos à toda a população atingida. O tratamento atual é realizado principalmente com anti-inflamatórios não esteroidais e opioides, entretanto os fármacos dessas classes possuem efeitos adversos que os tornam contraindicados em diversas situações. O uso de canabinoides, produtos derivados da planta *Cannabis sativa*, despertou a atenção para o sistema endocanabinoide, composto pelos receptores CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> e GPR<sub>55</sub> seus agonistas endógenos, como anandamida, palmitoiletanolamina e 2-araquidonilglicerol e enzimas que os metabolizam, entre elas FAAH e MAGL. O sistema endocanabinoide representa um potencial alvo terapêutico para o tratamento da dor, portanto, o objetivo desse trabalho é analisar a importância do sistema endocanabinoide no controle da dor através de revisão de literatura.

Palavras chave: dor, nocicepção, endocanabinoides, receptores canabinoides.

## **ABSTRACT**

Pain is a phenomenon that is essential to the survival of living things in general and not only is responsible to the neuronal processing of noxious stimuli, but it is also connected to the affected individual's emotional experiences, being constantly associated with suffering. When extended and/or intense, it becomes a major problem, managing to provoke physical and psychological disability, preventing the execution of daily chores. Therefore, pain causes psychosocial and economic problems to the affected population in its entirety. Current treatments are mainly performed with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids. However, drugs pertaining to these classes have side effects that make them contraindicated in several situations. The use of cannabinoids, a *Cannabis sativa* plant derived product, for medicinal purposes has aroused attention to the endocannabinoid system, which is composed by the CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors, their agonists and the enzymes that metabolize them. The endocannabinoid system represents a potential therapeutic target for pain treatment; therefore the purpose of this work is to analyze the importance of the endocannabinoid system in pain modulation, through literature review.

Keywords: pain, nociception, endocannabinoids, cannabinoid receptors.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-AG	2-araquidonoilglicerol
AA	Ácido araquidônico
AC	Adenilato ciclase
CaCCs	Canais para cloreto ativado por cálcio
CB <sub>1</sub>	Receptor canabinoide 1
CB <sub>2</sub>	Receptor canabinoide 2
CBD	Canabidiol
CBN	Canabinol
COX	Ciclooxigenase
GRD	Glânglio da raiz dorsal
FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GC	Guanilato ciclase
GMPc	Guanosina monofosfato cíclica
IASP	Sociedade internacional para estudo da dor
KATP	Canais para potássio sensíveis a ATP
MAGL	Monoacilglicerol lipase
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
NK	Célula <i>natural killer</i>
NOS	Óxido nítrico sintase
PAG	Substância cinzenta pariaquedutal
PEA	Palmitoletanolamina
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
MRV	Medula rostral ventral
SBED	Sociedade brasileira para estudo da dor
SNC	Sistema nervoso central
THC	$\Delta^9$ -Tetraidrocanabinol

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Via ascendente nociceptiva .....	15
Figura 2 – Ação de mediadores inflamatórios na dor .....	16
Figura 3 – Tipos de fibras nociceptivas e suas particularidades .....	17
Figura 4 - Segmentos do Corno Dorsal e Fibras que os Inervam.....	18
Figura 5 - Principais Áreas Cerebrais Participantes do Processamento da Dor .....	19
Figura 6 - Sistema endocanabinoide e fármacos antagonistas e inibidores enzimáticos .....	22
Figura 7- Estrutura química da Anandamida .....	23
Figura 8- Estrutura química do 2-AG .....	24
Figura 9 - Estrutura química do PEA.....	25
Figura 10 - Degradação de 2-AG e Anandamida pelas Enzimas MAGL e FAAH.....	28



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	9
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivo Geral.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
2.2. Objetivos Específicos .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3. JUSTIFICATIVA.....	13
4. METODOLOGIA.....	14
5. DESENVOLVIMENTO .....	15
5.1. <i>Transmissão da Dor</i> .....	15
5.2. <i>Sistema Endocanabinoidérgico</i> .....	19
6. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31

## 1. INTRODUÇÃO

A dor é um processo fisiológico essencial para a sobrevivência dos seres vivos, pois serve de alerta a uma lesão tecidual, além de definir o limite de segurança de determinada ação. Ao receber um estímulo nocivo, as fibras nociceptoras periféricas (nociceptores primários) realizam a sinapse com os nociceptores secundários, localizados no corno dorsal. O impulso é conduzido até o tálamo e em seguida para o córtex, responsável pela percepção da dor (Brooks & Tracey, 2005). Entretanto, qualquer alteração em algum componente dessa via, altera esse sistema de alerta, fazendo, muitas vezes, com que o estímulo doloroso transforme-se em uma dor crônica e incapacitante. Em alguns casos, além dessa hipersensibilidade debilitar o indivíduo fisicamente, o debilita psicologicamente, dificultando sua reabilitação (Basbaum et al., 2009).

Em 1979 a Sociedade Internacional para Estudos da Dor (IASP) traçou como um dos seus objetivos a adoção de termos e definições universalmente aceitas de síndromes de dor e em 1986 publicou a primeira edição do manual “Classificação de Dores Crônicas: descrição de síndromes de dores crônicas e definições de termos da dor” e em 1994 publicou a segunda edição que, além da revisão da primeira edição, conta com novas definições (IASP, 1979). Nesse momento, a dor passou a ser descrita como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tais danos” e nocicepção como “o processo neural de codificação de estímulos nocivos” (IASP, 1979). Assim, o termo nocicepção diferencia-se da dor por não levar em consideração o envolvimento da experiência emocional de cada indivíduo, sendo a denominação mais correta para os estudos em animais, pois em tais estudos o componente emocional não pode ser determinado (Besson, 1987).

A depender do estímulo, a dor pode ser denominada alodinia ou hiperalgesia. Na alodinia, ocorre uma mudança na sensibilização tátil, térmica ou de qualquer outra natureza a estímulos que normalmente não provocam dor (IASP, 1994). Ela ocorre por aumento na capacidade de resposta dos neurônios que transmitem a sinalização da dor espinhal ou por redução do limiar de ativação dos nociceptores (Julius & Basbaum, 2001). A hiperalgesia, ocorre quando um estímulo provoca sensibilização do sistema nociceptivo, periférico e/ou central, causando redução do limiar nociceptivo e

consequente aumento da resposta a um estímulo que normalmente provoca dor (IASP, 1994).

Atualmente, o tratamento farmacológico mais prescrito para a dor baseia-se no uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e opioides ou suas associações, dependendo da intensidade da dor, além de anticonvulsivantes, antidepressivos e outros. Os AINES, por inibirem as enzimas responsáveis pela síntese dos eicosanoides, ciclo-oxigenase 1 (COX<sub>1</sub>) e ciclo-oxigenase 2 (COX<sub>2</sub>), reduzem a proteção da mucosa gástrica, pode ocasionar gastrite e sérios danos ao tecido gástrico, antiagregação plaquetária e ainda provocar broncoconstrição em pacientes asmáticos. O desenvolvimento de fármacos inibidores seletivos de COX<sub>2</sub> ocorreu com a intenção de reduzir os efeitos adversos provocados pelos inibidores não seletivos, uma vez que a maior parte dos efeitos adversos dos AINES são atribuídos à inibição da COX<sub>1</sub>. Entretanto, esses fármacos apresentaram efeitos adversos graves tais como hipertensão pulmonar, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca congestiva, morte súbita, entre outros (Burton, 2012).

Os opioides, mais recomendados em dores moderadas a intensas, possuem maior probabilidade de causar dependência após períodos prolongados de uso, além de efeitos adversos graves como depressão respiratória e degradação de mastócitos, motivo pelo qual o seu uso é aconselhado como última alternativa de tratamento, quando todas as outras falharam. Como tentativa de reduzir o acesso dos usuários aos opioides, esses fármacos são mais utilizados em hospitais e são, em sua maioria, administrados pela via endovenosa, o que também causa desconforto em muitos indivíduos.

A necessidade de desenvolver novos fármacos tão eficazes quanto os opioides e com efeitos adversos menores, faz com que diversos estudos sejam realizados nessa área, tanto para compreender melhor o complexo sistema nociceptivo quanto para obter resultados satisfatórios por vias não opioidérgicas.

Os canabinoides naturais, derivados da planta *Cannabis sativa*, são utilizados há cerca de 5000 anos para fins medicinais. Como exemplo de canabinoides naturais, temos o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o  $\Delta^9$ -Tetraidrocanabinol (THC). Os estudos a respeito desses compostos tiveram início no século XIX, momento em que o CBN foi isolado. Mais tarde, em meados de 1940, o CBD e o THC foram obtidos pela primeira vez. Entre 1960 e 1970, o metabolismo hepático dos canabinoides pelas enzimas CYP e os seus efeitos psicotrópicos foram amplamente estudados, momento

em que esses efeitos foram atribuídos exclusivamente ao THC (Pertwee, 2006).

O sistema endocanabinoide começou a ser descrito somente em 1988 quando um receptor para canabinoides foi caracterizado no sistema nervoso central (SNC), após achados evidenciarem que o mecanismo de ação de seus agonistas ocorria pela inibição da adenilato ciclase (AC) (Devane et al., 1988). Atualmente, compreende-se que o sistema endocanabinoide seja constituído por seus receptores, seus ligantes endógenos e enzimas que o metabolizam (Burston & Woodhams, 2013).

Até o momento, três receptores canabinoides foram descritos e foram denominados receptor canabinoide 1 (CB<sub>1</sub>), receptor canabinoide 2 (CB<sub>2</sub>) e GPR<sub>55</sub>. Possuem diferenças estruturais e de localização, apesar de realizarem sua atividade através de sinalização pela proteína Gi (Pertwee, 2006). Após a descoberta dos receptores canabinoides, levantou-se a hipótese de que esses receptores não eram importantes apenas para seus agonistas exógenos, mas possuíam seus próprios agonistas endógenos (Pertwee, 2006). O araquidonoil etanolamida, posteriormente denominada anandamida, foi o primeiro a ser descoberto, em 1992, por Devane e colaboradores. Desde então, outros endocanabinoides foram descritos, entre eles a homo- $\alpha$ -linolenoteilanolamida, decosatetraenoila-nolamina, 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e éter de noladina, entretanto a anandamida e o 2-AG foram mais estudados (Howlett et al., 2002).

Os endocanabinoides modulam diversos processos endógenos como apetite, cognição, emoção e nocicepção. Eles podem causar depressão de vias excitatórias e de vias inibitórias e ainda atuar na sinapse retrógrada associadas à esses processos (Huggins *et. al*, 2013). Tendo em vista o exposto, os endocanabinoides representam um potencial alvo terapêutico para o tratamento da dor. Portanto, o objetivo desse trabalho é analisar a importância do sistema endocanabinoide na modulação da dor através de revisão bibliográfica.

## **2. OBJETIVO**

O presente estudo tem como objetivo avaliar através de revisão de literatura o papel do sistema endocanabinoide no controle da dor.

### 3. JUSTIFICATIVA

Segundo a Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED), cerca de 40% da população mundial se queixa de dor, sendo que a maior parte sofre graves consequências psicossociais. A dor reduz a qualidade de vida do portador, debilitando-o permanente ou transitoriamente e muitas vezes o impede de realizar tarefas importantes do dia a dia. O tratamento farmacológico atual mais prescrito é o uso de AINES e de opioides, em associação ou não, entretanto esses medicamentos possuem uma série de efeitos colaterais que limitam o seu uso, tais como antiagregação plaquetária, lesão do tecido gástrico, broncoconstrição, depressão respiratória grave, dependência e tolerância.

Dessa forma, o estudo do papel do sistema endocanabinoide no controle da dor mostra-se importante para que sejam desenvolvidos novos tratamentos, com menor potencial de efeito adverso ou dependência. Diversos estudos já demonstram o potencial terapêutico dos canabinoides no tratamento da dor e o desenvolvimento e uso de fármacos sem efeito psicoativo, como fármacos com o CBD como princípio ativo, tem apresentado resultados satisfatórios. Além disso, tem-se estudado formas de controle da dor através da inibição e/ou estímulo de componentes do sistema canabinoidérgico endógeno, que é o foco dessa revisão literária.

#### **4. METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica realizada através de buscas no banco de dados PubMed utilizando os descritores “endocannabinoid system”, “cannabinoid receptor”, “endocannabinoid pain modulation”. A busca foi realizada entre os meses de dezembro de 2016 e julho de 2017 e foram selecionados artigos que continham a totalidade dos termos em seu título e excluídos artigos que continham apenas parte deles.

## 5. DESENVOLVIMENTO

### 5.1. *Transmissão da Dor*

A nocicepção ocorre através do processamento de estímulos intensos, e potencialmente nocivos, por parte das fibras nervosas periféricas – os nociceptores. Esses estímulos podem ser de natureza química, térmica ou mecânica e determinam qual fibra será estimulada (Figura 1) (Revisado por Basbaum et al., 2009).

**Figura 1- Via ascendente nociceptiva**

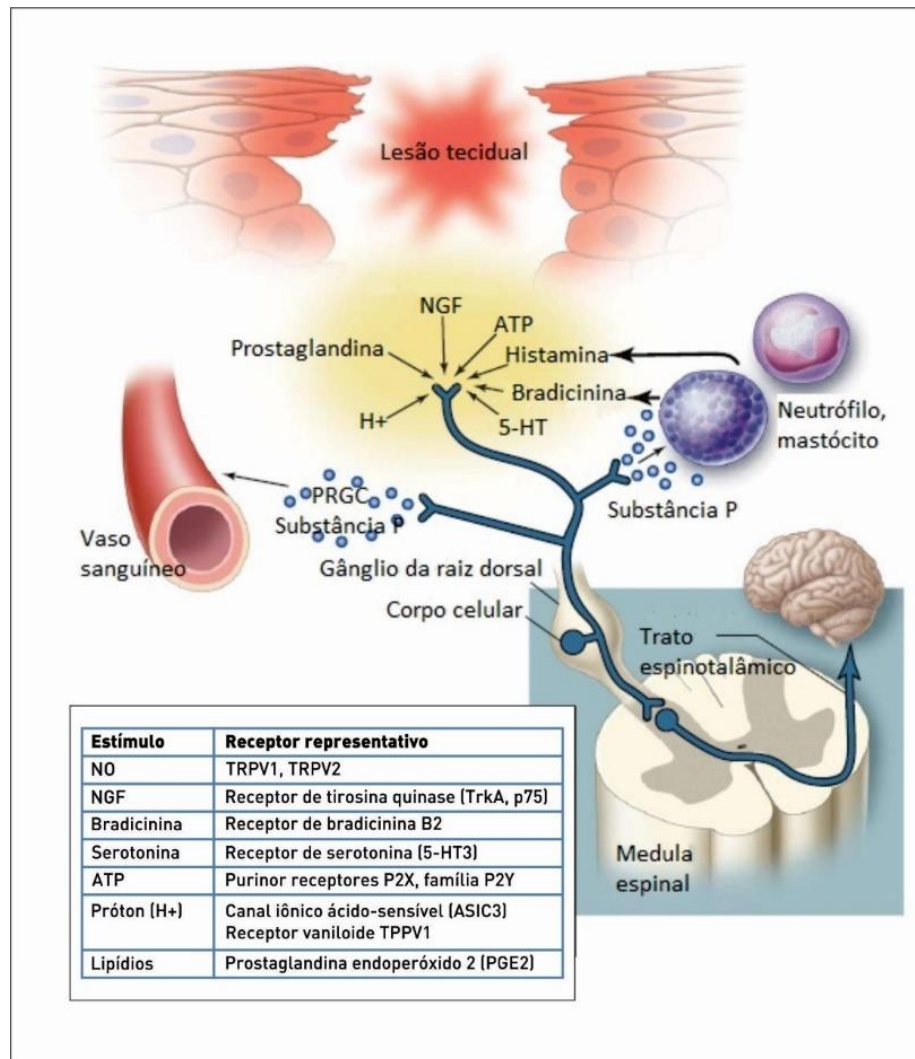


(Fonte: Adaptado de Scholtz & Woolf, 2002)

Quando os nociceptores identificam um estímulo nocivo, é originada a dor nociceptiva. Há também a dor inflamatória, que ocorre quando há a liberação de citocinas, fator de crescimento, purinas, entre outros, que sensibilizam os terminais nociceptivo periféricos (Figura 2) (Scholtz & Woolf, 2002; Julius & Basbaum, 2001). Há ainda, a dor causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso central, chamada dor neuropática, ou periférico, chamada dor neuropática periférica (IASP, 1994).



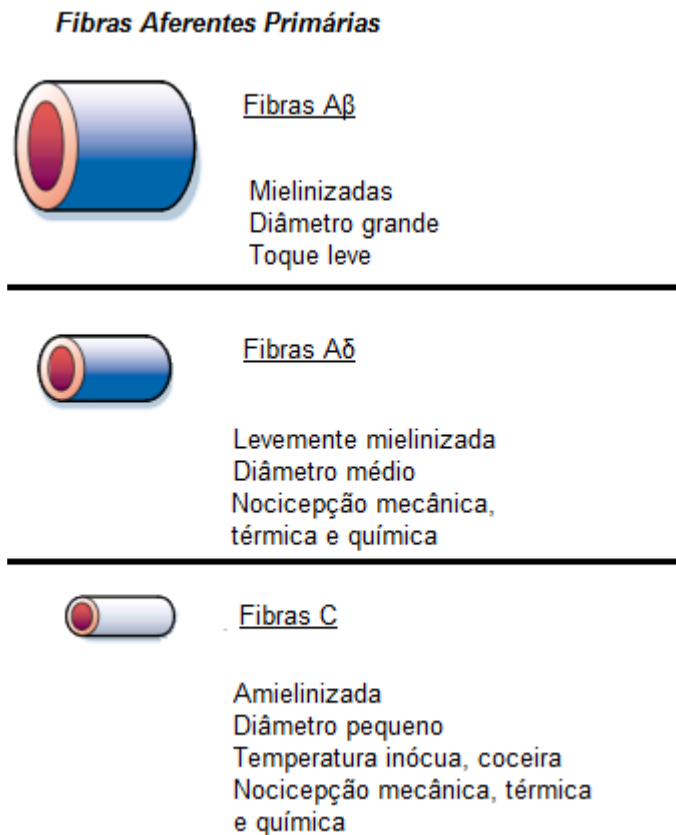
**Figura 2 – Ação de mediadores inflamatórios na dor**



(Fonte: Adaptado de Oaklander, 2011)

Existem três tipos de fibras aferentes primárias nociceptivas principais, divididas em duas classes (Figura 3). A primeira classe é constituída das fibras aferentes A $\delta$  e A $\beta$ . As fibras aferentes A $\delta$ , pouco mielinizadas e de médio diâmetro, estão relacionadas com a dor aguda, bem localizada e rápida. As fibras aferentes A $\beta$  também são mielinizadas, com diâmetro maior que conduzem rapidamente quando sofrem estimulação mecânica leve. As fibras C, não mielinizadas e de menor diâmetro, são polimodais, conduzem a dor mal localizada e lenta e pertencem à segunda classe de nociceptores (Basbaum et al., 2009).

**Figura 3 – Tipos de fibras nociceptivas e suas particularidades**



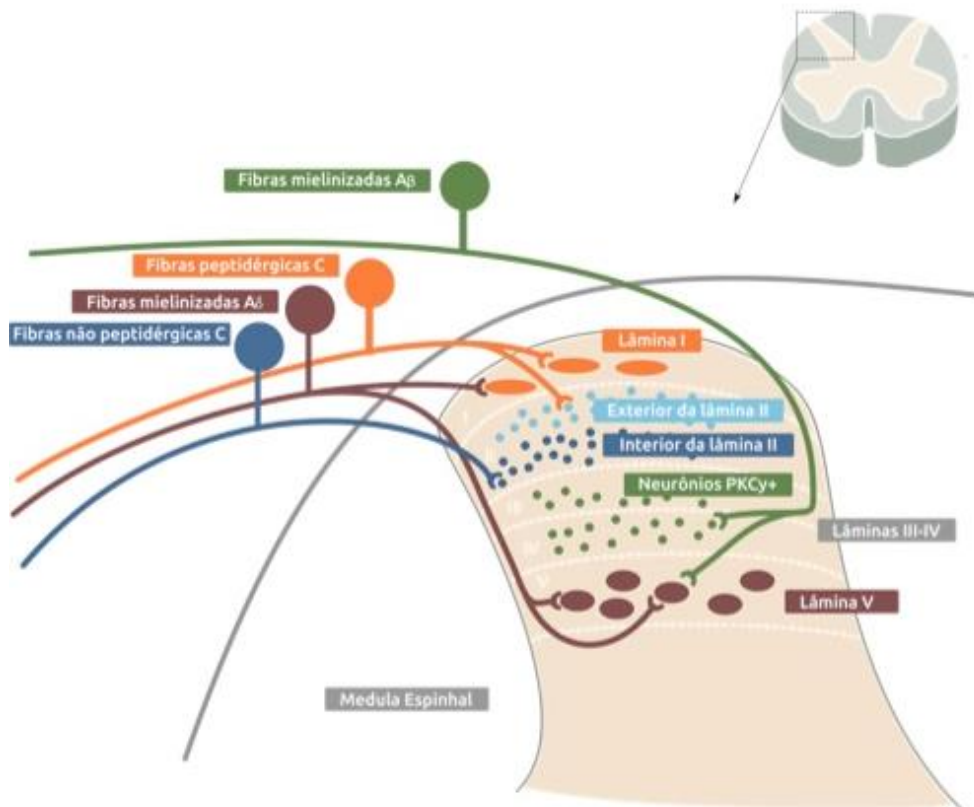
(Fonte: Adaptado de Julius & Basbaum, 2001)

Há também um grupo de fibras C, chamados nociceptores silenciosos, por receberem estímulo mecânico apenas quando ocorre lesões teciduais mais intensas. Contudo, essas fibras possuem sensibilidade térmica e química, que as tornam importantes nos momentos em que os mediadores químicos da inflamação estão ativos (Basbaum et al., 2009).

Os nociceptores são neurônios do tipo pseudounipolar, com o corpo celular localizado no gânglio da raiz dorsal (GRD) e seus ramos axonais periféricos indo em direção aos órgãos alvos e também em direção ao corno dorsal (Figura 4). (Basbaum et al., 2009). O corno dorsal é composto por segmentos, chamados lâminas, onde ocorre a sinapse entre os nociceptores de primeira ordem e os de segunda ordem. A lâmina I ou zona marginal encontra-se na superfície do corno dorsal, assim como a lâmina II, também chamada de substância gelatinosa, já as lâminas III, IV e V localizam-se mais profundamente (Fürst, 1999). As fibras A $\beta$ , condutoras rápidas, projetam-se para as lâminas mais profundas, enquanto as fibras C, projetam-se para as lâminas I e II, mais superficiais, e as fibras A $\delta$  tanto para a lâmina I quanto para a

lâmina V (Figura 4) (Basbaum et al., 2009).

**Figura 4 - Segmentos do Corno Dorsal e Fibras que os Inervam**



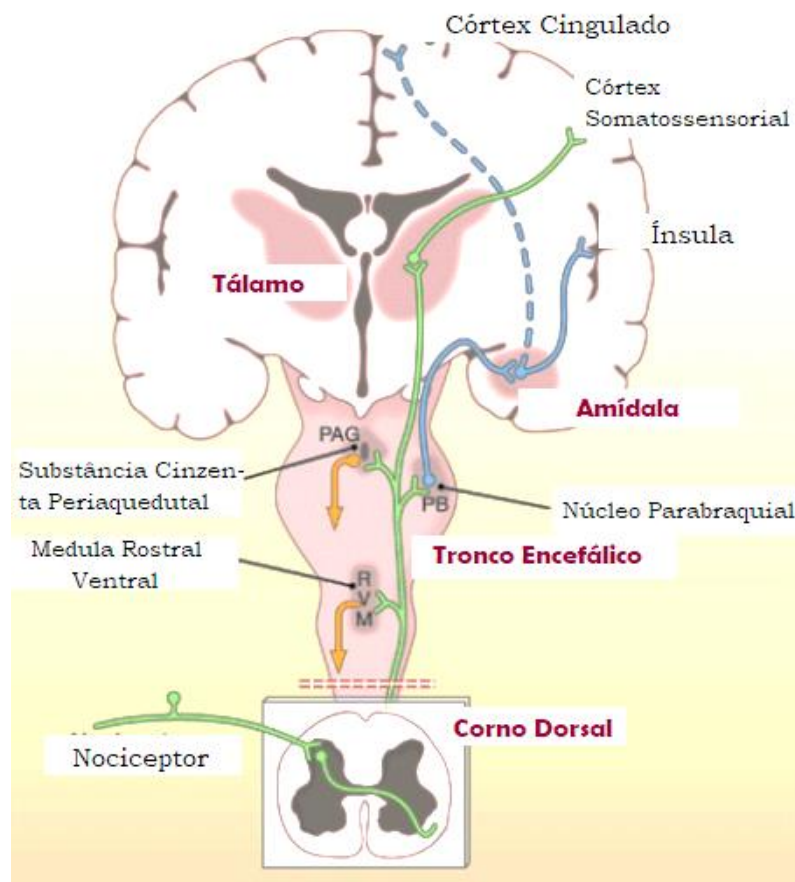
(Fonte: Adaptado de Kandel et al., 2000)

Os neurônios de segunda ordem transmitem a sinapse para o tálamo e para o tronco encefálico através do trato espinotalâmico e retículo espinhal, respectivamente, sendo o tálamo o local em que, em dores bem localizadas, o estímulo da dor e sua intensidade são processados e o tronco encefálico o responsável pelo processamento de dores mais difusas. Essas informações são enviadas às estruturas corticais (Basbaum et al., 2009).

As regiões do córtex somatossensorial primário e secundário (S1 e S2), cíngulo anterior do córtex (ACC), córtex pré-frontal, ínsula, área tegmental ventral (VTA) e o núcleo accumbens são algumas áreas do cérebro que são ativadas quando ocorre o estímulo nocivo. As características sensoriais da dor, como localização e duração, são processadas por S1, S2, ínsula e o sistema límbico (córtex pré-frontal, VTA, ACC e núcleo accumbens) e a região pré-frontal é responsável pela codificação das respostas emocionais (Ossipov et al., 2014). Esse caminho é chamado de via

ascendente da dor e é modulado por um sistema inibitório, chamado via descendente da dor, que é composto principalmente pela substância cinzenta periaquedutal (PAG), medula rostral ventral (RVM), entre outros (Brooks & Tracey, 2005). O principal neurotransmissor que atua na PAG é o glutamato. A ativação da transmissão glutamatérgica em direção a RVM resulta em analgesia, uma vez que RVM sinaliza ao corno dorsal (Figura 5) (Hu et al., 2014).

**Figura 5 - Principais Áreas Cerebrais Participantes do Processamento da Dor**



(Fonte: Adaptado de Basbaum et al., 2009)

## 5.2. Sistema Endocanabinoide

A via descendente da dor é um importante mecanismo para o controle da sinalização dos nociceptores (Brooks & Tracey, 2005). Vários sistemas de modulação da dor já foram descritos, entre eles o sistema endocanabinoide, formado por três receptores, seus agonistas e as enzimas que os metabolizam (Burston & Woodhams, 2013).

O CB<sub>1</sub> é um receptor acoplado às proteínas transmembranas G<sub>i/o</sub>, encontra-se em número moderado no sistema nervoso periférico e amplamente no SNC, principalmente em áreas que processam e modulam a nocicepção – hipocampo, córtex, amígdala, gânglios basais e cerebelo (Hu et al., 2014; Demuth & Molleman, 2006; Pertwee, 2001). Na presença do agonista, ambos os receptores inibem a AC e ativam a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) através da sinalização da proteína G<sub>i/o</sub>. No entanto, o CB<sub>1</sub> é capaz de ativar AC através de sinalização via G<sub>s</sub> e também de inibir correntes de cálcio do tipo N e P/Q e ativar condutância de potássio, que, como efeito, inibe a excitação neuronal e a liberação de neurotransmissores (Guindon & Hohmann, 2008).

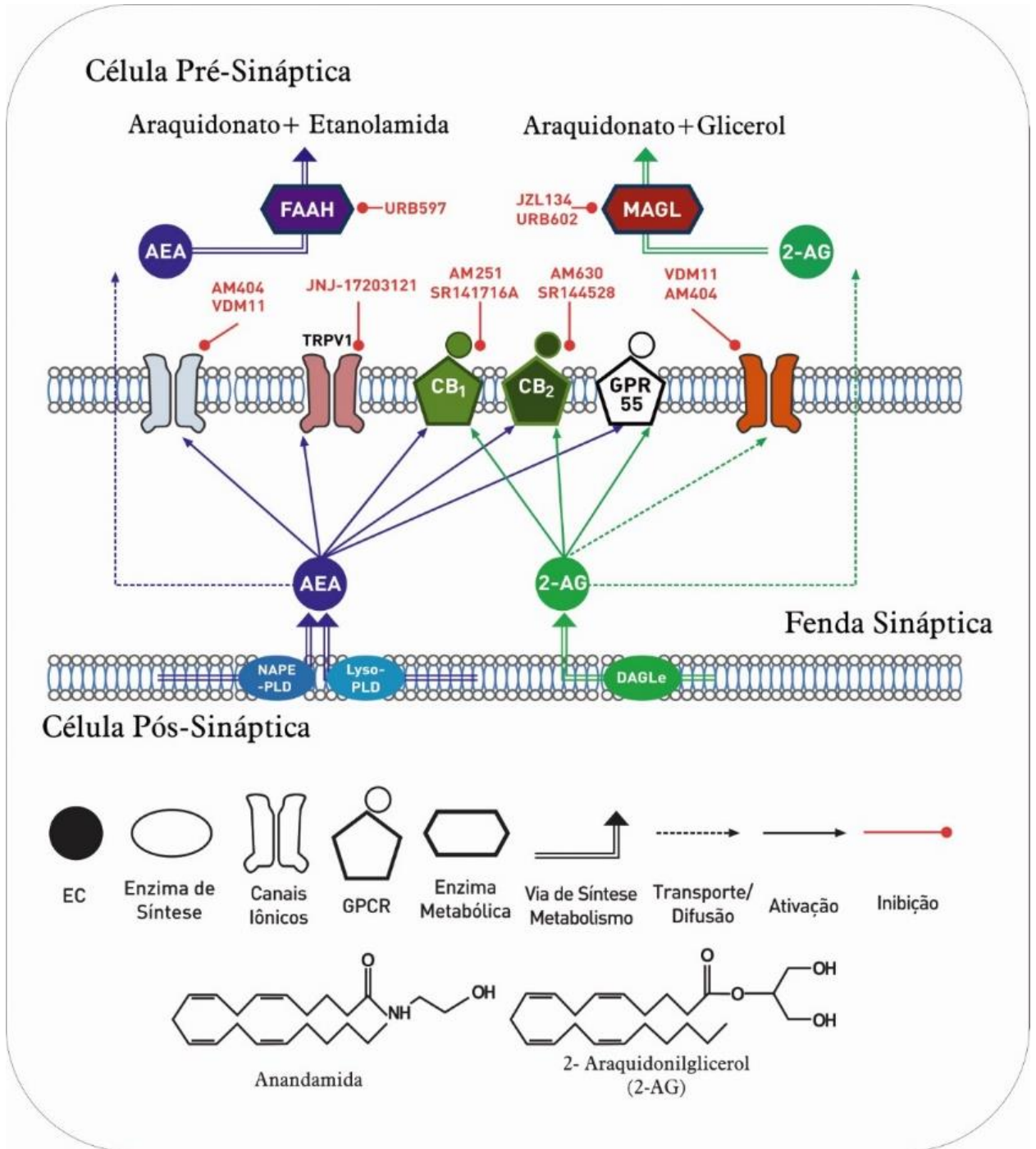
Em camundongos com supressão de CB<sub>1</sub> periférico, a administração de canabinoides reduz consideravelmente a eficácia de analgesia dos mesmos, indicando assim, que o receptor CB<sub>1</sub> periférico é significativamente importante na analgesia mediada por canabinoides.

O CB<sub>2</sub> também acopla-se à proteína G<sub>i/o</sub> e é amplamente encontrado no sistema imunológico, em células como linfócitos B, linfócitos T CD4<sup>+</sup>, linfócitos T CD8<sup>+</sup>, células *natural killer* (NK), macrófagos e com grande expressão no baço (Guindon & Hohmann, 2007). Também é encontrado no cérebro, em baixa quantidade basal, mas sua presença no SNC não foi associada a neurônios, mas em células gliais (Hu et al., 2014; Guindon & Hohmann, 2007). Sua expressão eleva-se após dor neuropática ou inflamatória com a finalidade de inibir a nocicepção térmica e mecânica e a hipersensibilidade causada por inflamação periférica e dor neuropática (Ibrahim et al., 2005). Quando ativado, tanto pela localização quanto pela sinalização tornam os efeitos adversos do SNC relativamente ausentes (Guindon & Hohmann, 2008).

Há ainda um receptor que até então era chamado receptor não CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>, pois estudos em que utilizaram agonistas canabinoides sintéticos e endógenos em camundongo CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> knockout apresentaram resposta, por exemplo de inibição de transmissão glutamatérgica (Demuth & Molleman, 2006). Após essas descobertas, Ryberg et al. (2007) descreveram o terceiro receptor canabinoide, o GPR<sub>55</sub>. Ele acopla-se e ativa a subunidade  $\alpha$  da proteína G<sub>i</sub>, localiza-se principalmente na região suprarrenal, em partes do trato gastrointestinal, nos vasos sanguíneos e, em níveis significativamente menores do que o CB<sub>1</sub>, no SNC. Esse receptor interage com agonistas canabinoides endógenos e exógenos. Suas principais funções são a vasodilatação e migração celular. Entretanto, acredita-se que ainda existam outros

receptores pertencentes a essa família que ainda não foram descritos (Ryberg et al., 2007).

Figura 6 - Sistema endocanabinoide e fármacos antagonistas e inibidores enzimáticos

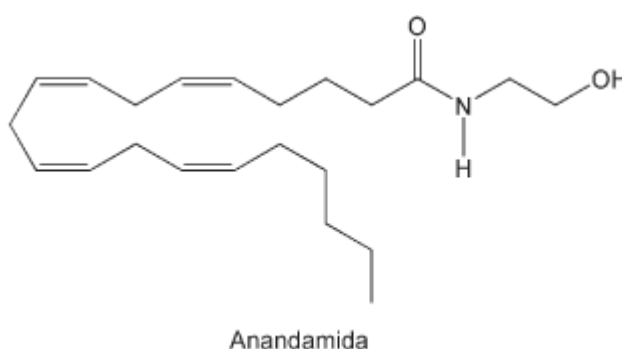


(Fonte: Adaptado de Whoodhams et al., 2015)

Os receptores canabinoides possuem vários agonistas endógenos, chamados endocanabinoides, dentre os quais podemos citar a anandamida, o 2-AG e o N-palmitoletanolamina (PEA). Os endocanabinoides são sintetizados em neurônios pós-sinápticas e liberados para terem ação inibitória na célula pré-sináptica de acordo com a necessidade fisiológica (Woodhams et al., 2015). São produzidos de acordo com a necessidade fisiológica e rapidamente sofrem processo de recaptação e metabolismo no interior da célula (Fowler, 2012).

A anandamida (Figura 6) pertence ao grupo de N-acetil-etanolaminas e é produzida através da clivagem de seu precursor, o N-araquidil fosfatidiletanolamina proveniente da membrana (Di Marzo et al., 1994). Sua ação ocorre periféricamente e é desacompanhada de efeitos centrais apesar de seu efeito ser mediado principalmente através da ativação de CB<sub>1</sub> (Romero, Pacheco & Duarte, 2013; Calignano et al., 1998) e sua eficácia se dá na analgesia de fase inicial, sem efeito na fase prolongada, fenômeno este que pode ser explicado pela rápida degradação que a anandamida sofre no meio extracelular (Calignano et al., 1998). A antinocicepção periférica provocada pela anandamida foi testada na indução inflamatória por PGE<sub>2</sub> (Romero, Pacheco & Duarte, 2013), por carreginina (Reis et al, 2011) e formalina (Calignano et al., 1998) e foi eficaz em todos eles.

**Figura 7- Estrutura química da Anandamida**



(Fonte: Honório, Arroio & Silva, 2006)

Após a ativação de CB<sub>1</sub>, parece que a anandamida ativa a via L-arginina/NO/GMPc, evidência comprovada pela inibição de seu efeito anti-hiperalgésico pelos inibidores da enzima óxido nítrico sintase (NOS) e da guanosina monofosfato cíclica (GMPc). O GMPc ativa os canais para K<sup>+</sup> sensíveis a ATP (KATP),

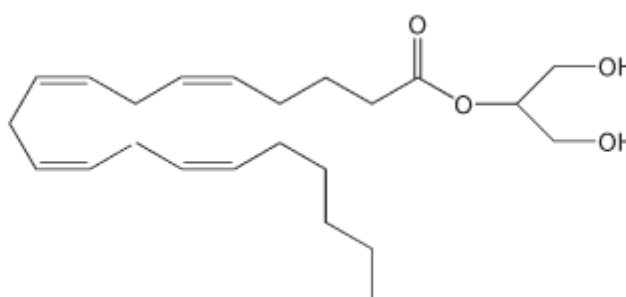


portanto, para testar os efeitos do canal para potássio sobre a nocicepção provocada pela anandamida, Reis et al. (2011) administraram glibenclamida, paxilina e tetraetilamonio – bloqueadores do canal K<sup>+</sup> sensível a ATP, canal K<sup>+</sup> ativados por Ca<sup>2+</sup> e canal K<sup>+</sup> voltagem dependente, respectivamente – em patas de camundongos com indução inflamatória por carreginina. Apenas a glibenclamida antagonizou o efeito analgésico da anandamida, demonstrando assim que apenas KATP participa da indução de antinocicepção provocada por esse endocanabinoide.

A analgesia provocada através da ativação do receptor CB1 pela anandamida conta com a participação de canais para cloreto ativados por cálcio (CaCCs) (Romero, Pacheco & Duarte, 2013), que atuam em subconjuntos de neurônios do GRD, da medula espinhal e do sistema autonômico e é responsável por gerar despolarização e hiperpolarização através da diferença de concentração do Cl<sup>-</sup> no potencial de repouso (Frings et al., 2000). Essa afirmação foi possível após Romero, Pacheco & Duarte (2013) demonstrarem que o agonista de CaCC, ácido niflúmico, antagoniza o efeito analgésico periférico de anandamida em camundongos de forma dose-dependente.

O 2-AG (Figura 8) é um agonista dos dois principais receptores canabinoides e é encontrado em níveis mais altos do que a anandamida no cérebro, sendo considerado atualmente o principal agonista sináptico no tecido nervoso (Pellkofer et al., 2013; Woodhmas et al., 2015). Sua síntese ocorre através da metabolização de DAG proveniente dos fosfolípidos da membrana pelas enzimas DAG α e β (Woodhmas et al., 2015).

**Figura 8- Estrutura química do 2-AG**



2-glicerol araquidonil (2-AG)

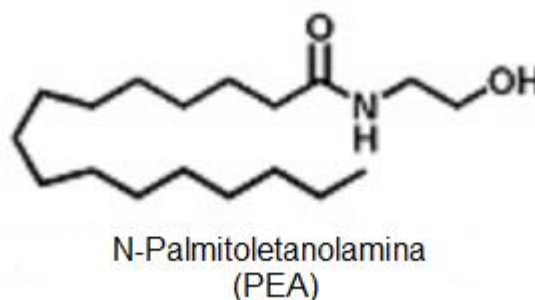
(Fonte: Honório, Arroio & Silva, 2006)

O 2-AG, ao ser administrado após indução inflamatória por formalina,

demonstrou efeito antinociceptivo na fase tardia inibido apenas por antagonista sintético do CB<sub>2</sub> (Guindon, Desroches & Beaulieu, 2007). Em modelo de dor neuropática, o 2-AG apresentou efeito anti-alodínico e anti-hiperalgésico via CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. (Desroches et al., 2008). Para determinar se os endocanabinoides anandamida e 2-AG participam da modulação da dor, Agarwal et al. (2007) realizaram a análise dessas substâncias na pata de camundongos antes e 24 horas após indução de inflamação periférica. De fato, houve um aumento significativo dos endocanabinoides avaliados no tecido periférico, indicando assim, importante mediação realizada por eles.

A PEA (Figura 9) é uma aciletanolamida e é encontrada tanto em tecidos neurais como em tecidos não neurais. Sua principal função é reduzir respostas inflamatórias pela inibição da ativação de mastócitos (Calignano et al., 1998). Seu efeito analgésico parece ser mediado pelo CB<sub>2</sub>, uma vez que o AM630, antagonista desse receptor, reverte o efeito causado pelo endocanabinoide e o AM251, antagonista de CB<sub>1</sub>, é ineficaz nesse sentido (Romero, Pacheco & Duarte, 2013). Estudos mostraram que anandamida e PEA apresentam efeito sinérgico quando administradas na mesma quantidade, tanto na fase inicial da nocicepção induzida por formalina quanto na fase tardia (Calignano et al., 1998). A PEA também foi descrita como sendo um agonista ainda mais potente do receptor GPR<sub>55</sub> do que dos receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> (Ryberg et al., 2007).

**Figura 9 - Estrutura química do PEA**



(Fonte: Adaptado de Battista et al., 2012)

Assim como a anandamida, o mecanismo antinociceptivo periférico de PEA também ocorre através da via L-arginina/NO/GMPc. Esse mecanismo fica evidenciado pelo antagonismo causado pelo inibidor de NOS, L-NOarg, e porque administração de PEA provoca aumento de NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, que indica a liberação de NO como forma de indução

de analgesia por PEA. Da mesma forma, o ODQ, inibidor de guanilato ciclase (GC), inibe o efeito antinociceptivo de PEA, indicando a participação da guanosina monofosfato cíclica (GMPc) nesse mecanismo. Além disso, o zaprinast - inibidor de fosfodiesterase GMPc, responsável pela degradação do GMPc – potencializou os efeitos antinociceptivos de PEA (Romero et al.,2012). A administração de inibidor específico de KATP, a glibenclamida, bloqueia de maneira dose-dependente o efeito antinociceptivo periférico de PEA no modelo de hiperalgisia induzida por PGE<sub>2</sub> (Romero e Duarte, 2011).

A PEA também foi testada em modelo de dor neuropática por Costa et al. (2008) e inibiu a hiperalgisia térmica além de reduzir a alodinia mecânica após administrações repetidas por 7 dias. Esse estudo também foi conduzido com o objetivo de avaliar quais os receptores participam da sinalização de PEA e para isso, foram utilizados os antagonistas dos receptores CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, PPAR<sub>α</sub>, PPAR<sub>γ</sub> e TRPV<sub>1</sub> no último dia de tratamento com o endocanabinoide. Observou-se que os antagonistas de PPAR<sub>γ</sub>, de CB<sub>1</sub> e de TRPV<sub>1</sub> reverteram parcialmente o seu efeito anti-hiperalgésico e a combinação dos três antagonistas reverteu o mesmo efeito completamente.

Em estudo clínico, PEA apresentou grande redução da intensidade da dor, tanto para dor aguda quando crônica, sendo seus efeitos maiores na condição de dor aguda. Importante citar que nenhum dos pacientes relatou o aparecimento de efeitos adversos relacionados com o tratamento com PEA (Gatti et al., 2012). Entretanto, em estudo realizado com 73 pacientes com dor crônica por lesão da medula espinhal, em que foi administrado PEA pela via sublingual, o agonista não apresentou efeito significativo quando comparado ao placebo, demonstrando que o efeito analgésico de PEA é predominantemente mais efetivo para dor neuropática. Cinco desses pacientes relataram efeitos adversos graves e outros dois relataram efeitos adversos leve à moderado, porém dois pacientes tratados com placebo também relataram efeitos adversos, sendo que um deles chegou a ser hospitalizado. Entre os efeitos adversos ocorridos nesse estudo estão visão turva, infecção do trato urinário, infecção fúngica, erisipela, colecistolitíase e íleo paralítico (Andresen et al., 2016).

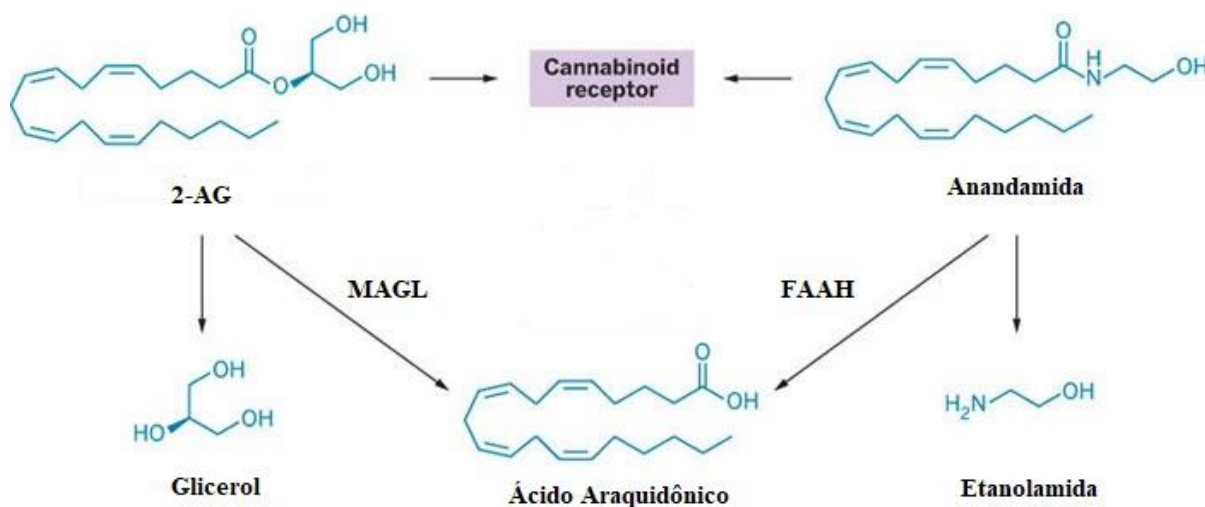
A Amida hidrolase de ácido graxo (FAAH) é uma enzima que degrada rapidamente as etanolamidas de ácidos graxos, como a anandamida (Figura 9) e a PEA. Assim, começou-se a levantar a hipótese de que sua inibição seria uma forma, ainda mais eficaz, de produzir nocicepção, pois prolongaria o tempo de ação desses endocanabinoides. A partir de então, foram descobertos alguns compostos inibidores

de FAAH, entre eles URB597, que atravessa a barreira hematoencefálica com facilidade e, além de efeitos analgésicos, produz efeitos ansiolíticos e antidepressivos, e URB937, que inibe a FAAH. De fato, a inibição de FAAH tem demonstrado bons resultados, incluindo a reversão de alodinia e de hiperalgesia em camundongos com dor aguda e persistente (Sasso et al., 2012).

Em camundongos FAAH<sup>-/-</sup> os efeitos de anti-hiperalgesia térmica e química da anandamida foram exacerbados, assim como o nível cerebral de anandamida, que foi 15 vezes maior em comparação com os camundongos FAAH<sup>+/+</sup> (Cravatt et al., 2001). Entretanto, estudo clínico randomizado realizado com 74 pacientes portadores de osteoartrite no joelho que utilizaram o inibidor de FAAH, PF-04457845, não demonstrou diferença de nocicepção em relação ao placebo (Huggins et al., 2012). O inibidor irreversível da FAAH, a *methoxy arachidonyl fluorophosphonate* (MAFP), foi testado em ensaio pré-clínico a respeito da antinocicepção causada por exercícios aeróbicos. Nesse estudo, o pré-tratamento com MAFP prolongou o efeito antinociceptivo da anandamida tanto no teste de pressão da pata como no teste *tail-flick*, o que torna o seu uso promissor em humanos, apesar de estudos clínicos ainda se fazerem necessários (Galdino et al., 2013).

Já a monoacilglicerol lipase (MAGL) é a enzima responsável pela degradação de 2-AG (Figura 9). Essa enzima liga os sistemas endocanabinoides e eicosanoide, assim como a FAAH, pois o produto dessa degradação é o ácido araquidônico (AA), um precursor de agentes pró-inflamatórios (Noruma, 2011). Assim, sua inibição, além de elevar os níveis do endocanabinoides 2-AG, diminui os níveis dos eicosanoides, tendo, portanto, duplo benefício (Mulvihill & Noruma, 2012).

**Figura 10 - Degradação de 2-AG e Anandamida pelas Enzimas MAGL e FAAH**



(Fonte: Adaptado de Arnaud, 2008)

A administração de URB602, um inibidor seletivo sintético de MAGL, provocou analgesia em camundongos com inflamação induzida por formalina e sua combinação com 2-AG, apresentou efeito sinérgico, controlando tanto a fase inicial como a fase tardia da nocicepção (Guindon, Desroches & Beaulieu, 2007). No modelo de dor neuropática, o inibidor do MAGL também potencializou o efeito do 2-AG, enquanto o inibidor seletivo de FAAH, URB597, não produziu efeito analgésico adicional em combinação com 2-AG ou 2-AG + URB602 (Desroche et al., 2008). Entretanto, apesar da administração aguda de inibidor de MAGL ser benéfica, um estudo recente demonstra que o uso crônico desses inibidores provoca tolerância, que como sinal causa o aumento da resposta nociceptiva de dor crônica somática e visceral, bem como dores inflamatórias e neuropáticas, fato este que pode ser explicado pela dessensibilização do receptor  $CB_1$  sofrida pelo estímulo crônico provocado pelo nível aumentado de 2-AG (Petrenko et al., 2014).

Outra maneira de prolongar o efeito antinociceptivo dos endocanabinoides, sobretudo da anadamida, é inibindo sua recaptação e esse é um potencial alvo farmacológico antinociceptivo. As moléculas VDM11, AM404, UCM707 e OMDM-1 vêm sendo testadas para a inibição da recaptação da anandamida e têm obtidos resultados satisfatórios (Fowler, 2012). La Rana et al. (2006), estudaram o efeito de AM404 em camundongo para dor neuropática, inflamatória e nocicepção aguda e em todos os testes (ligadura do nervo ciático, adjuvante de Freund e formalina, respectivamente) obtiveram resultados satisfatórios mediados por  $CB_1$ , uma vez que seu antagonista impediram o efeito de AM404. A OMDM-1 foi testada em um modelo

de dor causada por câncer em camundongos e sua administração na pata com tumor reduziu a hiperalgia mecânica também mediada por CB<sub>1</sub> e apresentou efeito sinérgico com o inibidor de FAAH, URB597 (Khasabova et al.,2013). Em testes *in vitro* o UCM707 se mostrou um inibidor de recaptção endocanabinoidérgico potente e seletivo (López-Rodríguez et al., 2001). Além disso, uma pequena quantidade de UCM707 potencializou o efeito de uma dosagem de anandamida incapaz de produzir efeito antinociceptivo no teste da placa quente (Lago et al.,2002). Spradley, Guindon e Hohmann (2010) avaliaram o efeito de VDM11, URB597 e JZL184 na hiperalgia térmica, alodinia mecânica e comportamento nociceptivo induzidos por capsaicina em camundongos. O VDM11 foi a única substância que suprimiu as três respostas, sendo assim a mais eficaz na supressão de hipersensibilidade provocada por capsaicina. Sua atividade anti-hiperalgésica foi bloqueada por AM251 e AM630, antagonistas CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> respectivamente e a atividade antialodínica foi bloqueada apenas por AM251 (Spradley, Guindon & Hohmann, 2010).

## **6. CONCLUSÃO**

A presente revisão bibliográfica demonstrou que o sistema endocanabinoide é uma via de grande importância no controle da dor através de todos os seus componentes: receptores, agonistas e enzimas. Os estudos pré-clínicos tem-se mostrado promissores e seguros tanto para antinocicepção periférica como central, não só através de seus agonistas como também através de seus inibidores de recaptção. Entretanto, estudos clínicos ainda se fazem necessários, tendo em vista que, apesar do grande interesse no desenvolvimento de fármacos eficazes e com o menor número de efeitos colaterais possíveis, a literatura a respeito dessa via e analgesia proporcionada por ela em humanos ainda é escassa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL N, PACHER P, TEGEDER I, AMAYA F, CONSTANTIN C.E, BRANNER G.J, RUBINO T, MICHALSKI C.W, MARSICANO G, MONORY K, MACKIE K, MARIAN C, BATKAI S, PAROLARO D, FISCHER M.J, REEH P, KUNOS G, KRESS M, LUTZ B, WOOLF C.J, KUNER R. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. **Nature Neuroscience**, [s.l.], v. 10, n. 7, p.870-879, 2007. Springer Nature.

ANDRESEN S.R, BING J, HANSEN R.M, BIERING-SORENSEN F, JOHANNENSEN I.L, HAGEN E.M, RICE A.S.C, NIELSEN J.F, BACH F.W, FINNERUP N.B. Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain. **Pain**, [s.l.], v. 157, n. 9, p.2097-2103, 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

BASBAUM A.I, BAUTISTA D.M, SCHERRER G, JULIUS D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **Cell**, [s.l.], v. 139, n. 2, p.267-284, 2009. Elsevier BV.

BESSION JM. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. **Physiological Reviews**, [S.l.], v.67, n. 1, p.67-186, 1987. American Physiological Society.

BROOKS J, TRACEY I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. **J Anat**, v. 207, p.19 –33, 2005.

BURSTON J.J, WOODHAMS S.G. Endocannabinoid system and pain: an introduction. **Proceedings Of The Nutrition Society**, [s.l.], v. 73, n. 01, p.106-117, 2013.

BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill**, 2012.

CALIGNANO A, LARANA G, GIUFFRIDA A. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. **Nature**, [s.l.], v. 394, p.277-281, 1998. Springer Nature.



COSTA B, COMELLI F, BETTONI I, COLLEONI M, GIAGNONI G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB1, TRPV1 and PPAR $\gamma$  receptors and neurotrophic factors. **Pain**, [s.l.], v. 139, n. 3, p.541-550, 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)

CRAVATT B.F, DEMAREST K, PATRICELLI M.P, BRACEY M.H, GIANG D.K, MARTIN B.R, LICHTMAN A.H. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 98, n. 16, p.9371-9376, 2001. Proceedings of the National Academy of Sciences.

DEMUTH D.G, MOLLEMAN A. Cannabinoid signalling. **Life Sciences**, [s.l.], v. 78, n. 6, p.549-563, 2006. Elsevier BV.

DESROCHES J, GUINDON J, LAMBERT C, BEAULIEU P. Modulation of the anti-nociceptive effects of 2-arachidonoyl glycerol by peripherally administered FAAH and MGL inhibitors in a neuropathic pain model. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 155, n. 6, p.913-924, 2008. Wiley-Blackwell

DEVANE W.A, FRANCIS D.A, JOHNSON M.R, MELVIN L.S, HOWLETT A.C. Determination and Characterization of a Cannabinoid Receptor in Rat Brain. **Molecular Pharmacology**, v. 34, p.605-613, 1988.

DI MARZO V, FONTANA A, CADAS H, SCHINELLI S, CIMINO G, SCHWARTS J-C, PIOMELLI D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. **Nature**, [s.l.], v. 372, n. 6507, p.686-691, 1994. Springer Nature

ELPHICK M.R. The evolution and comparative neurobiology of endocannabinoid signalling. **Philosophical Transactions Of The Royal Society B: Biological Sciences**, [s.l.], v. 367, n. 1607, p.3201-3215, 2012.

LAGO E, FERNÁNDEZ-RUIZ J, ORTEGA-GUTIÉRREZ S, VISO A, LÓPEZ-RODRÍGUEZ M.L, RAMOS J.A. UCM707, a potent and selective inhibitor of

endocannabinoid uptake, potentiates hypokinetic and antinociceptive effects of anandamide. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 449, n. 1-2, p.99-103, ago. 2002. Elsevier BV.

FOWLER, C.J. Anandamide uptake explained? **Trends In Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.181-185, abr. 2012. Elsevier BV.

FRIEND L, WEED J, SANDOVAL P, NUFER T, OSTLUND I, EDWARDS J.G. CB1-Dependent Long-Term Depression in Ventral Tegmental Area GABA Neurons: a Novel Target for Marijuana. **The Journal Of Neuroscience**, [s.l.], p.0190-17, 16 out. 2017.

FRINGS S, REUTER D, KLEENE S.J. Neuronal Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup>channels homing in on a elusive channel species. **Prog Neurobiol**, v. 60, p. 247–89, 2000

FÜRST S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. **Elsevier Science**, Amsterdã, v. 8, n. 2, p.129-141, 1999.

GALDINO G., ROMERO T.R.L., SILVA J.F.P., AGUIAR D.C., PAULA A.M., CRUZ J.S., PARRELLA C., PISCITELLI F., DUARTE I.D., MARZO V., PEREZ A.C. The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 77, p.313-324, fev. 2014.

GATTI A, LAZZARI M, GIANFELICE V, DI PAOLO A, SABATO E, SABATO A.F. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Chronic Pain Caused by Different Etiopathogenesis. **Pain Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 9, p.1121-1130, 2012. Oxford University Press (OUP).

GUINDON J, DESROCHES J, BEAULIEU P. The antinociceptive effects of intraplantar injections of 2-arachidonoyl glycerol are mediated by cannabinoid CB2 receptors. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 150, n. 6, p.693-701, 2007. Wiley-Blackwell.

GUINDON J, HOHMANN A.G. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. **British Journal Of**

**Pharmacology**, [s.l.], v. 153, n. 2, p.319-334, 2008.

HUGGINS A, YUAN S, WANG Y, BURRELL B. Differential Modulation of Nociceptive versus Non-Nociceptive Synapses by Endocannabinoids. **Molecular Pain**, [s.l.], v. 9, p.1744-8069, 2013.

HOWLETT A.C, BARTH F, BONNER T.I, CABRAL G, CASELLAS P, DEVANE W.A, FELDER C.C, HERKENHAM M, MACKIE K, MARTIN B.R, MECHOULAM R, PERTWEE R.G. **International Union of Pharmacology**. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacology Review*, v. 54, p.161-202, 2002.

HU S.S-J, HO Y-C, CHIOU L-C. No more pain upon Gq-protein-coupled receptor activation: role of endocannabinoids. **European Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 39, n. 3, p.467-484, 2014.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2 ed. **IASP Press**, 238 p., 1994.

JULIUS D, BASBAUM A.I. Molecular Mechanisms of Nociception. **Nature**, [s.l.], v. 413, n. 6852, p.203-210, 2001. Springer Nature.

KANDEL E.R, SCHWARTZ J.H, JESSELL T.M. Principles of Neural Science. 4<sup>a</sup> ed. New York: **McGraw Hill**, 2000.

KHASABOVA, I.A, HOLMAN M, MORSE T, BURLAKOVA N, COICOU L, HARDING-ROSE C, SIMONE D.A, SEYBOLD V.S. Increased anandamide uptake by sensory neurons contributes to hyperalgesia in a model of cancer pain. **Neurobiology Of Disease**, [s.l.], v. 58, p.19-28, out. 2013. Elsevier BV

LARANAG, RUSSO R, CAMPOLONGO P, BORTOLATO M, MANGIERI R.A, CUOMO V, IACONO A, RASO G.M, MELI R, PIOMELLI D, CALIGNANO A. Modulation of Neuropathic and Inflammatory Pain by the Endocannabinoid Transport Inhibitor AM404 [N-(4-Hydroxyphenyl)-eicosa-5,8,11,14-tetraenamide]. **Journal Of**

**Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 317, n. 3, p.1365-1371, 2 mar. 2006. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET).

LÓPEZ-RODRÍGUEZ, M.L, VISO A, ORTEGA-GUTIÉRREZ S, LASTRES-BECKER I, GONZÁLEZ S, FERNÁNDEZ-RUIZ J, RAMOS J.A. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Arachidonic Acid Derivatives as Highly Potent and Selective Endocannabinoid Transporter Inhibitors. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 44, n. 26, p.4505-4508, dez. 2001. American Chemical Society (ACS).

MULVIHILL M.M, NOMURA D.K. Therapeutic Potential of Monoacylglycerol Lipase Inhibitors. **Life Sci**, East Lansing, v. 8-9, n. 92, p.492-497, 2013

NOMURA D.K, MORRISON B.E, BLANKMAN J.L, LONG J.Z, KINSEY S.G, ARCONDES M.C.G, WARD A.M, LICHTMAN A.H, CONTI B, CRAVATT B.F. Endocannabinoid Hydrolysis Generates Brain Prostaglandins That Promote Neuroinflammation. **Science**, [s.l.], v. 334, n. 6057, p.809-813, 2011.

OAKLANDER A.L. Chronic pain. **Acp Medicine**, Filadélfia, p.1-19, 2011.

OSSIPOV M.H, MORIMURA K, PORRECA F. Descending pain modulation and chronification of pain. **Current Opinion In Supportive And Palliative Care**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.143-151, jun. 2014.

PELLKOFER H.L, HAVLA J, HAUER D, SCHELLING G, AZAD S.C, KUEMPFEL T, MAGERL W, HUGE V. The Major Brain Endocannabinoid 2-AG Controls Neuropathic Pain and Mechanical Hyperalgesia in Patients with Neuromyelitis Optica. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 8, p.7-10, 9 ago. 2013. Public Library of Science (PLoS)

PERTWEE R.G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 147, n. 1, p.163-171, 2006.

PERTWEE R.G. Cannabinoid receptors and pain. **Progress In Neurobiology**, [s.l.], v. 63, n. 5, p.569-611, abr. 2001. Elsevier BV.

PETRENKO A.B, YAMAZAKI M, SAKIMURA K, KANO M, BABA H. Augmented tonic pain-related behavior in knockout mice lacking monoacylglycerol lipase, a major degrading enzyme for the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 271, p.51-58, 2014. Elsevier BV.

REIS G.M.L, RAMOS M.A, PACHECO D.F, KLEIN A, PEREZ A.C, DUARTE I.D.G. Endogenous cannabinoid receptor agonist anandamide induces peripheral antinociception by activation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. **Life Sciences**, [s.l.], v. 88, n. 15-16, p.653-657, 2011. Elsevier BV.

REIS G.M.L, PACHECO D, PEREZ A.C, KLEIN A, RAMOS M.A, DUARTE I.D.G. Opioid receptor and NO/cGMP pathway as a mechanism of peripheral antinociceptive action of the cannabinoid receptor agonist anandamide. **Life Sciences**, [s.l.], v. 85, n. 9-10, p.351-356, 2009. Elsevier BV.

ROMERO T.R.L, PACHECO D.F, DUARTE I.D.G. Probable involvement of Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channels (CaCCs) in the activation of CB1 cannabinoid receptors. **Life Sciences**, [s.l.], v. 92, n. 14-16, p.815-820, 2013. Elsevier BV.

ROMERO T.R.L, RESENDE L.C, GUZZO L.S, DUARTE I.D.G. CB1 and CB2 Cannabinoid Receptor Agonists Induce Peripheral Antinociception by Activation of the Endogenous Noradrenergic System. **Anesthesia & Analgesia**, [s.l.], v. 116, n. 2, p.463-472, 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

ROMERO T.R.L, GALDINO G.S, SILVA G.C, RESENDE L.C, PEREZ A.C, CORTES S.F, DUARTE I.D.G. Involvement of the L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in peripheral antinociception induced by N-palmitoyl-ethanolamine in rats. **Journal Of Neuroscience Research**, [s.l.], v. 90, n. 7, p.1474-1479, 2012. Wiley-Blackwell.

ROMERO T.R.L, DUARTE I.D.G. N-Palmitoyl-ethanolamine (PEA) Induces Peripheral Antinociceptive Effect by ATP-Sensitive K<sup>+</sup>-Channel Activation. **Journal Of Pharmacological Sciences**, [s.l.], v. 118, n. 2, p.156-160, 2012.

RYBERG, E; LARSSON, N; SJÖGREN, S; HJORTH, S; HERMANSSON, N-O; LEONOVA, J; ELEBRING, T; NILSSON, K; DRMOTA, T; GREASLEY, PJ . The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 152, n. 7, p.1092-1101, 2009. Wiley-Blackwell.

SASSO O, BERTORELLI R, BANDIERA T, SCARPELLI R, COLOMBANO G, ARMIROTTI A, MORENO-SANZ G, REGGIANI A, PIOMELLI D. Peripheral FAAH inhibition causes profound antinociception and protects against indomethacin-induced gastric lesions. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 65, n. 5, p.553-563, maio 2012. Elsevier BV.

SCHOLZ J, WOOLF C.J. Can we conquer pain? **Nature Neuroscience**, [s.l.], v. 5, n. , p.1062-1067, nov. 2002. Springer Nature.

SHEN M, PISER T. M., SEYBOLD V.S, THAYER S.A. Cannabinoid Receptor Agonists Inhibit Glutamatergic Synaptic Transmission in Rat Hippocampal Cultures. **Journal Of Neuroscience**, v. 14, n. 16, p.4322-4334, 15 jul. 1996.

SPRADLEY J.M, GUINDON J, HOHMANN A.G. Inhibitors of monoacylglycerol lipase, fatty-acid amide hydrolase and endocannabinoid transport differentially suppress capsaicin-induced behavioral sensitization through peripheral endocannabinoid mechanisms. **Pharmacological Research**, [s.l.], v. 62, n. 3, p.249-258, set. 2010. Elsevier BV.

WOODHAMS S.G, SAGAR D.R, BURSTON J.J, CHAPMAN V. The Role of the Endocannabinoid System in Pain. **Pain Control**, [s.l.], p.119-143, 2015.