

Cannabinoid derivatives and the pharmacological management of pain

Derivados canabinóides e o tratamento farmacológico da dor

Marcos Adriano Lessa¹, Ismar Lima Cavalcanti², Nubia Verçosa Figueiredo³

DOI 10.5935/1806-0013.20160012

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Medical properties of *Cannabis sativa* have been reported for centuries for the treatment of different disorders and, more recently, to manage pain. This study aimed at reviewing major pharmacological advances of the endocannabinoid system and the potential therapeutic use of some cannabinoid compounds to manage different types of pain.

CONTENTS: A search was carried out in Pubmed, Scielo and Lilacs databases to identify studies and literature reviews on the pharmacology and therapeutic use of cannabinoids for pain. The following keywords were used: *Cannabis sativa*, tetra-hydrocannabinol, cannabidiol, sativex[®], cannador[®], cannabinoids, endocannabinoid, pain and neuropathic pain. Synthetic cannabinoids and *Cannabis sativa* extracts have shown analgesic effects in several clinical trials, suggesting their potential role for pain management, especially neuropathic pain. Synthetic cannabinoids and CS extracts have also induced anxiolytic effects when used as adjuvants to treat cancer pain, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. However, significant adverse effects, such as euphoria, depression and sedation limit the clinical use of such cannabinoids.

CONCLUSION: Further understanding of endocannabinoid system pharmacology, together with study results involving pain management with cannabinoid substances may be very useful for the development of drugs allowing a significant advance in the treatment of patients with painful syndromes, especially difficult to control. However, further studies are needed to confirm such findings and to determine the safety of such compounds.

Keywords: *Cannabis*, Endocannabinoids, Management, Pain, Pharmacology,

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As propriedades medicinais da *Cannabis sativa* têm sido relatadas por muitos séculos para o tratamento de diversos distúrbios e, mais recentemente, para o tratamento da dor. O objetivo deste estudo foi revisar os principais avanços na farmacologia do sistema endocanabinóide e no potencial uso terapêutico de alguns compostos canabinóides no tratamento de diversas formas de dor.

CONTEÚDO: Foi realizada uma busca nos bancos de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, identificando-se estudos e revisões da literatura sobre a farmacologia e o uso terapêutico de substâncias canabinóides em dor. Nessa busca foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: *Cannabis sativa*, tetra-hidrocanabinol, canabidiol, sativex[®], cannador[®], canabinóides, endocanabinóide, dor e dor neuropática. Os canabinóides sintéticos e os extratos de *Cannabis sativa* apresentaram efeito analgésico em diversos ensaios clínicos, sugerindo um potencial papel no tratamento da dor, em particular naquela de origem neuropática. Os canabinóides sintéticos e os extratos de *Cannabis sativa* também apresentaram efeitos ansiolíticos quando usados como adjuvantes no tratamento da dor no câncer, na artrite reumatoide e na esclerose múltipla. Porém, efeitos adversos significativos, como euforia, depressão e sedação limitam o uso clínico desses agentes canabinóides.

CONCLUSÃO: Um melhor conhecimento sobre a farmacologia do sistema endocanabinóide, juntamente com os resultados dos estudos envolvendo o tratamento da dor com substâncias de natureza canabinóide, podem ser de grande valor para o desenvolvimento de fármacos que permitam um avanço significativo na terapêutica de pacientes portadores de síndromes dolorosas, em particular nos casos de difícil controle. Porém, mais estudos são necessários para confirmar esses resultados e determinar a segurança desses compostos.

Descritores: *Cannabis*, Dor, Endocanabinóides, Farmacologia, Tratamento.

INTRODUÇÃO

Dentre todas as espécies de plantas domesticadas pelo ser humano, talvez nenhuma tenha a versatilidade da *Cannabis sativa* (CS). Popularmente conhecida no Brasil pelo seu nome africano, a maconha tem feito parte da história da humanidade por centenas de anos. Desde a Bíblia de Gutemberg e o papel-moeda, até o texto original da constituição norte americana, a fibra derivada da CS foi amplamente utilizada na produção de papel. Além de seu efeito psicoativo, a CS possui importância nutricional, medicinal e industrial como alimento, fármaco, fibra, e óleo combus-

1. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Laboratório de Investigação Cardiovascular, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia Geral e Especializada, Niterói, RJ, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Cirurgia, Curso de Especialização em Dor e Cuidados Paliativos Oncológicos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 01 de setembro de 2015.

Aceito para publicação em 22 de janeiro de 2016.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Departamento de Cirurgia
Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 11º A. Setor F salas 11 e 12
21941-913 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: malessa@ioc.fiocruz.br

tível, além da utilização em cerimônias religiosas em diversas regiões do mundo. Recentemente, no Brasil, a polêmica discussão sobre o uso medicinal da CS recrudescceu, devido à necessidade de autorização judicial para a importação do canabidiol usado no tratamento de crianças com crises convulsivas refratárias aos tratamentos convencionais.

O uso medicinal da planta CS tem sido recomendado para diversas condições clínicas há muitos séculos¹. Nesse sentido, vale a pena ressaltar que as duas classes de fármacos mais utilizados no tratamento da dor (opioides e anti-inflamatórios), são de origem vegetal. O consumo popular da casca do salgueiro para o tratamento da dor e os estudos subsequentes dessa planta levaram ao desenvolvimento da aspirina e, posteriormente, à descoberta do papel das prostaglandinas na inflamação e na dor. O ópio, obtido a partir da seiva da papoula, deu origem à morfina que é o protótipo dos analgésicos opioides e que permitiu a caracterização de uma série de peptídeos, receptores, enzimas e vias de sinalização que formam o sistema opioide endógeno. A partir desses conhecimentos houve um grande desenvolvimento científico-tecnológico relacionado à produção e à utilização desses compostos e seus derivados. De maneira semelhante, os estudos relacionados às propriedades farmacológicas da CS e seu potencial uso terapêutico ganharam grande impulso nas últimas décadas, principalmente, a partir do isolamento, em 1964, do seu principal componente psicoativo, o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC). Esse avanço propiciou a descoberta do sistema “canabinérgico” endógeno posteriormente denominado de sistema endocanabinóide (SEC) ou canabinóide endógeno. Diversas evidências clínicas e experimentais vêm sugerindo a participação do SEC na modulação da dor¹, abrindo espaço para o desenvolvimento farmacêutico nessa área.

O objetivo deste estudo foi revisar os principais avanços na farmacologia do sistema endocanabinóide e o uso terapêutico de alguns compostos canabinóides no tratamento de diversas formas de dor.

CONTEÚDO

Os artigos selecionados para a presente revisão foram identificados por meio de busca eletrônica nos bancos de dados Pubmed, Scielo e Lilacs. Nessa busca foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: *Cannabis sativa*, tetra-hidrocanabinol, canabidiol, sativex[®], cannador[®], canabinóides, endocanabinóide, dor e dor neuropática. A seleção foi composta por estudos e revisões da literatura sobre a farmacologia e o uso terapêutico de derivados canabinóides em dor. Também foram incluídos trabalhos que utilizaram fármacos produzidos a partir do extrato bruto da planta.

Realizou-se na sequência uma revisão das listas de referências dos artigos utilizados e foram incluídos trabalhos clínicos e experimentais. Considerando a ampla variação individual nas diferentes amostras estudadas, não foram arbitradas dose ou composição entre diferentes canabinóides. Não foram incluídos na presente revisão estudos que utilizaram a CS fumada, devido às características relacionadas ao seu uso, tais como: experiências anteriores do usuário que dificultam a realização de um estudo encoberto; utilização de dispositivos para a combustão da planta etc.

FARMACOLOGIA DO SISTEMA ENDOCANABINÓIDE

Em 1988 foi identificado o primeiro receptor canabinóide², posteriormente denominado receptor endocanabinóide 1 (CB₁). Em 1993, um segundo receptor foi descoberto e designado receptor endocanabinóide 2 (CB₂)³. Ambos os receptores pertencem à família de proteínas de membrana celular acopladas às proteínas Gi/o. A distribuição tecidual dos receptores CB₁, principalmente nos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, córtex, medula espinhal e em nervos periféricos, explica a maior parte dos efeitos psicotrópicos das substâncias endocanabinóides⁴. Os receptores CB₂ são encontrados nas células do sistema imune⁵, o que em parte pode explicar os efeitos dessas substâncias sobre a dor e a inflamação.

Os canabinóides são divididos em três tipos: os fitocanabinóides, os canabinóides sintéticos e os canabinóides endógenos ou endocanabinóides, que são substâncias químicas naturais, representadas principalmente pela anandamida (N-araquidonoil etanolamina) e pelo 2-araquidonoil glicerol. A anandamida e o 2-araquidonoil glicerol são compostos encontrados em diversos animais, especialmente naqueles que hibernam, e estão fisiologicamente relacionados a funções como «relaxar, comer, dormir, esquecer e proteger»⁶. O SEC engloba os endocanabinóides, suas enzimas de síntese e de catabolismo e seus receptores correspondentes⁷. O nome anandamida deriva do termo sânscrito *ananda* que significa êxtase, felicidade suprema, gozo ou bem-aventurança. Tanto a anandamida como o 2-araquidonoil glicerol são agonistas dos receptores CB₁ e CB₂. Porém, devido ao envolvimento em um número maior de vias metabólicas, os níveis celulares e teciduais do 2-araquidonoil glicerol são mais elevados quando comparado aos da anandamida. Evidências clínicas e experimentais sugerem que o SEC, que é constituído pelos receptores endocanabinóides, seus ligantes endógenos e enzimas de síntese e metabolização, pode ter papel importante fisiológico na regulação de várias vias de sinalização, incluindo aquelas envolvidas na fisiopatologia da dor.

A maior parte dos endocanabinóides identificados até o momento é derivada de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, especificamente, o ácido araquidônico. Assim, a anandamida e o 2-araquidonoil glicerol são formados por vias dependentes de fosfolipídios, cujas enzimas de síntese são a N-acilfosfatidiletanolamida-fosfolipase D seletiva e a sn-1-diacilglicerol lipase seletiva, respectivamente^{8,9}. Após sua liberação, a anandamida e o 2-araquidonoil glicerol sofrem processo de recaptção neuronal, em seguida, são rapidamente metabolizadas em compostos inativos pela FAAH (do inglês - *fatty acid amide hydrolase*) e pela MGL lipase (do inglês - *monoacyl glycerol*), respectivamente^{10,11}. A anandamida é hidrolisada pela FAAH em produtos de degradação do ácido araquidônico e etanolamina¹². Já o 2-araquidonoil glicerol é hidrolisado pela enzima MGL em ácido araquidônico e glicerol¹³. A FAAH é uma enzima pós-sináptica que controla os níveis de anandamida perto dos locais de síntese, ao passo que MGL é uma enzima pré-sináptica¹⁴ que controla os níveis de 2-araquidonoil glicerol após sua ação nos receptores CB₁. É intrigante perceber que os dois endocanabinóides são degradados tanto de forma pré-sináptica (2-araquidonoil glicerol) como pós-sináptica (anandamida), tornando a modulação da atividade da FAAH e da MGL importante alvo farmacológico com potencial uso terapêutico. O SEC está ativo tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto

no sistema nervoso periférico atuando na modulação espinhal, supraespinhal e periférica da dor^{15,16}. As substâncias endocanabinóides são produzidas por demanda no SNC, com o objetivo de reduzir a sensibilidade à dor¹⁷. Diversos estudos já documentaram a existência de alta atividade do SEC em centros-chaves de integração da dor¹⁸⁻²². Os endocanabinóides parecem ser mediadores envolvidos na modulação de fenômenos dolorosos como o *wind up*²³ e a alodínia²⁴. Perifericamente, a ativação dos receptores CB₁ parece exercer uma ação importante na redução tanto da hiperalgesia como da alodínia^{25,26}. Por meio de mecanismos mediados por CB₁ e CB₂, o SEC parece ter papel importante também na dor periférica, particularmente em processos inflamatórios e no fenômeno da hiperalgesia²⁶. A resposta inflamatória mediada por astrócitos e microglia depende de mecanismos que envolvem a ativação dos receptores CB₂ espinhais²⁷. O THC inibe a síntese de prostaglandina E-2²⁸ e estimula a lipoxigenase²⁹, porém não afeta a síntese de cicloxigenase-1 e cicloxigenase-2³⁰. Além de uma ação anti-inflamatória, as substâncias canabinóides também apresentam atividade antioxidante via mecanismos não canabinóides³¹.

O canabidiol, que é um fitocanabinóide presente em altas concentrações no extrato bruto de CS, inibe tanto a FAAH quanto a recaptação de anandamida³², além de reduzir o metabolismo hepático do THC, o que reduz assim as alterações psicóticas e os sinais e sintomas de ansiedade³³. Dessa maneira, o canabidiol parece agir como um modulador do SEC, atenuando os efeitos do THC sobre o comportamento³⁴, o apetite³⁵ e sobre a memória de curto prazo³⁶. O canabidiol parece ser eficaz no controle da dor da endometriose, entre outras condições, particularmente naquelas que podem ser consideradas como dor mediada pelo SEC³⁷. Alta atividade canabinóide já foi documentada em diversas áreas mediadoras da resposta dolorosa no trato gastrintestinal^{38,39}.

As substâncias canabinóides inibem especificamente a liberação de glutamato no hipocampo⁴⁰ reduzindo a resposta dolorosa mediada por NMDA²⁸ e, com isso, poderiam ser úteis no tratamento de distúrbios dolorosos mediados por NMDA⁴¹, como enxaqueca, fibromialgia e em outras doenças nas quais mecanismos glutamatérgicos parecem estar envolvidos⁴².

Uma abordagem farmacológica promissora e com particular interesse para a terapia da dor é a combinação de agentes canabinóides e opioides. Substâncias canabinóides e o SEC apresentam diferentes níveis de interação com o sistema opioide endógeno. Os mecanismos de interação do sistema canabinóide com o sistema opioide reconhecidos são: liberação de endorfina⁴³; efeito poupador de opioides⁴⁴; redução dos fenômenos de tolerância e abstinência de opioides⁴⁵; e resgate da analgesia por opioide após o fenômeno de tolerância⁴⁶. É interessante perceber que parece haver sinergismo farmacológico entre substâncias canabinóides e opioides, e que esse fenômeno poderia potencializar os efeitos analgésicos de ambas, reduzindo assim as doses utilizadas sem prejuízo do efeito terapêutico, além de diminuir de maneira significativa os seus efeitos adversos.

Com base nos mecanismos de ação mencionados, assim com nas interações farmacológicas descritas para as substâncias canabinóides e para o SEC, é possível sugerir que uma alteração funcional do SEC pode contribuir de maneira significativa para o surgimento ou agravamento de estados de dor patológica.

ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE O USO DE CANABINÓIDES SINTÉTICOS E DOR

Classicamente indicado para o tratamento da perda de apetite em pacientes com vírus da imunodeficiência humana e para o tratamento de náuseas e vômitos em paciente em quimioterapia, o dronabinol encontra-se disponível no mercado americano com o nome comercial de Marinol[®] em cápsulas gelatinosas de 2,5, 5 e 10mg. O dronabinol foi utilizado em estudos com pacientes portadores de dor neuropática^{47,48}, mas sem benefício significativo no controle dos sintomas álgicos, além de apresentar efeitos adversos importantes que limitaram seu uso. Na dor da esclerose múltipla, o dronabinol produziu alívio significativo⁴⁹, porém, na dor pós-operatória não houve efeito benéfico evidente⁵⁰. O dronabinol já foi utilizado para aliviar o prurido em pacientes com icterícia, porém não foram realizados estudos controlados nessa área, sendo esse efeito descrito apenas como relato de casos⁵¹. Em estudo de *crossover*, o dronabinol foi avaliado em pacientes com dor não oncológica crônica em uso de opioides e os resultados foram significativos no que se refere ao alívio da dor⁵². Em estudo em pacientes com lesão medular e dor neuropática, o dronabinol não foi superior à difenidramina⁵³.

A nabilona que tem como nome comercial Cesamet[®], é outro análogo semissintético do THC, disponível em cápsulas orais de 1 e 2mg, tanto nos Estados Unidos como na Europa. Apresenta efeito terapêutico mais prolongado do que o THC por possuir potência farmacológica aproximadamente 10 vezes maior, assim como também por apresentar maior meia-vida⁵⁴. Apesar dos relatos do uso da nabilona no tratamento da dor neuropática⁵⁵ e de outras síndromes dolorosas⁵⁶, sua indicação clássica é como agente antiemético para pacientes em quimioterapia. Em pacientes com polineuropatia, o uso de nabilona resultou em redução significativa da dor após três meses de uso⁵⁷. Um estudo controlado com uso de nabilona três vezes ao dia em pacientes com dor pós-operatória demonstrou aumento nos valores da escala analógica visual (EAV)⁵⁸. Em um estudo duplamente encoberto em pacientes com síndrome espástica mista, a nabilona melhorou os escores de dor quando comparada ao placebo⁵⁹, porém, não houve melhora em outros parâmetros, tais como espasticidade, função motora ou atividades do dia a dia. Em estudo duplamente encoberto em *crossover* comparando a nabilona com a dihidrocodeína na dor neuropática⁶⁰, ambos os fármacos não induziram efeitos satisfatórios. Em outro estudo controlado em pacientes portadores de fibromialgia, o uso de nabilona *versus* placebo demonstrou redução significativa na EAV e efeito ansiolítico⁶¹. Um trabalho mais recente com nabilona *versus* amitriptilina em pacientes com fibromialgia evidenciou efeitos benéficos apenas nos parâmetros relacionados ao sono, sem resultados significativos na dor, no humor ou mesmo na qualidade de vida⁶². Bestard e Toth, analisando o uso de nabilona *versus* gabapentina, encontraram efeitos comparáveis na redução da dor neuropática periférica e em outros sintomas⁶³. Porém, de uma maneira geral, efeitos adversos significativos, principalmente sedação e euforia, também limitaram seu uso na maioria dos estudos.

O ácido ajulêmico, outro análogo sintético do THC⁶⁴, foi utilizado por Karst et al. em ensaio clínico controlado em pacientes que apresentavam quadro de dor neuropática periférica, demonstrando aparente melhora nos sintomas relacionados à dor⁶⁵.

ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE O USO DE EXTRATOS À BASE DE CANNABIS E DOR

O Cannador[®] é um fármaco administrado em cápsulas orais que é feito a partir do extrato bruto da CS com diferentes razões THC/canabidiol³³, mas que de uma maneira geral é de aproximadamente 2:1. O Cannador[®] foi utilizado em pacientes com alterações da espasticidade na esclerose múltipla^{66,67} e apresentou leve redução na dor pós-operatória⁶⁸. Porém, os efeitos adversos, tais como sedação e alterações psicoativas foram evidentes⁶⁸.

Sativex[®] é um medicamento produzido a partir do extrato bruto da planta, administrado como um *spray* bucal que combina um efeito agonista parcial em CB₁ e CB₂. Além de THC e canabidiol, o Sativex[®] possui em sua composição outros canabinóides menores, propileno glicol, terpenóides, etanol e excipiente aromatizante de hortelã^{33,69}. O Sativex[®] tem sido utilizado no tratamento da dor do câncer refratária ao uso de opioides e para o alívio de sintomas relacionados à esclerose múltipla, como, por exemplo dor neuropática de origem central e espasticidade. O Sativex[®] é formulado a partir de duas linhagens de CS nas quais predominam THC e canabidiol⁷⁰. O uso do Sativex[®] apresentou resultados satisfatórios em pacientes com dor refratária a tratamentos convencionais e/ou com sintomas neurogênicos⁷¹ e em pacientes com dor crônica intratável⁷². Em pacientes com dor crônica por avulsão do plexo braquial o Sativex[®] também produziu redução significativa da dor⁷³. O uso de Sativex[®] em indivíduos portadores de artrite reumatoide melhorou de forma significativa a dor tanto em repouso como em movimento⁷⁴. O Sativex[®] também foi utilizado em pacientes com quadro clínico de dor neuropática periférica associada com alodínia e novamente reduziu os níveis tanto de dor como de alodínia⁷⁵.

Em praticamente todos os ensaios clínicos em dor crônica, o Sativex[®] melhorou de forma significativa a qualidade do sono, não por um efeito sedativo do fármaco, mas pela significativa redução dos sintomas⁷⁶. Os efeitos adversos do Sativex[®] podem ser considerados leves, sendo os mais comuns: gosto amargo, ardor oral, boca seca, tontura, náusea e fadiga. As sequelas psicoativas são precoces e transitórias e têm sido notadamente reduzidas pela aplicação de um esquema de titulação mais lento e menos agressivo.

CONCLUSÃO

Os estudos farmacológicos e os ensaios clínicos suportam parcialmente o uso dos agentes canabinóides como analgésicos para a dor crônica, criando a perspectiva de que os fármacos à base de fitocannabinóides e canabinóides sintéticos possam vir a ser utilizados como adjuvantes para o tratamento da dor, particularmente aquela de origem neuropática. Devido ao perfil farmacológico único, com efeito multimodal e o baixo risco de efeitos adversos graves, os agentes canabinóides têm potencial de oferecer ao médico uma opção útil para o tratamento da dor neuropática. Porém, mais estudos são necessários para confirmar a eficácia e a segurança desses compostos em pacientes, particularmente em relação à incidência e à intensidade dos efeitos adversos nos tratamentos de longo prazo.

REFERÊNCIAS

- Bonfa L, Vinagre RC, de Figueiredo NV. [Cannabinoids in chronic pain and palliative care]. Rev Bras Anestesiol. 2008;58(3):267-79. English, Portuguese.
- Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol. 1988;34(5):605-13.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature. 1993;365(6441):61-5.
- Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog Neurobiol. 1999;58(4):315-48.
- Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. Pharmacol Ther. 2001;90(1):45-60.
- Di Marzo V, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: new targets for drug development. Curr Pharm Des. 2000;6(13):1361-80.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. Pharmacol Rev. 2006;58(3):389-462.
- Okamoto Y, Morishita J, Tsuboi K, Tonai T, Ueda N. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. J Biol Chem. 2004;279(7):5298-305.
- Bisogno T, Howell F, Williams G, Minassi A, Cascio MG, Ligresti A, et al. Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. J Cell Biol. 2003;163(3):463-8.
- De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. Br J Pharmacol. 2004;141(5):765-74.
- Bisogno T, De Petrocellis L, Di Marzo V. Fatty acid amide hydrolase, an enzyme with many bioactive substrates. Possible therapeutic implications. Curr Pharm Des. 2002;8(7):533-47.
- Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. Nature. 1996;384(6604):83-7.
- Dinh TP, Freund TF, Piomelli D. A role for monoglyceride lipase in 2-arachidonoylglycerol inactivation. Chem Phys Lipids. 2002;121(1-2):149-58.
- Gulyas AI, Cravatt BF, Bracey MH, Dinh TP, Piomelli D, Boscia F, et al. Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. Eur J Neurosci. 2004;20(2):441-58.
- Walker JM, Hohmann AG. Cannabinoid mechanisms of pain suppression. Handb Exp Pharmacol. 2005;(168):509-54.
- Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. Neurotherapeutics. 2009;6(4):713-37.
- Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, produces hyperalgesia in untreated mice. Eur J Pharmacol. 1997;319(2-3):R3-4.
- Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sáfido-Peña MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(21):12198-203.
- Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. Life Sci. 1999;65(6-7):665-73.
- Martin WJ, Hohmann AG, Walker JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. J Neurosci. 1996;16(20):6601-11.
- Hohmann AG, Martin WJ, Tsou K, Walker JM. Inhibition of noxious stimulus-evoked activity of spinal cord dorsal horn neurons by the cannabinoid WIN 55,212-2. Life Sci. 1995;56(23-24):2111-8.
- Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. Eur J Pharmacol. 1998;345(2):145-53.
- Strangman NM, Walker JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. J Neurophysiol. 1999;82(1):472-7.
- Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. Br J Pharmacol. 2007;152(5):765-77.
- Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(8):3093-8.
- Richardson JD, Kilo S, Hargreaves KM. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. Pain. 1998;75(1):111-9.
- Luongo L, Palazzo E, Tambaro S, Giordano C, Gatta L, Scafuro MA, et al. 1-(2',4'-dichlorophenyl)-6-methyl-N-cyclohexylamine-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide, a novel CB2 agonist, alleviates neuropathic pain through functional microglial changes in mice. Neurobiol Dis. 2010;37(1):177-85.
- Burstein S, Levin E, Varanelli C. Prostaglandins and cannabis. II. Inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. Biochem Pharmacol. 1973;22(22):2905-10.
- Fimiani C, Liberty T, Aquirre AJ, Amin I, Ali N, Stefano GB. Opiate, cannabinoid, and eicosanoid signaling converges on common intracellular pathways nitric oxide coupling. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 1999;57(1):23-34.
- Russo EB, Hohmann AG. Role of Cannabinoids in Pain Management. In: Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, Gordin V, Kim PS, Panchal SJ, Ray AL, editors. Com-

- prehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches - The American Academy of Pain Medicine Textbook on Patient Management. New York: Springer; 2013. 1120-64p.
31. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8268-73.
 32. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*. 2001;134(4):845-52.
 33. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234-46.
 34. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(4):306-7.
 35. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(9):1879-85.
 36. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry*. 2010;197(4):285-90.
 37. Dmitrieva N, Nagabukuro H, Resuehr D, Zhang G, McAllister SL, McGinty KA, et al. Endocannabinoid involvement in endometriosis. *Pain*. 2010;151(3):703-10.
 38. Izzo AA, Camilleri M. Emerging role of cannabinoids in gastrointestinal and liver diseases: basic and clinical aspects. *Gut*. 2008;57(8):1140-55.
 39. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther*. 2010;126(1):21-38.
 40. Shen M, Piser TM, Seybold VS, Thayer SA. Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *J Neurosci*. 1996;16(14):4322-34.
 41. Nicolodi M, Volpe AR, Sicuteri F. Fibromyalgia and headache. Failure of serotonergic analgesia and N-methyl-D-aspartate-mediated neuronal plasticity: their common clues. *Cephalalgia*. 1998;18(Suppl 21):41-4.
 42. Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD): can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions? *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25(1-2):31-9.
 43. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;55(1):126-32.
 44. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(2):859-67.
 45. Cichewicz DL, Welch SP. Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(3):812-7.
 46. Cichewicz DL, McCarthy EA. Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):1010-5.
 47. Clermont-Gnamien S, Atlani S, Attal N, Le Mercier F, Guirimand F, Brasseur L. [The therapeutic use of D9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) in refractory neuropathic pain]. *Presse Med*. 2002;31(39 Pt 1):1840-5.
 48. Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermont-Gnamien S, Atlani S, Bouhassira D. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain*. 2004;8(2):173-7.
 49. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004;329(7460):253.
 50. Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain*. 2003;106(1-2):169-72.
 51. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, et al. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2117-9.
 52. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, et al. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*. 2008;9(3):254-64.
 53. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(10):840-8.
 54. Lemberger L, Rubin A, Wolen R, DeSante K, Rowe H, Forney R, et al. Pharmacokinetics, metabolism and drug-abuse potential of nabilone. *Cancer Treat Rev*. 1982;9(Suppl B):17-23.
 55. Notcutt W, Price M, Chapman G. Clinical experience with nabilone for chronic pain. *Pharm Sci*. 1997;3:551-5.
 56. Berlach DM, Shir Y, Ware MA. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med*. 2006;7(1):25-9.
 57. Toth C, Au S. A prospective identification of neuropathic pain in specific chronic polyneuropathy syndromes and response to pharmacological therapy. *Pain*. 2008;138(3):657-66.
 58. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth*. 2006;53(8):769-75.
 59. Wissel J, Haydn T, Muller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J Neurol*. 2006;253(10):1337-41.
 60. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, 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.
 61. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(2):164-73.
 62. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(2):604-10.
 63. Bestard JA, Toth CC. An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2011;11(4):353-68.
 64. Dyson A, Peacock M, Chen A, Courade JP, Yaqoob M, Groarke A, et al. Antihyperalgesic properties of the cannabinoid CT-3 in chronic neuropathic and inflammatory pain states in the rat. *Pain*. 2005;116(1-2):129-37.
 65. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(13):1757-62.
 66. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-26.
 67. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1664-9.
 68. Holdcroft A, Maze M, Dore C, Tebbs S, Thompson S. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*. 2006;104(5):1040-6.
 69. McPartland JM, EB. R. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther*. 2001;1(3-4):103-32.
 70. E. dM. The breeding of cannabis cultivars for pharmaceutical end uses. In: Guy GW, Whittle BA, editors. *Medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. London: Pharmaceutical Press; 2004. 55-70p.
 71. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*. 2003;17(1):21-9.
 72. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-52.
 73. Berman JS, 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.
 74. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, CS. M. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006;45(1):50-2.
 75. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210-20.
 76. Russo EB, Guy GW, Robson PJ. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1729-43.