

Caderno de Divulgação Científica**1. Cannabis no lugar de opioides para tratamento da dor**

Centros para Controle de Doenças (CDC) e Prevenção relatam que os opioides (prescritos e Heroína) mataram milhares de pessoas, sendo o maior número registrado no ano de 2014. Mesmo com essa estatística, os números de prescrições de opioides aumentam junto com os casos de morte por overdose de opioides, pois a terapia com opioides de longa duração para dor, principalmente dor crônica, está associada a uma série de riscos, incluindo transtornos do uso de opiáceos, dependência, sobredosagem e morte.

Pesquisadores descobriram que a implementação de uma lei médica eficaz para uso de cannabis levou a uma redução significativa de doses de opioides prescritos para o tratamento de dor por médicos.

A cannabis pode ser um tratamento eficaz para a dor, reduzindo consideravelmente a chance de dependência, eliminando o risco de sobredosagem fatal quando comparado a medicamentos com base de opioides. Alguns pacientes e médicos que utilizam o tratamento com a cannabis relatam que a eficácia é igual, até mesmo superior do que os medicamentos a base de opioides para o tratamento da dor.

O estudo em questão examinou o uso de cannabis como substituto de medicamentos a base de opioides para o tratamento da dor. Os dados foram retirados de uma pesquisa com pacientes com câncer, sendo que 34% dos pacientes usaram analgésicos opioides no período de 6 meses antes da pesquisa. A maioria dos entrevistados relatou que a cannabis proporcionou alívio de dor, semelhante a outros medicamentos, sem efeitos colaterais indesejados. 97% dos pacientes concordaram que o tratamento com a cannabis é capazes de diminuir a quantidade de uso de medicamentos a base de opioides quando estão usando a cannabis também. Já 81% concordaram que usar apenas a cannabis possui mais eficácia no tratamento de suas condições. Esses resultados possuem um padrão semelhante quando comparados o tratamento com cannabis e tratamentos com medicamentos não opioides, como Tylenol (Paracetamol) e o Advil (Ibuprofeno).

São necessárias pesquisas futuras que possam acompanhar os resultados clínicos relacionados ao uso de cannabis como um substituto viável para o tratamento da dor. A análise dos resultados deste uso sugerem que um possível tratamento com Cannabis para as condições clínicas de dor crônica em pacientes com dependência por opioides.

Referência: REIMAN, Amanda; WELTY, Mark; SOLOMON, Perry. Cannabis as a Substitute for Opioid – Based Pain Medication: Patient Self-Report. Cannabis and Cannabinoid Research. Volume 2.1, 2017. DOL: 10.1089/can.2017.0012.

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

2. A fisiologia testicular frente ao uso do ibuprofeno

O ibuprofeno é um medicamento largamente utilizado pela população mundial como um analgésico leve, mas pouco se sabe sobre seus efeitos na fisiologia adulta. Este estudo foca nos seus efeitos em homens jovens e sua fisiologia testicular. A maior preocupação neste caso seria a fertilidade e saúde em geral do homem, e muitos destes pontos estão relacionados com a produção de andrógenos, que são produzidos e secretados por células testiculares (células de Leydig).

O eixo pituitária-gonadal foi o foco deste estudo para explicar as hipóteses de conexão elaboradas. Para obter resultados, desenvolveram em um estudo clínico um modelo de órgão explante e modelo in vitro. Os resultados foram cruzados para averiguar sua exatidão. Assim, eles observaram os níveis de testosterona, LH (hormônio luteinizante), FSH (hormônio folículo-estimulante), inibina B e AMH (hormônio anti-Müllerian) em dois momentos, 14 e 44 dias após o início da administração de doses comerciais de ibuprofeno.

Foi observado que houve um aumento de LH com uma diminuição de testosterona, já que as células de Leydig responsáveis por sua liberação estavam sofrendo uma ação antiandrogênica direta do ibuprofeno. A inibina B não mostrou diferença em seus níveis entre os grupos estudados, logo houve uma sutil ação inibitória dela sobre o FSH. Houve uma supressão dos níveis de AMH, o que demonstra que o analgésico não teria efeito apenas pelas células de Leydig, mas também pelas de Sertoli, quadro compatível com casos de azoospermia.

Além dos efeitos celulares, foi descrita uma repressão seletiva da expressão gênica, como genes relacionados a proteínas e enzimas essenciais à fisiologia e com o transporte de colesterol, este relacionado com a esteroidogênese, assim modificando o perfil hormonal do indivíduo. Com esses efeitos, o indivíduo pode ser levado a um estado de hipogonadismo compensado, que se expressa quando há uma diminuição dos níveis de testosterona, que é compensado pelo aumento de LH. Mas os cientistas afirmam serem necessários mais estudos sobre o uso em longo prazo do analgésico em questão.

Referência Bibliográfica: Kristensen DM, et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. PNAS. 2018. 115 (4): E715-E724.

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

3. Tratamento da dor crônica por aromaterapia com hortelã

A dor crônica é uma das condições médicas mais difíceis de tratar, afetando mais de 10% da população mundial. A dificuldade no tratamento reside nos efeitos colaterais que as medicações atualmente disponíveis apresentam, como problemas gastrointestinais causados pelos antiinflamatórios não esteroidais, risco de dependência ou tolerância com os opioides, e via de difícil administração como no caso da ziconotida, que requer administração intra-tecal. Assim, a busca por medicamentos mais eficazes e seguros continua sendo uma necessidade para o tratamento de condições dolorosas crônicas.

Com este desafio em mente, um grupo de pesquisadores de Zurique, na Suíça, desenvolveu uma estratégia inovadora para o tratamento da dor. A molécula utilizada para controlar a dor foi a toxina Huwentoxin-IV, isolada recentemente da aranha pássaro Chinesa *Haplopelma schmidti*. Esta toxina já teve seu efeito analgésico comprovado em ensaios pré-clínicos in vivo, contudo sua baixa biodisponibilidade exigiria um tratamento com injeções repetidas a altas doses, o que seria inviável devido aos efeitos colaterais resultantes desta administração. Seu mecanismo de ação, também conhecido, se dá pelo bloqueio de canais de sódio do tipo Nav1.7. Em humanos, os canais de sódio Nav1.7 modulam a transmissão de sinais dolorosos em neurônios sensoriais periféricos. A inibição destes canais resulta na supressão da percepção da dor.

A inovação vem da ferramenta utilizada, uma vez que os pesquisadores induziram a expressão ectópica de um receptor olfatório (RO) em células humanas depois chamadas de AromaCells. Este receptor é ativado pelo aroma da hortelã e, nestas células, sua ativação inicia uma cascata de eventos celulares que culmina na liberação de Huwentoxin-IV, que tem efeito analgésico. Assim, os pesquisadores utilizaram uma molécula com efeito analgésico já conhecido e, através da engenharia molecular, contornaram problemas como biodisponibilidade, elevada dose e evitaram o desenvolvimento de efeitos colaterais graves que eram anteriormente evidenciados. Camundongos tratados com as AromaCells, após exposição ao aroma do hortelã em uma aromoterapia com óleo essencial de hortelã, tiveram uma melhora na dor crônica. A aromoterapia foi testada em modelos de dor crônica persistente periférica, dor crônica inflamatória e neuropática. Ainda, o efeito analgésico da aromoterapia nos animais pré-tratados com as AromaCells foi superior ao observado com o tratamento com tramadol (fármaco já utilizado na clínica para o tratamento de dor), e não foi observado efeito analgésico com o tratamento por via oral com a toxina Huwentoxin-IV nativa. A injeção intra-tecal da toxina nativa causou analgesia, porém em doses onde foram ainda observados efeitos colaterais severos, como letargia. O tratamento prolongado com as AromaCells seguido da aromoterapia com hortelã não levou ao desenvolvimento de tolerância ou dependência ou ainda alterações na pressão sanguínea.

Entende-se que para a translação desta estratégia de controle da dor em uma realidade clínica, outros estudos devem ser realizados com foco na incorporação dos componentes funcionais das AromaCells em tipos de células humanas clinicamente validadas, tais como células somáticas autólogas derivadas do paciente, por exemplo. Contudo, o estudo é inovador e abre novas possibilidades para futuros avanços no tratamento da dor crônica de maneira mais segura.

Referência: Treatment of chronic pain by designer cells controlled by spearmint aromatherapy. Hui Wang¹, Mingqi Xie¹, Ghislaine Charpin-El Hamri², Haifeng Ye³ and Martin Fussenegger. *Nature Biomedical Engineering*. jan 2018.

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

4. Acetaminofeno alivia a dor em medula ventromedial rostral

Muitos estudos têm demonstrado os diversos mecanismos de ação do Acetaminofeno (paracetamol) e seus metabólitos na ação analgésica. O metabólito N-araquidonoilfenolamina (AM404) aumenta as concentrações de anandamida, um composto canabinoide endógeno (endocanabinoide), inibindo a recaptação desse endocanabinoide em neurônios e astrócitos.

O método do estudo consistiu em usar uma amostra de camundongos e nestes foi induzido um processo inflamatório na pata traseira com o objetivo de causar hiperalgesia. Os resultados mostraram que o paracetamol e o AM404 foram capazes de reverter parcialmente o efeito de hiperalgesia causado por Zymosan, aumentando o limiar de retirada da pata. Eles observaram também que em camundongos deficiente para o receptor canabinoide CB1 (CB1-/-), o paracetamol e o AM404 não apresentaram efeito analgésico. O resultado foi o mesmo quando foram administrados antagonistas do CB1, como Rimonabanto e AM251.

Quando a dor inflamatória foi mediada por injeção intratecal de PGE2, o paracetamol também reverteu parcialmente a hiperalgesia em camundongos saudáveis, enquanto em CB1-/- ele não se mostrou eficaz, o que sugere que o paracetamol tenha um mecanismo de ação independente da formação de prostaglandinas.

Foi também identificado no estudo a origem anatômica de ação de analgesia induzida por paracetamol, pois foi observado que o AM404 quando administrado via intratecal apresenta o efeito analgésico do tratamento sistêmico com paracetamol e também a ativação dos receptores CB1 espinais inibe a transmissão de sinais nociceptivos entre os nociceptores primários e secundários no corno dorsal. Em animais saudáveis, observou-se um grande número de receptores CB1 na matéria cinzenta da superfície do corno dorsal, no funículo dorsolateral e no aqueduto cerebral. Em animais *hoxb8-CB1-/-* foi observada uma redução da expressão desses receptores no corno da espinha dorsal, mas não na substância cinzenta periaquedutal (PAG). Isso porque *Hoxb8-cre* foi expresso em todos os neurônios do DRG e em todos os neurônios e astrócitos na medula espinal ao nível da vértebra C4, mas é virtualmente ausente no cérebro. Ao induzir a dor inflamatória e administrar paracetamol e AM404 para analisar a hiperalgesia, observou-se um efeito analgésico em animais *hoxb8-CB1-/-* e ratos saudáveis, o que indica que o paracetamol age através de receptores CB1 supraespinais. Entretanto, o acetaminofeno poderia também atuar nos terminais de neurônios descendentes dos sítios supraespinais. Foi administrado, portanto, AM 404 e rimonabanto localmente para distinguir essas duas possibilidades.

A medula rostral-ventromedial (RVM) é uma região de controle endógeno da dor e local de ligação de muitos fármacos analgésicos, incluindo canabinoides. O rimonabanto administrado na RVM inibiu o efeito sistêmico do paracetamol, enquanto o AM404 administrado também na RVM apresentou um significativo alívio na hiperalgesia inflamatória em ratos saudáveis, mas não em ratos CB1-/- . Ao

administrar uma injeção local de paracetamol no RVM observou-se que ele não capaz foi de alterar o limiar de retirada da pata.

Os resultados obtidos sugerem que os receptores CB1 localizados em região supraespinal, no RVM, têm papel importante na analgesia. Uma explicação para os achados é que a analgesia mediada por paracetamol se deve aos receptores localizados nas terminações das fibras descendentes na medula supraespinal. O AM404 administrado por injeção intratecal poderia ter se difundido para áreas além da região lombar e ativado os receptores CB1 nos terminais dos axônios GABAérgicos, que inibem fibras antinociceptivas serotoninérgicas descendentes da MVR para a medula espinal. Como os receptores CB1 são inibitórios, sua ativação levaria à diminuição da liberação de GABA e, conseqüentemente, na desinibição da via antinociceptiva. A PAG controla a atividade da RVM, o que sugere que os receptores importantes para a ação analgésica do paracetamol estejam nas fibras terminais da RVM da PAG. O paracetamol reduziria indiretamente a liberação de GABA nessas terminações o que contribuiria para o controle da dor endógena.

Referência: Klinger-Gratz P.P, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, Katona I, Zeilhofer HU. Acetaminophen Relieves Inflammatory Pain through CB1 Cannabinoid Receptors in the Rostral Ventromedial Medulla. *The Journal of Neuroscience*, January 10, 2018; 38(2):322–334.

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

5. Condições de saúde mental e tratamentos com opioides analgésicos

Os opioides são medicamentos muito prescritos para analgesia de dores de diversas naturezas. Por ser um grupo de fármacos muito importante, existe a necessidade de investigar as conseqüências, bem como entender quais tipos de populações são mais vulneráveis ao seu uso e as possíveis razões. Este estudo trouxe consigo uma discussão acerca do uso de opioides por adolescentes com alguma condição de saúde mental, sendo este o grupo suscetível ao início do tratamento à longo prazo com esses fármacos.

O trabalho recolheu as amostras de um banco de dados de um seguro de saúde (Marketscan) e analisou um número de 1.000.453 inscrições de adolescentes entre 14 e 18 anos. Os adolescentes incluídos no estudo possuíam algum tipo de transtorno de saúde mental e fizeram tratamento com analgésicos opioides em algum momento. Desta amostra, eles retiraram 40% representativos do total e compararam com adolescentes que tinham as mesmas condições, porém não faziam o uso de opioides, identificando assim os transtornos que seriam mais suscetíveis ao tratamento de dor com esses fármacos, por meio de análises estatísticas.

As análises concluíram que o grupo de adolescentes com alguma condição de saúde mental é mais vulnerável a progredir de um tratamento de curto prazo com opioide, para um tratamento de longo prazo. Um dos transtornos que aparecem com os resultados significativamente maiores para essa conclusão é o transtorno do sono, tratado com hipnóticos não benzodiazepínicos. Com estes resultados

percebe-se a importância de mais estudos para entender melhor o papel do tratamento com analgésicos opioides à longo prazo em grupos com determinadas condições de saúde mental.

Referência: Quinn PD, Hur K, Chang Z, Scott EL, Krebs EE, Bair MJ, Rickert ME, Gibbons RD, Kroenke K, D'Onofrio BM. Association of Mental Health Conditions and Treatments With Long-term Opioid Analgesic Receipt Among Adolescents. *JAMA Pediatrics*, Março 12, 2018.

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

Ciência e Tecnologia

6. Mediação da analgesia gestacional na dor crônica por células T em camundongos

Estudos relatam de maneira consistente que mulheres portadoras de dores crônicas passam por atenuação desse processo durante a gravidez. Ratas apresentam tolerância à dor elevada durante a gravidez devido ao aumento de receptores opioides na medula espinal. Estudos prévios não consideram o papel de células não-neuronais, que por sua vez, participam do processamento da dor crônica. Este estudo utilizou modelos de dor persistente inflamatória ou neuropática e observou que animais, fêmeas em estágio inicial da gravidez, passaram por uma alteração no mecanismo de hipersensibilidade à dor independente de micróglia a dependente desse tipo celular. Durante fases tardias da gravidez, não houve evidência de dor crônica. Tal analgesia relacionada à gestação foi reversível após administração intratecal de naloxona, o que sugere a existência de um mecanismo opioide. Dados farmacológicos e genéticos sugerem a importância de receptores delta-opioides. Ademais, animais nude e Rag-1 não exibiram analgesia gestacional, que foi restaurada pela transferência de células CD4 ou CD8 de animais de genótipo normal em estágio avançado de gestação. Os resultados apresentados sugerem que células T são necessárias para o fenômeno de analgesia gestacional.

Referência: Rosen S et al. T-Cell Mediation of Pregnancy Analgesia Affecting Chronic Pain in Mice. *The Journal of Neuroscience*, October 11, 2017 • 37(41):9819–9827.

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

7. Diferenças em dor neuropática e a correlação comportamental

Estudos mostram que a sensibilidade ao frio desenvolve-se mais rápido que a alodinia tátil. A partir disso, buscou-se investigar diferenças mecanicistas entre essas duas modalidades de dor (alodinia fria x tátil). Para isto, foi realizado um estudo de expressão gênica global em gânglios da raiz dorsal (GRD) à lesão do

nervo em camundongos adultos para correlacionar o tempo de transcrição, expressão e de mudanças nestas modalidades sensoriais.

Foram encontrados os seguintes achados: 1) Alodinia ao frio (nível máximo 4-5 dias após lesão) desenvolve-se mais rápida que a alodinia tátil (nível máximo 7-8 dias após lesão); 2) Identificou-se que 37% dos genes correlacionados com alodinia fria são expressos como nociceptores, mostrando associação com o componente neuronal; 3) Cerca de 50% dos genes correlacionados com a alodinia tátil são expressos em leucócitos, desta forma sendo mais ligado à função imune; 4) Na ablação de nociceptores de linhagem TRVP1, os camundongos não apresentaram alodinia ao frio (7-14 dias após a lesão), porém desenvolveram hipersensibilidade tátil; 5) Na depleção de macrófagos e células T foi reduzida a alodinia tátil (nível mínimo apenas com 7-10 dias), porém não alterou a hipersensibilidade ao frio.

A partir destes achados, pode-se observar que os dois tipos de sintomas (alodinia fria x tátil) apresentaram componentes diferentes, sendo um mais relacionado com nociceptores e outro com função imunológica. Assim, este estudo demonstra a importância de se realizar estratégias diferenciais para o tratamento da dor neuropática. Entretanto, o estudo foi realizado em modelo animal e não se sabe se os mesmos mecanismos são responsáveis em humanos.

Referência: Cobos EJ, Nickerson CA, Gao F, Chandran V, Bravo-Caparrós I, González-Cano R, et al. Mechanistic Differences in Neuropathic Pain Modalities Revealed by Correlating Behavior with Global Expression Profiling. Cell Rep [Internet]. 2018;22(5):1301–12. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124718300068>

Alerta submetido em 16/03/2018 e aceito em 16/03/2018.

8. Papel dos receptores muscarínicos na neuroproteção durante a neuropatia periférica

Os neurônios sensoriais têm a capacidade de produzir, liberar e responder à acetilcolina (ACh), mas o papel funcional do sistema colinérgico nos nervos sensoriais periféricos de mamíferos adultos ainda não é claro.

Neste trabalho, os autores relatam que o crescimento de neuritos em neurônios sensoriais adultos depende da sinalização colinérgica e é mediado pela regulação da função mitocondrial, sinalizada a partir do receptor muscarínico MR1.

Neurônios sensoriais em que o receptor muscarínico do tipo 1 (M1R) foi geneticamente deletado (nocautes), exibiram crescimento de neuritos aumentado, confirmando o papel do M1R na supressão tônica da plasticidade axonal. Além disso, animais nocaute para M1R, submetidos a modelo experimental de neuropatia periférica diabética, desenvolveram menos hipersensibilidade nociceptiva e menor dano tecidual.

Não apenas a deleção genética, mas também o antagonismo farmacológico de M1R, resulta em menor desenvolvimento de hipersensibilidade mecânica e térmica durante a diabetes, bem como melhor velocidade de condução do estímulo nervoso e recuperação de dendritos perdidos. Além disso, leva à restauração da disfunção

mitocondrial induzida pela doença, tanto em ensaios in vitro como in vivo. De maneira interessante, não apenas em modelo experimental de diabetes, mas também na neuropatia induzida por quimioterápicos e pelo envelope viral do HIV gp120, o antagonismo de MR1 foi capaz de reduzir a hipersensibilidade mecânica e térmica.

Como uma variedade de drogas antimuscarínicas são aprovadas para uso clínico em outras condições, essa abordagem terapêutica tem grande potencial clínico e pode ser tornar uma opção em pouco tempo.

Referência: Nigel A. Calcutt, Darrell R. Smith, Katie Frizzi, Mohammad Golam Sabbir, Subir K. Roy Chowdhury, Teresa Mixcoatl-Zecuatl, Ali Saleh, Nabeel Muttalib, Randy Van der Ploeg, Joseline Ochoa, Allison Gopaul, Lori Tessler, Jürgen Wess, Corinne G. Jolival, and Paul Fernyhough corresponding author. Selective antagonism of muscarinic receptors is neuroprotective in peripheral neuropathy. *J Clin Invest.* 2017 Feb 1; 127(2): 608–622. Published online 2017 Jan 17. doi: 10.1172/JCI88321

Alerta submetido em 05/02/2018 e aceito em 21/03/2018.

9. A importância das células da glia na dor persistente

O papel das células da glia na dor crônica vem sendo demonstrado nos últimos 20 anos por diversos grupos de pesquisa. Antigamente acreditava-se que as células da glia (astrócitos, micróglia e oligodendrócitos) presentes no sistema nervoso (SN) apresentavam somente funções como sustentação, nutrição e proteção. Contudo, essas células imunes não clássicas no SNC agora são também reconhecidas como participantes-chave na geração e manutenção da dor persistente. Em particular, os cientistas têm observado que a ativação da micróglia é essencial para o desenvolvimento de hipersensibilidade espinhal em diversos modelos animais de dor persistente, tais como dor neuropática, dor induzida por quimioterapia e dor articular. Por outro lado, evidências do seu papel em humanos têm sido mais difíceis de se encontrar, mas já foi observado que respostas microgliais anormais têm um papel proeminente no SNC de pacientes com dor crônica. Levando em consideração essas evidências, empresas farmacêuticas resolveram investigar o efeito de novas terapias tendo como alvo as células da glia para tratar pacientes com dor persistente. No entanto, até o momento os estudos clínicos falharam em apresentar efeito analgésico de drogas que bloqueiam a atividade da glia em pacientes com neuralgia pós-herpética. De fato, em 2009 o fracasso de um ensaio clínico de fase 2 com a propentofilina, um modulador glial que apresentou eficácia em modelos animais de dor persistente, quase acabou com o desenvolvimento deste tipo de medicamento. Contudo, a falta de uma terapia bem-sucedida com alvo a glia pode ser atribuída a alguns fatores. Em primeiro, a falta de um modelo experimental translacional de animais para humanos que detecte os mecanismos subjacentes à dor persistente, incluindo componentes neuronais e gliais. De fato, investigando mais profundamente o ensaio de 2009, que não conseguiu reduzir a dor em pacientes com neuralgia pós-herpética, foram apontadas diferenças em como a

micróglia humana e de roedores respondeu à propentofilina in-vitro. Em segundo lugar, esse campo de pesquisa ainda precisa de mais estudos, tais como tentar identificar biomarcadores de dor persistente que permitam o recrutamento dos pacientes certos para os ensaios além de uma quantificação mais objetiva da experiência de dor. Outro fato relatado recentemente é de que existem diferenças entre homens e mulheres no processamento da dor. Apesar de ainda não termos um analgésico com ação nas células da glia devido aos fracassos nos testes clínicos até o momento, não podemos perder a esperança. Avanços recentes têm sugerido novos mediadores moleculares na dor persistente induzida pela ativação das células da glia e os pesquisadores estão tentando encontrar drogas que atuem nestes mecanismos. O objetivo é que num futuro não tão distante, os estudos levem a tratamentos modificadores de doenças para um problema médico caro e que causa muita dor aos pacientes.

Referências:

- <https://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/51172/title/Glial-Ties-to-Persistent-Pain/>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=glia&cond=pain&rank=4#rowId3>

Alerta submetido em 26/02/2018 e aceito em 28/02/2018.