

**Divulgação Científica****1. Fibromialgia e maconha medicinal**

A fibromialgia é uma doença polissintomática caracterizada por dor crônica generalizada, fadiga, distúrbios do sono e sintomas cognitivos. No entanto, sua causa ainda não é muito bem conhecida, o que torna extremamente difícil encontrar um tratamento médico satisfatório. Os medicamentos comumente utilizados possuem eficácia limitada e muitos efeitos colaterais, o que leva a uma baixa adesão ao tratamento pelo paciente. A maconha (*Cannabis sativa*) medicinal é uma opção terapêutica recentemente introduzida para os pacientes que estão insatisfeitos com seu tratamento atual, e tem se provado efetiva em diversas doenças relacionadas à dor.

O objetivo do presente estudo foi investigar a eficácia e os efeitos colaterais da maconha medicinal como tratamento complementar aos medicamentos já usados pelos pacientes diagnosticados com fibromialgia. Para tanto, testes clinicamente validados foram utilizados para avaliar a melhora clínica subjetiva da dor, fadiga, sono, ansiedade, depressão e a qualidade de vida. O estudo envolveu 102 pacientes com fibromialgia que receberam duas preparações farmacêuticas de Cannabis: Bedrocan (22% de THC, o principal composto psicotomimético da Cannabis, e 1% de canabidiol, o principal composto não-psicotomimético) à noite e Bediol (6,3% de THC e 8% de canabidiol) pela manhã.

Durante o estudo, 47% dos pacientes reduziram ou descontinuaram o tratamento clássico com analgésicos, o que reflete a percepção da eficácia da maconha medicinal na melhora da qualidade de vida. Já um terço dos pacientes experienciou efeitos adversos, tais como tontura, sonolência, palpitações, náusea e boca seca, no entanto, sem outros efeitos adversos sérios.

Trinta e três por cento dos pacientes mostraram uma melhora significativa no índice de FIQR, uma escala que avalia a função física, impacto geral da fibromialgia e sintomas como memória, sensibilidade, equilíbrio, dentre outros. Além disso, 44% dos pacientes tiveram uma melhora no sono (índice PSQI), o que é importante, pois distúrbios do sono diminuem a qualidade de vida e são correlacionados com a piora da dor. Uma proporção considerável dos pacientes teve pequenas melhoras nos índices de depressão e ansiedade (índices ZSR-D e ZSR-A), condições comuns em pacientes com fibromialgia. No entanto, quase não houve melhora no índice FAS, que avalia fadiga, qualidade do sono e escala de dor subjetiva, com 45,5% dos pacientes permanecendo em uma condição clínica estável.

Em conclusão, estes achados mostram que a maconha medicinal oferece vantagens em termo de eficácia, especialmente pelos seus efeitos sobre o sono e qualidade de

vida. No entanto, mais estudos são necessários para estabelecer as melhores estratégias em termos de posologia, proporção entre THC e canabidiol e duração do tratamento.

Referência: Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 123(1):53-59.

*Alerta submetido em 07/04/2020 e aceito em 30/04/2020.*

*Escrito por Larissa Fernanda Matias Werworn.*

## **2. Anti-RCGRP, erenumab melhora migrânea crônica**

A migrânea, mais conhecida popularmente como enxaqueca, é uma das formas mais recorrentes de dor de cabeça. A migrânea crônica tem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente e no desempenho de suas funções.

O peptídeo relacionado a gene da calcitonina (CGRP) ao se ligar ao seu receptor causa intensa inflamação nas meninges, membranas que revestem o cérebro, gerando dor. O erenumab é um anticorpo monoclonal que seletivamente bloqueia o receptor CGRP. Erenumab a doses mensais de 140mg e 70mg já é aprovado nos Estados Unidos como um tratamento preventivo para a migrânea em adultos.

O estudo em questão foi realizado com 609 pacientes diagnosticados com migrânea crônica e foi dividido em 2 partes. A primeira parte, que durou 12 semanas, se tratava de um teste duplo cego, ou seja, tanto médicos quanto pacientes não sabiam quem recebia placebo e quem recebia o medicamento. A segunda parte foi um teste aberto, que durou 52 semanas, em que os paciente recebiam doses subcutâneas mensais de 70mg ou 140mg de erenumab.

Os resultados revelaram que o uso prolongado de erenumab é seguro e tolerável. Os efeitos adversos no estudo duplo cego e no estudo aberto foram similares e não houve aumento de efeitos adversos ao longo do tratamento, enquanto a eficácia permaneceu constante ao longo das 52 semanas. Ademais, o erenumab 140mg foi mais eficaz que o 70mg no tratamento da migrânea crônica. Do início do teste até sua conclusão 59% dos pacientes reportaram uma redução de 50% dos episódios de migrânea mensais, 33,2% reportaram uma melhora de 75% e 8,9% uma melhora de 100%.

O estudo sugere que o perfil favorável de segurança, tolerabilidade e eficácia do erenumab, além de possibilidade de administração mensal, podem aumentar a aderência ao tratamento prolongado com erenumab no tratamento da enxaqueca.

Referência: Tepper SJ, Ashina M, Reuter U, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. Cephalalgia. 2020;40(6):543-553.

*Alerta submetido em 07/04/2019 e aceito em 30/04/2020.*

*Escrito por Laura Colete Cunha.*

---

### **3. O jejum e a realimentação induzem efeitos analgésicos por mecanismos diferentes**

Quem poderia acreditar que a fome é analgésica? É o que sugerem diversas pesquisas e foi reafirmado em um estudo pré-clínico recentemente publicado na renomada revista Scientific Reports. Os cientistas demonstraram que não apenas o jejum e a realimentação induzem efeitos analgésicos, como o fazem por mecanismos diferentes.

Nesse estudo, camundongos foram avaliados em modelos de dor inflamatória aguda e crônica, e foi investigado se o comportamento de dor inflamatória é afetado por jejum de 24 horas e 2 horas após a realimentação. Em ambos os modelos, foi observado o efeito analgésico durante o jejum e também após a realimentação. Foram investigados ainda os mecanismos envolvidos nesses diferentes estados de analgesia. Os resultados encontrados sugerem que os sistemas opioide e endocanabinoide endógenos medeiam a analgesia induzida pelo jejum, mas não a analgesia induzida pela realimentação, indicando que a realimentação pode recrutar fatores analgésicos distintos da analgesia induzida pelo jejum. Dessa forma, a dieta de jejum intermitente, tão na moda atualmente, pode trazer benefícios adicionais à perda de peso, como por exemplo, a analgesia.

Referência: Lee JY, Lee GJ, Lee PR, Won CH, Kim D, Kang Y, Oh SB. The analgesic effect of refeeding on acute and chronic inflammatory pain. Sci Rep. 2019; 9(1):16873.

*Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020.*

*Escrito por Gessica Sabrina Assis Silva.*

### **4. Eficácia analgésica do cuidado canguru em neonatos prematuros internados em unidade de terapia intensiva**

Todos os dias, recém-nascidos em unidades de tratamento intensivo passam por procedimentos dolorosos, sendo que menos da metade recebe alguma intervenção para alívio da dor. A terapêutica usual envolve o uso de fármacos que frequentemente apresentam limitações, como problemas de segurança e vias de administração. Além disso, estudos já associam a dor precoce à disfunção cognitiva, atrasos e problemas comportamentais, alteração do desenvolvimento cerebral e da sensibilidade à dor. O uso de sacarose por via oral é considerado a terapia não farmacológica padrão para reduzir a dor durante procedimentos clínicos em neonatos.

Nesse contexto, Campbell-Yeo e colaboradores (2019) estudaram a eficácia analgésica do contato pele a pele entre mãe e filho, o cuidado canguru, isoladamente ou combinado com sacarose oral em recém-nascidos prematuros em unidades de tratamento intensivo. Foi demonstrado que o cuidado canguru reduziu a intensidade da dor comportamental associada aos procedimentos neonatais de rotina, com eficácia analgésica equivalente à da sacarose administrada por via oral. A combinação de cuidado canguru e sacarose não parecem fornecer benefício adicional. Considerando que carinho não possui efeitos colaterais nem limite de

---

dose, pode-se considerar a substituição da administração de sacarose pelo cuidado canguru, já que eles possuem equivalência analgésica.

Referência: Campbell-Yeo M, Johnston CC, Benoit B, Disher T, Caddell K, Vincer M, Walker CD, Latimer M, Streiner DL, Inglis D. Sustained efficacy of kangaroo care for repeated painful procedures over neonatal intensive care unit hospitalization: a single-blind randomized controlled trial. *Pain*. 2019; 160(11):2580-2588.

*Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020.*

*Escrito por Gessica Sabrina Assis Silva.*

### **5. Aplicativo de celular é nova promessa no tratamento da dor lombar não específica**

Pessoas de todos os lugares do mundo e de todas as idades sofrem com a dor lombar não específica. Esta condição pode incapacitar indivíduos, reduzindo sua qualidade de vida. Além de gerar impactos socioeconômicos negativos, esta dor pode persistir por até um ano em mais da metade dos pacientes. A dor lombar não específica não tem uma causa única, mas é a combinação de fatores físicos, psicológicos e sociais. Por esse motivo, uma intervenção multidisciplinar gera melhores resultados no controle da dor.

Para tornar esta terapia multidisciplinar acessível, Toelle e colaboradores investigaram os benefícios clínicos de um aplicativo de terapia digital em pacientes com dor lombar não específica. O aplicativo continha três módulos: (1) educação sobre a dor lombar, (2) exercícios e fisioterapia e (3) técnicas de relaxamento e meditação do tipo mindfulness. Este estudo avaliou, durante três meses, dois grupos de pacientes que sofriam de dor lombar não específica. O primeiro grupo utilizou o aplicativo quatro vezes por semana, enquanto o segundo grupo realizou exercícios semanais de fisioterapia com profissional qualificado, além de receber materiais educativos sobre a condição dolorosa.

Ao final do estudo, os pesquisadores observaram que todos os pacientes apresentaram menores níveis de dor e maior qualidade de vida. Porém, os pacientes que utilizaram o aplicativo tiveram resultados melhores do que aqueles que fizeram o tratamento tradicional. Este estudo traz uma boa perspectiva para o tratamento da dor lombar não específica, apresentando um aplicativo de acesso fácil e rápido, além de custo relativamente baixo. Embora a terapia virtual não substitua o acompanhamento por profissionais de saúde, o aplicativo pode ser usado como estratégia complementar no tratamento da dor lombar não específica. Muitas pessoas podem se beneficiar de tais terapias complementares em países como o Brasil, onde o sistema de saúde pública possui alta demanda, porém há demora no início de tratamentos especializados.

Referência: Toelle TR, Utpadel-Fischler DA, Haas KK, Priebe JA. App-based multidisciplinary back pain treatment versus combined physiotherapy plus online education: a randomized controlled trial. *NPJ Digit Med*. 2019; 2:34.

*Alerta submetido em 11/05/2020 e aceito em 11/05/2020.*

*Escrito por Leticia Santos Almeida.*

## Ciência e Tecnologia

### **6. Receptores canabinoides do tipo 2 (CB2) atenuam efeitos induzidos por paclitaxel em ratos**

Estudos anteriores mostraram que o quimioterápico paclitaxel provoca a ativação da micróglia, a ativação da cascata inflamatória e a produção de mediadores pró-inflamatórios no corno dorsal da medula, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da sensibilização central e do comportamento da dor. Alguns trabalhos indicaram fatores associados ao desenvolvimento de alodinia mecânica após lesão nervosa, como o aumento da expressão do receptor purinérgico P2X4 e a superexpressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), presentes na micróglia. Além disso, estudos com modelo de dor neuropática demonstraram que a ativação de receptores canabinoides do tipo 2 (CB2), expressos em micróglia reativa, resulta na inibição de vias de ativação da neuroinflamação, restauração da atividade da micróglia e prevenção da alodinia mecânica, e que o fator regulador de interferon 8 (IFN-8) está associado à regulação do receptor P2X4 na micróglia. Visto isso, a hipótese do artigo foi que a ativação do receptor CB2 pelo MDA7, um agonista desse receptor, modula a desregulação microglial, suprime a superexpressão do BDNF na micróglia no corno dorsal da medula e atenua a sensibilização e o comportamento da dor induzido pelo paclitaxel.

Os experimentos realizados em ratos machos envolvendo o tratamento com paclitaxel e MDA7 mostraram que o quimioterápico induziu, na micróglia do corno dorsal da medula espinal, a expressão de receptores CB2 e IRF-8, a produção de interleucina IL-6 (citocina pró-inflamatória), a regulação positiva epigenética do receptor P2X4 e a superprodução de BDNF. Além disso, o tratamento com MDA7 atenuou todas as alterações moleculares e comportamentais citadas anteriormente, além de promover a expressão de IL-10 (citocina anti-inflamatória). Portanto, a partir dos resultados obtidos no estudo, conclui-se que a alodinia induzida por paclitaxel está relacionada a uma resposta inflamatória provocada por dano tecidual envolvendo a ativação da cascata inflamatória microglial e a subsequente geração de mediadores inflamatórios, sendo que os receptores CB2 possuem uma regulação positiva que está associada a uma resposta homeostática de feedback negativo. Por fim, o tratamento com o MDA7 produziu efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, restaurando o perfil microglial normal e a produção de BDNF microglial, e reduziu a sensibilização central e comportamento da dor induzido pelo paclitaxel.

Uma vez que o principal efeito adverso de quimioterápicos como paclitaxel envolve quadros dolorosos, estes resultados trazem uma nova linha de investigação para possíveis fármacos que podem atenuar tais efeitos.

---

Referência: Wu J, Hocevar M, Bie B, Foss JF, Naguib M. Cannabinoid Type 2 Receptor System Modulates Paclitaxel-Induced Microglial Dysregulation and Central Sensitization in Rats. *J Pain*. 2019; 20(5):501-514.

*Alerta submetido em 07/04/2020 e aceito em 30/04/2020.*

*Escrito por Yurie Sato.*

### **7. A síndrome de Guillain–Barré associada com o novo coronavírus**

O estudo foi realizado com base em 3 hospitais do norte da Itália, onde foram examinados cinco pacientes com a síndrome de Guillain–Barré após o início do Covid-19. Durante esse período, passaram de 1000 a 1200 pessoas com Covid-19 nesses hospitais. Quatro dos pacientes em série testaram positivo com o swab para o SARS-CoV-2 no começo da síndrome neurológica e um teve o teste swab negativo, broncoalveolar negativo, mas subseqüentemente teve o exame sorológico para o vírus positivo.

Entre 5 e 10 dias depois do início dos sintomas de Covid-19, os primeiros sintomas da síndrome de Guillain-Barré começaram. Entre eles, fraqueza dos membros inferiores, parestesia em quatro pacientes e diplegia facial acompanhada por ataxia e parestesia em um paciente. Tetraparesia flácida ou tetraplégia evoluíram em um período de 36 horas a quatro dias em quatro dos pacientes; três receberam ventilação mecânica.

A análise do Líquido Cefalorraquidiano de 2 pacientes deram um nível normal de proteína e todos os pacientes testaram menos de 5 células brancas por milímetros cúbicos. Anticorpos antiglicosídeos foram ausentes em três pacientes testados. Em todos os pacientes a PCR quantitativa em tempo real do líquido cefalorraquidiano foi negativa para SARS-CoV-2. Nos estudos eletrofisiológicos, amplitudes dos potenciais de ação muscular compostos foram baixos, mas podiam ser obtidos; dois pacientes tiveram latências distais motoras prolongadas. Na eletromiografia, os potenciais de fibrilação estavam presentes em 3 pacientes inicialmente; Em outro paciente, não estava no começo, mas se fez presente no 12º dia. As descobertas foram consistentes com uma variante axonal da síndrome de Guillain–Barré em 3 pacientes e com um processo de desmielinização em 2 pacientes. A ressonância magnética realizada com administração de contraste mostrou destaque das raízes nervosas caudais de dois pacientes, do nervo facial de um paciente e não mostrou sinais de mudanças nervais em dois pacientes.

Todos os pacientes foram tratados com imunoglobina intravenosa; dois receberam uma segunda rodada de imunoglobina e um iniciou troca de plasma. Depois de quatro semanas de tratamento, dois pacientes continuaram em unidade de tratamento intensiva e foram recebendo ventilação mecânica, dois ficaram na fisioterapia por conta da paraplegia flácida e pouco movimento dos membros superiores, e um recebeu alta e saiu andando independentemente.

O intervalo de 5 a 10 dias entre o começo da doença viral e aparecimento dos primeiros sintomas da síndrome de Guillain–Barré é similar ao que ocorre durante ou depois de outras infecções. Muitos agentes infecciosos já foram associados com



a síndrome de Guillain–Barré, e infecções prévias por *Campylobacter jejuni*, o vírus Epstein–Barr, citomegalovírus e zika vírus podem ser fator de propensão. Existem inclusive relatos de associação entre infecção por coronavírus e Guillain-Barré.

Com base nas observações envolvendo os cinco pacientes, não é possível determinar se as deficiências severas e envoltimentos axonal observados são características típicas da síndrome de Guillain–Barré associada ao coronavírus. A síndrome de Guillain–Barré na COVID-19 deve ser diferenciada de neuropatia e miopatia por doenças graves, que tendem a aparecer mais tarde no curso de doenças graves do que a síndrome de Guillain–Barré.

Referência: Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2009191. doi: 10.1056/NEJMc2009191.

*Alerta submetido em 28/04/2020 e aceito em 30/04/2020.*

*Escrito por Luíza Beatriz Carvalho Cunha.*

#### **8. Agonistas opioides ativados por pH ácido pode representar eficiente estratégia para obtenção de analgesia opioide com menos efeitos adversos**

Analgésicos opioides, como a morfina e o fentanil, estão entre os medicamentos mais potentes disponíveis para o tratamento da dor. Seus efeitos analgésicos advêm da sua ação tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. Entretanto os efeitos colaterais mais graves induzidos por essa classe de fármacos, como depressão respiratória e sedação, decorrem da sua ação no sistema nervoso central.

Nesse contexto, cientistas alemães propuseram desenvolver opioides capazes de atuar apenas no local da lesão, reduzindo seu potencial para induzir efeitos colaterais. A estratégia foi baseada no desenvolvimento de moléculas semelhantes ao fentanil com pequenas modificações estruturais que permitem que a droga seja ativa em pH ligeiramente ácido, como o encontrado nos tecidos inflamados e lesionados.

O novo protótipo opioide apresentou afinidade por receptores  $\mu$ -opioides, com magnitude dependente do pH. Utilizando modelos animais de dor inflamatória, pós-operatória, abdominal e neuropática, os pesquisadores demonstraram que esse agonista opioide planejado induziu efeito analgésico apenas nos membros lesionados, sem efeito nos membros saudáveis, indicando sucesso na obtenção de ação analgésica local, mediada por receptores presentes no sítio inflamado. Esses resultados indicam que essa abordagem inovadora pode contribuir para o desenvolvimento de analgésicos opioides com menos efeitos adversos. Entretanto, esses dados são ainda preliminares e estudos mais aprofundados são necessários para comprovar o potencial desses compostos para a inovação da clássica analgesia opioide.

Referência: Spahn V, Del Vecchio G, Rodriguez-Gaztelumendi A, Temp J, Labuz D, Klöner M, Reidelbach M, Machelska H, Weber M, Stein C. Opioid receptor signaling,

analgesic and side effects induced by a computationally designed pH-dependent agonist. *Sci Rep.* 2018; 8(1):8965.

*Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020.*

*Escrito por Diego Francisco de Agnelo Silva.*

### **9. Deficiência de células T CD4+ promove diminuição da analgesia da morfina em camundongos**

A modulação recíproca entre opioides e linfócitos T é conhecida na literatura. Durante estados de inflamação e dano neural, linfócitos T liberam opioides, assim como os opioides são capazes de alterar o número de linfócitos e a produção de citocinas por essas células. Recentemente, pesquisadores canadenses demonstraram que os linfócitos T modulam também a analgesia induzida por medicamentos opioides, como a morfina.

Nesse estudo, o efeito da administração de diferentes doses de morfina foi avaliado em camundongos deficientes em linfócitos T (camundongos nude). Em seguida, camundongos imunodeficientes receberam transplante de esplenócitos, linfócitos T CD4+ e CD8+ de um doador, e então a morfina foi administrada. Em animais imunodeficientes, a morfina induziu menor efeito analgésico do que nos imunocompetentes. O transplante de linfócitos T CD4+, porém não de linfócitos T CD8+, restabeleceu a magnitude da analgesia da morfina. O estudo mostrou ainda que as diferenças na analgesia opioide entre camundongos imunodeficientes e imunocompetentes variaram entre machos e fêmeas. O estudo sugere, portanto, que células T CD4+ têm papel relevante na analgesia promovida por opioides, e que essas células podem estar envolvidas na diferença de sensibilidade dolorosa relacionada ao gênero.

Referência: Rosen SF, Ham B, Haichin M, et al. Increased pain sensitivity and decreased opioid analgesia in T-cell-deficient mice and implications for sex differences. *Pain.* 2019; 160(2):358-366.

*Alerta submetido em 02/05/2020 e aceito em 04/05/2020.*

*Escrito por Eduardo Lima Wândega.*

### **10. A associação entre diabetes e a intensidade da dor em pacientes com osteoartrite de joelho**

O diabetes melitus é uma doença caracterizada por alterações no metabolismo da insulina, levando à hiperglicemia. A elevação constante e prolongada da taxa de glicemia tem por consequência a produção de produtos finais da glicação avançada (AGE), que podem se acumular nos tecidos, inclusive nas articulações, ocasionando aumento da rigidez da cartilagem. Além disso, a hiperglicemia pode induzir também um quadro de inflamação sistêmica crônica, que leva a alterações nos órgãos do corpo e nas articulações. Recentemente, um estudo realizado com dados de pacientes de quatro centros clínicos dos EUA demonstrou que o diabetes melitus é associado à gravidade da dor no joelho em pacientes com osteoartrite.



A amostra da pesquisa foi composta de 1319 participantes, com idades entre 45 e 79 anos, divididos em dois grupos: indivíduos com osteoartrite do joelho e diabetes (n = 148) ou indivíduos com osteoartrite do joelho e sem diabetes (n = 1171). A severidade da dor foi mensurada usando uma escala numérica de 0 a 10, sendo que 0 indica ausência de dor, enquanto 10 a dor mais intensa possível. O uso de medicamentos analgésicos foi controlado pelos pesquisadores durante o período do estudo, para evitar interferências nos resultados obtidos. O diabetes foi associado ao aumento da severidade da dor no joelho em todos os tempos avaliados. Essa diferença foi significativa mesmo após ajustes para covariáveis, como idade, sexo, raça, sintomas de depressão, uso de analgésicos, entre outros. Participantes com diabetes e osteoartrite do joelho apresentaram cerca de 2,5 vezes maior chance de ter dor no joelho, unilateral ou bilateral, do que participantes com osteoartrite, mas sem diabetes. O desenvolvimento de dor neuropática como uma comorbidade do diabetes já é bem descrito. O presente estudo demonstrou que o diabetes contribuiu também para a severidade da dor articular de origem inflamatória.

Referência: Alenazi AM, Alshehri MM, Alothman S, Alqahtani BA, Rucker J, Sharma N, Segal NA, Bindawas SM, Kluding PM. The Association of Diabetes with Knee Pain Severity and Distribution in People with Knee Osteoarthritis using Data from the Osteoarthritis Initiative. *Sci Rep.* 2020; 10(1):3985.

*Alerta submetido em 11/05/2020 e aceito em 11/05/2020.*

*Escrito por Vivian Oliveira Souza.*