

**Divulgação Científica****1. Atenção dos pais a dor da criança e as consequências na regulação da dor e no comportamento**

A emoção e o comportamento estão envolvidos com o Sistema Límbico que está associado ao hipotálamo, hipocampo e outras estruturas. Diversas pesquisas investigam estratégias centrais de regulação do comportamento e da emoção. A implantação da atenção (envolvimento ou desvio) é uma estratégia que pode aumentar a tolerância à dor. Auto relatos e dados fisiológicos sugerem que a antecipação ou a observação da dor em outras pessoas podem provocar sofrimento e desencadear comportamentos para o controle da dor. Essas reações também são observadas na relação entre pais e filho.

O presente estudo examinou se a atenção dos pais à dor da criança pode regular a angústia e o comportamento paterno para o controle da dor do filho. A amostra do estudo foi composta por 62 pais e 62 filhos. Os pais foram divididos aleatoriamente em dois grupos. No primeiro, estariam em "condição de observar a dor" e, no segundo, em "condição de evitar a dor". A pesquisa foi dividida em duas etapas. Na primeira, ambos os grupos visualizaram uma série de imagens com expressão facial neutra e de dor de uma criança desconhecida realizando a mesma tarefa que o próprio filho realizaria na segunda etapa.

Aos pais em "condição de observar a dor" foi incumbido o direcionamento da atenção às fotografias com expressão de dor. Já ao outro grupo, a atenção deveria se concentrar nas imagens com fisionomia neutra, ou seja, sem dor. Os parâmetros avaliados nessa etapa foram movimentos dos olhos, frequência cardíaca (FC), variação da frequência cardíaca (VFC). Na segunda etapa os pais observaram o desempenho de seu próprio filho durante a tarefa de pressão ao frio (TPF) e foram avaliados segundo o comportamento do controle da dor e o auto relato de angústia. A hipótese é que em comparação com os pais na condição de observar a dor, os pais na condição de evitar a dor mostrariam uma maior regulação da emoção e menos comportamentos de controle da dor.

Os resultados sugerem que o efeito da atenção sobre a regulação da angústia dos pais e o controle do comportamento de dor é influenciado pelo estado de ansiedade dos pais. Ou seja, evitar ou direcionar a atenção à dor pode exercer tanto efeitos benéficos como prejudiciais, porém estão sujeitos ao nível de ansiedade dos pais. Portanto, a questão mais adequada não é identificar quais estratégias de regulação da emoção são eficazes, mas verificar quando elas são eficazes.

Referência: Vervoort, T.; Troste, Z.; Sütterlin, S.; Caes, L.; Moors, A. *Emotion regulatory function of parent attention to child pain and associated implications for parental pain control behaviour*. PAIN. 2014, 155: 1453–1463.

**2. Uso de (anti-inflamatório não esteroidal) AINES em pacientes idosos, uma observação acerca de diretrizes clínicas e recomendações**

O uso de anti-inflamatório não esteroidal (AINEs) nas populações idosas é significativo, pois geralmente os mesmos possuem algum tipo de dor crônica, mais frequentes a lombalgia e dor em diversas partes do corpo.

Contudo, as diretrizes clínicas internacionais para o manejo da dor recomendam que a primeira linha de escolha não seja um (anti-inflamatório não esteroidal), e que se for necessário fazer o uso, que seja utilizado em um menor tempo possível.

O estudo avaliou o uso de (anti-inflamatório não esteroidal) na população idosa masculina de Sydney, Austrália. Os pesquisadores avaliaram se as diretrizes clínicas sobre o uso de farmacoterapia para os sintomas da dor em idosos estavam sendo praticadas. Além disto, há a observação de uso concomitante de diversos medicamentos que podem causar interações.

---

Segundo as diretrizes internacionais o tratamento da dor em idosos, a primeira linha terapêutica empregada deve ser o uso de paracetamol. Se os sintomas da dor não forem aliviados com o mesmo deve-se optar pelo uso de um (anti-inflamatório não esteroidal), inibidor seletivo da COX-2, associado com um Inibidor da Bomba de Prótons, sendo o uso de ambos recomendados pelo menor tempo possível.

Os resultados encontrados demonstraram o uso principal de (anti-inflamatório não esteroidal) por longos períodos de tempo pelos idosos, contudo sem o uso em conjunto dos inibidores da bomba de prótons. O principal fator a ser destacado é que há a possibilidade tanto de ulcerações gástricas, como também de possíveis interações entre fármacos, podendo agravar o quadro de problema de saúde.

O tema é de grande relevância, pois a tendência mundial é que o perfil populacional seja mais crescente da população idosa, superando as de adultos e crianças. Com isto tem-se a necessidade de observar e acompanhar esse paciente, seja no nível hospitalar ou no cotidiano, pois atividades desse gênero poderão mudar o perfil encontrado no estudo.

Referência: Danijela Gnjidic , Fiona M. Blyth , David G. Le Couteur , Robert G. Cumming ,Andrew J. McLachlan, David J. Handelsman, Markus Seibel, Louise Waite, Vasi Naganathan. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in older people: Prescribing patterns according to pain prevalence and adherence to clinical guidelines. Pain. 2014 155(9):1814-20.

### 3. Postura e comunicação do médico são essenciais no manejo terapêutico das dores crônicas

A dor é considerada uma doença debilitante que envolve componentes afetivo-emocionais. A complexidade no tratamento da dor é um desafio para os cientistas e clínicos que estão interessados no desenvolvimento de novas terapêuticas farmacológicas. Dentre os tipos de dor, a dor crônica é a causa de inúmeros atendimentos hospitalares, na maioria das vezes considerada como uma condição permanente e intratável de difícil diagnóstico. Tal complexidade no tratamento da dor crônica tem sido considerada agravante principalmente pela maneira com que os médicos se comportam frente ao paciente. Recentemente, estudos apontam que a postura do médico pode influenciar no resultado efetivo do tratamento, quando relacionado ao aspecto "confiança transmitida". Além de todo tratamento terapêutico o paciente com dor necessita de um acompanhamento psicológico. Estudos apontam que há uma melhor aceitação no tratamento.

A confiança é particularmente um ponto crítico na adesão dos pacientes ao tratamento. É consenso que apenas dizer o que o paciente deve fazer não funciona efetivamente. O médico precisa incentivar e motivar a mudança de comportamento para que os pacientes possam adaptar-se as suas expectativas e tornar-se confortável com a sua experiência de dor, que é única para cada indivíduo que a descreve. Dados apontam que pacientes com dor crônica são mais susceptíveis a desenvolverem depressão e ansiedade 75% sofrem de depressão, 60% reduziram o gozo da vida, 70% têm dificuldade de concentração e 75% têm distúrbios do sono, nesse aspecto a psicologia como tratamento complementar se torna importante na reabilitação da dor crônica. Por fim, o resultado final do tratamento é não alterar a percepção interna de cada indivíduo, mas sim mudar a forma como os pacientes respondem a sua dor, para que tenham uma vida relativamente normal e de preferência que desenvolvam suas atividades do dia a dia.

O médico nesses aspectos precisa ajudar os pacientes a entender que a sua experiência de dor vai afetar suas emoções e comportamento, e ao mesmo tempo que causa sofrimento ele deve fornecer ferramentas para que cada indivíduo encontre sua forma de aceitar a dor e se comportar para que a dor tenha o mínimo de impacto sobre a sua vida cotidiana. Algumas estratégias psicológicas para o tratamento de dor crônica incluem o uso de terapia de aceitação e compromisso (ACT) e as abordagens da consciência plena, como parte da terapia

cognitivo-comportamental (TCC). Estes tratamentos podem ajudar os pacientes a encarar a sua dor em um contexto e fazer mudanças comportamentais que podem acomodar-se a dor. Sendo assim, olhar para os aspectos psicológicos como um todo dos pacientes irá melhorar o controle dos sintomas da dor crônica e principalmente devolver melhores níveis na qualidade de vida.

Referências:

- Goodman, A. *Communication and Behavior of Physician Important in Managing Chronic Pain*. Pain Med. News 12(9) 2014.
- [http://www.painmedicineneeds.com/ViewArticle.aspx?d=Nonpharmacologic%2bTherapy&d\\_id=84&i=September+2014&i\\_id=1100&a\\_id=28104&tab=MostRead](http://www.painmedicineneeds.com/ViewArticle.aspx?d=Nonpharmacologic%2bTherapy&d_id=84&i=September+2014&i_id=1100&a_id=28104&tab=MostRead)

#### 4. Estimulação elétrica transcutânea (TENS) precoce como perspectiva de tratamento preventivo para a dor neuropática

Estimulação elétrica transcutânea (TENS) é aplicada na clínica para tratamento de vários tipos de dor, como a neuropática, pós-operatória e musculoesquelética, sendo um método não invasivo, de baixo custo, seguro e fácil de usar.

Uma pesquisa recente realizada na Universidade de Fukui, Japão, demonstrou que a estimulação elétrica transcutânea (TENS) iniciada de forma precoce, ou seja, logo na primeira semana em que a lesão causadora da dor acontece, pode atenuar ou até mesmo evitar os sintomas dolorosos associados à neuropatia. Foram utilizados modelos experimentais de neuropática por Ligadura de Nervo Isquiático e utilização de estimulação elétrica transcutânea (TENS) em diferentes tempos após a cirurgia.

Nesse estudo foi sugerido que os mecanismos medulares envolvidos são supressão da atividade glial e da expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 e de quinases como p-p38, p-ERK1/2, p-JNK, PKC- $\gamma$  e p-CREB. Além disso, os autores demonstraram aumento da liberação de opioides endógenos.

Estimulação elétrica transcutânea (TENS) precoce apresenta-se como uma possibilidade de "profilaxia da dor neuropática", podendo ser utilizado, por exemplo, imediatamente após processos cirúrgicos que tenham potencial de causar dano neural, para evitar que os pacientes desenvolvam sintomas dolorosos.

Referência: Matsuo H, et al. *Early transcutaneous electrical nerve stimulation reduces hyperalgesia and decreases activation of spinal glial cells in mice with neuropathic pain*. Pain. 2014 Sep;155(9):1888-901.

#### 5. Estudo aponta relação da cistite intersticial com elevação de citocinas inflamatórias

A síndrome da cistite intersticial é uma condição que atinge principalmente mulheres na faixa de 20 a 60 anos e provoca incontinência e urgência urinárias e dor crônica. Muitas pacientes não apresentam melhora com o tratamento convencional e não há correlação direta entre a inflamação na bexiga e o aparecimento dos sintomas. Desta forma, a descoberta de novos sinalizadores da síndrome da cistite intersticial poderia contribuir para um melhor entendimento da mesma. O objetivo do estudo foi identificar os processos inflamatórios que poderiam distinguir indivíduos com a síndrome de controles saudáveis e examinar as suas associações com outros sintomas.

Os pesquisadores da Universidade de Iowa mapearam 58 mulheres portadoras da síndrome e as compararam com 28 mulheres não portadoras que funcionaram como controles saudáveis. Os autores investigaram a cistite intersticial através de questionários sobre os sintomas urinários e avaliaram os níveis de cortisol e das citocinas inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-6. As pacientes com síndrome intersticial apresentaram níveis mais elevados de IL-6 no plasma quando comparadas as paciente saudáveis. Além disso, os autores investigaram a resposta de células sanguíneas periféricas à estimulação dos receptores do tipo Toll (TLR2 e TLR4), com o intuito de avaliar o papel destes receptores na fisiopatologia da síndrome. Nas

pacientes com síndrome da cistite intersticial a resposta inflamatória após a estimulação dos receptores TLR-4 foi associada a vários sintomas, incluindo dor genitourinária e dor durante o ato sexual, frequência e severidade da dor. Os níveis de cortisol diurno também estavam alterados, o que poderia indicar um controle antiinflamatório endógeno deficiente nas pacientes com a síndrome. Estes resultados sugerem que as alterações associadas à estimulação de receptores TLR4 encontradas podem ser úteis no diagnóstico diferencial de pacientes com síndrome intersticial ou ainda em abordagens terapêuticas para o tratamento da mesma.

Referência: Schrepf A, O'Donnell M, Luo Y, Bradley CS, Kreder K, Lutgendorf S; *Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network. Inflammation and inflammatory control in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Associations with painful symptoms.* Pain. 2014 155(9):1755-61

### Ciência e Tecnologia

#### [6. Novas análises de ressonância magnética apontam áreas ativas corticais importantes na fibromialgia](#)

A fibromialgia é considerada uma doença debilitante que causa dores generalizadas sem etiologia aparente, essa síndrome atinge todo sistema musculoesquelético causando dores intermitentes por todo corpo, além de interferir na qualidade de vida dos pacientes é a causa de sofrimento de milhões de pessoas. O termo "fibromialgia", criado em 1976, deriva da conjunção das palavras "fibro" (fibra ou tecido conjuntivo, em latim) com os vocábulos gregos "mi" (músculo) e "algia" (dor). Mas só foi reconhecida como uma doença pela Organização Mundial de Saúde em 1992. A doença é associada a uma grande variedade de sintomas seja eles físicos, fadiga persistente, distúrbios do sono e distúrbios mentais, como ansiedade e depressão normalmente são de difícil diagnóstico.

Embora afete apenas uma parcela mínima da população mundial (média de 4%), sua etiologia permanece desconhecida e seu tratamento ineficaz. Recentemente, novas pesquisas em análise por ressonância magnética revelaram ativação reduzida em regiões sensoriais primárias e ativação aumentada em áreas de integração sensorial em pacientes com fibromialgia, frente a eventos não dolorosos. Os achados publicados em uma revista científica *Arthritis & Rheumatology*, sugerem que as anormalidades do cérebro em resposta à estimulação sensorial não dolorosa podem causar o aumento do desconforto que os pacientes experimentam em resposta a estímulos visuais, auditivos e táteis. Essa sintomatologia a eventos não dolorosos é frequente em paciente com fibromialgia, no qual desenvolvem uma hipersensibilidade dolorosa a estímulos inócuos que antes não causavam nenhum desconforto.

De acordo com a Sociedade Americana de Reumatologia, 5 milhões de pessoas nos EUA têm fibromialgia, mais prevalente entre as mulheres. Para o presente estudo, os pesquisadores usaram imagens de ressonância magnética funcional para avaliar a resposta do cérebro à estimulação sensorial em 35 mulheres com fibromialgia e 25 controles saudáveis, pareados por idade. As pacientes tiveram uma duração média da doença de 7 anos e a média de idade era de 47. O estudo demonstrou ativação reduzida de ambas as áreas auditivas e visuais primárias e secundárias do cérebro e aumento da ativação nas regiões de integração sensorial nos pacientes que relataram maior desconforto em resposta à estimulação multisensorial inócuo em atividades da vida diária. Essas anormalidades cerebrais mediaram o crescente desconforto a estímulos visuais, auditivos e táteis que os pacientes relataram experimentar em sua rotina.

Dessa maneira, este estudo fornece novas evidências sobre os pacientes com fibromialgia apresentarem processamento central alterado em resposta à estimulação multissensorial inócuo, o qual envolve uma associação aos sintomas centrais da fibromialgia e pode fazer

parte da patologia da doença. O achado de ativação cortical reduzida nas áreas visual e auditiva do cérebro que foram associadas com queixas de dor do paciente pode oferecer novos alvos para tratamentos de neuroestimulação em pacientes com fibromialgia.

Referência: López-Solà M, Pujol J, Wager TD, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, Garcia-Blanco S, Poca-Dias V, Harrison BJ, Contreras-Rodríguez O, Monfort J, Garcia-Fructuoso F, Deus J. *Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients*. *Arthritis Rheumatol*. 2014 66(11):3200-9

#### 7. Efeito analgésico e antiinflamatório da eletroacupuntura dependem das células NK

Recentemente, estudos indicaram uma participação importante das respostas imune inata e adaptativa após o estabelecimento da dor crônica. Um evento chave que define o sucesso do tratamento de qualquer lesão ou inflamação é a transição de imunidade inata para adquirida. A resposta imune inata é a primeira linha de defesa contra os sinais de alarme a partir do tecido lesionado. A modulação da resposta imunológica inata da dor crônica surgiu como um alvo terapêutico promissor.

Por outro lado, o recrutamento de linfócitos T, importante na imunidade adaptativa, desempenha um papel no estabelecimento da cronicidade da dor (entre os dias 3 e 21). Trabalhos anteriores demonstraram aumento de antígenos em pacientes com dor crônica, e com isso, a imunidade adquirida pode também ser um bom marcador biológico para o tratamento da dor neuropática clínico.

Já foi demonstrada a eficácia da acupuntura no alívio da dor através de imunorregulação. No entanto, o mecanismo pelo qual esse efeito ocorre ainda permanece desconhecido.

No presente estudo, os autores se propuseram a analisar a mudança de imunorregulação associada à acupuntura em condições de dor neuropática. Especificamente, foi avaliado o papel dos diferentes subgrupos de linfócitos, citocinas e mediadores de analgesia em diferentes protocolos de intervenção por eletroacupuntura (EA) em ratos de dor neuropática. O modelo de dor neuropática foi estabelecido por ligadura do nervo isquiático esquerdo para induzir lesão por constrição crônica (CCI). A EA de 15 Hz foi aplicada por 3, 5 e 12 dias consecutivos nos pontos *Zusanli* (E36) e *Yanglingquan* (VB34) e o limiar de dor térmica foi detectada com o teste de Hargreaves. Os subgrupos de linfócitos do baço e de plasma foram determinados através de separação de células ativadas por fluorescência. As citocinas inflamatórias interleucina-2 (IL-2) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) foram testadas usando um ensaio ELISA e as atividades das células do baço natural killer (NK) e dos linfócitos T citotóxicos foi detectada pelo método colorimétrico. Para confirmar o envolvimento de células NK na analgesia por EA, o anticorpo que depleta NK (anti-asialo-GM1) foi administrado a ratos operados antes de EA.

Após a CCI, o limiar de dor térmica da pata traseira afetada diminuiu significativamente, e aumentou do 3<sup>o</sup> dia ao 12<sup>o</sup> dia após a intervenção da EA, apresentando uma tendência dependente do tempo do quinto dia. A partir do dia 3<sup>o</sup> e 5<sup>o</sup> das intervenções de EA, as percentagens e as atividades das células NK do baço, as concentrações de baço de interleucina-2 (IL-2) e beta-endorfina ( $\beta$ -PE) foram significativamente aumentados. Enquanto isso, as concentrações no plasma de IL-2, IL-1 $\beta$  e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) foram significativamente diminuídas e retornaram para o nível normal no 12<sup>o</sup> dia seguinte a EA. O fator de transformação do crescimento beta (TGF- $\beta$ ) foram regulados positivamente no 5<sup>o</sup> e 12<sup>o</sup> dias seguintes a EA. A proporção de células T CD4+/CD8+ foi marcadamente diminuída comparados com os grupos controle e CCI no 5<sup>o</sup> dia e voltou ao nível normal no 12<sup>o</sup> dia seguinte EA. Depois de deletar as células NK pelo anticorpo anti-asialo-GM1, o aumento do limiar de dor térmica após a intervenção EA foi obviamente reduzida.

Desta forma foi possível sugerir que intervenções repetidas de EA têm um efeito analgésico dependente do tempo em ratos com dor neuropática, o que está intimamente relacionado

com os seus efeitos reguladores sobre as células NK, redução de IL-2 no baço, aumento de  $\beta$ -PE, e dos níveis de IL-2, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  e de TGF- $\beta$  no plasma.

Referência: Gao YH, Wang JY, Qiao LN, Chen SP, Tan LH, Xu QL, Liu JL1. *NK cells mediate the cumulative analgesic effect of electroacupuncture in a rat model of neuropathic pain*. BMC Complement Altern Med. 2014 26;14:316.

#### 8. A analgesia derivada de placebo depende exclusivamente de receptores opioides $\mu$

Por definição, o placebo é uma situação de intervenção médica simulada, que melhora um dado resultado (Price et al., 2008). O efeito de um tratamento placebo é muito comum em diversos tipos de pesquisa, inclusive naquelas envolvendo analgesia e nocicepção, podendo ser interpretado como uma forma de modulação cognitiva da percepção da dor (Nolan et al., 2012). Uma característica do efeito analgésico do placebo é que este pode ser antagonizado pela naloxona, um antagonista opioide, de modo que ao menos alguns aspectos deste efeito são modulados pelo sistema opioidérgico.

Em diferentes estudos em humanos, têm-se demonstrado que o córtex anterior cingulado rostral (rACC), área associada ao humor e processamento de emoções, está envolvido na analgesia induzida por placebo e também por opioides. Isto se deve ao fato de que assim como a PAG, ambas são ricas na expressão de receptores  $\mu$ , além de serem importantes na modulação descendente da dor. Sabe-se, por exemplo, que receptores opioides  $\mu$  são ativados quando o placebo é administrado, e que quanto mais intenso é este efeito, maior será a ativação associada a este receptor opioide. Apesar disso, pouco se sabe sobre a contribuição de outros receptores opioides ( $\delta$  e  $\kappa$ ).

Para isto, foi utilizado um modelo animal de indução de placebo, por meio de injeções sistêmicas alternadas de morfina e salina, associadas à presença ou ausência de pistas visuais. No quinto dia de condicionamento, os animais recebem apenas salina na presença da pista visual associada à morfina, e então, submetidos à placa quente. Diferentes drogas foram administradas no rACC para evidenciar os tipos de receptores possivelmente envolvidos na resposta.

O condicionamento dos animais realizado com morfina e o auxílio de pista luminosa conseguiu induzir um efeito do tipo placebo durante o teste da placa quente, sendo esta resposta completamente revertida pela naloxona, tanto sistêmica quanto infundida diretamente no rACC. Com relação aos antagonistas opioides mais seletivos administrados intra rACC, o uso do CTOP, específico para receptores  $\mu$ , obteve o mesmo efeito da naloxona, diferentemente de antagonistas  $\delta$  e  $\kappa$ , os quais não foram capazes de bloquear o efeito placebo. Assim, é possível inferir que a analgesia induzida pelo placebo verificado em animais é dependente da ativação de circuitos opioidérgicos, mais especificamente de receptores opioides  $\mu$ , e que o rACC é uma estrutura chave para a ocorrência deste efeito.

Referências:

- Zhang RR, Zhang WC, Wang JY, Guo JY. *The opioid placebo analgesia is mediated exclusively through  $\mu$ -opioid receptor in rat*. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 16(4):849-56.
- Price DD. *The inner experience and neurobiology of placebo analgesia. Can these perspectives be integrated?* Pain. 2013 154(3):328-9.
- Nolan TA, Price DD, Caudle RM, Murphy NP, Neubert JK. *Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats*. Pain. 2012 153(10):2009-16

#### 9. Carbamazepina potencializa o efeito da morfina em modelo de neuropatia periférica

De acordo com uma equipe de pesquisadores, a adição de um medicamento comum para epilepsia, a carbamazepina, a um tratamento com morfina pode resultar em um melhor controle da dor em pacientes que sofrem de dor neuropática.

Aproximadamente 60% da morfina sofre glicuronidação a morfina-3-glicuronídeo (M3G). Segundo o estudo, a sinalização M3G através do receptor Toll-Like 4 (TLR4) é responsável por uma hiperexcitabilidade neuronal, aumentando os canais de sódio dependentes de voltagem (NaV), induzindo alodinia tátil e diminuindo o efeito analgésico opioides. Todos estes eventos são associados ao agravamento do processo doloroso.

Através da utilização de ratos de laboratório, esses cientistas descobriram que, enquanto a morfina havia perdido sua eficácia de alívio da dor, três semanas após a indução de neuropatia nos animais, pelo modelo de lesão do nervo tibial, uma terapia de combinação de morfina e carbamazepina, foi capaz de reverter essa perda de ação da droga. Esse efeito pode ser atribuído ao fato da morfina, quando utilizada prolongadamente, torna as fibras que detectam a dor mais sensíveis ao sódio, aumentando a quantidade de canais de sódio NaV, levando ao disparo com maior facilidade e causando hiperalgesia após indução de neuropatia periférica. Nesse sentido, a carbamazepina atuaria como um bloqueador desses canais de sódio que são aumentados pela ação da morfina.

Até o momento, essa combinação de drogas foi testada em apenas um pequeno estudo clínico, onde resultados de melhora significativa foram relatados, demonstrando um potencial uso terapêutico da combinação dessas drogas no tratamento da dor neuropática.

Referência: Due MR, Yang XF, Allette YM, Randolph AL, Ripsch MS, Wilson SM, Dustrude ET, Khanna R, White FA. 2014. *Carbamazepine potentiates the effectiveness of morphine in a rodent model of neuropathic pain*. PLoS One. 2014 9(9):e107399.

#### 10. Fibras aferentes primária VGLuT3+ desempenham distintos papéis dependendo da etiologia da dor

As fibras nervosas sensoriais diferem não apenas no que diz respeito às suas modalidades sensoriais e na velocidade de condução do estímulo, mas também desempenham papéis distintos na hipersensibilidade à dor de acordo com a etiologia do processo doloroso. Trabalhos recentes sugerem que tipos de fibras aferentes sensoriais contribuem de forma distinta em vários modelos de dor. Assim, uma classe de fibras aferentes primárias que possui vesículas transportados de glutamato (VGLuT3), tem sido associada com a hipersensibilidade mecânica após inflamação, mas seu papel na dor neuropática permanece desconhecido.

Portanto, no presente trabalho foi investigada a participação de fibras aferentes primárias que expressam VGLuT3 em diferentes processos dolorosos, que apresentam hipersensibilidade mecânica e ao frio. No intuito, de investigar a participação destas fibras de forma mais específica, os pesquisadores fizeram uso de uma técnica moderna, denominada optogenética.

O termo "optogenética" (do inglês "optogenetics") deve-se, etimologicamente, à combinação de "opto-", que refere ao uso de feixes de luz ou lasers, com "genética", que se deve ao uso de genes de opsinas e outros genes que restringem o processo à células específicas. Através da expressão gênica de canais ativados por luz com comprimentos de onda específicos é possível controlar, com precisão, a ativação de células específicas. A optogenética permite, assim, analisar em animais vivos neurônios marcados, seguindo e controlando seus eventos assim como permite avaliar o comportamento animal. Assim, no presente trabalho, para utilizar a técnica da optogenética foram construídos animais VGLuT3-channelrodopsina 2, nestes animais modificados foi possível estimular seletivamente os aferentes sensoriais VGLuT3+, possibilitando a avaliação comportamental destes animais frente ao estímulo destas fibras, também foi utilizado animais deficientes para VGLuT3 (VGLuT3<sup>-/-</sup>). Animais VGLuT3<sup>-/-</sup> desenvolveram reduzida hipersensibilidade mecânica mediante a injeção de carragenina. Em modelo de dor neuropática induzida por quimioterápico (oxaliplatina) a hipersensibilidade mecânica e ao frio foram reduzidas em VGLUT3<sup>-/-</sup>, mas não no modelo de lesão por constrição crônica do nervo ciático (CCI).

Além disso, o trabalho fornece evidências de que ativação de fibras sensoriais VGLuT3+ pela luz, induz comportamento nociceptivo, no modelo de oxaliplatina, mas não no modelo de CCI. Dados de imuno-histoquímica e eletrofisiologia suportam a participação do receptor de potencial transiente melastatina 8 (TRPM8), na comunicação entre as fibras aferentes primárias VGLuT3+ e os aferentes secundários ao nível do corno dorsal da medula espinal. Portanto, esses dados sugerem que fibras VGLuT3+ contribuem de maneira dependente da etiologia no desenvolvimento da hipersensibilidade mecânica e ao frio.

Semelhante a outros tipos de dor neuropática, a neuropatia induzida por oxaliplatina é de difícil tratamento. Assim, os resultados indicam que nos processos dolorosos, mecanismos diferentes estão envolvidos com etiologias diferentes, e as terapias poderiam ser mais efetivas ao serem baseadas nesta diferença. Como por exemplo, as terapias para o tratamento da dor pode ter diferentes eficácias em pacientes com neuropatia induzida por oxaliplatina, em comparação com pacientes com lesão de nervo periférico. De fato, a intervenção farmacológica com gabapentina tem se mostrado ineficaz na neuropatia induzida por oxaliplatina, ao passo que tem efeitos benéficos em pacientes com lesão de nervos periféricos.

#### Referências:

- Deisseroth K1, Feng G, Majewska AK, Miesenböck G, Ting A, Schnitzer MJ. Next-generation optical technologies for illuminating genetically targeted brain circuits. *J Neurosci*. 2006 26(41):10380-6.
- Fenno, L., O. Yizhar, e K. Deisseroth. The development and application of optogenetics. *Annu Rev Neurosci*, 2011. 34: p. 389-412.
- Draxler P, Honsek SD, Forsthuber L, Hadschieff V, Sandkühler J. VGLuT3+ primary afferents play distinct roles in mechanical and cold hypersensitivity depending on pain etiology. *J Neurosci*. 2014 34(36):12015-28.