

Divulgação Científica**1. Tratamento da dor**

Popularmente conhecida como Botox, a toxina botulínica tipo A é uma substância com uso na estética. Sua ação local, que relaxa os músculos faciais diminuindo as linhas de expressão, já é bem conhecida e utilizada. Entretanto, recentemente o Botox vem ganhando espaço e visibilidade dentro de outra área: o tratamento da dor crônica refratária a analgésicos. Pesquisadores avaliaram o efeito analgésico do Botox em pacientes com dor crônica associada a lesões na medula, um tipo de dor neuropática frequentemente não responsiva aos analgésicos convencionais. O estudo foi dividido em duas fases. Na primeira fase, metade dos pacientes recebeu Botox e a outra metade recebeu um placebo. A dor dos pacientes foi avaliada por até oito semanas após o tratamento e estes dados foram registrados. Na segunda fase, os tratamentos foram invertidos. Os pacientes que haviam recebido Botox, desta vez receberam o placebo, enquanto aqueles que haviam recebido placebo foram então tratados com Botox. Mais oito semanas se passaram e a dor dos pacientes foi novamente avaliada e registrada. Os pesquisadores demonstraram que 83% dos pacientes tratados com Botox apresentaram redução da dor, sugerindo que o uso da toxina botulínica A pode ser uma abordagem terapêutica viável para controle da dor crônica refratária em pacientes com trauma medular.

Referência: Chun A, Levy I, Yang A, Delgado A, Tsai CY, Leung E, Taylor K, Kolakowsky-Hayner S, Huang V, Escalon M, Bryce TN. Treatment of at-level spinal cord injury pain with botulinum toxin A. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019; 5:77.

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 05/02/2020.

2. A Vitamina D na neuropatia diabética

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado a relação entre neuropatia sensorial e níveis baixos de vitamina D. Em linha com essa ideia, a suplementação de vitamina D parece melhorar os sintomas da neuropatia dolorosa. Um estudo recente publicado por um grupo de pesquisadores da Inglaterra apontou uma nova direção nesta relação.

Shillo e colaboradores investigaram a relação entre os níveis de vitamina D e o perfil sensorial da neuropatia diabética. Os pesquisadores avaliaram grupos de voluntários compostos por indivíduos saudáveis, com diabetes sem neuropatia, com diabetes e neuropatia dolorosa, com diabetes e neuropatia associada à perda de sensibilidade. Os pesquisadores observaram que os níveis de vitamina D estavam alterados apenas nos indivíduos com neuropatia diabética dolorosa. Além disso, houve uma correlação entre a intensidade da dor e os níveis de vitamina D, ou seja, os níveis séricos da vitamina eram mais baixos nas pessoas com maiores escores de dor.

Estes resultados podem trazer uma nova diretriz para a terapêutica da neuropatia diabética: a suplementação de vitamina D é vantajosa apenas em indivíduos com neuropatia dolorosa, não sendo efetiva naqueles com neuropatia mais avançada, que já evoluiu para perda sensorial. Em adição, esse estudo indica que os níveis de vitamina D podem representar um marcador precoce da neuropatia diabética.

Referência: Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, Anand P, Tesfaye S. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2019; 36(1):44-51.

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 05/02/2020.

3. Dor crônica e processos mentais

A dor crônica está relacionada com mudanças nos processos mentais, comprometendo a cognição e a execução de tarefas do dia a dia. As funções executivas são habilidades do nosso cérebro que permitem o controle cognitivo. Elas conferem a capacidade de planejar ações, comportar-se de maneira flexível diante de uma situação, além de estarem ligadas à atenção e à memória. Embora o comprometimento das funções executivas em indivíduos com dor crônica seja bem conhecido, o impacto da dor aguda nessas funções ainda não é claro.

Um estudo recente avaliou o nível de função neuropsicológica em vinte e quatro pessoas que sofreram lesão muscular ao praticar atividade física recreativa. A avaliação foi realizada em dois momentos: enquanto os indivíduos sentiam dor (até três dias após a lesão) e após a dor ter cessado. No primeiro momento, os participantes da pesquisa apresentaram déficit de memória recente e capacidade de concentração. Após terem se recuperado da dor, os participantes voltaram a apresentar suas funções cognitivas normais. O estudo demonstrou que a dor muscular aguda compromete a concentração e a memória, sugerindo que outras condições dolorosas agudas podem alterar o controle cognitivo de maneira similar.

Referência: Jenna Morogiello, Nicholas G. Murray, Tamerah N. Hunt, Brandonn S. Harris, Brian J. Szekely, George W. Shaver. The effect of acute pain on executive function. *Journal of Clinical and Translational Research*; 4(2): 113-121; (2018).

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 04/02/2020.

4. É choro de dor?

O choro de uma criança geralmente é um sinal de que algo não vai bem, alertando os pais ou responsáveis sobre a necessidade de cuidado. Conforme a criança cresce, o desenvolvimento da fala permite uma comunicação mais eficiente, facilitando a detecção de problemas. Mas como decifrar os sentimentos e necessidades de um bebê, cuja principal forma de comunicação é o choro? Um novo aplicativo para smartphone pode ajudar a identificar as razões pelas quais os bebês choram. Através da detecção de padrões acústicos, o aplicativo ChatterBaby® classifica o choro em três diferentes categorias: fome, agitação ou dor. Para que isso fosse possível, centenas de bebês foram gravados enquanto choravam por fome, agitação e dor. A análise dos áudios gerou padrões acústicos

característicos de cada tipo de choro, permitindo a criação de um algoritmo de classificação. Assim, quando o aplicativo é utilizado, o choro do bebê é comparado com o banco de dados e classificado em uma das três categorias. O aplicativo é uma ferramenta simples e útil que pode ser utilizada em qualquer lugar. Agora ficou mais fácil entender o que o seu bebê está tentando lhe dizer!

Referência: Parga JJ, Lewin S, Lewis J, Montoya-Williams D, Alwan A, Shaul B, Han C, Bookheimer SY, Eyer S, Dapretto M, Zeltzer L, Dunlap L, Nookala U, Sun D, Dang BH, Anderson AE. Defining and distinguishing infant behavioral states using acoustic cry analysis: is colic painful? *Pediatr Res.* 2019. doi: 10.1038/s41390-019-0592-4.

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 04/02/2020.

5. Diminuição e aumento da dor associada a efeito nocebo na hiperalgesia

O estudo realizado com 147 indivíduos saudáveis utilizou-se da hipótese de que indiretamente profissionais podem aumentar a dor dos pacientes por meio de sugestões negativas, tendo como finalidade instruírem os profissionais a respeito da forma mais adequada de atendimento aos pacientes. Devido a isto buscou demonstrar o efeito nocebo na hiperalgesia e como a indução positiva pode anular o efeito nocebo, diminuindo a dor.

Os voluntários foram divididos aleatoriamente em dois grupos e passaram por duas etapas: assistir a um clipe por 15 minutos sendo o efeito do filme positivo ou neutro. Em seguida, na segunda etapa, um creme inerte foi aplicado sobre a mão não dominante de todos os voluntários, sendo que metade deles teve uma indução negativa de que o creme poderia aumentar a dor no próximo teste e a outra metade não teve a indução negativa. Na última parte do estudo, todos os voluntários passaram pelo teste de sensibilidade ao frio, colocando a mão não dominante na água fria ($8,00 \pm 0,04^{\circ}\text{C}$) e sendo instruídos a classificarem a dor.

Os voluntários que tiveram indução negativa e efeito neutro foram os que apresentaram maior hiperalgesia, já os que tiveram indução negativa com efeito positivo demonstraram hiperalgesia consideravelmente menor, semelhante aos que não tiveram indução negativa, demonstrando que a indução positiva pode anular a negativa e que a indução negativa aumenta consideravelmente a hiperalgesia.

Referência: Geers AL, Close S, Caplandies FC, Vogel CL, Murray AB, Pertiwi Y, Handley IM, Vase L. Testing a positive-affect induction to reduce verbally induced nocebo hyperalgesia in an experimental pain paradigm. *Pain.* 2019; 160(10):2290-2297. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001618.

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 04/02/2020.

Ciência e Tecnologia

6. As células da glia participam em alterações corticais induzidas por ligação parcial do nervo infraorbital

Sabe-se que após uma cirurgia pode-se originar uma dor neuropática é atribuível a um nervo lesionado. O nervo infraorbital (ION), um ramo do nervo trigêmeo, inerva as regiões facial e oral, transmitindo informações somatossensoriais ao sistema nervoso central. Neste estudo foi utilizado o modelo de ligação parcial do ION (pl-ION) para simular a neuralgia do trigêmeo, doença caracterizada por dor crônica, moderada a severa, em forma de choque elétrico que traz graves comorbidades associadas ao paciente como ansiedade, insônia, depressão e em muitos casos suicídio. Embora pesquisas recentes tenham revelado alguns mecanismos moleculares relacionados à dor crônica, ainda o tratamento farmacológico esta longe de atingir uma boa eficácia para a maioria dos pacientes. Portanto, o objetivo do estudo foi determinar as alterações plásticas corticais induzidas por pl-ION, e o efeito da minociclina nas mesmas.

Foram utilizados ratos wistar machos com 4 a 5 semanas de vida, e a avaliação da hiperalgesia mecânica na face com filamentos de Von frey ocorreu antes da cirurgia e no dia seguinte até o décimo quarto dia, mostrando uma hiperalgesia persistente. Posteriormente, foi avaliada a atividade cortical no terceiro dia após pl-ION mediante imagem ótica para quantificar a resposta à estimulação elétrica da pele da área de inserção das vibrissas, polpa dentária molar mandibular, e a pele do queixo. Os resultados demonstraram que a estimulação elétrica na pele da área de inserção das vibrissas induziu menor excitação no córtex sensorial primário (S1) em comparação com o grupo sham. Por outro lado, as respostas corticais cerebrais aos estímulos cutâneos da polpa dentária molar mandibular e no queixo aumentaram tanto em S1 quanto na região oral somatossensorial e insular secundária secundária (S2 / IOR) após pl-ION. O tratamento com minociclina foi realizado no dia anterior à cirurgia e nos dois dias subsequentes (30 mg/kg; i.p.) reestabelecendo parcialmente as alterações na excitação cortical, o que sugere que a inibição prévia da ativação microglial é crítica na recuperação das alterações corticais induzidas por pl-ION.

Referência: Preceding Administration of Minocycline Suppresses Plastic Changes in Cortical Excitatory Propagation in the Model Rat With Partial Infraorbital Nerve Ligation. Zama M, Fujita S, Nakaya Y, Tonogi M, Kobayashi M. *Front Neurol.*, 2019; 10:1150.

Alerta submetido em 20/01/2020 e aceito em 20/01/2020.

7. Dor crônica e endocanabinoides

A dor crônica neuropática é uma síndrome dolorosa que afeta 7-10% da população geral, com uma incidência maior em pessoas com mais idade. Os mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática incluem processos complexos de sensibilização periférica e central que começam com o aumento do disparo de neurônios aferentes primários. Diversas alterações em nível periférico podem estar envolvidas nesta sensibilização de nervos, incluindo a desregulação e redistribuição de canais iônicos.

A maconha (*Cannabis sativa*) tem sido usada para o alívio da dor há mais de quatro séculos, mas seu mecanismo analgésico tem sido esclarecido apenas nas últimas duas décadas, após os receptores canabinoides serem descobertos. Estudos usando abordagens farmacológicas ou genéticas têm mostrado o papel do sistema endocanabinoide na regulação da dor através da ação em diversos níveis centrais e periféricos. A ativação seletiva de receptores CB1 periféricos tem mostrado inibir a excitabilidade nociceptora de neurônios primários aferentes, que ocorre na dor neuropática.

No sistema nervoso, os canais para potássio de larga condutância ativado por cálcio (canais BK), voltagem-dependentes, são expressos em uma grande variedade de neurônios e exercem diversos papéis, como o controle do potencial de ação, a regulação da frequência de disparo e a regulação da liberação de neurotransmissores. Aos canais BK tem sido atribuída a participação na ação anticonvulsivante e vasorelaxante dos endocanabinoides.

No presente trabalho, os autores se perguntaram se os canais BK participariam do efeito analgésico dos endocanabinoides no modelo de dor neuropática em camundongos. Utilizando camundongos com dor neuropática induzida por lesão por constrição crônica (CCI), os autores descobriram que a administração periférica local de HU210, um canabinoide sintético agonista, foi suficiente para produzir efeitos antinociceptivos em modelo de camundongos com lesão por constrição crônica. O efeito antinociceptivo do HU210 pôde ser bloqueado por injeção local de AM281, um antagonista seletivo de receptores CB1, indicando que o efeito é mediado por receptores CB1. Além disso, a iberiotoxina (IBTX), um bloqueador de canais BK, quando coadministrada bloqueou o efeito analgésico induzido por HU210, indicando que a ativação de canais BK é necessária para a analgesia periférica induzida por endocanabinoides. A IBTX também bloqueou o efeito de supressão de disparo em fibras lesadas induzido pelo HU210, indicando que a ativação de canais BK também é necessária para o efeito supressor de disparo induzido por endocanabinoides nas fibras lesadas.

Referência: Li Y, Zhang L, Wu Y, Zheng Q, Chen M, Qian Z, Wei C, Han J, Liu Z, Ren W, Liu Y. Cannabinoids-induced peripheral analgesia depends on activation of BK channels. *Brain Res.* 2019; 1711:23-28.

Alerta submetido em 28/01/2020 e aceito em 28/01/2020.

8. A estrutura e função dos nervos periféricos influenciam na dor neuropática

O diabetes Mellitus é dividido em dois tipos: o tipo 1 que atinge pessoas mais jovens sendo decorrente da destruição das células β -pancreáticas, dificultando a secreção de insulina, causando o aumento da glicemia no sangue. Já no tipo 2 há resistência das células à insulina que pode estar relacionada com obesidade, sedentarismo e genética, favorecendo a hiperglicemia. O aumento da glicemia pode causar complicações, sendo uma das mais comuns à neuropatia periférica diabética, causando o aumento da sensibilidade a estímulos dolorosos

(hiperalgesia), ou sensibilidade dolorosa a estímulos que normalmente não causariam dor (alodinia).

O controle glicêmico e a melhora na qualidade de vida são importantes para prevenir neuropatia diabética e a dor que pode acompanhá-las, no entanto quando já instalada a eficácia é limitada, porém tem importância para não progressão da doença. Sendo assim é importante conhecer os meios que levam a neuropatia, tais como: quais fibras, nervos e estruturas são atingidos para desenvolver o melhor tratamento. Desta forma foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de conhecer os métodos utilizados para desenvolver a neuropatia visando o conhecimento da patologia.

Existem dois modelos padronizados para induzir a neuropatia e avaliar as fibras afetadas no diabetes tipo 1, o de dose alta única de estreptozotocina, e o de doses baixas consecutivas durante cinco dias, sendo este o modelo mais aceito, devido a menor toxicidade. Outro modelo utilizado é o genético não obeso caracterizado por possuir grande variabilidade, o que diminui a eficácia na detecção das lesões causadas nas estruturas. Os modelos para indução da neuropatia em diabetes tipo 2 são bastante amplos variando desde o componente genético ao aumento das calorias na dieta.

As mudanças estruturais das fibras A β , A δ e C, podem contribuir para neuropatia, devido a lesão prolongada provocada pela hiperglicemia nos dois tipos de diabetes. No entanto, há uma grande limitação de estudos para entender a causa específica do desenvolvimento da neuropatia. Por ser uma doença multifatorial, outros estudos são necessários para desenvolver novas formas de tratamento eficaz identificando qual estrutura está sendo lesada.

Referência: Frank T, Nawroth P, Kuner R. Structure-function relationships in peripheral nerve contributions to diabetic peripheral neuropathy. *J. Pain.* 2019;160Suppl 1:S29-S36.

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 04/02/2020.

9. Conexões neurais na analgesia induzida por música em pacientes com fibromialgia

Analgesia induzida por música (AIM) consiste na redução subjetiva da percepção da dor após a exposição à música. Esse efeito já foi reportado em pacientes com fibromialgia, uma síndrome de dor crônica de causa desconhecida, caracterizada pelo aumento da sensibilidade nociceptiva. A AIM possivelmente atua a partir do sistema modulatório descendente da dor (SMDD) do qual fazem parte a substância cinzenta periaquedutal, córtex pré-frontal dorsolateral e a medula rostral ventromedial. Pacientes com fibromialgia apresentam alterações nas conexões nervosas, como aumento da atividade de áreas relacionadas ao processamento da dor e redução na conectividade de áreas relacionadas à inibição da dor. Ademais, há alterações na conectividade de áreas límbicas, isto é, relacionadas ao processamento emocional, como a ínsula, amígdala e o giro do cíngulo, além de áreas autobiográficas e somatomotoras.

Um estudo conduzido no Instituto de Neurobiologia da Universidade Nacional Autônoma do México (UNAM Juriquilla, Queretaro, México) analisou dois grupos de mulheres, sendo 20 pacientes diagnosticadas com fibromialgia e 20 pacientes saudáveis. Após a exposição à música escolhida pela paciente ou ao ruído rosa (um ruído neutro) foram feitas imagens de ressonância magnética funcional em estado de repouso (resting state fMRI ou rs-fMRI) e as conexões entre diferentes áreas encefálicas foram avaliadas. A conectividade funcional em repouso (resting state functional connectivity: rs-FC) entre as diferentes áreas foi inferida a partir de um sinal dependente do fluxo sanguíneo oxigenado. As participantes também responderam a questionários sobre dor.

Como esperado, as pacientes com fibromialgia relataram maior percepção dolorosa, ansiedade e depressão que os indivíduos saudáveis. Em condições basais, as pacientes com fibromialgia apresentaram um rs-FC maior entre o Córtex cingulado anterior (CCA), relacionada ao controle cognitivo, de ações e com o processamento da dor, e o córtex auditivo primário. Após a exposição à música houve redução na conexão entre essas áreas. Já a conexão entre o córtex pré-frontal dorsolateral e a amígdala esquerda aumenta, sugerindo uma modulação cognitiva da percepção dolorosa relacionada ao SMDD. Aparentemente, a música é também capaz de reduzir a conexão do CCA com áreas sensoriais, reduzindo a percepção dolorosa. Estes dados sugerem que a modulação da dor não ocorre somente por uma distração gerada pelo estímulo sonoro.

Em suma, o efeito analgésico da música em pacientes com fibromialgia se baseia na alteração das conexões entre áreas encefálicas relacionadas à dor e áreas de controle cognitivo, provavelmente, por meio de uma combinação de mecanismos, como a distração, emoções positivas e o relaxamento.

Referência: Pando-Naude V, Barrios FA, Alcauter S, Pasaye EH, Vase L, Brattico E, Vuust P, Garza-Villarreal EA. Functional connectivity of music-induced analgesia in fibromyalgia. *Sci Rep.* 2019; 9(1):15486.

Alerta submetido em 20/01/2020 e aceito em 20/01/2020.

10. Dor neuropática gera comportamento de ansiedade em camundongos

Diversos estudos têm demonstrado forte relação entre a dor neuropática crônica e comportamentos tipo-ansioso e depressivo. A associação dessas doenças fica ainda mais grave quando acontece em pacientes jovens. Isto porque elas podem prejudicar o desenvolvimento neural, que ainda não está finalizado nesta fase da vida. Porém, ainda não se sabe ao certo como se dá a relação causa-efeito nestes casos. Sendo assim, é muito importante entendermos este processo para que novos alvos terapêuticos possam ser explorados. O estudo em questão utilizou dados pré-clínicos e clínicos para caracterizar a relação entre a dor neuropática e o comportamento ansioso e depressivo.

Camundongos C57Bl/6 machos e fêmeas foram utilizados com 9 semanas de idade. Parte deles foi criada em condições normais (naïves) e a outra parte passou por um estresse crônico, podendo ser o estresse de separação materna, nado forçado em

água gelada, redução do espaço da gaiola, privação de água, iluminação da gaiola durante a noite, entre outros. Em seguida, os dois grupos de machos ou fêmeas (naïves e estressados) foram divididos novamente para passarem ou não por uma cirurgia de lesão do nervo isquiático para gerar a dor neuropática. Sendo assim, ao final do experimento existiam 8 grupos: os que não passaram nem por cirurgia nem por estresse (naïves/naïves); os que passaram apenas por uma das condições (naïve/cirurgia; estresse/naïve); e os que passaram pelas duas situações (estresse/cirurgia). Por fim, foram realizados testes para mensurar a sensibilidade a um estímulo doloroso (mecânico e térmico) e para testar os níveis de ansiedade dos animais (labirinto em cruz elevado, caixa claro-escuro e holeboard).

Foi observado que em ambos os sexos o estresse causou um aumento no comportamento tipo-ansioso, porém este aumento foi maior nas fêmeas do que nos machos. Além disso, foi visto que, a longo prazo, os animais que passaram pela cirurgia e, portanto, apresentavam dor crônica, desenvolveram comportamento tipo-ansioso independentemente de terem passado por um estresse prévio. Isso demonstra que realmente existe uma associação entre dor e ansiedade.

Por fim, foi realizada uma análise multivariada com pacientes com neuropatia diabética. Os participantes foram submetidos a um exame neurológico, testes sensoriais quantitativos, estudos de condução nervosa e biópsia de pele para avaliação da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas. Além disso, eles responderam a questionários que avaliaram seus níveis de ansiedade. Foi observado que os pacientes que apresentavam níveis elevados de dor geralmente também apresentavam maiores níveis de ansiedade. Além disso, foi visto que a maior parte destes pacientes eram mulheres. Sendo assim, os dois estudos, clínico e pré-clínico, obtiveram resultados consistentes, dando grande confiabilidade ao artigo apresentado.

Referência: Sieberg CB, Taras C, Goma A, Nickerson C, Wong C, Ward C, Baskozos G, Bennett DLH, Ramirez JD, Themistocleous AC, Rice ASC, Shillo PR, Tesfaye S, Edwards RR, Andrews NA, Berde C, Costigan M. Neuropathic pain drives anxiety behavior in mice, results consistent with anxiety levels in diabetic neuropathy patients. *Pain Rep.* 2018; 3(3):e651.

Alerta submetido em 20/01/2020 e aceito em 20/01/2020.