

Divulgação Científica**1. Relação entre atividade física e fibromialgia**

Fibromialgia é uma condição não inflamatória de dor generalizada e crônica englobando fadiga, indisposição, distúrbios do sono e depressão. Antigamente, pessoas com estas queixas não eram levadas muito a sério.

Atualmente, pesquisadores tem se interessado cada vez mais por esta doença que atinge cada vez mais pessoas no mundo todo e um dos estudos foi verificar se a atividade física moderada ou vigorosa melhora ou piora esta condição.

O estudo foi feito com 170 pessoas com diagnóstico de Fibromialgia, onde a maioria utilizava analgésicos, antidepressivos e anticonvulsivantes no tratamento e realizava pouca atividade física. O grupo 1, com 27 pacientes, manteve a intensidade do exercício durante os nove meses, o grupo 2, com 68 pacientes, aumentou o esforço físico voltando para a intensidade inicial e o grupo 3, com 75 pacientes, aumentou a atividade durante todo o período do ensaio.

Os grupos 1 e 2 obtiveram menos agravação física e melhor bem estar associado com uma pequena redução da dor em comparação com o grupo 3.

Os resultados mostram que aumentando a atividade física por pelo menos um período de 12 semanas tem efeito positivo na deficiência física e bem estar geral em pacientes com fibromialgia. Este mesmo benefício não foi significativo com aumento da atividade física por mais de 12 semanas.

Apesar de o estudo mostrar que não houve diferença entre atividade física por 12 semanas ou mais os resultados sugerem que um maior volume de esforço não está associado com a piora da dor em pacientes com fibromialgia.

Para estes pacientes é recomendado caminhada, natação ou exercícios aeróbicos na água. o medo que estes pacientes têm de sentir mais dor na realização de atividade física é um efeito psicológico.

Referência: Kaleth AS, Saha CK, Jensen MP, Slaven JE, Ang DC. *Moderate-vigorous physical activity improves long-term clinical outcomes without worsening pain in fibromyalgia*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 doi: 10.1002/acr.21980.

2. Secreção de perereca analgésica

A *Phyllomedusa bicolor* é um anfíbio da Família Hylidae encontrado na Amazônia e conhecido pela sua utilização na medicina tradicional de alguns povos indígenas. Indígenas de algumas etnias (Katukina, Kaxinawá) retiram a secreção de coloração branca que esse anfíbio anuro exala ao ser molestado e a conservam em palhetas de madeira para depois realizarem a aplicação da "vacina-do-sapo". Esse veneno da *Phyllomedusa bicolor* é rico em peptídeos que o animal utiliza como mecanismo de defesa. A aplicação da secreção é realizada na derme humana exposta por queimadura e é conhecida como "vacina-do-sapo", "injeção-do-sapo" ou "kambô". Os motivos que levam a uma pessoa buscar a aplicação da "vacina-do-sapo" são principalmente curiosidade e problemas de saúde como reumatismo e diabete(1). A atividade analgésica dos peptídeos encontrados nesta secreção já foi determinada(2) e, o perfil de afinidade a receptores opioides revelou uma seletividade muito elevada destes peptídeos para os sítios μ , como a maioria dos analgésicos opioides disponíveis no mercado farmacêutico.

A dermorfina é um heptapeptídeo isolado da secreção e tem sido usado ilegalmente em corridas de cavalos como uma droga para melhorar o desempenho, devido à sua atividade analgésica (falamos sobre isso no alerta "Suco de sapo é a mais recente droga para cavalos de corrida", boletim 144, ano 12). Outros peptídeos apresentam atividade contra bactérias

Gram-positivas e negativas, cujos genes que os expressam já foram alvos de pesquisas para modificação genética de batatas, por exemplo(3).

No Brasil, não apenas o comércio, mas o uso terapêutico de uma substância sem registro oficial na Agência de Vigilância Sanitária é proibido e que mortes por efeitos adversos já foram relatadas no uso do kampô.

Referências:

- 1. Bernarde, P. S., Santos, R. A. *Uso da "vacina-do-sapo" em Rondônia Utilização medicinal da secreção ("vacina-do-sapo") do anfíbio kambô (Phyllomedusa bicolor) (Anura: Hylidae) por população não indígena em Espigão do Oeste, Rondônia, Brasil. Revista Biotemas, 22 (3), 2009, 213 2.*
- 2. Negri L, Erspamer GF, Severini C, Potenza RL, Melchiorri P, Erspamer V. *Dermorphin-related peptides from the skin of Phyllomedusa bicolor and their amidated analogs activate two mu opioid receptor subtypes that modulate antinociception and catalepsy in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992; 89(15):7203-7.*
- 3. Osusky M, Osuska L, Kay W, Misra S. *Genetic modification of potato against microbial diseases: in vitro and in plant activity of a dermaseptin B1 derivative, MsrA2. Theor Appl Genet. 2005 111(4):711-22.*

3. Mantendo a dor crônica sob controle

Este alerta foi baseado no vídeo "*Understanding Pain: What to do about it in less than five minutes?*", de Adam Heller, disponível em <http://www.youtube.com/embed/4b8oB757DKc?rel=0> e sua utilização foi consentida pelo autor, conforme e-mail abaixo:

Re: Translation of Youtube video

De: Adam Heller | Zero Pain Now

Para: Marcelo Lourenço

Assunto: Re: Translation of Youtube video

Data: 16/05/2013 10:16

Hi Marcelo

Thanks for your request.

Yes you may translate the video.

I have a big dream: 10 Million People Pain Free using Zero Pain Now.

Thanks for helping me help millions.

Teorias emergentes estão expandindo nossa compreensão da dor e do seu tratamento. A chave para a compreensão da dor é reconhecer que ela tem um significado. De um modo geral, a dor traz a mensagem de que nem tudo está bem. O desafio consiste em interpretar o que isso significa no contexto de nossas vidas. Existem dois principais tipos de dor: aguda e crônica. A dor aguda dura um curto período de tempo (definido como menos de 3 meses), enquanto a dor crônica ou persistente é de maior duração (3 meses ou mais). A mensagem é muito diferente nos dois tipos de dor, e é importante ter clareza sobre essa diferença ao planejar como responder.

A mensagem da dor aguda é simples. Ela normalmente alerta para danos físicos e solicita uma ação corretiva. Por exemplo, se você pegar uma panela quente a dor evoca uma

poderosa mensagem dizendo-lhe para soltar a panela. Aqui dor está relacionada à lesão tecidual.

A dor crônica é mais complexa. Sua mensagem não costuma relacionar-se à lesão tecidual clara. Muitas vezes, há camadas mais profundas no seu histórico. Uma potencial armadilha está em negligenciar as questões mais profundas e propor tratamento com medicamentos para a dor aguda. Isso pode levar a excessiva preocupação nos danos estruturais. Por exemplo, uma pessoa apresenta dor nas costas enquanto pratica jardinagem e acredita que mais prejuízos estarão ocorrendo durante a prática e é provável que pare a atividade de jardinagem. Na verdade, é muito improvável que um dano significativo está ocorrendo e uma estratégia mais útil reduzir o tempo de atividade ou realizar de uma forma mais suave.

Quais são os diferentes mecanismos da dor?

A percepção de dor ocorre no cérebro. No entanto, certo número de mecanismos diferentes contribui para o modo que as mensagens são iniciadas e transmitidas dentro do sistema nervoso central.

1. Dor por lesão tecidual, ou nociceptiva

A dor nociceptiva ocorre devido ao dano real ou potencial dos tecidos. É um aviso de perigo. Entradas de estímulos de pressão, químicos ou de temperatura são detectadas pelos sensores especializados em neurônios *nociceptores*. Estes neurônios são distribuídos por todo o corpo e levam a dor por meio de mensagens para o cérebro. Exemplos de dor nociceptiva incluem a dor dos cortes, contusões, ossos quebrados e infecção. A dor nociceptiva é o tipo mais comum de dor aguda. No entanto, como já foi mencionado, quando a dor progride para a etapa persistente o dano tecidual significativo é geralmente perdido. A dor crônica não é geralmente associada com dano permanente dos tecidos. A artrite reumatoide e doenças relacionadas são exceções a esse padrão típico em que a dor persistente pode ser ligada a inflamação e danos nas articulações.

2. Dor por lesão do nervo, ou neuropática

A dor neuropática é devido a danos nos nervos. Aumento de impulsos elétricos a partir do local da lesão são projetados para o cérebro e são percebidos como dor. Exemplos comuns incluem a dor fantasma após a amputação dos membros inferiores (dor sentida em um membro que não está mais lá), neuropatia diabética dolorosa (onde os nervos são danificados por diabetes) e neuralgia pós-herpética (dor que pode acompanhar a infecção).

3. Sensibilização

"Sensibilização" refere-se à transmissão amplificada que ocorre no sistema nervoso gerando dor para além do local do problema original. Isto pode ocorrer em nível de nervos periféricos, na medula espinhal ou no cérebro. A sensibilização significa que uma "memória" da dor pode permanecer mesmo após a lesão tecidual ou nervosa inicial se curar.

4. Fatores mente e corpo

No cérebro, um único pensamento provoca alterações imediatas na atividade elétrica e química. Estas alterações cerebrais podem ser muito semelhantes às que ocorrem em resposta a estímulos físicos corporais. Mente, cérebro e corpo são, de fato, tão intimamente entrelaçados que é difícil dizer onde um termina e o outro começa.

Mecanismos do sistema nervoso, imunológico e hormonal (o sistema neuro-imuno-endócrino) oferecem um caminho através do qual o estado de espírito pode ter profundos efeitos sobre o corpo. Hoje é reconhecido que esses mecanismos mente-corpo podem contribuir para a persistência da dor. Estas influências descendentes da mente quando projetadas para a medula podem sensibilizar diretamente o sistema nervoso e amplificar a dor. Existem vários outros mecanismos. Um exemplo refere-se ao efeito do estresse e da

resposta de "luta ou fuga". O estresse emocional ativa o sistema nervoso simpático. Esta hiperatividade simpática então contrai os vasos sanguíneos, provocando redução do fluxo sanguíneo e falta leve de oxigênio com consequente dor nos músculos, nervos ou tendões.

Mentes e corpos não são divididos. Temos um profundo e íntimo ("eu sou"), que se expressa para fora através da mente, corpo, espírito, relações e interações com o meio ambiente.

Isto significa que existem vários contribuintes possíveis para a dor. Às vezes, a dor pode se relacionar predominantemente para lesões corporais, como é típico de dor aguda. No entanto, se a dor persistir, fatores adicionais estão frequentemente envolvidos e a mensagem de dor pode, em seguida, apontar para dificuldades mais amplas.

O que é uma abordagem pessoal para o manejo da dor?

A gestão da pessoa como um todo aborda os múltiplos aspectos da dor crônica que afeta amplamente no estilo de vida. O foco está em fazer mudanças graduais e avaliar as respostas. O objetivo é "treinar o cérebro" e "restaurar os tecidos". Os resultados são geralmente mais evidentes em longo prazo (geralmente em 12 meses), embora às vezes pode ocorrer uma melhoria rápida. Existem cinco áreas-chave na gestão que podem ser consideradas para se desenvolver uma abordagem individualizada.

1. Tratamento conservador

Este aspecto do tratamento se concentra no corpo. Tratamentos conservadores incluem medicamentos, bloqueios de nervos e cirurgia. Abordagens biológicas relacionadas a fisioterapia, quiropraxia, osteopatia e acupuntura também são estratégias que geralmente funcionam bem para a dor aguda, e são também eficazes em situações de dor crônica. O custo/benefício deve também ser cuidadosamente ponderado junto com um especialista.

2. Mente e corpo

Nossos pensamentos e emoções têm um impacto imediato sobre o corpo. Isto significa que os padrões de pensamento inúteis (especialmente relacionado com as crenças e expectativas) e emoções profundas podem contribuir para problemas de saúde física. No sentido inverso também é verdade, os problemas de saúde física podem produzir mudanças em pensamentos e emoções. O exercício de traçar uma linha do tempo é uma maneira de olhar para as ligações importantes entre períodos estressantes da vida e o aparecimento de problemas de saúde, tais como a dor. Aprender a ser mais consciente ou consciente da mente e do corpo é um aspecto fundamental do tratamento da dor. O desafio consiste em fazer mudanças graduais, tanto em nível físico e mental, com vista a reduzir o impacto da dor.

3. Reintegração

Muitas pessoas com dor crônica têm um comportamento de desligamento ou isolamento em relação ao ambiente, às pessoas ou ao trabalho. Um dos componentes do tratamento da dor, portanto, envolve a restabelecer as conexões perdidas. Para alguns, trata-se de passar mais tempo na natureza, para outros o voluntariado ou aderir a um grupo. Descubra qual *hobby* é ideal para você. De qualquer forma é preciso a saber que a reintegração da pessoa na sociedade pode ajudar a reduzir a sensibilização do sistema nervoso e a dor.

4. Atividades

Nossas ações, como nossos pensamentos e emoções, pode facilmente tornar-se presas em padrões inúteis. Aprender a "reprogramar" a atividade é uma parte importante da estratégia global de reciclagem do cérebro. Ações significam encontrar o equilíbrio e evitar fazer muito pouco ou demais. Aos poucos, a atividade de construção ajuda a superar o medo de que pode haver algo perigoso e estruturalmente errado com o corpo. Uma caminhada diária confortável é uma estratégia de tratamento comumente usada nesta área.

5. Nutrição

A mente e o corpo são alimentados pelo ar limpo, água limpa e comida de qualidade. Abordar estas questões pode melhorar diretamente a saúde. Evitar fumar e minimizar o consumo de drogas recreativas como cafeína e álcool é útil. Comer mais vegetais e proteínas e menos carboidratos ricos em amido (particularmente ricos em carboidratos de alto índice glicêmico) reduz a inflamação. Suplementos nutricionais, como ômega 3, encontrado no óleo de peixe, podem trazer benefícios em determinadas situações. O ser humano tem a capacidade de se adaptar e de renovar de acordo com a melhora da nossa alimentação. Não estamos condenados à degeneração e a doença.

Então, basta parar um pouco e tentar responder a três perguntas:

1. Qual é a mensagem da dor para mim?
2. Qual o significado da dor na minha história de vida?
3. Quais as mudanças positivas que posso fazer na minha vida para minimizar o impacto da dor?

4. Novas descobertas entre o estresse e a dor crônica

Em um recente trabalho publicado pela *Oxford University Press*, pesquisadores demonstraram que pessoas que apresentam um hipocampo menor do que a média estão associadas a níveis mais elevados de estresse e a uma maior vulnerabilidade à dor. O estudo contou com 16 pacientes com dor crônica nas costas e um grupo controle de 18 indivíduos saudáveis. Amostras de saliva foram coletadas para análise do nível de cortisol, o hormônio do estresse, sendo que os indivíduos foram submetidos à ressonância magnética anatômica (MRI), para análise do volume do hipocampo, e ressonância magnética funcional (fMRI), para análise de ativações cerebrais após estímulos de dor. Os resultados apontaram que pacientes com um hipocampo menor desenvolvem uma resposta mais forte ao estresse, apresentando níveis mais altos de cortisol e respostas mais fortes à dor aguda, em uma determinada região do cérebro envolvida na ansiedade de antecipação em relação à dor. Estas descobertas abrem novas possibilidades acerca dos mecanismos neurobiológicos da relação entre o estresse e a dor, sugerindo intervenções para o controle do estresse como uma opção de tratamento para pessoas que sofrem de dor crônica.

Referência: Vachon-Presseau E, Roy M, Martel MO, Caron E, Marin MF, Chen J, Albouy G, Plante I, Sullivan MJ, Lupien SJ, Rainville P. *The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans*. *Brain*. 2013 136(Pt 3):815-27.

5. Pílula de maconha apresenta melhor efeito para alívio da dor

Um estudo promissor publicado na revista *Neuropsychopharmacology*, demonstrou o potencial terapêutico dos canabinoides para tratar dor, principalmente quando administrado via oral, quando comparado ao efeito analgésico da maconha fumada. A pílula contém um ingrediente ativo da maconha - tetrahidrocanabinol (THC) - e já foi aprovado para o uso em pacientes que estão em tratamento de quimioterapia. O estudo envolveu 30 participantes, os quais foram convidados a fumar maconha, tomar via oral ou um placebo. Em seguida foram submetidos ao teste de *cold pressor test*, que consiste na imersão da mão em um banho de água fria (4 °C) por até dois minutos. Os resultados demonstraram que a maconha fumada e a pílula em comparação com o placebo baixaram as avaliações subjetivas de dor, reduziram a sensibilidade à dor e aumentaram a tolerância à dor. Os especialistas do estudo também constataram que a pílula propiciou um efeito analgésico mais duradouro e foi menos susceptível ao uso abusivo, em relação à maconha fumada. Além disso, o uso do comprimido de THC tornou a experiência de dor mais suportável, ao invés de diminuir a intensidade da

dor. Um dos pontos relevantes da utilização da maconha como tratamento é a ocorrência de abstinência após sua utilização, que pode produzir uma síndrome caracterizada por humor negativo (por exemplo, irritabilidade, ansiedade, tristeza), dores musculares, calafrios e diminuição da ingestão de alimentos. Neste estudo foi observado que a administração oral do THC durante a abstinência de maconha diminuiu a ansiedade, os problemas para dormir, calafrios e o desejo excessivo por maconha, e conseqüente redução na intoxicação.

Os autores apontam que esse efeito observado foi apenas nas pessoas que já haviam fumado maconha diariamente pelo menos uma vez ao longo da vida. Portanto, os efeitos do comprimido em não-fumantes ainda não são conhecidos. Embora maiores avanços sejam necessários, os resultados mostram o potencial relevante para o uso médico da pílula THC.

Referências:

- Sarah Glynn. *Marijuana Pill May Be Better For Pain Relief*. Article Date: 23 Apr 2013. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/259482.php>
- Cooper ZD, Comer SD, Haney M. *Comparison of the Analgesic Effects of Dronabinol and Smoked Marijuana in Daily Marijuana Smokers*. *Neuropsychopharmacology*. 2013 doi: 10.1038/npp.2013.97. [Epub ahead of print]

6. Congelar o nervo: um caminho efetivo para o tratamento de dores crônicas

A crioterapia é uma técnica terapêutica que visa reduzir o calor corporal, por meio da diminuição da temperatura tecidual. Os efeitos terapêuticos ocasionados pelo uso dessa técnica são: anestesia, redução da dor, redução do espasmo muscular, redução do metabolismo, redução da inflamação, redução do edema, entre outros.

Existem algumas teorias que podem explicar os efeitos no alívio da dor pelo frio, por exemplo, a capacidade de reduzir a transmissão nervosa, redução da excitabilidade neuronal, aumento do limiar da dor e liberação de endorfinas. A forma de tratamento denominada crioneurólise está sendo utilizado para o tratamento das dores crônicas causada por danos nos nervos. Os resultados do estudo, apresentado em uma conferência na cidade de Nova Orleans (EUA), poderiam significar um possível tratamento para pessoas que sofrem de neuralgias, caracterizada por fortes dores em choque e pontadas.

O tratamento consiste na realização de uma pequena incisão na pele até regiões mais profundas, após o acesso cirúrgico uma sonda arrefecida com gás cria uma superfície cristalizada de gelo ao longo dos nervos a uma temperatura de -10 a -16 °C. Esse processo interrompe a condução do sinal doloroso para o cérebro. O estudo incluiu 20 pacientes que sofriam de diferentes síndromes relacionadas à neuralgia, todos os pacientes foram submetidos à técnica de crioneurolyse. Os pesquisadores avaliaram a eficácia do tratamento, dando aos participantes um questionário de escala visual de dor após uma semana, um mês e três meses. Concluíram que depois de uma semana de tratamento, a dor dos pacientes diminuiu significativamente 2 pontos de 10 na escala de dor e, após seis meses a dor permaneceu na escala 4 de 10, o que foi interpretado como analgesia.

Considerando essa técnica de baixo custo e de fácil manuseio para os profissionais especialistas, ainda são necessários estudos mais aplicados que demonstrem com clareza a eficiência nos resultados positivos observados.

Referências:

- Nordqvist, Joseph. *Freezing Nerves, An Effective Way To Treat Chronic Pain*. Medical News Today. MediLexicon, Intl., 17 Apr. 2013. Web. 28 May. 2013. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/259202.php>
- A.T. Ryan, V. Grechushkin, W. Moore. *Prospective Evaluation of Cryoneurolysis for Refractory Neuralgia*. SUNY Stony Brook, Stony Brook, N.Y., SIR 38th Annual Scientific Meeting, April 13–18, 2013.

Ciência e Tecnologia**7. O papel dos aferentes C-táteis no processamento da alodinia dinâmica tátil em humanos**

A alodinia dinâmica tátil é uma condição resultante de doença neuronal ou injúria em que estímulos táteis de movimento, normalmente não nocivos, produzem desconforto ou dor. A hipótese mais aceita se refere à alodinia tátil como sendo uma consequência de lesão ao nervo que causa sensibilização central, alterações na sinalização tátil da medula espinal. Após a sensibilização central, os mecanorreceptores de baixo limiar (LTMs) transmitem sinais para os neurônios nociceptivos do gânglio dorsal e a partir daí para áreas cerebrais de processamento da dor. Os LTMs que sinalizam alodinia após a sensibilização central são, geralmente, considerados como sendo as fibras aferentes altamente mielinizadas (A β). Em humanos, os LTMs recebem o nome de aferentes C-táteis. No entanto, estudos recentes com roedores demonstram que os aferentes C-táteis também contribuem para o desenvolvimento da alodinia dinâmica tátil e não só as fibras aferentes A β . Diante disso, o estudo em questão propôs avaliar a contribuição dos aferentes C-táteis para a alodinia em humanos, através do modelo calor/capsaicina de alodinia tátil em quarenta e três indivíduos saudáveis e dois pacientes com neuropatia sensorial desprovidos de aferentes A β .

Os resultados demonstraram que os indivíduos saudáveis relataram dor tátil na zona tratada com calor/capsaicina enquanto que os indivíduos desprovidos de aferentes A β não relataram dor. As imagens funcionais de ressonância magnética indicaram que o toque na zona de alodinia e na zona controle desencadearam diferentes respostas no córtex insular posterior (alvo cortical primário para aferentes C-táteis), além de ativação reduzida no córtex pré-frontal medial (área chave no processamento hedônico mediado por C-tátil), sugerindo que a alodinia está associada ao processamento reduzido do toque hedônico após alteração subcortical da sinalização C-tátil. Contudo, a ausência de dor tátil em indivíduos desprovidos de aferentes A β é consistente com a hipótese prevalente, na qual os aferentes A β são tidos como necessários para a percepção da dor por alodinia.

Referência: Liljencrantz J, Björnsdotter M, Morrison I, Bergstrand S, Ceko M, Seminowicz D, Cole J, Bushnell M, Olausson H. *Altered C-tactile processing in human dynamic tactile allodynia*. Pain. 2013. 154(13): 227-234.

8. LRP1: proteína chave no tratamento da dor neuropática

Uma equipe de cientistas, liderados por pesquisadores da Universidade da Califórnia, *San Diego School of Medicine*, diz que uma proteína-chave nas células de Schwann tem um papel importante na regulação da recuperação de nervos periféricos após uma lesão.

A descoberta tem implicações para a melhoria do tratamento da dor neuropática, uma forma de dor complexa e em grande parte não esclarecida que afeta mais de milhões de pacientes. A dor neuropática ocorre quando as fibras nervosas periféricas são danificadas ou disfuncionais o que resulta em sinais incorretos enviados para o cérebro. Sensações de dor percebidas são frequentemente comparadas a uma sensação de queimadura contínua, frieza ou "alfinetadas e agulhadas." O fenômeno também envolve alterações na função dos nervos, tanto no sítio de lesão como em tecidos circundantes.

Não surpreendentemente, a maior parte do esforço para explicar as causas e os mecanismos da dor neuropática tem se concentrado sobre as células nervosas periféricas.

O novo estudo aponta para um papel surpreendentemente crítico das células de Schwann - um tipo de célula glial.

As células de Schwann promovem o crescimento e sobrevivência de neurônios por liberar moléculas chamadas de fatores tróficos, e mediante o fornecimento da mielina usada para embainhar axônios neuronais. A mielinização dos axônios ajuda a aumentar a velocidade e a eficácia de impulsos neurais, assim como isolamento de plástico faz com a fiação elétrica.

Quando as células de Schwann são deficientes não podem executar essas funções e neurônios com deficiência permanecem lesados e a lesão aguda pode se tornar lesão crônica, que pode significar dor neuropática duradoura para o qual atualmente não há tratamento eficaz.

Especificamente, os cientistas investigaram uma proteína chamada LRP1 (*LDL receptor-related protein-1*), que Campana e colaboradores haviam identificado pela primeira vez em 2008 como uma base potencial para novos analgésicos devido ao bloqueio do sinal e efeitos anti-inflamatórios.

Os pesquisadores descobriram que os ratos geneticamente modificados, e que não possuem o gene que produz LRP1 em células de Schwann, sofriam de anormalidades na mielinização do axônio e em feixes Remak – múltiplos axônios não mielinizados agrupadas por células de Schwann, que conduzem dor. Em ambos os casos, o resultado foi dor neuropática, mesmo na ausência de lesão real.

Além disso, os ratos lesionados sem o gene LRP1 apresentaram morte celular acelerada e reparação neural deficiente em comparação com os controles, uma vez mais, resultando em um aumento significativo e sustentado da dor neuropática e da perda da função motora.

O LRP1 ajuda a mediar as interações normais entre as células de Schwann e axônios e, quando os nervos periféricos foram lesados, desempenha um papel fundamental na regulação dos passos que levam a regeneração do nervo. Quando LRP1 é deficiente, defeitos e problemas se agravam e os animais apresentam níveis crescentes de dor.

As pesquisas estão buscando agora o desenvolvimento de uma pequena molécula que pode mimetizar o LRP1, para ligação a receptores nas células de Schwann para melhorar a sua saúde e capacidade de reparar as células nervosas danificadas.

Referência: Orita S, Henry K, Mantuano E, Yamauchi K, De Corato A, Ishikawa T, Feltri ML, Wrabetz L, Gaultier A, Pollack M, Ellisman M, Takahashi K, Gonias SL, Campana WM. *Schwann Cell LRP1 Regulates Remak Bundle Ultrastructure and Axonal Interactions to Prevent Neuropathic Pain*. J Neurosci. 2013 33(13):5590-602

9. Influência entre personalidade e dor

Um estudo foi realizado para verificar o efeito analgésico de placebos na neurotransmissão μ -opioides e alterações nos níveis plasmáticos de cortisol. Foram avaliados traços psicológicos de 50 pessoas saudáveis frente a um estímulo de dor sustentada. Os voluntários responderam um questionário para avaliar os scores de escalas de bem estar emocional, psicológico e social, escalas de otimismo e satisfação com a vida e durante o estímulo foi registrado imagens do cérebro por meio da técnica de tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Os participantes foram colocados no scanner portátil com agulhas colocadas em ambos os músculos masseter 30 minutos antes da administração do radiofármaco. Durante a varredura foi administrado solução de salina isotônica como controle nos tempos de 5 a 25 min após o início da exploração e estímulo doloroso de solução de salina hipertônica de 45-65 min após o início. Os voluntários estavam cientes que em uma das administrações ocorreria dor e que receberiam tratamento por via endovenosa, só não foram informados que este tratamento seria placebo, 1 mL de solução de salina 0,9%.

Para avaliação dos resultados, os participantes completaram a Escala positiva e Negativa de Afetividade (PANAS) antes e depois do procedimento, escala visual analógica (VAS) durante o procedimento e Questionário de Dor (MPQ) após o procedimento. Os níveis de cortisol foram coletadas amostras de sangue a cada 10 minutos ao longo dos scans.

O estudo identificou quatro traços de personalidade previram 25% de resposta analgésica ao placebo e 27% da ativação do sistema μ -opioides.

Como conclusão, houve reduções significativas da intensidade de dor em indivíduos otimistas, de acordo com o questionário e medida dos níveis de cortisol. Este resultado mostra que podem existir fatores preditivos de resposta placebo durante o ensaio.

Estas medidas podem ajudar na interpretação de ensaios clínicos para reduzir a variabilidade das respostas terapêuticas e definir as variações individuais frente a estímulos de dor. Os traços de personalidade interagem com fatores ambientais e modulam respostas biológicas, principalmente quando comparado com indivíduos otimistas.

Referência: Peciña M, Azhar H, Love TM, Lu T, Fredrickson BL, Stohler CS, Zubieta JK. *Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates*. *Neuropsychopharmacology*. 2013 38(4):639-46.

10. Hiperalgisia associada à aplicação contínua de morfina é relacionada a alterações na homeostase de cloreto nas células do corno da raiz dorsal

A morfina é um opioide utilizado como linha de frente no tratamento da dor, principalmente a dor severa. O efeito analgésico da morfina deve-se, principalmente, à ativação do receptor u-opioide, presente em diversas células do sistema sensorial humano, incluindo os neurônios do corno da raiz dorsal e as células da micróglia associada. O mecanismo molecular envolvido no efeito analgésico da morfina é atribuído, majoritariamente, a sua habilidade em aumentar o limiar de excitabilidade dos neurônios sensoriais, através da abertura de canais de potássio presente na membrana dessas células. Apesar dos benefícios clínicos da morfina, o uso contínuo dessa substância leva o desenvolvimento de diversos problemas, como a tolerância e a hiperalgisia. A tolerância pode ser definida como uma redução no efeito clínico observado, quando administrado a mesma concentração da droga. Esse problema pode ser superado, por meio do aumento da dose do fármaco em questão, até os limites toleráveis pelo paciente. Já a hiperalgisia é um efeito paradoxal causado pela aplicação contínua de morfina, por induzir hipersensibilidade a dor.

Até o presente momento, este efeito era atribuído a um mecanismo celular comum para o desenvolvimento da tolerância e a hipersensibilidade após administração contínua de morfina. Entretanto, no presente trabalho foi demonstrado que a tolerância e hiperalgisia desenvolvida após administração de morfina apresentam vias celulares distintas. Ficou demonstrado que a morfina induz hiperalgisia através, principalmente, da ativação do seu receptor u-opioide nas células da micróglia presentes no corno da raiz dorsal. Uma vez ativado o receptor u-opioide, ele induz um aumento na expressão de um canal iônico catiônico específico na célula da micróglia, o P2X4 (um canal ativado por ATP). O aumento da função desse canal leva a uma produção exacerbada de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) pela célula da micróglia. A secreção de BDNF no interstício celular faz com que ele atue sobre o seu receptor, o TrkB, presente nos neurônios sensoriais no corno da raiz dorsal.

A ativação do receptor de BDNF leva a uma alteração na homeostase de cloreto no neurônio. O principal componente alterado é o trocador simporte de cloreto-bicarbonato (KCC2), que apresenta sua expressão e atividade reduzidas, fazendo com que a concentração citoplasmática de cloreto seja aumentada, reduzindo assim o gradiente químico do cloreto neste neurônio. Assim, quando ocorre a ativação da corrente de cloreto que é geralmente inibitória por induzir a hiperpolarização das células neuronais, o efeito será reduzido, já que o gradiente químico do íon em questão está diminuído. De forma interessante, ficou demonstrado nesse mesmo estudo que o efeito de tolerância induzido pela morfina não é alterado quando a via Morfina-P2X4-BDNF-TrkB-KCC2 é bloqueada. Assim, os achados desse trabalho permitem o desenvolvimento de terapias específicas para o efeito de hiperalgisia causado pela morfina, através do bloqueio da via Morfina-P2X4-BDNF-TrkB-KCC2.

Referência: Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, Laffray S, Del'Guidice T, Lorenzo LE, Castonguay A, Doyon N, Zhang W, Godin AG, Mohr D, Beggs S, Vandal K, Beaulieu JM, Cahill CM, Salter



Dor On Line

www.dol.inf.br

MW, De Koninck Y. *Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl⁻ homeostasis*. Nat Neurosci. 2013 16(2):183-92.