

**Divulgação Científica****1. Enxaqueca e estruturas do cérebro**

A enxaqueca é uma doença multifatorial com condição clínica configurada por vários graus de dores internas. Essas dores são pulsáteis e latejante por causa da pressão exercida por vasos sanguíneos dilatados no tecido nervoso cerebral. O tratamento leva em consideração as características da dor e a frequência das crises.

Segundo a Sociedade Internacional de Cefaleias há uma classificação de dores de cabeça, que atualmente chega a cerca de 150 formas. A enxaqueca é uma das mais frequentes que pode ser de duas formas, com ou sem aura. A aura é um fenômeno neurológico específico como alterações visuais que ocorre antes do aparecimento da dor.

Uma meta análise foi apresentada na revista *Neurology*, pelo pesquisador Messoud Ashina, para avaliar a relação entre enxaqueca com as estruturas do cérebro. A enxaqueca pode ser considerada um problema leve sem danos ao cérebro, mas o estudo mostra outra realidade.

Foram realizados seis estudos populacionais e treze clínicos com participantes de grupos controles e grupos com crise de enxaqueca com ou sem aura, eles se submeteram a uma prova de imagem de ressonância magnética do cérebro (MRI), técnica que permite determinar propriedades de uma substância e nesse estudo foram avaliados três estruturas do cérebro, substância branca (WMA), lesões como o infarto (*infarct-like lesions*) e alteração do volume.

Os resultados sugerem que a enxaqueca principalmente com aura, pode ser um fator de risco para alterações estruturais no cérebro de várias formas, depois da ressonância ficou constatado um risco de lesão na substância branca e mudança no volume do cérebro.

Mais estudos são importantes para determinar o vínculo entre as mudanças estruturais do cérebro e a frequência e duração da enxaqueca.

Referência e fonte:

- Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. *Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis*. *Neurology*. 2013 Aug 28.
- <http://noticias.uol.com.br/ciencia/ultimas-noticias/afp/2013/08/28/enxaqueca-pode-alterar-o-cerebro-permanentemente-segundo-estudo.htm>

**2. Uma nova proposta para o tratamento da osteoartrite de joelhos e quadris: Tanezumab**

A osteoartrite é uma doença crônica que causa dor, limitação funcional e incapacidade, ocasionando perda da qualidade de vida. Acomete as articulações, degenerando-as, e em conseqüente, altera as estruturas ósseas adjacentes sem causar inflamação muito intensa, embora cause muita dor. É bastante prevalente em pessoas obesas e mais velhas, porém pessoas mais jovens não são exclusas.

O Tanezumab é um anticorpo monoclonal anti-NGF, usado primordialmente no tratamento de câncer, porém há estudos que o indicam para o tratamento da osteoartrite, com larga faixa de superioridade em relação à dor do que alguns dos tratamentos padrões. Ele inibe a ligação dessa neuroquinina ao seu receptor, que está relacionado à dor crônica, dessa forma, o aparecimento da dor não ocorre, devolvendo a qualidade de vida perdida aos pacientes em decorrência da dor.

Porém apesar de reduzir a dor, seu uso pode em alguns casos desenvolver osteonecrose, como relatado nos estudos que o sugeriam como proposta de tratamento da osteoartrite, que pode debilitar a capacidade motora do paciente ao ponto de perda dos movimentos. Devido a esse efeito colateral, a FDA proibiu o uso do Tanezumab até mesmo para pesquisas clínicas durante algum tempo, sendo somente usado para o tratamento do câncer. Hoje

sendo permitido somente em conjunto de medidas que minimizem riscos e proteja a segurança dos pacientes.

Referência: Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, Smith MD, Brown MT, West CR. *A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee*. Pain. 2013 154(9):1603-12.

### 3. Relação de uso de palmilhas e dor na osteoartrite

Osteoartrite é uma doença crônica das articulações caracterizada pela degeneração da cartilagem e do osso subcondral, que pode causar dor articular, rigidez e redução da funcionalidade articular. Devido a um aumento em procedimentos de substituição de joelho por causa da doença, tratamentos não cirúrgicos são muitas vezes tentados.

Um dos tratamentos é reduzir a carga no joelho fazendo uso de uma palmilha mais grossa na lateral, utilizada para reduzir a carga aplicada. Esta palmilha é colocada na sola do pé diminuindo o stress físico por absorver o choque aplicado.

Matthew J. Parkes e colaboradores conduziram uma meta análise para avaliar a eficiência do uso dessa palmilha com cunha lateral na redução da dor em joelhos de pacientes com osteoartrite. Foram utilizados para a conclusão do trabalho doze ensaios com um total de 885 participantes, sendo que 502 usaram calçados com palmilha de cunha lateral e os outros, calçados com palmilha neutra.

Os resultados foram inconsistentes e heterogêneos. Uma diferença pouco significativa na redução da dor foi encontrada. Existem poucos dados clínicos em estudos aleatórios utilizando cunhas laterais. Os ensaios incluíram um grupo de intervenção que receberam tratamento (palmilha grossa), um grupo controle com tratamento placebo (palmilha rígida) ou nenhum tratamento, todos os grupos receberam como medicamento o paracetamol. A princípio foi analisado o auto-relato dos participantes, e depois de acordo com as escolhas dos trabalhos, escalas de dor.

O estudo teve limitações, a maioria dos artigos foi excluída por falta de controles, portanto foi usado um número pequeno de ensaios na meta análise, apenas os randomizados, sugeriu uma associação favorável de palmilhas com cunha lateral na redução da dor em comparação com um controle que usou palmilha comum. Não houve diminuição da dor no joelho em pessoas com osteoartrite do joelho medial que pudesse ser associada com o uso das palmilhas.

Referência e fonte:

- Parkes MJ, Maricar N, Lunt M, LaValley MP, Jones RK, Segal NA, Takahashi-Narita K, Felson DT. *Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with medial knee osteoarthritis: a meta-analysis*. JAMA. 2013 310(7):722-30.
- <http://jmarcosrs.wordpress.com/2013/08/31/palmilha-nenhuma-ajuda-na-osteoartrite-do-joelho/>

### 4. Peixes sentem dor?

Um grupo de cientistas dos Estados Unidos, Europa e Canadá publicou uma revisão científica e concluiu que os peixes não sentem dor, pelo menos, não como os humanos. Para compreendermos as críticas dos pesquisadores primeiro devemos entender como funciona a percepção da dor em humanos. A dor pode ser definida como a percepção desagradável de uma sensação nociceptiva. Para que possamos chamar a dor de sensação, é necessária a presença de uma parte do sistema nervoso que seja especializada nesse processo. A injúria/lesão estimula o que é conhecido como nociceptores. As fibras nociceptivas conhecidas como A $\delta$  e C, quando sensibilizadas, são capazes de transduzir estímulos mecânicos, térmicos ou químicos em impulsos elétricos, que serão transmitidos ao sistema nervoso central. No córtex cerebral (neocórtex) esses impulsos elétricos são transformados em consciente sensação de dor.

Os peixes diferem dos humanos em termos de anatomia e fisiologia. Os peixes não possuem o neocórtex, responsável pela consciente percepção de dor. Além disso, peixes cartilagosos não possuem fibras C e raramente alguns peixes ósseos as possuem.

A investigação da dor distingue entre a consciência da dor e o processamento inconsciente dos impulsos através da nocicepção, este por sua vez, pode levar a reações hormonais, as respostas comportamentais, bem como reações de aprendizagem. Portanto, as reações nociceptivas não devem ser equiparadas com a dor.

Os pesquisadores avaliaram trabalhos publicados que citam algumas reações dos peixes (esfregar a parte do corpo ferido contra um objeto ou a interrupção da ingestão de alimentos) a impulsos aparentemente dolorosos como uma indicação de dor. No entanto, esta metodologia não é prova verificável se as reações eram consequências de dor consciente ou nocicepção inconsciente. Além disso, os peixes muitas vezes mostram pequena ou nenhuma reação em todas as intervenções para o que seria extremamente doloroso para os humanos e para outros mamíferos. Analgésicos, como a morfina, que são eficazes para os seres humanos eram ineficazes em peixes ou só foram eficazes em doses extremamente altas que, para pequenos mamíferos, teria significado a morte imediata. Estes resultados sugerem que os peixes ou não tem absolutamente nenhuma percepção consciente da dor em termos humanos ou reagem completamente diferente à dor.

Referência e fontes:

- Rose, J. D., Arlinghaus, R., Cooke, S. J., Diggles, B. K., Sawynok, W., Stevens, E. D. and Wynne, C. D. L. 2012, *Can fish really feel pain?. Fish and Fisheries*.
- <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/08/130808123719.htm>
- <http://www.dol.inf.br/Html/DorInflamatoria/DorInflamatoria-Titulo1.html>

## 5. Modulação emocional da dor, nocicepção e fibromialgia

A fibromialgia (FM) é uma das principais doenças causadoras de dor crônica que acometem músculos, causando uma enorme perda da qualidade de vida das pessoas acometidas. Acredita-se sua origem é resultado do processamento anormal da nocicepção pelo Sistema Nervoso Central e que pode ser modulado por processos emocionais, como estímulos eróticos. Epidemiologicamente afeta cerca de 2 a 7% da população mundial, sendo predominante em mulheres, número que pode variar devido à dificuldade de diagnóstico correto.

Pesquisadores de Tulsa e Las Vegas promoveram um estudo em que comparava reações de participantes da pesquisa que possuíam fibromialgia quando submetidos à exposição a imagens de mutilação, neutras e eróticas, para avaliar a modulação da dor. Observaram então que as imagens modulavam a dor e que ao contrário dos pacientes saudáveis e com artrite reumatoide (grupos controle), os com FM, sugerindo dessa forma que há uma ruptura no processamento supraespinal da emoção e dor na fibromialgia.

Referência: Jamie L. Rhudy, Jennifer L. DelVentura, Ellen L. Terry, Emily J. Bartley, Ewa Olech, Shreela Palit, Kara L. Kerr. *Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia*. PAIN, 2013 154 (7):1045-1056

## 6. Acupuntura e chicles aliviam dor causada pelo aparelho ortodôntico

Muitas pessoas procuram o tratamento ortodôntico para ter um sorriso alinhado e mais belo, entretanto, os percalços devido à força aplicada pelo aparelho que causa a movimentação dentária podem ocasionar desconforto e dor. De fato, a dor é possivelmente ocasionada por conta de uma remodelação óssea, iniciada a partir de um processo inflamatório no periodonto, que são tecidos que revestem e envolvem o dente. A dor nos pacientes se inicia após 4 horas que o aparelho fora colocado e atinge o ponto máximo nas primeiras 24 a 48 horas. Contudo, a cada retorno do paciente no ortodontista para reajustar o aparelho, a dor pode voltar. Isso ocorre porque o especialista mexe ou troca o arco do aparelho, o que

ocasiona novamente a reação e, conseqüentemente, o ciclo se repete. Para o alívio da dor causado pelo tratamento ortodôntico são utilizados o laser de baixa potência, hipnose, estímulos elétricos, acupuntura e o uso de remédios, tais como anti-inflamatórios e analgésicos. Contudo, as medidas alternativas citadas para o tratamento da dor ocasionada pelo aparelho podem ser eficazes na medida em que se evitariam os efeitos indesejáveis ocasionados pelos remédios também citados. O tratamento da dor por acupuntura já é bem mais conhecido, mas, curiosamente, alguns especialistas indicam a goma de mascar para alívio do desconforto causado pelo aparelho. Uma pesquisa realizada no Irã mostrou que pacientes que mascaram chiclete após o ajuste do acessório e de 8 em 8 horas tiveram melhora nos sintomas sem precisar de analgésicos. Uma explicação para o alívio é que ao mastigar chiclete, o fluxo sanguíneo do periodonto é intensificado, o que reduz o edema causado pelo trauma do aparelho e, conseqüentemente, amenizar a dor, porém, em alguns pacientes, isto pode aumentar a dor, motivo pelo qual, há necessidade de mais estudos.

Referência e fonte:

- Farzanegan F, Zebarjad SM, Alizadeh S, Ahrari F. *Pain reduction after initial archwire placement in orthodontic patients: a randomized clinical trial*. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2012 141(2):169-73.
- <http://biocentersaude-ncp.blogspot.com.br/2013/07/acupuntura-e-chicletes-aliviam-dor.html>

## Ciência e Tecnologia

### 7. Eficácia da melatonina no tratamento da endometriose

A dor crônica pélvica associada à endometriose se apresenta com uma intensa reação inflamatória, associada a uma compressão ou infiltração de nervos próximos as lesões causadas pela própria patologia. Diante da emergência da melatonina como um importante agente analgésico, antioxidante e anti-inflamatório, foi conduzido um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da melatonina comparados com os do placebo sobre a dor pélvica associada à endometriose, níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e qualidade do sono de 40 mulheres com idade entre 18 e 45 anos. Todas as pacientes foram submetidas a confirmação do diagnóstico de endometriose por cirurgia laparoscópica, além da determinação do estágio da doença (1 a 4). Foi realizado o levantamento do histórico médico de cada paciente a fim de verificar a compatibilidade dos dados com os critérios de inclusão e/ou exclusão. Foram divididos dois grupos (melatonina x placebo), os quais tiveram a adesão à medicação verificada, o uso de analgésicos continuado durante o decorrer do estudo, sendo que essa utilização foi registrada pelos próprios pacientes nos diários fornecidos pelo grupo de pesquisa. Ao fim das 8 semanas de estudo, os resultados primários avaliados foram a escala de dor (avaliada através da escala visual analógica), dismenorreia ou dispareunia, quantidade utilizada de analgésicos e nível de BDNF. Como resultados secundários, foram avaliados parâmetros como disúria, disquezia e qualidade do sono (avaliada pela escala visual analógica da qualidade de sono).

O grupo tratado com melatonina apresentou melhores níveis em todos os parâmetros avaliados: redução da média de dor (39,30%), redução na utilização de analgésicos ( $\approx$  50%) e BDNF ( $\approx$  20%, redução independente dos níveis de dor), melhora na qualidade de sono (42%). Diante dos resultados apresentados, é possível observar o efeito da melatonina dado tanto através de sua atuação direta nas vias da dor quanto nos sinalizadores químicos que modulam a dor. Por se tratar de um estudo clínico, é importante ressaltar as condições de realização do estudo, principalmente no que diz respeito à preocupação dos pesquisadores em caracterizar de forma extensa a amostra, bem como a proposição de avaliações variadas tanto da dor global, quanto de variações da dor específicas associadas a endometriose

(dismenorreia, disúria e disquezia), além de exames laboratoriais para o doseamento de mediadores envolvidos com esses tipos de dor.

Dessa forma, a melatonina, de acordo com os resultados apresentados no estudo em questão, se apresenta como um tratamento efetivo e bem tolerado para o tratamento dos sintomas dolorosos da endometriose.

Referência: Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, Torres IL, da Cunha Filho JS, Caumo W. *Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Pain. 2013 154(6):874-81.

#### 8. Sinalização espinhal do receptor Toll-like e processamento nociceptivo envolvendo TNF e IFN $\beta$

O receptor *Toll* foi inicialmente descoberto em insetos do gênero *Drosophila* e, posteriormente, foram identificados 13 tipos de homólogos desse receptor em humanos, os quais foram chamados de receptores *Toll-like*. Os receptores *Toll-like* (TLRs) são proteínas transmembranas e desempenham um importante papel nos processos inflamatórios, sendo o papel de alguns subtipos desses receptores investigado na nocicepção como iniciadores do processamento nociceptivo via inflamação e injúria do nervo periférico. Tais observações sugerem um papel para os receptores *Toll-like* na ausência de um processo infeccioso através da ativação do domínio contendo proteína adaptadora (TIRAP) que é exclusiva para os subtipos TLR 2 e TLR 4 e facilita a ativação do fator 88 de diferenciação mieloide (MyD88), levando a ativação do fator nuclear Kappa (NF- $\kappa$ B) e produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1). Em contraste, o receptor *Toll*-interleucina 1 (TIR) possui um domínio contendo uma região adaptadora para interferon  $\beta$  (TRIF) que é compartilhada pela sinalização de TLR 3 e TLR 4. Assim, a ativação dos TLRs podem gerar vários efeitos. Portanto, o estudo em questão buscou investigar o papel dos TLRs espinhais e a associação de proteínas adaptadoras no processamento nociceptivo utilizando técnicas *in vitro* e *in vivo*.

Os resultados obtidos sugerem que os ligantes endógenos presentes na injúria e na inflamação ativam os TLRs localizados na glia e/ou nos neurônios. Baseado nos efeitos dos ligantes intratecais de TLRs, os autores hipotetizaram que a sinalização dos receptores *Toll-like* via receptor *Toll*-interleucina 1 leva a liberação de NF- $\kappa$ B mediado pela liberação de TNF, sendo a alodinia dependente do fator de necrose tumoral, o qual envolve os receptores TLR 2 e TLR 4. No entanto, o TLR 3 leva a produção de interferon  $\beta$  e TNF independentemente da alodinia. Embasando-se nos efeitos em camundongos *Ifnar*<sup>-/-</sup> (knock-out da cadeia alfa do receptor IFN), o aumento da produção de IFN $\beta$  regula as ações de alodinia mediadas por TIRAP e é induzida por administração intratecal de ligante de TLR 3. Como a ativação de TLR 4 se dá via TIRAP e TRIF, o efeito da alodinia reflete a facilidade da liberação de TNF espinhal e a inibição iniciada por TRIF - mediada pela produção de IFN $\beta$ . Contudo, acredita-se que os processos que levam a ativação dos TLRs espinhais iniciada por cascatas dependentes e independentes de TNF contribuem para o estado de dor persistente. Além disso, as vias de sinalização TRIF são capazes de modular a dor dependente de TNF através do IFN $\beta$ .

Referência: Stokes JA, Corr M, Yaksh TL. *Spinal toll-like receptor signaling and nociceptive processing: regulatory balance between TIRAP and TRIF cascades mediated by TNF and IFN $\beta$* . Pain. 2013 154(5):733-42.

#### 9. Novas perspectivas da participação supra-espinhal do canal TRPV1 no tratamento da dor crônica

O receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1) é um canal de cálcio não-seletivo que pode ser ativado pela capsaicina, por calor (acima de 42°C), prótons (pH abaixo de 5,9) e por lipídeos endógenos denominados de endovaniloides. Está bem estabelecida a alta

expressão do canal TRPV1 na terminação periférica do neurônio aferente primário e no gânglio da raiz dorsal, contudo, também há expressão deste canal iônico em níveis espinais e supra-espinais, como em estruturas do sistema endógeno de inibição de dor que estão envolvidas na elaboração da antinocicepção. De fato, o canal TRPV1 é altamente expresso no mesencéfalo, especialmente na substância cinzenta periaquedutal (SCP) e na divisão ventromedial do bulbo rostral (rostral ventromedial medula: RVM), regiões que também produzem antinocicepção quando ativadas. Essa antinocicepção está associada com o aumento de glutamato, além da ativação das células "OFF" e inibição das células "ON" localizadas no RVM. Em adição, foi relatado recentemente, por pesquisadores da Itália, um possível envolvimento de endovaniloides nas mudanças da plasticidade cortical (no córtex pré-frontal medial) associada com injúrias de nervos periféricos. Esses pesquisadores postularam que a estimulação da transmissão endovaniloide em regiões do córtex límbico pode ser utilizada para o tratamento dos sintomas e sequelas centrais associadas com a dor neuropática. Por fim, considerando diversas pesquisas realizadas com o objetivo de estudar a dor crônica e como o canal TRPV1 pode inibi-la, há dados que postulam que a ativação da via descendente inibitória de dor através da estimulação do canal TRPV1 na SCP pode ser uma nova estratégia para induzir a analgesia em situações de dor crônica, com ênfase especial sobre o principal estado de dor intratável, a dor neuropática.

Referência: Palazzo E, Luongo L, de Novellis V, Berrino L, Rossi F, Maione S. *Moving towards supraspinal TRPV1 receptors for chronic pain relief*. Mol Pain. 2010 11;6:66.