

Neuroscience 2013 – Parte 1**1. Investigação da histone deacetilase 4 em neurônios sensitivos periféricos**

No último Congresso da *Neuroscience* promovido pela *Society of Neuroscience* norte-americana foi apresentado um trabalho que investigou o papel da histona deacetilase 4 na dor. Normalmente as histonas estão carregadas positivamente, devido a presença dos aminoácidos lisina e arginina, e essa carga positiva auxilia na interação das histonas com o DNA (carregado negativamente). A acetilação promovida pelas histonas acetilases é um processo natural que neutraliza as cargas positivas das histonas e conseqüentemente diminui a capacidade das histonas em ligar-se ao DNA, facilitando assim a expressão gênica, pois a cromatina está pouco condensada. Por outro lado, as histona deacetilases removem grupos acetila ligados nas histonas, reestabelecendo as cargas positivas das caudas das histonas e propiciando ligações de alta-afinidade entre as histonas, sendo que esse processo condensa o DNA e dificulta a transcrição gênica. Nesse sentido, diversos trabalhos demonstraram que os inibidores da histona deacetilase possuem propriedades analgésicas, porém não se sabe qual a contribuição da histona deacetilase 4 (HDAC4) na dor. Resultados prévios demonstraram que a criação de animais *knock out* para a HDAC4 por métodos tradicionais não é viável, por isso, nesse trabalho os pesquisadores investigaram o papel da HDAC4 em neurônios sensitivos usando o sistema Cre-loxP, posteriormente caracterizar os efeitos transcricionais e comportamentais de animais *naives* e submetidos a lesão de nervos. A deleção condicional (cKO) da HDAC4 de uma população de neurônios Nav1.8 positivos não causou alterações morfológicas ou alterações comportamentais nos animais de animais *naive*. Ao analisar o perfil gênico de genes envolvidos com a dor nos gânglios da raiz dorsal da região lombar de animais *naives* com a técnica Real-Time qRT-PCR (*Real Time quantitative Reverse Transcription PCR*) indicaram que o HDAC4 é dispensável para expressão dos transcritos analisados. A expressão do HDAC4 não é necessária para o desenvolvimento da hipernocicepção em um modelo de dor neuropática de ligação parcial do nervo ciático (PNL). A avaliação das alterações transcricionais 28 dias após a PNL revelou que os animais HDAC4 cKO possuem níveis diminuídos do RNAm do fator transcricional 3 (ATF-3) e neuropeptídeo Y. De modo similar, 24 horas após a transecção do nervo ciático, os níveis de RNAm do ATF-3 também estavam reduzidos nos animais HDAC4 cKO. Corroborando com esses resultados, resultados de um experimento piloto indicam que o HDAC4 talvez tenha relevância na regeneração de nervos, mas não nas respostas nociceptivas. Em suma, esse estudo mostrou que se faz necessário investigar o papel dos diversos subtipos de histona deacetilase em neurônios sensitivos e em um segundo momento auxiliara no desenvolvimento de terapias para a dor e regeneração nervosa.

Referência: M. Crow, S. B. McMahon; Neurorestoration Group, Kings Col. London, London, United Kingdom.

2. Aumento de proteínas no líquido cefalorraquidiano após estimulação da medula espinal humana tenta elucidar mecanismos de alívio da dor neuropática

O objetivo deste trabalho foi elucidar o mecanismo analgésico da estimulação da medula espinal (SCS) em pacientes com dor neuropática. Sendo a SCS é uma opção de tratamento disponível para alguns pacientes com outra forma de tratamento dor neuropática resistente. Mais de 50 % de alívio da dor é obtido durante o ensaio de estimulação da SCS para 60-70 % dos pacientes. Embora usado com sucesso desde os anos 1960, o mecanismo analgésico da SCS na dor neuropática ainda é desconhecida. Para algumas pessoas a SCS é em muitos aspectos um tratamento ideal. No entanto, não se sabe por que 30-40 % dos doentes não respondem, além disso, a SCS inicialmente tem um custo elevado e também um trabalho

intensivo, uma vez que inclui a estimulação, cirurgia, alterações da bateria e, em alguns casos, leva a cirurgia de correção de migração. A compreensão do mecanismo de SCS analgesia em dor neuropática pode levar a melhorias dos tratamentos atuais de dor neuropática e revelar alvos terapêuticos anteriormente desconhecidos diretamente em pacientes com tratamento bem sucedido. o líquido cefalorraquidiano (LCR) pode espelhar as partes do mecanismo de alterações moleculares relevantes que ocorrem na CSN durante a estimulação.

Os métodos utilizados neste trabalho foram amostras de LCR coletadas de pacientes com dor neuropática SCS -responsivos (n = 12) em duas ocasiões distintas , a primeira depois da SCS ter sido desligada por 48 horas , e, após a SCS ter sido usado normalmente por três semanas. Os proteomas com e sem a estimulação de cada paciente foram quantificados relativamente utilizando uma abordagem proteômica com espectrometria de massas.

Como resultado deste trabalho foi montado um painel composto por sete proteínas, 5 reguladas (angiotensinogênio , calicreína -6 ,proteína beta-amilóide A4 A4, gangliosídeo GM2 SAP3 ativador e proteína Ly-6/neurotoxin-like1) e duas sub-reguladas (complementar C2 , proteína 6 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina) que estariam relacionadas significativamente ($P \leq 0,01$) no alívio da dor por SCS em humanos.

Este trabalho não apresentou uma conclusão apenas abriu o leque de mais questionamentos sobre o mecanismo terapêutico de estimulação da medula espinal.

Referência: Lind, M. Sjödin, L. Katila, M. Wetterhall, T. Gord. Dept. of Analytical Chem., Uppsala, Sweden; Dept. of Surgical Sciences, Uppsala Univ., Uppsala, Sweden. Congresso Neuroscience 2013.

[3. Modelo de dor neuropática por lesão dos ramos tibial e fibular com preservação do ramo sural \(SNI\) induz brotamento simpático na pele de ratos, na região da pata traseira](#)

A dor neuropática é uma condição debilitante e possui grande influência sobre a qualidade de vida. Sabe-se que as neuropatias em modelos animais estão associadas com a reorganização da inervação da pele. O modelo SNI é atualmente um dos modelos mais usados de dor neuropática e consiste de uma deservação parcial da pele da pata do rato produzindo comportamentos relacionados com a dor de longa duração. Enquanto as mudanças nas inervações dos nervos periféricos têm sido estudadas em outros modelos bem conhecidos de dor neuropática, pouco se sabe sobre as alterações na inervação após SNI. O propósito deste estudo foi caracterizar as mudanças nas inervações sensitiva e simpática na pele da pata de ratos com cirurgia SNI. Foram realizadas, em ratos machos Sprague - Dawley (230 - 250g), duas ligaduras apertadas (fio 5.0 seda), seguidas por transecções completas dos ramos tibial e fibular, deixando o ramo sural intacto. Filamentos de Von Frey foram usados para avaliar a hiperalgesia mecânica. Os animais foram perfundidos e a pele da pata traseira foi excisada e processada para imuno-histoquímica. Anticorpos para a substância P (SP) e NF200 foram usados para identificar as fibras nociceptivas peptidérgicas e aferentes mielinizadas, respectivamente. Um anticorpo monoclonal dopamina β -hidroxilase (DBH) foi utilizado para marcar as fibras simpáticas. Todos os animais SNI apresentaram pronunciada hiperalgesia mecânica na região lateral da pata operada, o que corresponde ao território inervado pelo nervo sural. Esta sensibilização durou até seis semanas, sendo o último ponto de tempo avaliado. O padrão de inervação foi avaliado, separadamente, na pele sem pelos grossos da superfície plantar da pata traseira, nas regiões lateral, medial e central. SNI induziu um surgimento de fibras simpáticas na derme superior da pele, nas regiões central e medial. Na região lateral, que é inervada pelo nervo sural intacto, foram vistos poucos brotamentos de fibras simpáticas. Todas as regiões da pata mostraram perda considerável de fibras mielinizadas grossas que são normalmente não- nociceptivas. As inervações das fibras peptidérgicas foram reduzidas. Em conclusão, SNI induziu mudanças na inervação da pele espessa da pata traseira de ratos. Diferenças consideráveis foram encontradas quando

comparada a pele dos territórios inervados pelos ramos cortados, tibial e fibular, contra aqueles inervados pelo nervo sural poupado. Fibras simpáticas parecem brotar mais em áreas que foram quase completamente desnervadas. Estudos futuros visarão estudar o papel destas fibras simpáticas na gênese e manutenção da dor após SNI.

Referência: F. Nascimento, C. Magnussen, A. Ribeiro-Da-Silva; Pharmacol. and Therapeut., McGill Univ., Montreal, QC, Canada. Congresso Neuroscience 2013.

4. TRPM8 é o principal mediador da analgesia induzida por mentol nas dores aguda e inflamatória

O mentol, um produto natural da hortelã-pimenta, é amplamente usado em preparações medicinais para o alívio das dores aguda e inflamatória em injúrias esportivas, artrites e outras condições dolorosas. O mentol induz sensação de refrescância por ativar o receptor de potencial transiente melastatina 8 (TRPM8), um canal iônico em neurônios sensitivos periféricos sensíveis ao frio. Estudos recentes identificaram alvos adicionais do mentol, incluindo o receptor TRPA1, canais iônicos dependentes de voltagem e receptores neurotransmissores. Permanece obscuro se esses alvos contribuem para a analgesia induzida por mentol ou para os efeitos colaterais irritantes associados à terapia com mentol. Nesse experimento, os pesquisadores usaram abordagens genéticas e farmacológicas, com camundongos, para investigar o papel de TRPM8 na analgesia induzida por L-mentol, o enantiômero do mentol predominantemente usado em preparações farmacêuticas. O L-mentol diminuiu efetivamente o comportamento de dor eliciado por estímulo químico (capsaicina, acroleína, ácido acético), calor nocivo e inflamação (adjuvante completo de Freund). A deleção genética de TRPM8 aboliu completamente a analgesia por L-mentol em todos esses modelos e com outros analgésicos (acetaminofeno), esta permaneceu efetiva. A ausência da analgesia induzida por L-mentol foi restabelecida em camundongos tratados com um inibidor seletivo TRPM8, AMG2850. Ativação seletiva de TRPM8 com WS-12, um derivado do mentol, caracterizado como um agonista específico TRPM8 em culturas de neurônios sensitivos e *in vivo*, também induziu analgesia dependente de TRPM8 nas dores aguda e inflamatória. L-mentol e WS-12 induziram analgesia que foi bloqueada por naloxona, sugerindo ativação da via analgésica dependente de opioides endógenos. Os dados mostram que TRPM8 é o principal mediador da analgesia induzida por mentol nas dores aguda e inflamatória. Em contraste ao mentol, o agonista seletivo TRPM8 pode produzir analgesia mais efetivamente com efeitos colaterais reduzidos.

Referência: B. Liu, L. Fan, S. Balakrishna, A. Sui, J. B. Morris, S. E. Jordt; Pharmacol., Yale Sch. of Med., New Haven, CT; Pharmaceut. Sci., Univ. of Connecticut, Sch. of Pharm., Storrs, CT; Dept Pharmacol, Yale Univ. Sch. Med., NEW HAVEN, CT. Congresso Neuroscience 2013.

11º SIMBIDOR – Parte 1

5. Diagnóstico termográfico em paciente com dor devida à doença de Paget

A doença de Paget é uma doença nos ossos, degenerativa, que altera a velocidade do metabolismo ósseo. Estudos evidenciam a importância da técnica termográfica para auxiliar no diagnóstico de pacientes com esse tipo de doença que possuem queixa de dor.

A paciente do estudo possuía dor em aperto em pelve anterior com irradiação para membro inferior direito, com intensidade 6/10 na Escala Visual da Dor. A partir dessa técnica foi possível diferenciar áreas de diferentes temperaturas e visualizar artificialmente a luz dentro do espectro infravermelho. A partir daí, foi possível relacionar o avanço dessa doença degenerativa com padrões térmicos de anormalidade de radiação emitida pelo corpo.

A tomografia é uma importante ferramenta de diagnóstico, sendo complementar a diversos outros métodos, para identificar e qualificar a origem da dor no caso da Doença de Paget.

Referência: G. L. Moreira, M.L. Brioschi, Z. G.M.V.P. Barbosa, A. N.S. Feitosa, F. R. S. de Freitas, S. Carloto, D. Sales, A. Barros. Faculdade São Lucas, Infra Red Med. SIMBIDOR – Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (11º,2013; São Paulo) 11º SIMBIDOR: Arquivos 2013 - (editores) Cibele Andrucioi de Mattos Pimenta, Geana Paula Kurita, Claudio Fernandes Corrêa - São Paulo - Esfera Editora – 2013.

6. Enfrentamento e terapêuticas analgésicas para alívio da dor crônica em idosos de instituições de longa permanência

Estudos evidenciam que associação entre estratégia de enfrentamentos e terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, auxiliam no alívio de dores crônicas em idosos.

A pesquisa feita com 79 idosos de nove Instituições de longa permanência, que possuíam 60 anos ou mais, com queixas dor crônica. A estratégia de enfrentamento por práticas religiosas ou no problema associou significativamente, quando complementar ao tratamento não farmacológico nesses idosos.

Pode-se concluir que a intensidade da dor crônica em idosos é reduzida de forma mais eficaz mediante a terapêutica farmacológica e não farmacológica associada a estratégias de enfrentamento na prática religiosa e no problema.

Referência: L. A. F. Souza, R. R. Fernandes, M. M. de Oliveira, C. F. Pedroso, T. C. Silva, D. P. M. A. Santos, L. A. de Moura, A. Y. K. Nakatani, L. V. Pereira. Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás. SIMBIDOR – Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (11º,2013; São Paulo) 11º SIMBIDOR: Arquivos 2013 - (editores) Cibele Andrucioi de Mattos Pimenta, Geana Paula Kurita, Claudio Fernandes Corrêa - São Paulo - Esfera Editora – 2013.

7. Pontos-gatilhos miofasciais cervicais: inativação termoguiada

Pesquisas demonstram a importância da termografia como ferramenta para identificar pontos-gatilhos miofasciais, orientar o bloqueio anestésico, e documentar o acometimento muscular, para uma possível intervenção.

Paciente do sexo masculino, 65 anos de idade, com dor em região cervical com irradiação dorsal há dois meses, exposto a tratamento, porém sem melhoras foi submetido a termografia por infravermelho, infiltração de pontos identificados com lidocaína sem vasoconstritor e agulhamento.

A termografia no paciente facilitou e possibilitou documentar a eficácia do bloqueio anestésico com a inativação dos pontos-gatilhos e guiou o bloqueio de pontos latentes não relatados como dolorosos à palpação inicial, sendo uma ferramenta promissora para o tratamento dessa síndrome.

Referência: R. P. S. Lima, M. L. Briosch. NeuroThermo Scan – Termografia Médica. USP. SIMBIDOR – Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (11º,2013; São Paulo) 11º SIMBIDOR: Arquivos 2013 - (editores) Cibele Andrucioi de Mattos Pimenta, Geana Paula Kurita, Claudio Fernandes Corrêa - São Paulo - Esfera Editora – 2013.

8. Incidência de dor pós-operatória entre crianças submetidas a cirurgias ambulatoriais

Este estudo teve como objetivo estimar e verificar a intensidade de dor pós-operatória em crianças de 5 a 12 anos. Um estudo longitudinal, com 150 crianças de 6 a 12 anos, que foram submetidas sequencialmente a cirurgias ambulatoriais de porte I, na Santa Casa de Misericórdia e Hospital da Criança de Goiânia – GO, Brasil. 40,7% submeteram-se a herniorrafia inguinal, 98,7% receberam bupivacaína 0,5% C/V na ferida operatória antes da incisão cirúrgica, 100% anestesia geral inalatória (77,3% – halotano), 84,7% analgesia intraoperatória (dipirona IM). A incidência de dor Pós- Operatória foi de 40% e a intensidade classificada como leve. Pode-se concluir que apesar da anestesia a dor pós-operatória leve tem incidência elevada em crianças submetidas em cirurgias ambulatoriais.

Referência: M. A. dos Santos Silva, R. T. Carvalho, K. A. de Albuquerque, C. A. M. Pimenta, L. A. Moura, D. P.M. A. dos Santos, N. C. Borges, A. P. C. Pessoa, C. F. Pedroso, M. M. de Oliveira, R. R. Fernandes, G. A. Pereira, L. V. Pereira. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – EEUSP. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade Federal de Goiás – Goiânia – GO, Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG. SIMBIDOR – Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (11º,2013; São Paulo) 11º SIMBIDOR: Arquivos 2013 - (editores) Cibele Andrucioi de Mattos Pimenta, Geana Paula Kurita, Claudio Fernandes Corrêa - São Paulo - Esfera Editora – 2013.

9. Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua no controle da dor fibromiálgica

A fibromialgia (FM) é caracterizada como dor de origem predominantemente musculoesquelética e hipersensibilidade, que pode vir acompanhada de fadiga, insônia e distúrbios do humor. Estes sintomas são conseqüentemente acompanhados por uma perda na qualidade de vida. Acredita-se que na FM há um desequilíbrio entre nocicepção e mecanismos endógenos da percepção dolorosa. Podendo ser uma atividade exacerbada de vias aferentes nociceptivas ou uma deficiência em vias inibitórias descendentes da nocicepção. O diagnóstico é clínico, baseado nas queixas do paciente e em alguns testes de sensibilidade.

O tratamento da FM é multiprofissional e tem como objetivo o controle da dor e melhora na qualidade de vida deste paciente. Porém muitos pacientes não respondem bem ao tratamento o que tem levado a busca de novas opções terapêuticas.

Considerando a etiologia da doença, técnicas de neuromodulação como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) podem ser benéficas para este paciente. Esta técnica utiliza correntes elétricas de baixa amplitude na área motora primária M1(córtex motor primário). Diferentes tipos de eletrodos (ânodo ou cátodo ligados ao couro cabeludo) são utilizados para causar ao tecido cerebral excitação ou inibição neuronal (comprovado por neuroimagem). Ensaio clínico aleatórios duplo-cego já encontraram melhora na qualidade de vida de pacientes com FM submetidos a ETCC, e em alguns países já há protocolos bem estabelecidos de segurança e uso da ETCC na clínica. Esta pode ser uma alternativa não-farmacológica válida para o tratamento da FM.

Referência: L. Jales. SIMBIDOR – Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (11º,2013; São Paulo) 11º SIMBIDOR: Arquivos 2013 - (editores) Cibele Andrucioi de Mattos Pimenta, Geana Paula Kurita, Claudio Fernandes Corrêa - São Paulo - Esfera Editora – 2013.

10. Técnica de exposição para diminuir o medo do movimento

O medo é o principal sentimento de proteção do indivíduo e está muito presente em pacientes com dores crônicas, porém se manifesta para prevenir a dor de um movimento, recebendo o nome de cinesiofobia, resulta em uma vulnerabilidade à lesão dolorosa ou uma nova lesão. Esse comportamento de evitação geralmente se torna persistentes podendo mesmo levar à síndrome do desuso, causando mais dor. Dessa forma se caracteriza também por interferir nas atividades cotidianas e incapacidade funcional, diminuindo assim a qualidade de vida dos pacientes (muitos desenvolvem hipervigilância e ansiedade).

O indivíduo que sofre uma lesão pode compreendê-la de forma adaptativa (Se a lesão e a experiência dolorosa são percebidas de uma forma não ameaçadora, podem ser confrontadas e tratadas) ou mal-adaptativa (as lesões são enfrentadas como ameaçadoras) e os modelos atuais predizem as formas em que o medo e a evitação podem levar a incapacidade. Baseados nisso, dois tratamentos são propostos para o medo e evitação da dor/movimento, a exposição ao vivo - EV e atividade gradual - AG. A EV consolida-se como tratamento baseado na hierarquia de medo, em que os pacientes são expostos a atividades identificadas

na hierarquia da dor, iniciando pelas atividades menos temidas. Dessa forma esses pacientes fazem uma autoavaliação sobre suas crenças construídas sobre suas atividades e podem desconstruir essas. Na AG há um aumento gradual das atividades e reforço positivo a comportamentos saudáveis. Nesse tratamento os pacientes participam de atividades até o limite de 70% a 80% de tolerância e posteriormente são aumentadas. Conforme alguns estudos, as atividades graduais são menos eficazes no tratamento do medo do movimento do que a exposição ao vivo.

O autor, mediante revisão sistemática, verificou que para pacientes com dor lombar crônica, há evidências de qualidade moderada, que em curto prazo a exposição ao vivo é mais eficaz do que a atividade gradual e que a terapia comportamental é mais eficaz do que o tratamento usual para o alívio da dor, mas nenhum tipo específico de terapia comportamental é mais eficaz do que o outro.

Referência: Vieira, E.B.M. SIMBIDOR – Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (11º: 2013: São Paulo) 11º SIMBIDOR:Arquivos 2013 - (editores) Cibele Andrucio de Mattos Pimenta, Geana Paula Kurita, Claudio Fernandes Corrêa - São Paulo - Esfera Editora - 2013