

Divulgação Científica**1. Novas pesquisas apontam que a dor persistente tem fatores genéticos**

Uma nova e promissora pesquisa apresentada na 66ª Reunião Anual de Neurologia da Academia Americana da Filadélfia, sugerindo que em indivíduos com maior tolerância a sentir dor o fator chave pode ser genético.

Ao contrário da dor aguda, sensação esta que alerta o corpo contra possíveis lesões e dano tecidual, a dor crônica tem caráter persistente, compreendida por ser uma dor contínua e intermitente com períodos de duração de semanas, meses ou até anos. A dor crônica pode vir de uma doença em curso, tais como artrite, câncer, infecção ou disfunção do nervo (neuropatias). Já o tratamento dessa enfermidade, em sua maior parte é paliativo, visando sanar os sintomas. Especialistas médicos utilizam uma variedade de abordagens no tratamento da dor crônica, seja ela drogas, acupuntura, estimulação elétrica local, estimulação cerebral e até mesmo a cirurgia se torna uma alternativa.

Nesse sentido, sanar a dor crônica se torna um grande desafio por parte dos profissionais, devido ao limitado entendimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da dor crônica.

Este estudo constatou em primeira instância semelhanças genéticas entre os pacientes que apresentaram mesma intensidade de dor. Foram avaliados 2.721 pacientes com dor crônica e uma escala de intensidade da dor pontuada de 0 a 10. A maioria das pessoas no estudo (46%) teve a percepção de dor moderada (pontuada nível de 4-6), seguida pela percepção elevada da dor (45%). Apenas 9% dos participantes foram classificados com baixa percepção da dor.

Os pesquisadores descobriram que a expressão do gene DRD1 (receptor de dopamina D1) foi 33% mais comum no grupo de indivíduos que apresentava baixo grau de dor comparado ao grupo de alto grau de dor. Os pacientes do grupo com dor de grau moderada foram mais propensos a ter mais duas variantes, COMT (catecol-O-metiltransferase) e OPRK (receptor opioide Kappa), que foi 25% mais comum neste grupo do que no grupo de alto grau de dor. Por outro lado, o grupo de alto grau de dor apresentou-se 25% mais propensos a ter a expressão do DRD2 (receptor de dopamina D2) comparado aos pacientes do grupo moderado.

Este estudo é importante porque fornece informações objetivas para melhor entendimento da dor e por que numa mesma população os indivíduos têm diferentes níveis de tolerância à dor e que identificar se uma pessoa tem algum destes quatro genes pode ajudar os médicos a entender melhor a percepção de dor dos pacientes. Encontrar genes que possam desempenhar papel na dor pode fornecer um alvo concreto para o desenvolvimento de novas terapias.

Fonte: David McNamee, Chronic pain may be genetic, new research suggests. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/275695.php>

2. Relação entre casamento e dor crônica

Alguma vez você já deve ter escutado alguém comentar sobre algum casamento vai dar "dor de cabeça" para algum dos cônjuges. De fato, um estudo publicado em uma das revistas mais conceituadas na área de dor demonstra que relações conjugais hostis podem ter efeitos prejudiciais, intensificando a dor. Neste estudo, especificamente a dor lombar crônica. Durante a análise de 105 casais, os pesquisadores concluíram que indivíduos que se sentiram criticados ou hostilizados pelo cônjuge tiveram aumento da intensidade da dor em até 3 horas após o episódio. Como as interações conjugais são passíveis de intervenção clínica, a melhor visão do relacionamento conjugal pelo profissional de saúde pode favorecer

o tratamento de alguns tipos de dores crônicas ao atingir esta área negligenciada. Em suma, a crítica/hostilidade do cônjuge pode ser um fator que contribui para a manutenção e até mesmo o agravamento da dor crônica. Pesquisas futuras devem ampliar ainda mais a compreensão da interação dos processos matrimoniais e a manutenção da dor crônica, possibilitando um ajuste ideal. À luz dessas conceituações de dor e interações conjugais, os terapeutas podem ser mais capazes de desmascarar como as funções críticas do cônjuge podem aumentar a dor do paciente para um determinado casal, e como comportamentos de dor do paciente pode intensificar o comportamento mais crítico do cônjuge.

Referência: Burns JW, Peterson KM, Smith DA, Keefe FJ, Porter LS, Schuster E, Kinner E. *Temporal associations between spouse criticism/hostility and pain among patients with chronic pain: a within-couple daily diary study*. Pain 2013 154(12):2715-21.

3. Dor reduz a motivação sexual das fêmeas, mas não dos machos

A dor crônica é frequentemente associada a disfunção sexual, sugerindo assim que a dor possa reduzir a libido. Um recente trabalho publicado pela revista *Journal of Neuroscience* avaliou o impacto da dor sobre o desejo sexual de fêmeas e machos.

Para avaliar o comportamento das fêmeas, camundongos foram colocados em uma câmara de acasalamento dividida por uma barreira com orifícios pequenos o suficiente para impedir que os machos pudessem passar de um lado ao outro, mas grandes o suficiente apenas para as fêmeas passarem para a área masculina, e escapar de volta a sua própria toca, quando necessário.

A dor foi induzida pela injeção de zimozan A (0,5 mg/ml) ou carragenina (2%) nas regiões genitais ou em outras regiões como pata, cauda e bochecha. Os resultados mostraram que as fêmeas gastavam menos tempo com o lado masculino quando estavam com dor e que era possível reavivar o desejo sexual delas quando administrado o analgésico pregabalina.

Para avaliar o comportamento dos machos, os roedores foram colocados em uma câmara sem divisão, na qual tinham livre acesso a uma fêmea no cio. Assim, foi observado que o comportamento sexual dos machos não foi afetado em grau algum pelo mesmo nível de dor inflamatória.

Estes resultados sugerem que o desejo sexual das mulheres é muito mais dependente do contexto que o dos homens, sendo afetado por diversos fatores como, por exemplo, a autoconfiança. Além disso, os autores sugerem uma possível explicação evolutiva, onde a redução da libido nas fêmeas seria a maneira encontrada pelo organismo e pela natureza de impedir a reprodução em situações de estresse/doença.

Referência: Farmer MA, Leja A, Foxen-Craft E, Chan L, MacIntyre LC, Niaki T, Chen M, Mapplebeck JC, Tabry V, Topham L, Sukosd M, Binik YM, Pfaus JG, Mogil JS. *Pain reduces sexual motivation in female but not male mice*. J Neurosci. 2014 23;34(17):5747-53.

4. Vitamina D para tratamento de pacientes com dor crônica

A vitamina D é um grupo de compostos lipossolúveis essenciais para manter o equilíbrio mineral e metabólico no corpo. Sabe-se que moderadas exposições ao sol é fator preponderante para síntese dessa vitamina no organismo. Recentes achados científicos demonstram que a vitamina D possui papel no controle dos mediadores inflamatórios e autoimunes.

Um estudo atual identificou que a vitamina D desenvolve um papel modulador na redução da dor crônica. Essa pesquisa foi publicada na revista *Pain Med* e, demonstrou que baixos níveis dessa vitamina poderia ter um importante papel nos mecanismos central da dor crônica. Este estudo avaliou 174 pacientes com dor crônica e esclareceu por intermédio de uma escala analgésica (pontuada 0-10) a intensidade de dor.

Em um primeiro momento os níveis da vitamina D foram mensurados, 71% dos pacientes com dor crônica apresentaram deficiência dessa vitamina. Além disso, constatou nesse

estudo que os baixos níveis da vitamina estavam associados diretamente aos pacientes com maior severidade de dor crônica. Os resultados sugerem que os baixos níveis de vitamina D predispõe um aumento da sensibilização central do processamento da dor particularmente maior em pacientes que foram submetidos a estimulação mecânica com dor crônica. Esses achados são promissores e se tornam um novo alvo no combate da dor crônica.

Referência: von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. *Vitamin D and Central Hypersensitivity in Patients with Chronic Pain*. Pain Med. 2014 14. doi: 10.1111/pme.12454. [Epub ahead of print]

5. Testa e pontas dos dedos são as partes do corpo mais sensíveis à dor

Cientistas da *University College London*, na Inglaterra, publicaram o primeiro mapa da dor humana no periódico *Annals of Neurology*. A acuidade tátil faz parte da rotina nas avaliações neurológicas. Já a acuidade para a dor não é avaliada, pois nunca foi sistematicamente caracterizada. Participaram do estudo 26 adultos saudáveis e 1 voluntário com uma rara neuropatia de fibras sensitivas grossas, consistindo de perda completa de fibras A beta mielinizadas abaixo do pescoço. Eles avaliaram o limiar de discriminação entre dois pontos para o estímulo tátil e nociceptivo seletivo em várias regiões do corpo. Os limiares foram estimados usando pares de estímulos simultâneos e sucessivos. A testa e a ponta dos dedos das mãos são as regiões do corpo mais sensíveis à dor. Além disso, eles observaram que a ponta dos dedos foi a área de maior acuidade para a dor e o toque. De acordo com os autores, a acuidade espacial para a dor não depende de um sistema funcional de fibras A beta táteis. Além disso, os cientistas afirmam que o mapa é uma ferramenta que pode ajudar os médicos no tratamento de dores crônicas.

Referência: Mancini F, Bauleo A, Cole J, Lui F, Porro CA, Haggard P, Iannetti GD. *Whole-body mapping of spatial acuity for pain and touch*. Ann Neurol. 2014. [Epub ahead of print].

Ciência e Tecnologia

6. Ansiedade e dor miofascial crônica

Conceitualmente, a dor apresenta dois componentes, sensório-discriminativo e afetivo-motivacional. A integração desses dois componentes se relaciona diretamente com a resposta ao estímulo nociceptivo. O componente afetivo-emocional é responsável pelo comportamento psicológico em relação à dor. Pacientes que sofrem de dor crônica podem apresentar comprometimento desses dois componentes, associado também um enfraquecimento do controle descendente da dor. O controle descendente (ou supra-espinal) da dor se origina de várias regiões cerebrais e desempenha um papel crítico na determinação da experiência tanto da dor aguda como da dor crônica. Influências inibitórias da dor se originam de locais da substância cinzenta periaquedutal e dos núcleos da rafe, além de regiões adjacentes reticulares da ponte e bulbo. O controle descendente pode ser facilitado ou inibido, e esta interação é dinâmica e pode ser alterada por diferentes estados comportamentais, emocionais e patológicos. Pacientes com dor crônica podem apresentar estados de ansiedade, magnificação da dor e catastrofização, sintomas característicos da sensibilização central. Com o objetivo de compreender a relação do estado de ansiedade e dor, avaliou-se pacientes com dor crônica miofascial, em relação aos parâmetros de excitabilidade cortical por meio de estimulação magnética transcraniana (TMS) e se correlacionou com o *Quantitative Sensory Testing* (QST) [um teste de limiar térmico], em conjunto com um estímulo heterotópico por meio do teste *Conditional Pain Modulation* (CPM)[modulação condicionada da dor], que avalia integridade da via descendente da dor (antigo DNIC). Na avaliação dos parâmetros corticais, a facilitação intracortical, que indica maior atividade dos receptores glutamatérgicos NMDA, se correlacionou diretamente com o estado de ansiedade. Pacientes com alto índice de estado de ansiedade podem apresentar

menor modulação corticoespinal em resposta à dor durante o QST, como observado no estudo. Considerando que a CPM avalia a função do sistema corticoespinal descendente, um limiar de dor mais baixo foi observado quando os pacientes apresentaram um alto estado de ansiedade, isto sugere que a função do sistema modulador descendente esta enfraquecido nos pacientes com dor miofascial.

Referência: Vidor LP, Torres IL, Medeiros LF, Dussán-Sarria JA, Dall'agnol L, Deitos A, Brietzke A, Laste G, Rozisky JR, Fregni F, Caumo W. *Association of anxiety with intracortical inhibition and descending pain modulation in chronic myofascial pain syndrome*. BMC Neurosci. 2014, 15:42.

[7. Identificação da caspase-6 como sinal específico dos neurônios aferentes primários para ativar a micróglia](#)

As células da glia são comumente conhecidas por seu papel de suporte aos neurônios, tanto no sistema nervoso central como periférico. Essa visão, no entanto, tem sido ampliada desde a década de 90, quando a participação de microglia e astrócitos na gênese e manutenção da dor passou a ser descrita. Inúmeros trabalhos desde então buscam descrever em qual modelo experimental de dor esse ou aquele tipo celular participa mais relevantemente, assim como em que momento o fazem e de que maneira. A sinalização entre células da glia e neurônios é fundamental na resposta dolorosa à lesão de um nervo, por exemplo. Mas em modelos de dor inflamatória, nossos conhecimentos ainda são escassos. Já sabemos que vários sinais liberados pelo neurônio aferente primário no corno dorsal da medula espinal podem ativar as células da glia, fazendo-as liberar mediadores pró-nociceptivos que sensibilizam a via primária e secundária, contribuindo para a perpetuação da dor, mesmo depois de cessado o estímulo inicial. Mas um sinal específico, que ative um tipo celular único e que possa servir de alvo terapêutico, ainda era desconhecido. Pelo menos até recentemente, quando um importante grupo de estudo da dor crônica publicou um trabalho mostrando que a protease caspase 6 é capaz de ativar seletivamente células microgliais na medula espinal.

Utilizando vários modelos de dor inflamatória, os autores mostram que a caspase-6 é liberada pelos terminais do neurônio aferente primário, após uma injúria tecidual periférica. A partir daí, se liga a células microgliais especificamente (não foi observada ligação a neurônios ou astrócitos), ativando-as e induzindo a liberação de TNF- α . Essa citocina, por sua vez, age retrogradamente na terminação aferente primária, aumentando a excitabilidade do neurônio pós-sináptico e induzindo a geração de LTP (*long term potentiation*), um dos principais mecanismos responsáveis pela cronificação da dor.

A cada dia caminhamos mais próximos de entender os mecanismos moleculares que delineiam a gênese e a manutenção da dor crônica, mas muito ainda precisa ser feito até que possamos desenvolver fármacos seletivos e seguros para controlar esse processo.

Referência: Berta T, Park CK, Xu ZZ, Xie RG, Liu T, Lü N, Liu YC, Ji RR. *Extracellular caspase-6 drives murine inflammatory pain via microglial TNF- α secretion*. J Clin Invest. 2014, 124(3):1173-86.

[8. A fase de descoberta da osteoprotegerina como biomarcador para síndrome de dor regional complexa](#)

A síndrome de dor regional complexa (SDRC) é uma fisiopatologia que pode se desenvolver após um período de dor e inflamação que se intensificam com o tempo após sofrer algum trauma de membro. A associação da Osteoprotegerina (OPG) com os sintomas da SDRC teve início após a descoberta do receptor ativador de fator nuclear (NF)-Kb (RANK)/RANK ligante (RANKL)/OPG. O receptor ativador do fator nuclear-kB (RANK) ligante RANK (RANKL) sistema osteoprotegerina (OPG) é um sistema imprescindível para o controle de remodelação óssea. RANK é um receptor da superfície celular expresso por células osteoclásticas

progenitoras, bem como osteoclastos maduros. RANKL é um ligante que se liga ao RANK e é expresso por células estromais da medula óssea, osteoblastos e fibroblastos. A ligação do RANKL ao RANK resulta na diferenciação e ativação dos osteoclastos e na reabsorção óssea. Outro ligante que se liga ao RANK é a OPG, produzido pelas células estromais da medula óssea, osteoblastos e fibroblastos. Assim, RANKL e OPG são citocinas que se ligam ao RANK, resultando em respostas celulares. No entanto, embora RANKL promova ativação e diferenciação dos osteoclastos, OPG tem o efeito contrário, inibindo a diferenciação dos osteoclastos. O equilíbrio entre OPG e RANKL é uma atividade que pode direcionar para a reabsorção óssea ou formação óssea.

O artigo apresenta o primeiro estudo que detecta que há elevação dos níveis séricos de OPG em pacientes com SDRC após o trauma inicial e nesse estudo foi utilizado o método de avaliação padrão do metabolismo ósseo no caso de pacientes com SDRC, que é a cintilografia óssea, mostrando as diferenças entre os membros afetados e não afetados. Foram utilizados três grupos para os estudos: 23 pacientes com SDRC, 10 pacientes controles que tinham tumores não-metastáticos locais e 21 pacientes que haviam sofrido fraturas. Os pacientes com SDRC que participaram do estudo atendiam os critérios de não ter histórico de câncer, está dentro dos critérios de Budapeste, não ter doença óssea e SDRC na extremidade superior, buscando avaliar o perfil sensorial dos pacientes com SDRC para estabelecer uma relação entre os sintomas positivos e negativos da dor neuropática e características do metabolismo ósseo.

A OPG aumentou em pacientes com SDRC em comparação ao grupo controle, mas não foram encontradas correlações significativas entre a concentração de OPG e a presença ou ausência de sintomas de SDRC. A OPG cria atividade dos osteoblastos atuando localmente no tecido e a OPG sérica elevada reflete a ocorrência dos processos fisiopatológicos da SDRC e pode ser um biomarcador útil para esta SDRC, sendo necessário realizar mais estudos e pesquisas sobre o papel dos osteoclastos e osteoblastos na geração de sintomas de SDRC, mas com os resultados apresentados sabe-se que a OPG tem uma boa especificidade e sensibilidade em relação ao diagnóstico clínico de SDRC.

Referências:

- Kramer HH, Hofbauer LC, Szalay G, Breimhorst M, Eberle T., Zieschang K, Rauner M, Schlereth T, Schreckenberger M, Birklein F. *Osteoprotegerin: A new biomarker for impaired bone metabolism in complex regional pain syndrome?* PAIN 155 (2014) 889-895.
- CARRANZA Jr., F.A.; NEWMAN M.G.; TAKEI H.; KLOKKEVOLD P.R. Periodontia clínica, 11ª Edição- 2012. Ed. Elsevier. Pág. 223 Cap. 21- Patogênese periodontal.

9. Estudo avalia o envolvimento de receptores TRPV1 no controle do metabolismo e sua influência na longevidade de camundongos

Um trabalho publicado na revista científica *Cell* sugere que receptores de potencial transiente vaniloide 1 (TRPV1) regulam a longevidade e o metabolismo. Tais receptores são expressos em neurônios sensoriais aferentes que detectam temperaturas extremamente altas e estímulos dolorosos em tecidos específicos, como as camadas da derme e da epiderme da pele, a mucosa oral e nasal e as articulações. Os autores relatam que a sensação de dor está associada com o aumento da mortalidade, mas não se sabe se a percepção da dor pode afetar diretamente o envelhecimento. A equipe liderada por Andrew Dillin, da Universidade da Califórnia em Berkeley, demonstrou que a ausência de receptores TRPV1 em camundongos está associada à longevidade e a exibição de um perfil metabólico jovem na idade avançada.

A investigação das razões desse aumento da expectativa de vida levou os cientistas às células beta do pâncreas, responsáveis pela síntese da insulina, hormônio que regula o nível de glicose no sangue. Os receptores TRPV1 se aglomeram ao redor das células beta de

animais normais e, quando estimulados pela dor, liberam o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) que, por sua vez, bloqueia a liberação de insulina no pâncreas.

A ausência de TRPV1 inativa a cascata de sinalização do cálcio, que termina na exclusão nuclear do CRTC1 (CREB-regulated transcriptional coactivator) nos neurônios sensoriais nociceptivos. A exclusão nuclear de CRTC1 diminui a produção de CGRP nos terminais sensoriais que invervem as ilhotas pancreáticas, subseqüentemente promovendo a liberação de insulina.

Os pesquisadores relatam que a inativação farmacológica de receptores CGRP em camundongos selvagens mais velhos pode restabelecer o metabolismo saudável. Esses dados sugerem que a ablação de receptores sensoriais seletivos da dor ou a inibição de CGRP estão associadas com um metabolismo saudável e controle da longevidade.

Referência e fonte:

- Riera CE, Huisung MO, Follett P, Leblanc M, Halloran J, Van Andel R, de Magalhaes Filho CD, Merkwirth C, Dillin A. Cell. 2014, 157(5):1023-36. *TRPV1 Pain Receptors Regulate Longevity and Metabolism by Neuropeptide Signaling.*
- <http://www.techenet.com/2014/05/estudo-amplia-a-longevidade-de-ratos-tornando-os-menos-suscetiveis-a-dor/>

10. Vetor viral que estimula a produção do receptor solúvel para o TNF α reduz dor em modelo de neuropatia

A dor neuropática é uma condição comum em diabéticos, afetando cerca de 20% destes pacientes e tendo como característica ser de difícil tratamento, uma vez que não são conhecidos os mecanismos envolvidos no surgimento desta complicação. Acredita-se que a hiperglicemia possa ser um destes mecanismos, possivelmente facilitando o aparecimento da dor neuropática pela geração de mediadores pró-inflamatórios. Em pacientes diabéticos, já foi verificado o aumento nos níveis sanguíneos de TNF α e IL-2, duas citocinas pró-inflamatórias. Assim, sugere-se uma correlação entre a produção destas citocinas e o quadro de dor neuropática.

Com relação ao TNF α , para que seja desencadeado seu efeito pró-inflamatório, é necessário sua ligação a um de seus receptores (TNFR1 e TNFR2), localizados na membrana celular. Ao ocorrer esta interação, parte da estrutura extracelular do receptor é clivada, passando a ser chamada de receptor solúvel do TNF (sTNFR1 e sTNFR2). Esta porção solúvel tem efeito antagonista sobre o TNF α , possuindo assim, atividade anti-inflamatória.

Neste trabalho, os pesquisadores procuraram verificar se a estimulação da produção da forma solúvel do receptor do TNF α por meio de transgenes em modelo animal de diabetes tipo 1 poderia evitar o aparecimento da dor neuropática. Tal indução da expressão foi feita pela inoculação aguda de vetor HSV (Herpes simplex vírus), subcutaneamente nas patas traseiras dos animais diabéticos.

Foi verificado que animais diabéticos apresentaram maior sensibilidade ao estímulo nocivo térmico e mecânico em relação aos animais normoglicêmicos. Quando analisada a expressão de TNF α , verificou-se que ela foi maior em animais diabéticos do que em normoglicêmicos no gânglio, corno da raiz dorsal, nervo ciático e pele da pata. Da mesma forma, também foi encontrada maior reatividade para o marcador de astrócitos GFAP a nível espinal em ratos diabéticos, indicando uma possível participação destas células durante a gênese da dor neuropática.

Já no grupo de animais diabéticos que recebeu o vetor, não somente os níveis de TNF α foram normalizados, assim como o aumento da sensibilidade foi prevenindo com a administração do vetor. Por fim, a redução nos níveis endógenos de TNF α também teve como consequência a redução da ativação glial. A partir do cultivo de células de DRG em meio rico em glicose simulando o estado diabético, foi visto um aumento na produção de

TNF α , com concomitante aumento na forma fosforilada da p38, uma quinase que quando em sua forma ativa (fosforilada) é capaz de modular a transcrição gênica de outras citocinas.

Assim, os autores comentam que neste modelo foi possível observar a produção aumentada do TNF α em diversos pontos da via nociceptiva (SNC, SNP), e que este "excesso" de TNF α pode contribuir para o surgimento da dor neuropática diabética. Por fim, é creditada a possibilidade de este mecanismo ser utilizado em favor dos pacientes, no sentido de se aumentar a produção da forma solúvel do receptor do TNF α , podendo representar uma alternativa no manejo da dor neuropática de pacientes diabéticos.

Referência: Ortmann KL, Chattopadhyay M. *Decrease in neuroimmune activation by HSV-mediated gene transfer of TNF α soluble receptor alleviates pain in rats with diabetic neuropathy*. Brain Behav Immun. 2014, pii: S0889-1591 [Epub ahead of print]