

Divulgação Científica**1. Determinantes físicos, de estilo de vida, psicológicos e sociais da dor em idosos depressivos**

A dor e a depressão em idosos apresentam altas taxas de prevalência e aparentemente têm um comportamento recíproco. Para clínica é de suma importância o conhecimento sobre a dor e seus determinantes na depressão, já que estes influenciam tanto no curso e tratamento da doença, quanto no estilo de vida do paciente. Dessa forma, este estudo objetivou principalmente verificar até que ponto estão associados alguns fatores biopsicossociais com a intensidade, limitações e número de locais da dor, analisando separadamente dor aguda e crônica em idosos.

O trabalho utilizou como parâmetro os dados do estudo holandês de depressão em pessoas idosas, que teve como amostra 184 participantes com idade igual ou superior a 60 anos, diagnosticadas com depressão e um grupo controle constituído por 88 indivíduos na mesma faixa etária sem sintomas ou diagnóstico do distúrbio. Para os dois grupos foi ofertado questionários de auto-relato para avaliar as características da dor determinando se era crônica ou aguda, e estimar as características físicas, psicológicas, sociais, demográficas e estilo de vida por meio de vários fatores.

Percebeu-se que o grupo com depressão tinha maior intensidade, limitações e número de locais da dor comparado com o grupo controle. Já entre os determinantes estudados, os demográficos, psicológicos e sociais demonstraram-se estatisticamente associados com a intensidade da dor aguda. Somente a ansiedade, determinante psicológico, foi associada com a incapacitação e o número de locais da dor. Com relação à dor crônica, os resultados apontaram para fatores psicológicos, principalmente a ansiedade, com maior associação nos três casos.

Em análises posteriores observou-se que as doenças crônicas e a ansiedade estão fortemente associadas com a intensidade, limitações e número de locais da dor crônica nos participantes com mais de 70 anos.

Assim, pode-se constatar a partir do estudo a importância de perceber o indivíduo, seu meio, seu corpo e seu psicológico como um todo, que pode modificar o curso da dor crônica, ou seja, a necessidade em praticar o modelo biopsicossocial introduzido por Engel, uma abordagem multidisciplinar da doença ou dor.

Referência: Hanssen, D; Naarding, P; Collard, R; Comijs H; Voshaar, R. Physical, lifestyle, psychological, and social determinants of pain intensity, pain disability, and the number of pain locations in depressed older adults. PAIN. 2014, 155: 2088-2096.

2. Pesquisadores transformam células

Pesquisadores do Instituto de Células Tronco de Harvard conseguiram identificar cinco fatores de transcrição que reprogramam células cutâneas de rato e fibroblastos humanos em nociceptores (neurônios de detecção de estímulo nocivo).

Os neurônios nociceptores derivados exibiram sensibilização de canais TRPV1 pelo mediador inflamatório prostaglandina E2 e ao quimioterápico oxaliplatina, modelando os mecanismos de dor inflamatória e neuropática induzida por quimioterapia dolorosa.

Usando fibroblastos de pacientes com neuropatia III hereditária, viram que a técnica foi capaz de revelar aspectos previamente desconhecidos de fenótipos da doença humana in vitro.

Este estudo da dor pode levar a uma maior compreensão dos diferentes tipos de dor, identificar por que os indivíduos tem resposta diferente à dor ou risco de desenvolver dor crônica e poder tornar possível o desenvolvimento de melhores medicamentos para tratar a dor.

Referência e fonte:

- Wainger BJ, Buttermore ED, Oliveira JT, Mellin C, Lee S, Saber WA, Wang AJ, Ichida JK, Chiu IM, Barrett L, Huebner EA, Bilgin C, Tsujimoto N, Brenneis C, Kapur K, Rubin LL, Eggan K, Woolf CJ. Modeling pain in vitro using nociceptor neurons reprogrammed from fibroblasts. Nat Neurosci. 2015 18(1):17-24.
- <http://www.medicalnewstoday.com/releases/286001.php>

3. Cientistas traçam circuito espinhal responsável pela dor crônica

A dor é uma experiência sensorial desagradável que, geralmente tem causa clara, mas, em alguns casos como a fibromialgia e a dor de extremidade ou dor fantasma, causa agonia nos pacientes, pois não se dispõe de um tratamento eficaz. Essas pessoas que sofrem desse tipo de dor são sensíveis a estímulos que normalmente não ocasionam dor, como o contato leve da mão ou uma mudança sutil na temperatura da pele, estes transtornos, são chamados de alodinia.

O que se sabe é que os sinais de dor são emitidos por neurônios sensoriais nos membros e outras extremidades até os neurônios de transmissão na medula espinhal, os quais depois levam informação para o cérebro. Em cada um destes três passos - extremidades, medula espinhal e cérebro - a informação da dor pode ser alterada ou bloqueada antes de ser transmitida de novo para o sistema nervoso e o cérebro.

Pesquisadores do Instituto Salk e Escola Médica Harvard identificaram um mecanismo neural importante na medula espinhal que pode emitir sinais de dor errado ao cérebro.

O estudo propôs identificar com precisão os neurônios da medula que intervêm nestes circuitos e descobriram que uma classe de mecanorreceptores na pele que detectam estímulos mecânicos dolorosos é parte de um sistema de realimentação no qual os neurônios excitatórios que produzem o hormônio somatostatina são inibidos por neurônios que sintetizam dinorfina (uma molécula analgésica natural que produz efeitos similares aos dos opiáceos). Os neurônios inibitórios identificados parecem controlar se o toque (tato) ativando os neurônios excitatórios para emitir um sinal de dor ao cérebro.

Com este resultado pode-esse explicar como um toque leve pode causar alodinia, as sensações de toque que normalmente viajam através dos mecanorreceptores poderiam, em compensação, ativar outros neurônios que detonam um sinal de dor, e essas fibras de mecanorreceptores projetadas para a medula espinhal de uma extremidade faltante poderiam gerar sinais de dor erradas.

Normalmente, só os receptores da dor intervêm em emitir sinais de dor ao cérebro, mas quando se perdem os neurônios medulares inibitórios que secretam dinorfina, a sensação do toque é percebida então como dolorosa, segundo o pesquisador, é possível que algo tenha falhado na forma em que está operando este circuito medular, de maneira que as sensações se misturam e surgem como dor.

Os achados poderiam resultar em novos tratamentos para transtornos como a fibromialgia e a dor de extremidade fantasma.

Referência e fonte:

- Duan B, Cheng L, Bourane S, Britz O, Padilla C, Garcia-Campmany L, Krashes M, Knowlton W, Velasquez T, Ren X, Ross SE, Lowell BB, Wang Y, Goulding M, Ma Q. Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. Cell. 2014 159(6):1417-32.
- <http://www.medicalnewstoday.com/releases/286618.php>

4. Inclinar a cabeça para checar o celular prejudica a coluna

As pessoas gastam uma média de duas a quatro horas por dia, com suas cabeças inclinadas sobre leitura e mensagens de texto em seus telefones inteligentes e dispositivos. Cumulativamente são 700-1400 horas por ano de estresse excessivo visto sobre a coluna cervical. É possível que um estudante do ensino médio possa gastar um extra de 5.000 horas em má postura.

Um modelo da coluna cervical foi criado com valores realistas em um pacote de simulação de elementos finitos. Os cálculos foram feitos e, em seguida, foram extraídas forças em Newtons. Fizeram-se os cálculos usando pescoço + cabeça, o que deu um peso médio de 60 newtons (6 kg). O peso visto pela espinha aumenta drasticamente quando flexionando a cabeça para frente em graus variados. Perda da curvatura natural da coluna cervical leva as tensões sobre a coluna cervical para aumentada progressivamente. Estas tensões podem levar a um desgaste precoce, a degeneração, e possivelmente cirurgias.

Referência e fonte:

- Hansraj KK. Assessment of stresses in the cervical spine caused by posture and position of the head. Surg Technol Int. 2014 25:277-9.
- <http://g1.globo.com/bom-dia-brasil/videos/t/edicoes/v/uso-excessivo-de-celular-pode-causar-serios-danos-a-saude-diz-pesquisa/3803515/>

5. Pfizer, pregabalina e a medicina

Ben Goldacre é um médico, acadêmico da área de epidemiologia e escritor científico britânico. Ele possui uma coluna no diário The Guardian, onde escreve sobre diversos assuntos ligados a medicina, farmácia e demais ciências, sempre alertando sobre má-conduta, viés interpretativo e outras mazelas ligadas ao desenvolvimento de novos medicamentos pela indústria farmacêutica internacional.

Recentemente, ele chamou atenção para uma patente da Pfizer, uma Big Pharma, com a pregabalina, um medicamento anti-epilepsia, expira em 2014, mas há outra patente sobre o uso da droga de domínio público para tratar a dor neuropática. Uma carta foi encaminhada para médicos do Reino Unido, onde a gigante farmacêutica alerta para consequências terríveis e violação de patente se profissionais médicos se atrevem a prescrever o genérico para o uso patenteado.

Esta é uma circunstância estranha: uma patente secundária da Pfizer em um uso específico de uma droga que é de domínio público. Eles querem que os médicos que prescrevam pregabalina para a dor neuropática, especifiquem que o paciente deve tomar *Lyrice®*, sua versão de marca da pregabalina, embora custe muito mais do que a pregabalina genérica, e mesmo que as duas drogas são idênticas. Na sua carta aos médicos, está claramente colocado que "A Pfizer acredita que a oferta de pregabalina genérico para uso no tratamento da dor, enquanto a patente dor permanece em vigor no Reino Unido iria infringir direitos de patente da Pfizer".

Não é apenas na Inglaterra que este tipo de coisa acontece. Agora no início de 2015, um famoso programa de atualizadas, o *John Oliver's Last Week Tonight*, da HBO, dedicou um segmento inteiro de seu programa (<http://youtu.be/YQZ2UeOTO3I>) para alertar sobre o mercado multibilionário das Big Pharmas para convencer médicos americanos a receitarem suas marcas.

Enquanto isso, aqui no Brasil, nossa agência de vigilância sanitária faz campanhas de esclarecimento a população para solicitar no receituário o medicamento genérico...

Referência e fonte:

- Doctorow, C. Pfizer threatens pharmacists, doctors if they take its name in vain. Dec 24, 2014
- <http://boingboing.net/2014/12/24/pfizer-threatens-pharmacists.html>

Ciência e Tecnologia

6. Estimulação Transcraniana por Corrente Direta (ETCC) e dor

Atualmente tem-se falado muito a respeito de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), porém existem dúvidas se realmente o método funciona para o tratamento da dor crônica. Algumas pessoas que conduzem pesquisas clínicas afirmam que o método funciona, mas fazendo um olhar mais crítico para evidências, o que possuímos é decepcionante. O nível de evidencia é baixo e consistem de estudos com amostras pequenas e com um alto risco de viés, devido a uma série de falhas metodológicas. Revisões sistemáticas e meta-análises recentes concluíram que existe um baixo nível de evidência de que ETCC possa ter efeito sobre a dor, ou mesmo alguma eficácia. Então, o que realmente está acontecendo?

Recentemente foi realizado um estudo para observar o cérebro por meio de fMRI, enquanto ele processa a dor térmica. Isso foi feito antes e depois aplicar ETCC anodal, catodal ou sham (em ordem aleatória). A ideia era avaliar se a ETCC catódica ou anódica modifica o processamento de dor quando comparado a estimulação sham, e saber se áreas específicas do cérebro foram afetados pela intervenção com ETCC. Os resultados não foram muito convincentes: nem ETCC anodal nem a ETCC catodal mostraram efeito significativo no processamento cerebral da dor quando comparado com a estimulação sham. Só quando testada diretamente, a estimulação anodal contra a estimulação catódica, podemos ver os resultados estatisticamente significativos. A interpretação cuidadosa desses dados mostra que se a ETCC tem algum efeito no cérebro no processamento da dor, é bastante pequena. Em concordância com esses pequenos efeitos, a intensidade da dor percebida pelos participantes não mudou muito após estimulação anodal ou catodal. No entanto, este pequeno efeito ocorreu no sentido previsível: estimulação anódica comparada com a estimulação catódica resultou numa diminuição regional do fluxo sanguíneo cerebral, indicando redução do processamento cortical da dor (há um efeito subclínico, devido esta mudança na atividade cerebral não alterar a percepção da entrada nociceptiva). Há uma série de explicações possíveis para estes resultados. O mais fácil seria: a ETCC não funciona, o processamento da dor e a percepção de dor não podem ser alterados por meio da aplicação de corrente elétrica na parte externa do crânio. Mas de alguma forma isto parece muito simplista, e torna mais difícil explicar por que outras técnicas (tais como potenciais evocados dor) tenham identificado alterações na excitabilidade cerebral bastante consistentes. A natureza multidimensional da dor é a explicação mais provável e se situa dentro do que é frequentemente citado. "A percepção da dor depende de diferentes vias e como a avaliação da dor é um processo mais complexo do que a simples processamento somatossensorial de potenciais evocados."

Referência e fonte:

- Ihle K, Rodriguez-Raecke R, Luedtke K, May A. tDCS modulates cortical nociceptive processing but has little to no impact on pain perception. *Pain*. 2014 155(10):2080-7
- <http://www.bodyinmind.org/tdcs-chronic-pain/>

7. Ativação do receptor de adenosina A3 endógeno alivia seletivamente estados de dor persistente

Este trabalho demonstra que o aumento dos níveis de adenosina endógena através inibição seletiva adenosina quinase produz efeitos analgésicos potentes em modelos de roedores de dor neuropática experimental através da via de sinalização do receptor de adenosina A3 (A3AR). Resultados semelhantes foram obtidos pela administração de um agonista seletivo A3AR. Estes efeitos foram impedidos pelo bloqueio espinhal e supra-espinhal de A3AR, perdido em camundongos A3AR *knock-out*, e independente de mecanismos opioide e

endocanabinoides. A ativação A3AR também alivia comportamentos de dor não-evocada espontâneas, sem promover tolerância analgésica ou efeitos de recompensa inerente. A ativação A3AR reduziu o processamento da dor na medula espinhal através da diminuição da excitabilidade dos neurônios medulares WDR (*wide dynamic range*) e produzindo inibição supra-espinhal da nocicepção espinhal através da ativação de serotonérgica e circuitos bulbospinal noradrenérgicos. A via de sinalização A3AR não alterou os limiares nociceptivos em animais não-neuropáticos e produziu alívio seletivo de estados persistentes de dor neuropática. Estes estudos revelam uma via anti-nociceptiva endógena e apoiar o desenvolvimento de agonistas A3AR como novas terapias para tratar a dor crônica.

Referência: Little JW, Ford A, Symons-Liguori AM, Chen Z, Janes K, Doyle T, Xie J, Luongo L, Tosh DK, Maione S, Bannister K, Dickenson AH, Vanderah TW, Porreca F, Jacobson KA, Salvemini D. Endogenous adenosine A3 receptor activation selectively alleviates persistent pain states. *Brain*. 2015 138(Pt 1):28-35.

8. Farmacoterapia da dor neuropática em adultos

A dor neuropática afeta 7-8% das pessoas e vai se tornar cada vez mais comum por causa do envelhecimento da população, aumento da incidência de diabetes, e melhora da sobrevivência de câncer. Infelizmente, a dor neuropática não é tratada sempre que está presente e tem um grande efeito negativo sobre a qualidade de vida, em parte por causa da baixa eficácia do tratamento, mas também por causa da ignorância sobre a melhor forma de usar os medicamentos disponíveis. Este problema pode ser abordado com a acessibilidade a orientações bem fundamentadas baseadas em evidências. A última década não viu qualquer mudança transformacional na gestão da dor neuropática, embora novos tratamentos foram introduzidos, os tratamentos existentes foram elaborados em novas formas farmacêuticas (por exemplo, emplastos de lidocaína tópica) e estudos testaram a eficácia de tratamentos combinados contra uma única droga.

Neste início de 2015 foi lançada uma revisão sistemática e meta-análise no periódico *The Lancet Neurology*, produzido pelo *Special Interest Group on Neuropathic Pain* (NeuPSIG) da Associação Internacional de Estudo da Dor (IASP). Este grupo avaliou, entre 2013 e 2014, estudos aleatórios, duplo-cegos de farmacoterapia oral e tópica para a dor neuropática incluindo estudos publicados em revistas e jornais desde janeiro de 1966, e os ensaios inéditos recuperados do sítio ClinicalTrials.gov e sítios de empresas farmacêuticas.

Os resultados permitiram uma forte recomendação para o uso e proposta como tratamento de primeira linha da dor neuropática por antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina, a pregabalina e gabapentina; uma recomendação fraca para o uso e proposta como segunda linha de adesivos de lidocaína, adesivos de alta concentração de capsaicina e tramadol; e uma recomendação fraca para o uso e proposta como terceira linha de opioide fortes e toxina botulínica A. Os agentes tópicos e toxina botulínica do tipo A são recomendados apenas para a dor neuropática periférica.

Referência: Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 6. pii: S1474-4422(14)70251-0.

9. Inflamassoma NLR4/ASC/Caspase-1 contribui para hiperalgesia inflamatória aguda via IL-1 β

O Inflamassoma consiste em complexos proteicos oligoméricos, presentes principalmente no citoplasma de células que compõem o sistema imune, e possuem função de reconhecimento de danos ou potenciais danos à célula. Os inflamassomas geralmente são formados pela associação de receptores da família *NOD-like receptor* (NLR) com a proteína acessória

Apoptosis-Associated Speck-Like Protein Containing CARD (ASC) que culminam na clivagem da pró-caspase-1 em sua forma ativa caspase-1. Quando ativa, a caspase-1 pode clivar outras proteínas, sendo a pró-interleucina-1 β um dos seus principais alvos, a qual é clivada em sua forma ativa, interleucina-1 β (IL-1 β). Descobertos por Jürg Tschopp em 2002, a função dos inflamassomas vêm sendo atrelada ao reconhecimento de patógenos intracelulares ou substâncias que possam causar dano a células do sistema imune, tais como cristais de urato ou sílica. Contudo, a pesquisa realizada no laboratório de Inflamação e Dor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, e recém-publicada na revista *Pain*, mostra de forma inédita a participação do inflamassoma na regulação da hiperalgesia inflamatória aguda. Neste estudo, Lopes e colaboradores demonstraram que a indução da inflamação periférica por carragenina, induz a ativação do receptor da família NLR conhecido como NLRC4, o qual se associa com a molécula adaptadora ASC para ativar caspase-1 durante a inflamação. A ativação da caspase-1 tem importante papel na clivagem da pro-IL-1 β , liberando sua forma ativa, IL-1 β , a qual contribui para o processo de hiperalgesia inflamatória aguda. A ausência de NLRC4 não interfere na migração de leucócitos, sugerindo que a inibição farmacológica deste receptor não interfere no combate do sistema imune a um possível patógeno iniciador da inflamação, desde que não seja patógeno intracelular, no qual NLRC4 poderia ter importante função para o controle de infecções.

Referência: Lopes AH, Talbot J, Silva RL, Lima JB, França RO, Verri WA Jr, Mascarenhas DP, Ryffel B, Cunha FQ, Zamboni DS, Cunha TM. Peripheral NLRC4 inflammasome participates in the genesis of acute inflammatory pain. *Pain*. 2015 156(3):451-9.