

**Divulgação Científica****1. Dor crônica generalizada**

O professor de neurologia Dr. Charles Argoff, publicou um vídeo abordando conceitos da dor crônica generalizada.

Segundo o professor, quando se fala em dor crônica generalizada, fala-se em fibromialgia, mas essa condição pode incluir uma variedade de causas reumatológicas, tais como a osteoartrite, polimialgia reumática, miopatia, desordens auto-imunes, etc.

Foi publicado na revista *British Pain Society* que a dor crônica generalizada é uma condição com sintomas incapacitantes, tanto físicos como psicológicos. Este artigo descreve a lógica e discute os pontos relevantes para a doença, com o objetivo de reduzir a variação nos padrões de atendimento e reduzir os prazos em todas as fases do atendimento. O diagnóstico deve ser baseado na presença e distribuição dos sintomas e na ausência de outro processo patológico definido, onde a investigação do exame clínico é mais importante do que o exame laboratorial.

Diagnosticar a causa e o tratamento da dor crônica generalizada é bastante desafiador para a medicina. São feitos exames de sangue, tomografia computadorizada, ressonância magnética, raio-x, testes eletrofisiológicos e algumas vezes são usados eletromiografia (EMG). O problema é que EMG é usado para avaliar a velocidade da condução nervosa e pode resultar em resultados falsos. Todos estes exames não confirmam que uma pessoa está sentindo dor, portanto, são diagnosticadas como tendo fibromialgia, quando na verdade pode ter uma condição mais específica.

Recentemente surgiu uma abordagem de diagnóstico que é a biópsia da pele, onde são retirados pequenos pedaços de pele em locais característicos e verificou-se uma redução da densidade de fibras nervosas intra-epidérmicas que indica polineuropatias de pequenas fibras.

O estudo foi realizado em 27 pacientes diagnosticados com fibromialgia e 30 pacientes controles, 41% das biópsias da pele de pacientes com fibromialgia foram diagnosticados com polineuropatias de pequenas fibras comparado com 3% de controles.

Esperamos que com este novo exame, definir melhor o quadro de fibromialgia seja possível.

Referências e fonte:

- Lee J, Ellis B, Price C, Baranowski AP. *Chronic widespread pain, including fibromyalgia: a pathway for care developed by the British Pain Society*. Br J Anaesth. 2014;112:16-24.
- Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. *Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia*. Pain. 2013;154:2310-2316
- <http://www.medscape.com/viewarticle/838857>

**2. Dor do parto**

O gás hilariante ou gás do riso (N<sub>2</sub>O) para aliviar a dor de parto é muito utilizado em países europeus e Canadá. Este método está também cada vez mais popular nos Estados Unidos, mas, nem se ouve falar do seu uso no Brasil.

Segundo os profissionais, há benefícios no uso do gás, sendo uma opção a mais para as mulheres em trabalho de parto, menos invasivo e é eliminado rapidamente do organismo. Cerca de somente 30% das grávidas que utiliza o gás, optam pela peridural, a maioria não tem necessidade de analgesia com o uso do gás.

Na Europa, o uso é tradicional, as maternidades mantêm instalado no quarto para que a parturiente possa controlar o uso e no caso de partos domiciliares, os cilindros são levados pelas parteiras.

Algumas brasileiras fora do país usaram o gás em trabalho de parto e disseram que tiveram resultado no alívio da dor apesar de algumas tiveram efeito colateral como, náusea, vômitos e tonturas.

A FDA (agência que regulamenta remédios e alimentos dos EUA) aprovou a licença de mais fabricantes do produto, pois cresceu a demanda pelo método.

Fonte: [http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2015/02/150219\\_gas\\_hilarante\\_mdb](http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2015/02/150219_gas_hilarante_mdb)

### 3. Imagens cerebrais parecem fornecer medidas de dor e são utilizadas como "prova"

Em 2011, Annie, cujo nome foi alterado a pedido de seu advogado, escorregou e caiu no chão molhado de um restaurante, ferindo as costas e a cabeça. A dor nunca cessou e forçou-a a deixar seu emprego. Annie processou o restaurante por busca de indenização para cobrir despesas médicas e com perda de renda. Como o restaurante negou a responsabilidade pelo ocorrido, Annie buscou pelos serviços da "Millennium Magnetic Technologies (MMT)", uma empresa americana de neuroimagem que identifica sinais de dor pela análise de imagens de ressonância magnética (iRM) obtidas de diferentes áreas do cérebro do indivíduo.

O objetivo de Annie era comprovar em tribunal seu quadro de dor, uma vez que nos Estados Unidos este tipo de dano a saúde não tem assistência por parte do governo. Annie é apenas um exemplo dos muitos que poderiam se beneficiar do uso de uma técnica capaz de comprovar a ocorrência de dor. Principalmente por se tratar de uma experiência tão subjetiva onde muitas vezes sua legitimidade é colocada a prova. No Brasil, talvez a iRM fosse utilizada para auxiliar na conclusão de laudos relativos a afastamentos e aposentadorias precoces por motivo de dores crônicas.

A abordagem da iRM é baseada em pesquisas crescentes que utilizam a iRM para compreender a natureza da dor, uma vez que esta tem um alto caráter subjetivo. Alguns cientistas esperam que os exames por iRM possam fornecer uma medida objetiva da experiência de dor, e eles veem na técnica diversas aplicações, como para o teste de novos analgésicos.

Por outro lado, muitos neurocientistas dizem que as técnicas ainda estão longe de serem precisas o suficiente para seu uso em um tribunal. Os críticos dizem que as empresas que os utilizam não validaram seus testes de maneira satisfatória, e ainda que a iRM é passível de erro. Assim, enquanto alguns esperam que a tecnologia tenha em breve um lugar em contextos legais, outros temem que a prática leve ao mau uso das iRM.

Referência: Reardon, S. Neuroscience in court: The painful truth. Nature. 2015, 518(7540):474-6.

### 4. Sintomas da endometriose

A endometriose é uma doença caracterizada pela presença do endométrio (tecido que reveste o interior do útero) fora da cavidade uterina, ou seja, em outros órgãos da pelve: trompas, ovários, intestinos e bexiga.

Hoje, a doença afeta cerca de seis milhões de brasileiras. De acordo com a Associação Brasileira de Endometriose, entre 10% a 15% das mulheres em idade reprodutiva (13 a 45 anos) podem desenvolvê-la e 30% tem chances de ficarem estéreis.

Alguns sintomas indicam que a mulher pode ter endometriose. São eles: cólica menstrual forte, dor na relação sexual, dor entre as menstruações, infertilidade, dor ao defecar ou ao urinar, sangramento na urina ou nas fezes. Caso você tenha estes sintomas, o primeiro passo é consultar um médico ginecologista.

Diagnosticar endometriose não é algo muito fácil, devido a dificuldade de identificar a doença e por muitas vezes se deve também a demora em procurar auxílio, apesar dos sintomas. A

confirmação da doença é feita por vídeolaparoscopia, com visualização das lesões e com a biópsia mostrando endométrio nas lesões retiradas.

A endometriose se desenvolve em mulheres que estão no período reprodutivo e pode surgir logo após as primeiras menstruações, mas os sintomas mais fortes aparecem, geralmente, entre 25 anos e 35 anos. A patologia ainda não tem cura definitiva, mas os tratamentos podem permitir uma melhor qualidade de vida. Exercícios físicos e alimentação saudável ajudam no tratamento também.

Existem mulheres que sofrem dores incapacitantes e outras que não sentem nenhum tipo de desconforto. Entre os sintomas mais comuns estão:

- Cólicas menstruais intensas e dor durante a menstruação;
- Dor pré-menstrual;
- Dor durante as relações sexuais;
- Dor difusa ou crônica na região pélvica;
- Fadiga crônica e exaustão;
- Sangramento menstrual intenso ou irregular;
- Alterações intestinais ou urinárias durante a menstruação;
- Dificuldade para engravidar e infertilidade.

Diante da suspeita de endometriose, o exame ginecológico clínico é o primeiro passo para o diagnóstico, que pode ser confirmado pelos seguintes exames laboratoriais e de imagem: visualização das lesões por laparoscopia, ultra-som endovaginal, ressonância magnética e um exame de sangue chamado marcador tumoral CA-125, que se altera nos casos mais avançados da doença. O diagnóstico de certeza, porém, depende da realização da biópsia.

Fonte: <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2015/02/endometriose-pode-surgir-logo-apos-primeiras-menstruacoes.html>

#### 5. Células-tronco no alívio da dor

A osteoartrite é uma doença degenerativa causada por desgaste da cartilagem e ossos adjacentes, as principais regiões acometidas são articulações dos joelhos, quadris, mãos e região inferior da coluna. Essa enfermidade é caracterizada por rigidez articular, processo inflamatório crônico, redução na funcionalidade locomotora e dor. A dor é um fenômeno debilitante e responsável pela perda da qualidade de vida, por isso novos estudos se concentram em tratar a dor como uma doença.

A notícia é promissora e intrigante os pesquisadores investigaram uma nova abordagem terapêutica no intuito de transformar células-tronco embrionárias humanas em células de cartilagem para formar um novo tecido, substituindo o tecido inflamado e danificado. A expectativa está relacionada a uma nova abordagem no tratamento das condições dolorosas que atingem a articulação.

Esse estudo foi realizado em ratos e observou-se que as células precursoras de cartilagem (condrogenitores) implantadas na região de ratos com a cartilagem danificada após quatro semanas, a cartilagem foi parcialmente reparada e, num período mais longo após 12 semanas, a superfície da cartilagem estava lisa e com aparência muito semelhante à cartilagem de um rato saudável. Um ponto interessante foi que as análises moleculares posteriores da cartilagem regenerada mostraram que as células da cartilagem a partir de células-tronco embrionárias ainda estavam presentes e ativas no tecido.

Este parece ser um grande salto e pioneiro para realização de testes em pessoas com artrite, pois o estudo demonstrou além da regeneração tecidual e melhoras nos parâmetros avaliados de dor nenhum efeito adverso.

Vale dizer que as atuais alternativas de tratamentos para a osteoartrite geralmente só podem aliviar os sintomas dolorosos, e não há terapias eficazes que atrasem ou revertam a degeneração da cartilagem e estruturas adjacentes das articulações.

Referência e fonte:

- Cheng A, Kapacee Z, Peng J, Lu S, Lucas RJ, Hardingham TE, Kimber SJ. Cartilage repair using human embryonic stem cell-derived chondroprogenitors. *Stem Cells Transl Med.* 2014, 3(11):1287-94;
- Paddock, C. Ability to repair cartilage with stem cells steps closer, em <http://www.medicalnewstoday.com/articles/290298.php>

### Ciência e Tecnologia

#### 6. Tmem100 potencializa a hiperalgesia inflamatória por modular a interação TRPA1-TRPV1

Os receptores de potencial transitório ankirina-1 (TRPA1) e vanilóide-1 (TRPV1) tem papel bastante elucidado na dor e hiperalgesia quando caracterizados isoladamente. Porém, recentemente foi descrito que o TRPA1 e TRPV1 podem interagir fisicamente entre si, ocasionando alterações funcionais.

O papel deste tipo de interação na dor inflamatória permanece obscuro, contudo o trabalho publicado na revista *Neuron* recentemente (2015) por Weng e colaboradores nos fornece alguns esclarecimentos sobre este ponto. Este trabalho demonstra que um peptídeo endógeno, chamado Tmem 100, pode se associar e enfraquecer a interação entre TRPA1 e TRPV1. Tmem100 é uma pequena proteína que pode ser encontrada nos gânglios da raiz dorsal e na medula espinal, coração, e pulmões. Para testar o papel da Tmem100 na dor, os pesquisadores criaram camundongos o qual o gene que leva a expressão do Tmem100 foi excluído apenas em neurônios do gânglio da raiz dorsal (camundongos Tmem100-CKO). Camundongos Tmem100-CKO demonstraram sensibilização associada hiperalgesia inflamatória mecânica maior que os camundongos sem alterações genéticas (controles). Comportamentos relacionados a nocicepção térmica permaneceram inalterados, incluindo respostas agudas ao calor nocivo e hipersensibilidade térmica em condições inflamatórias, sugerindo que a atividade TRPV1 não é afetado pela ausência do Tmem100. Utilizando *pach clamp*, os autores demonstraram que Tmem100 potencializa a atividade do TRPA1 dependentemente da presença do TRPV1. A interação com TRPV1 causa a redução da excitabilidade do TRPA1, e a presença do Tmem100 enfraquece esta interação, ocasionando o aumento da excitabilidade do TRPA1. Não obstante, Weng e colaboradores criaram camundongos mutantes para o Tmem100, Tmem100-3Q, o qual exerce o efeito oposto; ou seja, aumenta a associação de TRPA1 e TRPV1, e inibe fortemente TRPA1. Adicionalmente, os autores criaram um peptídeo permeável à membrana celular, contendo a sequência C-terminal de Tmem100-3Q, que imita o seu efeito e inibe a hiperalgesia inflamatória. Em conclusão, o estudo revela uma nova forma de modular o canal TRPA1, e sugere o peptídeo como um fármaco promissor para a terapia da dor.

Referência: Weng HJ, Patel KN, Jeske NA, Bierbower SM, Zou W, V Tiwari, Zheng Q, Tang Z, Mo GCH, Wang Y, Geng Y, Zhang J, Guan Y, Akopian AN, Dong X. Tmem100 Is a Regulator of TRPA1-TRPV1 Complex and Contributes to Persistent Pain. *Neuron.* 2015. 85(4):833-46.

#### 7. Moduladores de canais iônico NAV1.7 provenientes do veneno da Tarântula e o tratamento da dor crônica

A dor crônica ainda é considerada um problema de saúde ao redor do mundo, acometendo milhões de pessoas que diariamente vivenciam essa experiência desagradável. As principais drogas utilizadas no controle das desordens dolorosas crônica geralmente são ineficazes e geram efeitos colaterais, limitando seu uso e sua abordagem terapêutica.

Uma grande diversidade de espécies de aranha tem sido alvo dos pesquisadores em busca da cura da dor crônica, pois as aranhas possuem moléculas protéicas antinociceptivas contidas no seu veneno conhecidas como peptídeos. Esses peptídeos possuem atividade em bloquear a atividade nervosa e, por esse motivo os pesquisadores acreditam que a

descoberta de novos peptídeos podem representar descobertas reais mais potentes no alívio das dores crônicas em humanos. Sabe-se que a utilização do veneno de aranha no combate da dor não é um novo conceito, contudo nesse recente estudo os pesquisadores realizaram uma vasta triagem em fragmentos do veneno de 205 aranhas pertencentes a 13 diferentes famílias taxonômicas, tendo como alvo canais NAV 1.7 humano (hNAV1.7). Eles descobriram sete novos importantes peptídeos, isolados do veneno da tarântula, modulador da família 1 de toxinas de canais NAV (NaSpTx-F1), além dessa descoberta os cientistas identificaram o sítio de ligação dos peptídeos reconhecidos pelos canais NAV.

O composto Hd1a foi identificado no veneno de um membro da família *Theraphosidae*, conhecida como tarântula. Seu efeito se estende não somente por bloquear canais Nav1.7 humano, mas também por conter uma estrutura química, térmica e biologicamente estável, o que significa um potente alvo para desenvolvimento de novas classes de analgésicos eficaz em seres humanos.

Esses achados traz uma nova esperança nos avanços de uma nova classe de analgésicos que pode beneficiar milhões de pessoas que sofrem de dor crônica e, principalmente aqueles que apresentam limitações aos tratamentos convencionais.

Referência: Klint JK, Smith JJ, Vetter I, Rupasinghe DB, Er SY, Senff S, Herzig V, Mobli M, Lewis RJ, Bosmans F, King GF. Seven novel modulators of the analgesic target NaV 1.7 uncovered using a high-throughput venom-based discovery approach. *Br J Pharmacol*. 2015. doi: 10.1111/bph.13081. [Epub ahead of print]

#### 8. Larica da maconha é mediada por B-endorfinas

A Pro-opiomelanocortina (POMC) é um polipeptídeo precursor com 241 resíduos de aminoácidos. POMC é clivado para dar origem a vários hormônios peptídicos. Cada um destes peptídeos é empacotado em vesículas que são liberadas a partir das células por exocitose em resposta a estimulação apropriada: o  $\alpha$ -MSH ( *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone*) tem papel importante na regulação do apetite (anorexígeno) e comportamento sexual, e regulação da produção de melanina. A corticotropina é um hormônio peptídico que regula a secreção de glicocorticoides a partir do córtex adrenal e a  $\beta$ -endorfina e a encefalina são peptídeos opioides endógenos com ações generalizadas no cérebro. O processamento de POMC envolve glicosilações, acetilações, e extensa clivagem proteolítica em regiões de sequências de resíduos básicos. No entanto, as proteases que reconhecem estes sítios de clivagem são específicas de cada tecido. Em alguns tecidos, incluindo o hipotálamo, placenta, e epitélio, podem ser utilizados todos os locais de clivagem, dando origem a peptídeos com papéis na dor e na homeostase de energia, a estimulação de melanócitos, e modulação imune. Neurônios POMC do hipotálamo promovem saciedade e a ativação de receptores canabinoide 1 (CB1R) participa da regulação da ingestão de alimentos envolvendo este sistema.

A ativação de CB1R aumenta a alimentação em animais experimentais e também promove a atividade neuronal de células POMC. Esta ativação aumenta seletivamente a liberação de  $\beta$ -endorfina, e não  $\alpha$ -MSH no hipotálamo. Além disso, este efeito é revertido com a administração sistêmica ou hipotalâmica de naloxona, um antagonista de receptor opioide.

Este trabalho fez uso de inibição mediada por receptores DREADD (*designer-receptors-exclusively-activated-by-designer-drugs*), uma família de receptores acoplados a proteína G personalizadas (GPCRs) construídas especificamente para permitir o controle preciso no tempo e no espaço da sinalização GPCR in vivo.

Referência: Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, Hernández-Nuño F, Simonds SE, Castorena CM, Vianna CR, Elmquist JK, Morozov YM, Rakic P, Bechmann I, Cowley MA, Sziget-Buck K, Dietrich MO, Gao XB, Diano S, Horvath TL. Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature*. 2015 519(7541):45-50.

### 9. O papel dos oligodendrócitos na dor

Desde a década de 90, quando o papel da glia foi sugerido como mais do que apenas células de suporte ao sistema nervoso central, diversos estudos foram publicados mostrando que astrócitos e microglia estão diretamente envolvidos com a gênese e a manutenção da dor crônica, em diversos modelos experimentais.

No entanto, o papel dos oligodendrócitos permaneceu como uma incógnita... até agora. Cada vez mais os pesquisadores buscam entender qual o papel desta célula na dor. Um trabalho recentemente publicado em uma importante revista científica, elucidou mais alguns pontos sobre a contribuição dos oligodendrócitos nesse contexto e trouxe algumas descobertas inéditas nesse sentido.

Os pesquisadores mostraram que, na ausência dos oligodendrócitos, os animais desenvolvem espontaneamente uma redução do limiar nociceptivo mecânico e térmico, em um comportamento como se tivessem neuropatia. Para lembrar, os oligodendrócitos são as principais células produtoras da bainha de mielina neuronal. Há trabalhos na literatura mostrando que a ausência ou redução da bainha de mielina (como na esclerose múltipla, por exemplo), levam ao dano axonal e ao desenvolvimento de neuropatia. Esse seria nosso primeiro pensamento em relação à ausência dos oligodendrócitos. Mas surpreendentemente, não é isso que acontece. Embora os oligodendrócitos já tenham sido depletados, a bainha de mielina continua existindo, e só se degenera tardiamente, quando o animal não tem mais dor.

O que poderia então estar causando essa dor? Os autores do trabalho buscaram avaliar se seria um efeito inflamatório sobre o axônio, mas não foi encontrada qualquer participação nem do sistema imune inato, nem adaptativo. Mas já se sabe sobre mecanismos de dano axonal, na ausência de desmielinização, como o dano mitocondrial e a excessiva liberação de espécies reativas de oxigênio, que danificam o neurônio, podendo inclusive, leva-lo a apoptose. Esses mecanismos são, possivelmente, os responsáveis pelos efeitos observados. Fato é que, mais do que nunca, sabemos que os oligodendrócitos mantêm a homeostase do neurônio, não apenas nutricionalmente, mas também, interferindo direto na capacidade de transmissão do impulso nervoso, mesmo na ausência de dano a bainha de mielina. Muito ainda há a ser feito, mas estes estudos nos mostram que a glia é ainda uma fonte importante de investigações sobre os mecanismos fisiopatológicos da dor crônica.

Referência: Gritsch S, Lu J, Thilemann S, Wörtge S, Möbius W, Bruttger J, Karram K, Ruhwedel T, Blanfeld M, Vardeh D, Waisman A, Nave KA, Kuner R. Oligodendrocyte ablation triggers central pain independently of innate or adaptive immune responses in mice. *Nat Commun.* 2014, 5:5472.

### 10. Thr6-BK: um importante peptídeo antinociceptivo no veneno de vespa

Um grupo de pesquisadores brasileiros, da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP de Ribeirão Preto, identificou no veneno da vespa social *Polybia occidentalis*, um peptídeo, análogo da bradicinina, com atividade antinociceptiva superior à morfina.

Esta vespa é bastante comum em várias regiões brasileira e sua captura é possível de ser feita mediante acompanhando de instituições ambientais.

O grupo supracitado isolou, por meio de cromatografia líquida de alta eficiência, diversas frações do extrato bruto do veneno, identificando-as posteriormente por meio de espectrometria de massas. A fração com maior atividade biológica foi chamada de Thr6-BK, um análogo estrutural da bradicinina. Quando administrado via intracerebroventricular, este peptídeo apresenta atividade antinociceptiva duas vezes mais potente que a morfina, modulando inclusive o limiar basal dos neurônios nociceptivos. Segundo mecanismos pesquisados pelo grupo, Thr6-BK parece agir sobre receptores de bradicinina do tipo 2, no sistema nervoso central, já conhecidos pela capacidade antinociceptiva.



Embora o grupo não tenha prosseguido com estes estudos, os dados nos levam a crer ainda mais que venenos animais são fontes preciosas de compostos farmacológicos, que, se conscientemente estudados (preservando a integridade do ecossistema), podem levar ao desenvolvimento de produtos sintéticos ou semi-sintéticos relevantes na clínica, incluindo o difícil tratamento de dores crônicas.

Referência: Mortari MR, Cunha AO, Carolino RO, Coutinho-Netto J, Tomaz JC, Lopes NP, Coimbra NC, Dos Santos WF. Inhibition of acute nociceptive responses in rats after i.c.v. injection of Thr6-bradykinin, isolated from the venom of the social wasp, *Polybia occidentalis*. *Br J Pharmacol.* 2007, 151(6):860-9.