

**Divulgação Científica****1. E quando a dor não é sentida?**

Normalmente, durante um trabalho de parto a maioria das gestantes costuma sentir dores. Porém, em controvérsia às estatísticas, uma mulher do interior de São Paulo não recebeu anestesia para ser submetida a uma cesariana, pois não sentia dores. Portadora da raríssima síndrome de insensibilidade congênita à dor, ou analgesia congênita, Marisa de Toledo, chegou até a dormir durante o nascimento do seu segundo filho. A doença em questão, já explorada por outros alertas aqui no DOL [Vidas sem dor, Boletim: 145 Ano: 13], é rara, e faz com que o indivíduo não tenha sensibilidade à dor, o que o deixa mais suscetível a lesões graves desde o nascimento.

Fonte: Sobel, G. A mulher que não sente dor e que pegou no sono quando dava a luz. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/bbc/2015/05/1624330-a-mulher-que-nao-sente-dor-e-que-pegou-no-sono-quando-dava-a-luz.shtml>>. Acesso em 12 maio 2015.

**2. Botox na enxaqueca**

As pesquisas relacionadas ao uso de toxina botulínica A como medida profilática para a enxaqueca crônica vêm sendo desenvolvidas e existem estudos demonstrando sua eficácia clínica. A toxina botulínica (o "Botox") é uma neurotoxina (ou seja, afeta neurônios) gerada por bactérias do gênero *Clostridium* (aquelas responsáveis por envenenamento e até mortes pelo consumo de alimentos enlatados ou mal conservados). Os mecanismos de ação envolvem a interrupção do sinal nervoso (inibe liberação do neurotransmissor acetilcolina) para o músculo, o que inibe a contração muscular (por isso é utilizada para tratamentos estéticos).

De acordo com a hipótese de que a enxaqueca crônica é desencadeada por liberação de neuropeptídeos, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*CGRP-calcitonin gene related peptide*), resultante da ativação do sistema trigêmeo-vascular; e que a estimulação de neurônios deste sistema em cultura libera CGRP, pesquisadores do Hospital Central de Astúrias na Espanha em parceria com a Universidade do Chile relataram níveis elevados de CGRP em pacientes que sofriam de enxaqueca crônica. Visto que a toxina botulínica impediu o aumento de CGRP em cultura de neurônios do sistema trigêmeo estimulados, eles analisaram se o tratamento com esta toxina era capaz de induzir alterações nas concentrações de CGRP. Foi realizado um estudo clínico com 83 pacientes diagnosticados com enxaqueca crônica e se mediu os níveis de CGRP no plasma desses pacientes antes e após 1 mês de uso da toxina botulínica. Foi observado que o tratamento com a toxina botulínica reduziu significativamente os níveis de CGRP. Este trabalho sugere que o aumento de CGRP pode ser responsável pela sensibilização do sistema trigêmeo-vascular e que a toxina botulínica poderia ser utilizada para o tratamento da enxaqueca por prevenir a sensibilização promovida pelo CGRP.

Referência: Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Cambor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain*. 2015 156(5):820-4.

**3. Noites mal dormidas: isto influi na sua sensibilidade a dor?**

Os problemas do sono (insônia, dificuldade de dormir e qualidade do sono) e dor são as principais preocupações de saúde pública, mas a natureza da associação entre as duas condições ainda não apresentava relatos na literatura adequadamente estudados. O objetivo

---

do estudo recém-publicado no jornal científico *Pain* foi determinar se uma série de medidas de sono está associada com o aumento da sensibilidade à dor experimental.

A pesquisa foi realizada com 10.400 adultos (média de idade de 58 anos), submetidos a um questionário e a um teste padrão para avaliar a tolerância à dor de cada um. Os participantes foram interrogados sobre diversos tipos de problemas durante as noites, como insônia e o tempo que eles levam para pegar no sono. Em seguida, os indivíduos foram convidados a manter as mãos submersas em água fria. Cerca de 30% dos participantes conseguiram deixar as mãos na água gelada durante os cerca de 100 segundos de teste. Das pessoas que tiraram as mãos antes do fim da experiência, 42% sofrem com insônia.

O grupo do pesquisador Borge Sivertsen, do Instituto de Saúde Pública da Noruega, relatou que todos os parâmetros do sono avaliados, exceto a duração do sono, foram significativamente associados com redução da tolerância à dor. Tanto a frequência e a gravidade da insônia, quanto a latência para dormir e a eficiência do sono foram associadas positivamente com maior sensibilidade à dor. Os resultados concluíram também que a tolerância à dor está associada ao tempo que um indivíduo leva para conseguir dormir, apesar de não serem levadas em consideração as horas totais de sono. Observaram, ainda, uma interação sinérgica na tolerância à dor quando insônia e dor crônica estavam combinados.

Com as evidências encontradas, os pesquisadores concluíram que as deficiências e alterações no sono aumentam significativamente o risco de redução na tolerância à dor. Por isso, a necessidade de melhorar o sono entre os pacientes com dor crônica, e vice-versa, deve ser um ponto importante para futuras pesquisas na área. Este estudo foi o primeiro a relatar a ligação entre sono e dor; entretanto, segundo os próprios autores do trabalho, mais estudos são necessários para explorar quais os mecanismos biológicos são responsáveis por tal interação. Enquanto isso, terapias cognitivo-comportamentais têm se mostrado eficazes para resolver problemas de dor e insônia individualmente.

Referência: Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, Steingrimsdóttir ÓA, Stubhaug A, Nielsen CS. Sleep and Pain Sensitivity in Adults. *Pain*. 2015 Fev 13. [Epub ahead of print]

#### 4. Nocebo e placebo são capazes de modular a síntese de COX e prostaglandinas

Temos publicado no DOL estudos mostrando que, em alguns contextos, é possível observar a redução, ou até mesmo extinção, de sintomas na presença de placebos; não somente em situações em que o componente subjetivo é importante (como na dor, ansiedade, depressão, condicionamento físico), como também em situações mais objetivas, como na doença de Alzheimer e na síndrome do cólon irritável. Tal a relevância desses efeitos, que mesmo após saberem que fizeram uso de placebo, os pacientes continuam tendo alívio dos sintomas, ao ponto de pedirem ao médico ou procurarem nas farmácias por mais placebo. Para quem se interessa por esse assunto, sugerimos um interessante programa produzido pela rede britânica BBC, no link: <http://www.bbc.co.uk/iplayer/episode/b03wcchn/horizon-20132014-8-the-power-of-the-placebo>.

É evidente que modulações reais estão acontecendo no organismo a partir do uso de placebo. Mas como pode um tratamento sem qualquer componente ativo agir sobre a transmissão real de informações? Cada vez mais estudos têm sido publicados nesse sentido. Na dor, sabemos que acontece a ativação de vias opioidérgicas endógenas e endocanabinoides pelo efeito placebo, produzindo analgesia.

E tão relevante quanto o efeito placebo é o efeito nocebo, em que há expectativa negativa associada ao uso de algum produto ou situação. Nesse sentido, um importante grupo de pesquisa italiano desenvolveu um trabalho muito interessante. Eles submeteram 121 estudantes a algumas horas em um módulo de pesquisa no alto das montanhas, a 3.500 metros de altitude. Nessa altitude, em condições hipobáricas (490 mmHg vs. 760 a nível do mar) e de hipóxia (102 mmHg de O<sub>2</sub> vs. 159 a nível do mar), sabe-se que é possível sentir

náuseas, fraqueza, dificuldade de respirar e dor de cabeça. A dor de cabeça é causada principalmente pela hipóxia, que aumenta a síntese da enzima COX (ciclooxigenase) e a consequente produção e liberação de prostaglandinas (PGF<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> e I<sub>2</sub>) e de tromboxano A<sub>2</sub>. Esses mediadores, além de causarem vasodilatação, promovem sensibilização de nociceptores, levando à dor.

Estudantes dos cursos de Medicina ou Enfermagem de uma mesma universidade foram convidados a participar do estudo. Apenas um deles assistiu a um vídeo que alertava sobre a ocorrência de dor de cabeça durante a permanência em alta altitude, e que fazer uso de aspirina poderia impedir esse problema. Na mesma semana, os pesquisadores receberam mais 22 emails de estudantes próximos a este primeiro perguntando sobre quanta aspirina deveriam levar. Esse grupo foi separado como nocebo, ou seja, aquele que tinha uma expectativa de ter dor de cabeça a 3.500 metros. Dentre os estudantes que não entraram em contato com esses primeiros (confirmados a partir de questionários prévios e posteriores ao estudo), foram separados alguns como sendo o grupo controle. Foram dosados os níveis de prostaglandinas e cortisol em todos os participantes antes de iniciarem a viagem (ao nível do mar), logo ao chegar à 3.500 metros e 15 horas depois. Além disso, cada participante deveria relatar a ocorrência e intensidade de dores de cabeça. Após a chegada, foram realizadas aferições da saturação de oxigênio (O<sub>2</sub>) no sangue de todos os estudantes e todos apresentaram hipóxia: 84-90% comparados a 97-98% ao nível do mar. Após 15 horas em alta altitude, cada grupo (controle e nocebo) foi subdividido em 3: os que receberam placebo; os que receberam aspirina; ou nenhum tratamento.

Os resultados foram surpreendentes! A ocorrência e intensidade de dores de cabeça foi maior no grupo nocebo do que no controle, comprovando que a expectativa de dor pode sim gerar dor. Houve aumento da liberação de prostaglandinas e tromboxano em todos os pacientes que relataram dor de cabeça, mas esta foi significativamente maior no grupo nocebo do que no controle. Mais interessante ainda, observaram que quanto mais o estudante ouviu que poderia sentir dor de cabeça durante o estudo (ou seja, de quantos amigos ele ouviu), maior a ocorrência e intensidade de dor e maior a liberação de PGE<sub>2</sub>. Além disso, estes mesmos estudantes, do grupo nocebo, apresentaram elevação dos níveis de cortisol em relação ao grupo controle, mostrando que a ansiedade pode estar relacionada ao aumento da dor.

Tanto no grupo controle, que não esperava sentir dor, quanto no grupo Nocebo, o tratamento com aspirina reduziu a dor e os níveis aumentados de prostaglandinas e tromboxano. Entretanto, ao contrário do observado no grupo controle, no grupo nocebo o placebo também foi capaz de produzir estas alterações. Estes achados indicam que vias bioquímicas, como a via da COX, podem ser moduladas não só por drogas, mas também por placebos e nocebos.

Os achados desse estudo sugerem, portanto, que a expectativa negativa em um indivíduo pode modular vias bioquímicas ativadas em determinada situação (nesse caso, ativação da COX pela hipóxia); e que o placebo pode modular até mesmo os efeitos do nocebo. Além disso, a forma como foi gerado o grupo nocebo, pela passagem de informações de um indivíduo a outro, mostra que o convívio social pode alterar não só a percepção da dor, mas também os mecanismos a ela associados, seja para melhor ou pior.

Os resultados relatados nesse trabalho nos mostram o quão complexo é o estudo clínico de novas drogas e sugerem que os mecanismos pelos quais agem o placebo e o nocebo precisam ser melhor estudados. Além disso, as avaliações clínicas precisam ser melhoradas, a fim de desenvolver medicamentos seguros, e o clínico precisa estar atento à importância da interação social de seu paciente ou sujeito de estudo, pois elas podem estar diretamente relacionadas ao sucesso ou fracasso do tratamento.

---

Referência: Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain*. 2014 155(5):921-8.

### 5. Síndrome do Túnel do Carpo

O túnel ou canal do carpo é uma estrutura anatômica que se localiza entre a mão e o antebraço. Através desse túnel rígido passam os tendões flexores, que são revestidos pelo tecido sinovial, além do nervo mediano, que controla a sensação e movimento do polegar. O aumento da pressão dentro do canal provoca compressão do nervo mediano e, conseqüentemente, resulta na neuropatia denominada síndrome do túnel do carpo.

Sintomas:

A síndrome do túnel do carpo se desenvolve lentamente. É provável que os primeiros sintomas sejam notados durante a noite ou ao acordar, nas primeiras horas da manhã. Os principais sintomas são a parestesia, sensação semelhante à "alfinetadas e agulhadas", e adormecimento. A evolução da síndrome dificulta manipular estruturas pequenas e executar tarefas simples, como pregar um botão, manipular uma agulha ou segurar uma xícara. Algumas pessoas relatam que têm a sensação de que os dedos estão inchados, embora nenhum inchaço esteja presente; assim como podem ter dificuldade para distinguir entre quente e frio.

O que causa a síndrome do túnel do carpo?

Não há uma causa definitiva da síndrome do túnel do carpo. Como o túnel cárpico é estreito e rígido, o nervo mediano pode ser comprimido e causar dor quando houver inchaço ou inflamação na região.

Incidência da síndrome do carpo:

As mulheres são três vezes mais propensas do que os homens em desenvolver tal síndrome. Certas condições podem também aumentar o risco. Essas incluem: diabetes, gota, hipotireoidismo, artrite reumatoide, gravidez, entorse ou fratura no pulso.

O que acontece se a síndrome do carpo não for tratada?

No início, os sintomas da síndrome do túnel do carpo vêm e vão, mas como a condição piora, os sintomas podem se tornar constantes. A dor pode irradiar-se para todo o braço até o ombro. Ao longo do tempo, se não tratada, a síndrome do túnel do carpo pode provocar atrofia nos músculos ao lado do polegar atingido. Mesmo com o tratamento, a força e a sensação não serão completamente restauradas.

Como diagnosticar a patologia?

Algumas condições patológicas podem imitar a síndrome do túnel do carpo. Essas incluem lesões musculares, em ligamento ou tendão; artrite; patologias que acometem os nervos, tais como neuropatia diabética.

Eletrodiagnósticos:

Para confirmar o diagnóstico, o médico solicitará um estudo da condução nervosa. Neste teste, os eletrodos são colocados nas mãos e nos pulsos e pequenos choques elétricos são aplicados para medir a rapidez com que o nervo mediano transmite impulsos. Outro teste, chamado de eletromiografia, utiliza uma agulha fina inserida no músculo para medir a atividade elétrica e avaliar os danos no nervo mediano.

Tratamento: repouso e imobilização:

Causas subjacentes, tais como diabetes ou artrite vão precisar de tratamento mais específico para a condição primária. Em seguida, o médico pode aconselhar o descanso da mão e punho e utilização de um dispositivo para limitar o movimento. Além disso, o uso durante a noite é importante para evitar a movimentação do pulso durante o sono. Ainda, pode ser necessário fazer uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, tais como ibuprofeno e naproxeno, juntamente com compressas frias, para reduzir a dor.

Quando os sintomas do túnel do carpo são mais graves, o médico pode recomendar injeções de corticosteróides ou administração por via oral, visto que os esteroides podem reduzir temporariamente a inflamação em torno dos nervos e facilitar a passagem dos nervos medianos. A injeção de anestésico local, como a lidocaína, também pode aliviar os sintomas. Ainda, podem ser incluídos diuréticos no tratamento, a fim de promover redução no inchaço, e suplementação de vitamina B6.

Os sintomas da síndrome do túnel do carpo podem diminuir com alongamento e fortalecimento muscular, além de ajudar a prevenir a dor, dormência e fraqueza.

A síndrome do túnel do carpo pode ser prevenida?

Embora não exista nenhuma maneira definitiva para evitar a síndrome do túnel do carpo, alguns procedimentos podem auxiliar na prevenção: boa postura, presença de objetos ergonômicos no local de trabalho, mãos e pulsos regularmente alongados.

Fontes:

- <http://www.webmd.com/pain-management/carpal-tunnel/ss/slideshow-carpal-overview>
- <http://www.neurocirurgia.com/content/tunel-do-carpo>

## Ciência e Tecnologia

### 6. Neurônios descendentes dopaminérgicos na manutenção da dor

A Dopamina (DA) é um neurotransmissor da família das catecolaminas. Os receptores de dopamina são subdivididos de D1 a D5 de acordo com localização no cérebro e função. No cérebro, a dopamina é produzida especialmente na substância nigra e na área tegmental ventral (ATV) e está envolvida em diversas funções, como controle de movimentos, humor, emoções, cognição e memória. Além disso, a síntese de noradrenalina acontece a partir da síntese de dopamina.

Evidências de semelhanças entre os mecanismos celulares envolvidos na sensibilização nociceptiva e aprendizagem e memória levou à ideia de "memória da dor", induzida por mecanismos plásticos patológicos nos circuitos da dor. Isso porque alguns neurotransmissores que exercem uma poderosa influência sobre a plasticidade celular em circuitos cerebrais e que regulam mecanismos de aprendizagem e memória, também são envolvidos na modulação descendente da sensibilidade à dor. Dessa forma, investigações sobre o papel dos sistemas de modulação descendente na formação, modulação, e manutenção da plasticidade envolvida na dor patológica têm revelado dados importantes sobre distúrbios da dor na clínica.

Em um estudo publicado no jornal científico *The Journal of Neuroscience*, os pesquisadores levantaram a hipótese de que as vias descendentes modulatórias da dor são responsáveis pela manutenção da sensibilização hipersalgésica. Para testar a hipótese, investigaram o papel de três sistemas descendentes modulatórios do cérebro para o corno dorsal da medula espinal na indução e manutenção da hiperalgesia induzida por sensibilização prévia (*hyperalgesic priming*): o noradrenérgico, o serotoninérgico e o dopaminérgico.

A sensibilização foi feita por administração intraplantar na pata esquerda de camundongos de solução contendo uma citocina pró-inflamatória recombinante, a interleucina 6 (IL-6), ou contendo carragenina. Após a completa resolução da hipersensibilidade mecânica inicial induzida por estes agentes, foi feita administração de prostaglandina E2 (PGE2) no mesmo local para testar se houve o desenvolvimento de sensibilização hiperalgésica. Como esperado, em animais sensibilizados a administração de PGE2 causa hipernocicepção mecânica por pelo menos 72 horas, enquanto que em animais não imunizados a hipernocicepção perdura por menos de 1 hora. Esta resposta a um estímulo sublimiar após sensibilização sugere a presença de neuroplasticidade, estabelecida e mantida pelo menos durante 7 dias. Para testar como as diferentes vias participam na indução e manutenção

destas respostas, fizeram administração intratecal de toxinas direcionadas especificamente para neurônios positivos para neurocinina-1 (NK-1), serotonina, noradrenalina ou dopamina. Observaram que os neurônios positivos para NK-1 ou neurônios serotoninérgicos intactos são importantes para a indução da hipersensibilidade mecânica, pois a lesão antes da administração de IL-6 ou carragenina reduziu esta resposta e também atenuou, subsequentemente, a resposta à PGE2. Entretanto, não participam da manutenção da sensibilização hiperalgésica, pois a lesão desses neurônios após a administração tanto de IL-6 quanto de carragenina não alterou a resposta após administração de PGE2. A lesão de neurônios noradrenérgicos não teve qualquer influência sobre as respostas.

Por outro lado, observaram que ao lesionar a via dopaminérgica descendente, a hipersensibilidade mecânica que ocorre logo após a administração de IL-6 ou carragenina era mantida; entretanto a resposta posterior à PGE2 foi abolida. Mais interessante ainda foi a observação de que a lesão desta mesma via dopaminérgica após resolução do efeito induzido pela prévia administração de IL-6 ou carragenina, foi capaz de prevenir a manutenção da sensibilização hiperalgésica. Ao investigarem quais receptores de dopamina na medula espinal poderiam mediar tais respostas, viram que enquanto agonistas de receptores D1/D5 promoviam hipersensibilidade mecânica nos animais previamente sensibilizados com IL-6 ou carragenina de forma semelhante à administração de PGE2, antagonistas destes mesmos receptores revertem tal sensibilização.

Como conclusão, neurônios espinais positivos para NK1 e neurônios descendentes serotoninérgicos são necessários para o estabelecimento da sensibilização hiperalgésica, mas são dispensáveis para sua manutenção. Neurônios dopaminérgicos descendentes são necessários para a sensibilização inicial e manutenção da hipernocicepção e receptores D1/D5 modulam tal resposta.

Outros estudos demonstram o envolvimento de dopamina na modulação da dor, mas observações clínicas oferecem uma interpretação pouco clara do seu papel. Enquanto várias evidências indicam que a sensibilização hiperalgésica envolve plasticidade em nociceptores periféricos e no corno da raiz dorsal, os resultados desse trabalho mostram um novo papel para circuitos descendentes da dopamina na regulação da plasticidade de um estado patológico da dor. Outros estudos avaliando estes mecanismos levarão a uma melhor compreensão do estado de dor patológica, podendo conduzir a novos tratamentos para a dor crônica.

Referência: Kim JY, Tillu DV, Quinn TL, Mejia GL, Shy A, Asiedu MN, Murad E, Schumann AP, Totsch SK, Sorge RE, Mantyh PW, Dussor G, Price TJ. Spinal Dopaminergic Projections Control the Transition to Pathological Pain Plasticity via a D1/D5-Mediated Mechanism. *J Neurosci*. 2015 ;35(16):6307-17.

## [7. Transplante de neurônios gabaérgicos embrionários como possível tratamento da neuropatia](#)

Diante da alta incidência e morbidade ligadas à dor crônica neuropática, é um desafio encontrar uma terapia eficaz que apresente poucos efeitos colaterais. Drogas como anticonvulsivantes e antidepressivos tricíclicos têm sido usadas com algum sucesso, mas precisamos avançar.

Sabemos que durante a neuropatia acontece um desequilíbrio entre a atividade excitatória, que favorece a dor, e o controle inibitório, realizado principalmente por neurônios gabaérgicos; tal desequilíbrio favorece a persistência da hipersensibilidade nociceptiva mecânica e térmica. Prova disso é que o tratamento sistêmico ou intratecal com drogas que promovem a transmissão gabaérgica (agonistas gabaérgicos) é capaz de reduzir significativamente esses sintomas, inclusive em outros tipos de dor, como a inflamatória.

A fim de eliminar ou reduzir o uso de drogas e de seus efeitos colaterais ao tentar restabelecer a transmissão inibitória gabaérgica, pesquisadores desenvolveram uma nova

técnica em que realizam o transplante de células embrionárias da eminência ganglionar medial (EGM). A EGM é uma estrutura cerebral transitória que em humanos desaparece com cerca de um ano de idade. Localiza-se no telencéfalo, entre o tálamo e o núcleo caudado, na porção ventral do ventrículo cerebral, e é responsável por guiar a migração de células neuronais recém-formadas durante o desenvolvimento, principalmente de células gabaérgicas para o córtex cerebral.

A implantação de células da EGM no espaço intratecal ipsilateral à injúria do nervo em modelo experimental (SNI - *spared nerve injury*) ou mesmo distribuídas por toda a medula espinal, entre L3 e L5, em modelo de neuropatia induzida por quimioterápico (paclitaxel), é capaz de reduzir a hipersensibilidade mecânica e térmica em ambos os modelos. Os autores identificaram ainda que há uma correta implantação destas células na medula espinal e que elas rapidamente se adaptam e integram ao sistema neuronal espinal. Mais interessante, embora sua ação antinociceptiva dependa diretamente do estoque e liberação de GABA, isso não acontece como uma bomba, que aumenta a liberação basal do neurotransmissor; mas sim como um reestabelecimento da rede gabaérgica na medula, após sua perda ou desequilíbrio por uma lesão no nervo.

As questões que temos a respeito, no entanto, são: seria esta apenas uma ferramenta experimental? Qual a possibilidade de utilização clínica desta técnica? Quais suas implicações éticas? Conseguiríamos controlar a replicação e diferenciação destas células em humanos?

Vamos esperar pra ver!

Referência: Bráz JM, Wang X, Guan Z, Rubenstein JL, Basbaum AI. Transplant-mediated enhancement of spinal cord GABAergic inhibition reverses paclitaxel-induced mechanical and heat hypersensitivity. *Pain*. 2015 156(6):1084-91.

#### 8. Diferentes contribuições de fibras A e C na hiperalgesia inflamatória primária e secundária

A partir de um processo inflamatório, dois diferentes tipos de hiperalgesia podem se desenvolver: a primária, caracterizada pelo aumento da sensibilidade nociceptiva no local onde aconteceu a lesão, atribuída tanto à sensibilização de nociceptores periféricos quanto centrais; e a secundária, clinicamente chamada de "dor referida, em que há sensibilização da área afetada e de locais mais distantes, com participação majoritária de neurônios centrais.

Alguns trabalhos vêm mostrando que há uma diferente participação de fibras A e C nesse contexto. Lembrando que fibras A são mielinizadas, de condução rápida e baixo limiar de ativação; enquanto as fibras C são amielínicas, de condução mais lenta e alto limiar de ativação.

Em um trabalho recentemente publicado na revista *Pain*, os autores conseguiram ativar, de maneira seletiva, fibras A ou C através de estímulos térmicos de diferentes frequências sobre a superfície plantar em animais. A partir deste tipo de estimulação foi possível avaliar o papel de cada tipo de fibra na hiperalgesia primária induzida pela injeção intraplantar de CFA (adjuvante completo de Freud), ou secundária, causada pela injeção intra-articular de CFA.

Os dados mostram que um estímulo nociceptivo periférico é reconhecido tanto por fibras A como C, causando hiperalgesia no local da ativação (primária). A ativação de fibras C leva à sensibilização espinal e de circuitos bulbo-espinais, resultando na facilitação dos sinais de fibras A, que passam a mediar hiperalgesia em locais secundários ao sítio de ativação ou lesão inicial. Sendo assim, tem-se a participação de fibras tanto A como C na hiperalgesia primária e somente de A na hiperalgesia secundária, promovida pela facilitação da transmissão causada pela ativação de fibras C.

Este é um importante exemplo de comunicação interneuronal e de como pode haver o desenvolvimento de uma rede de sensibilização nociceptiva após um estímulo.

Referência: Hsieh MT, Donaldson LF, Lumb BM. Differential contributions of A- and C-nociceptors to primary and secondary inflammatory hypersensitivity in the rat. *Pain*. 2015 156(6):1074-83.

### 9. Combinação Imipramina e Pregabalina para polineuropatia dolorosa

A dor neuropática é um tipo de sensação dolorosa que ocorre após lesão ou doença que afeta o sistema nervoso somatossensorial; quando vários nervos periféricos estão alterados ou danificados, ou seja, nas polineuropatias, a dor aparece de forma difusa e generalizada. A monoterapia com drogas de primeira linha ou de segunda linha para dor neuropática não proporciona um alívio significativo da dor para a maioria dos pacientes. Embora fenótipos da dor neuropática já tenham sido descritos a partir de sintomas, sinais e o teste sensorial quantitativo (QST), ainda não foi possível realizar um tratamento farmacológico com base no mecanismo da dor neuropática, devido aos vários mecanismos envolvidos.

Assim, foi realizado um estudo cruzado, aleatório, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e que teve como objetivo testar a combinação de imipramina e pregabalina em doses moderadas, verificando se a terapia de combinação dessas duas drogas com diferentes mecanismos de ação iria proporcionar um efeito sinérgico para o alívio da dor e observando também os efeitos secundários. A imipramina é um antidepressivo tricíclico que inibe a recaptção pré-sináptica de serotonina e noradrenalina; já a pregabalina atua em canais de cálcio voltagem-dependentes, na subunidade alfa-2-delta, e inibe a liberação de neurotransmissores. Desta forma estes dois medicamentos podem afetar indiretamente um ou mais mecanismo nas vias de sinalização da dor.

O estudo foi realizado em quatro períodos de tratamento de 5 semanas com 73 pacientes com polineuropatia dolorosa de diferentes etiologias, sexo masculino ou feminino e idade entre 20 e 85 anos. As doses foram de 75mg de imipramina uma vez ao dia e 150mg de pregabalina duas vezes ao dia. Como medicação de escape podia utilizar até 6 comprimidos de 500 mg de paracetamol durante todas as fases do estudo. Para acompanhamento durante o estudo foram obtidos os valores a partir do uso de algumas escalas de avaliação clínica já estabelecidas.

O tratamento combinado teve valores significativamente menores na escala de dor quando comparado aos tratamentos isolados; entretanto, verificou-se uma maior taxa de abandono durante este período por causa dos efeitos colaterais. Apenas seis pacientes relataram melhor alívio da dor com monoterapia. Comparando os dois fármacos, a imipramina mostrou efeito significativamente melhor do que a pregabalina sobre muitas das avaliações. O estudo demonstra que a terapia de combinação com doses moderadas de imipramina e pregabalina é uma opção viável em comparação com a monoterapia para o tratamento da dor neuropática. Entretanto, a alta incidência de efeitos colaterais desses fármacos limita o seu uso clínico e, portanto, deve ser levada em conta pelo clínico.

Referência: Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Brøsen K, Jensen TS, Sindrup SH. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain*. 2015 156(5):958-66.

### 10. Um novo mediador ancorado a membrana na dor oncológica

O câncer é uma doença de proliferação celular exacerbada, onde as células que compõem o tumor conseguiram acumular uma série de mutações que as tornaram capazes de induzir a uma série de mudanças fisiológicas. A medida que o tumor ou neoplasia maligna vai progredindo, a quantidade de células novas mutadas acaba comprimindo estruturas que dispõem sinais nociceptivos, o que torna o câncer uma das doenças mais dolorosas na atualidade.

O estudo molecular de como o processo de nocicepção se dá na dor oncológica tem despertado o interesse de uma série de pesquisadores ao redor do mundo, principalmente pelo fato de que, conhecendo como se dá este processo, pode-se pensar em futuros tratamentos que tenham como foco o combate à dor causada pelo câncer.



Sabe-se que o câncer é uma doença muito heterogênea, ou seja, a depender do tipo de câncer, da localização, do paciente e de outros vários fatores, os padrões moleculares também podem diferir. Sendo assim, as pesquisas atuais estão tentando achar fatores em comum entre os diferentes tipos de tumores e verificar qual o papel desses padrões moleculares com relação à patologia. Seguindo essa linha de pensamento, pesquisadores tentaram avaliar o papel da proteína TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) na dor oncológica.

Para realização do estudo, os pesquisadores utilizaram um grupo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço; pacientes saudáveis; e camundongos. Os pacientes foram submetidos a questionário para avaliar a intensidade da dor e os animais foram submetidos a testes comportamentais para avaliar a resposta nociceptiva. Além disso, diferentes técnicas moleculares foram empregadas para avaliar que fatores estavam envolvidos com as alterações comportamentais.

Dentre os resultados mais significativos, encontraram que a presença da proteína TMPRSS2 está positivamente relacionada à severidade da dor do câncer. Esta proteína apresenta atividade proteolítica e é capaz de ativar neurônios trigeminais; e também é capaz de induzir hipernocicepção quando administrado na pata traseira de camundongos. Além disso, outro ponto importante é que a TMPRSS2 está co-localizada com o receptor de membrana ativado por proteases, o PAR2 (Protease activated receptor-2) e que a hipernocicepção mecânica induzida pela administração de TMPRSS2 é abolida em animais deficientes para este receptor. Estes dados sugerem que o TMPRSS2 é um novo mediador da dor e que seus efeitos envolvem a via de receptores PAR2.

Referência: Lam DK, Dang D, Flynn AN, Hardt M, Schmidt BL. TMPRSS2, a novel membrane-anchored mediator in cancer pain. *Pain*. 2015 156(5):923-30.