

Divulgação Científica**1. Infiltração de anestésico local durante cirurgias para inserção de prótese do quadril diminui a cronicidade da dor**

Dentre as cirurgias articulares, as cirurgias para inserção de prótese para substituição da articulação do quadril ou do joelho são as mais comuns. Este procedimento é usualmente feito para aliviar a dor e proporcionar aumento da função dessas articulações. Entretanto, de 7% a 23% dos pacientes que fazem esta cirurgia no quadril e de 10% a 34% dos pacientes que fazem esta cirurgia no joelho desenvolvem dor crônica.

Já foi demonstrado em outros estudos que a aplicação de anestésico local diretamente nos tecidos que estão em volta da área tratada (infiltração) durante a cirurgia é eficaz na diminuição da cronicidade da dor. Por isso, pesquisadores de Bristol no Reino Unido acompanharam 322 pacientes que fizeram o procedimento no quadril e 316 que fizeram o procedimento no joelho. Metade destes pacientes foi submetida ao protocolo padrão desta cirurgia e a outra metade ao protocolo padrão mais infiltração de anestésico local. Todos os pacientes foram acompanhados por 1 ano e responderam a questionários sobre a dor articular em atividades da vida diária (WOMAC), outros questionários sobre dor e questionário sobre condições sociodemográficas.

Dos pacientes que se submeteram à cirurgia de quadril, os que estavam no grupo intervenção (procedimento padrão + infiltração) apresentaram, após um ano, melhor pontuação no questionário WOMAC; foi visto também que a associação com infiltração diminuiu a incidência de dor neuropática em comparação ao grupo controle. Não foi vista diferença significativa nos pacientes que se submeteram à cirurgia no joelho, provavelmente porque a substância utilizada para promover o bloqueio do nervo femoral, presente no protocolo padrão desta cirurgia, pode ter influenciado a ação do anestésico local injetado.

Pode ser concluído que a infiltração de anestésico local durante a cirurgia de inserção de prótese de quadril diminui a cronicidade da dor. Os autores ressaltam que a infiltração de anestésico local é um procedimento simples e de baixo custo, diferente do tratamento da dor crônica quando essa já está estabelecida.

Referência : Wylde V, Lenguerrand E, Goberman-Hill R, Beswick AD, Marques E, Noble S, Horwood J, Pyke M, Dieppe P, Blom AW. Effect of local anaesthetic infiltration on chronic postsurgical pain after total hip and knee replacement: the APEX randomised controlled trials. *Pain*. 2015;156(6):1161-70.

2. Dor forte e persistente nas costas? Atenção! Pode ser uma infecção!

Se você ou seu paciente tem dor forte e crônica nas costas que não melhora com tratamentos convencionais ou repouso, atenção! Este pode ser um sinal de osteomielite vertebral.

A osteomielite vertebral é uma infecção bacteriana rara que pode levar à paralisia ou morte se não diagnosticada e tratada corretamente. Causa uma dor muito forte e persistente, chegando a despertar o paciente durante a noite, e pode ser acompanhada ou não de febre. Geralmente corresponde à uma infecção secundária causada principalmente por *Staphylococcus aureus*, em que a bactéria migra da corrente sanguínea (a partir de um foco distante) para o disco intervertebral. Pode acontecer em 2-6 a cada 100.000 pessoas. Uma vez que dor nas costas é uma condição praticamente comum, a osteomielite vertebral é, muitas vezes, não identificada ou identificada tardiamente. Mas tão importante é o diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento, que a Associação Americana de Doenças

Infecciosas lançou recentemente um guia para ajudar o clínico na identificação e tratamento dessa doença.

O guia tem por objetivo orientar o médico, mas jamais substituir seu julgamento e experiência. Relatamos abaixo alguns dos principais pontos trazidos pelo guia, mas você pode encontrar o material completo na referência citada ao final deste alerta. Deve-se suspeitar de osteomielite vertebral quando:

- Há dor forte e persistente nas costas, sem alívio com fármacos convencionais ou repouso;
- Houve infecção por *S. aureus* nos últimos 3 meses, especialmente com hemocultura positiva e ou/ endocardite;
- Há febre (podem existir casos afebris);
- Surgimento de sintomas neurológicos, como restrição de movimento, formigamento, etc;
- Alteração de parâmetros inflamatórios: velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR);

O diagnóstico deve seguir os seguintes passos:

- Exame neurológico, motor e sensitivo detalhado;
- Dosagem de PCR e avaliação de VHS;
- Hemocultura;
- Teste para *Brucella sp.* e *Mycobacterium tuberculosis* se o paciente estiver em grupo de risco;
- Ressonância magnética: fundamental;
- Biópsia aspirativa por imagem: pode ser feita se a bactéria causadora não puder ser identificada por hemocultura ou testes sorológicos;
- Deve-se considerar a opinião de médicos de áreas correlatas e informar um neurocirurgião sobre o caso;

O tratamento deve seguir os seguintes princípios:

- O tratamento farmacológico deve ser feito por via parenteral ou com fármaco de alta biodisponibilidade oral, por 6 semanas, ou 3 meses em casos de infecção por *Brucella sp.*;
- Só deve ser iniciado após identificação bacteriana;
- Em casos de comprometimento neurológico, alto risco de sepse e instabilidade hemodinâmica, recomenda-se o início imediato e empírico de medicação antimicrobiana e intervenção cirúrgica, se necessário;
- A intervenção cirúrgica faz-se necessária em cerca de 50% dos casos de osteomielite vertebral. É recomendada para casos de dano neurológico, deformidade progressiva, instabilidade espinal, persistência do quadro infeccioso e doloroso mesmo após tratamento correto.

Referência: Barbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM 3rd, Petermann GW, Osmon DR. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis.* 2015; Jul 29. pii: civ482.

[3. Eficácia da Cannabis inalada na neuropatia diabética dolorosa](#)

Estima-se que 366 milhões de pessoas no mundo apresentam neuropatia periférica diabética. Aproximadamente 50% de indivíduos com diabetes possuem neuropatia periférica diabética e 15% apresentam um estado doloroso, sobretudo nos pés. Há atualmente dois medicamentos aprovados nos Estados Unidos pelo FDA para essa finalidade; porém, muitos pacientes não obtêm alívio satisfatório com esses tratamentos. Portanto, pesquisas adicionais são necessárias sobre as abordagens terapêuticas no tratamento desta condição.

Pesquisadores da Universidade da Califórnia, Estados Unidos, realizaram um estudo com pacientes que apresentavam neuropatia periférica diabética dolorosa e avaliaram a eficácia e tolerabilidade do uso por via inalatória de um composto da planta *Cannabis sativa*, o tetrahydrocannabinol (THC) em spray. Os participantes se submeteram a quatro sessões individuais de tratamento, no qual receberam diferentes doses de THC (1%, 4% ou 7%) ou placebo. Foram realizados testes para avaliar a dor espontânea basal, dor evocada e avaliação cognitiva. Os resultados demonstraram que houve uma redução na intensidade da dor dependente da dose de THC. Os autores também relataram que os sujeitos apresentaram euforia ou sonolência. Entretanto, ao medir o impacto do THC inalado sobre a cognição (atenção e memória), identificaram efeitos moderados sem diminuições ou alterações espetaculares. Os autores revelam que estes achados, junto com estudos prévios, indicam que a *Cannabis* poderia ter um efeito analgésico nas síndromes de dor neuropática, incluída a neuropatia periférica diabética resistente aos tratamentos atuais.

Referência: Mark S. Wallace, Thomas D. Marcotte, Anya Umlauf, Ben Gouaux, Joseph H. Atkinson. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *The Journal of Pain*, 2015; 16 (7): 616.

4. Universidade Federal Fluminense inaugura Unidade de Pesquisa Clínica em Neurologia e Neurociências

Neste mês de agosto foi inaugurada a Unidade de Pesquisa Clínica em Neurologia e Neurociências (NeuroUPC) da Universidade Federal Fluminense. Ela funcionará no Hospital Universitário Antônio Pedro, integrando à Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) em Hospitais de Ensino do Ministério da Saúde.

A unidade conta com salas de atendimento, arquivo, conservação de medicamentos, procedimentos invasivos, como biópsias de nervo, músculo e pele, punção lombar, aplicação de toxina botulínica, além de outros laboratórios.

A unidade possui práticas inovadoras, como a utilização do estimulador de potencial térmico por contato (CHEPS), capaz de documentar e avaliar objetivamente dor declarada. A partir de seus resultados, informações úteis sobre sensibilização central e outros processos de processamento central da dor podem ser obtidos. Esta técnica tem sido utilizada em pesquisas em pacientes com esclerose múltipla, dor lombar crônica com componente neuropático, polineuropatia diabética, hanseníase, entre outras desordens neurológicas e neuropáticas.

Estas e outras pesquisas vêm sendo desenvolvidas pelos pesquisadores envolvidos com a Unidade, que tem como objetivo se tornar uma referência na área de diagnóstico de neuropatias no país.

Fontes:

- <http://globo.com/rede-globo/jornal-nacional/v/pesquisadores-da-uff-desenvolvem-programa-para-medir-dor-sentida-pelo-paciente/4383580/>
- <http://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2015/08/pesquisadores-desenvolvem-programa-para-medir-dor-de-pacientes.html>
- <http://www.uff.br/?q=noticias/10-08-2015/neuoupc-tecnologia-de-ponta-no-estudo-da-dor>

5. Ansiedade e depressão podem estar associadas a uma menor analgesia ou ao uso incorreto de opioides em pacientes com dor crônica

Um estudo publicado na *Anesthesiology*, em julho de 2015, correlacionou a eficiência analgésica de opioides prescritos a indivíduos com dor lombar crônica com a presença de algum transtorno psiquiátrico, como ansiedade e depressão. O estudo foi desenvolvido nos Estados Unidos, onde a prescrição de opioides para o tratamento deste tipo de dor é comum. Foram avaliados 81 indivíduos com dor lombar crônica, divididos em grupos com ansiedade

e/ou depressão leve, moderada ou grave. Os pacientes recebiam morfina, oxycodona ou placebo de administração via oral suficiente para uso por seis meses. Durante este período foi feito um acompanhamento da intensidade da dor e quantidade de medicação ingerida por estes indivíduos.

Foi observado que pacientes com ansiedade e/ou depressão grave apresentavam um alívio da dor em média 50% menor que os demais e faziam uso de 75% mais opioides. Ainda, apresentavam mais efeitos adversos se comparados a indivíduos com ansiedade e/ou depressão leve.

Os autores observam que são necessários mais testes para confirmar se o tratamento de transtornos psiquiátricos bem no início do curso da dor lombar poderia prevenir um agravamento da intensidade da dor, sem o uso de opioides ou outros tratamentos. Estes resultados indicam que as considerações de benefício e de risco em pacientes com ansiedade e/ou depressão leve ou grave são muito diferentes. Assim, a manifestação de ansiedade e/ou depressão é uma variável importante para a caracterização fenotípica do indivíduo, antes de se decidir pela prescrição de opioides para dor lombar crônica. Ainda, mais estudos devem ser realizados para avaliar se estes mesmos critérios se aplicam a dores crônicas de outras etiologias.

Referência: Wasan AD, Michna E, Edwards RR, et al. Psychiatric Comorbidity Is Associated Prospectively with Diminished Opioid Analgesia and Increased Opioid Misuse in Patients with Chronic Low Back Pain. *Anesthesiology*. July 2015;1. doi:10.1097/ALN.0000000000000768.

Ciência e Tecnologia

6. Endometriose e receptores EP2 e EP4

A endometriose já foi muito discutida em vários alertas no DOL. Ela é considerada uma doença resistente à progesterona e dependente de estrogênio, estando intimamente ligada ao ciclo menstrual feminino. A dor pélvica crônica e problemas de fertilidade afetam a qualidade de vida das mulheres afetadas. Através da implantação de células epiteliais e do estroma de endométrio no peritônio de camundongos nude (imunodeprimidos) foi produzido um modelo de endometriose peritoneal. O trabalho mostra que as lesões endometriais levam à inervação de fibras aferentes e eferentes C e Aδ ao seu redor. A inibição farmacológica dos receptores de prostaglandinas EP2 e EP4 produziu uma diminuição nas lesões e no sangramento, assim como no crescimento destas células. Houve diminuição dos mediadores pró-inflamatórios IL1β, TNFα, e IL6, além da diminuição de quinases ativadas (p-AKT, p-ERK1/2) e das metaloproteinases MMP2 e MMP6. Houve diminuição da biossíntese e sinalização de estrogênio e aumento das proteínas de sinalização de progesterona, assim como menor angiogênese nas lesões endometriais. A hipernocicepção mecânica pélvica medida por filamentos von-Frey também diminuiu. O conjunto dos dados indica que a inibição farmacológica dos receptores EP2 e EP4 seria uma estratégia interessante para a terapêutica da doença. O trabalho não informa o tipo de inibidor EP utilizado. Este é o problema mais controverso, pois não existe um agente terapêutico, inibidor EP2/4 disponível para o tratamento em humanos. Um dos principais motivos para isso é a relutância em inibir a atividade protetora da PGE2 endógena na inflamação, mediada por receptores EP2/4 (Jones, et. al. 2009).

Referências:

- Arosh JA, Lee J, Balasubramanian D, Stanley JA, Long CR, Meagher MW, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Burghardt RC, Starzinski-Powitz A, Banu SK. Molecular and preclinical basis to inhibit PGE2 receptors EP2 and EP4 as a novel nonsteroidal therapy for endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015, 112(31):9716-21.

- Jones RL, Giembycz MA, Woodward DF. Prostanoid receptor antagonists: development strategies and therapeutic applications. Br J Pharmacol. 2009; 158(1):104-45.

7. Cientistas descobrem mecanismo neural responsável pela dor crônica

Como já bastante discutido aqui no DOL, a dor neuropática é um tipo de dor crônica de mecanismo complexo e de difícil tratamento. Ocorre por lesão ou doença que acomete o sistema nervoso periférico ou central e, apesar do empenho em pesquisas nas áreas da fisiologia e da farmacologia na área de dor, as mudanças celulares e moleculares causadas em regiões específicas do encéfalo (proscéfalo) são pouco exploradas. Através de um método para estudar atividade elétrica celular, foi observado que dendritos de neurônios piramidais da camada 5 do córtex cingulado anterior (CCA) de camundongos submetidos à constrição do nervo ciático apresentam uma disfunção relacionada a canais de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN), que resulta em maior integração entre atividade excitatória pós-sináptica e aumento de disparo neuronal. A identificação e posterior ativação do receptor serotoninérgico do tipo 7 nos dendritos da camada 5 do CCA foi capaz de restaurar a função do canal HCN, indicando que a neuromodulação mediada por serotonina via seus receptores do tipo 7 é capaz de influenciar o comportamento de sensibilização mecânica induzida por lesão do nervo. Esses achados apresentam grandes potenciais terapêuticos e o entendimento destes mecanismos podem levar ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da dor crônica.

Referências:

- McNamee, D. Scientists identify neural mechanism responsible for chronic pain [Internet]. 2015 Mar. Disponível em: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/291647.php>
- Santello M, Nevian T. Dysfunction of cortical dendritic integration in neuropathic pain reversed by serotonergic neuromodulation. Neuron. 2015; 86(1):233-46.

8. Nociceptores e asma: novos avanços na interação neuro-imune

Não é de hoje que é conhecida a relação entre o sistema nociceptivo e células do sistema imune, bem como com doenças das vias aéreas. De fato, há vários anos tem sido demonstrado que os nociceptores têm a capacidade de produzir broncoconstrição e inflamação neurogênica local. Além disso, o pulmão é densamente inervado por fibras sensoriais, principalmente as que expressam canais iônicos TRPV1 e TRPA1. A estimulação destes leva à liberação de neuropeptídeos (como SP, CGRP e VIP) e, conseqüentemente, a uma inflamação neurogênica, caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação. No estudo publicado por Talbot e colaboradores (2015), os autores investigaram a contribuição dos nociceptores pulmonares na geração e persistência de inflamação alérgica do tipo 2 e na hiper-responsividade bronquial em camundongos. Os pesquisadores observaram que a inibição farmacológica (QX-314), bem como a ausência genética (camundongos Nav 1.8 deficientes) de nociceptores suprimem a resposta imune induzida pela inflamação alérgica das vias aéreas e a hiper-responsividade dos brônquios. Além disso, foi demonstrado que os nociceptores são ativados diretamente pela IL-5, uma citocina do padrão Th2 liberada pelas células imunes durante inflamação alérgica, levando ao influxo de cálcio e secreção do neuropeptídeo VIP. Este neuropeptídeo age através do seu receptor VPAC2 nas células T CD4+ e ILC2 (ambas fundamentais na patogênese das doenças alérgicas das vias aéreas) induzindo a produção de mais citocinas (incluindo a IL-5), as quais contribuem para o processo inflamatório presente na asma. Assim, neste estudo os autores demonstram um "loop" positivo envolvendo IL-5, nociceptores, VIP, células ILC2 e Th2, os quais em conjunto amplificam a inflamação do tipo 2. O silenciamento de neurônios sensoriais presentes nos pulmões pode ser uma nova estratégia para o tratamento das

alergias do tipo 2, (como asma, rinite e conjuntivite) com menos efeitos colaterais do que as terapias atuais. Ainda, o estudo mostra novos mecanismos da interação neuro-imune, uma área que vindo sendo bastante explorada e envolvida em diferentes tipos de doenças (artrite, colite, psoríase).

Referência: Talbot S, Abdunour RE, Burkett PR, Lee S, Cronin SJ, Pascal MA, Laedermann C, Foster SL, Tran JV, Lai N, Chiu IM, Ghasemlou N, DiBiase M, Roberson D, Von Hehn C, Agac B, Haworth O, Seki H, Penninger JM, Kuchroo VK, Bean BP, Levy BD, Woolf CJ. Silencing Nociceptor Neurons Reduces Allergic Airway Inflammation. *Neuron*. 2015; 87(2):341-54.

9. Relação metabólica entre neurônios e astrócitos regula a ação endocanabinoide do 2-AG

Astrócitos são células reconhecidas pelo seu papel regulatório em sinapses e comunicações interneuronais. Um das maneiras que os astrócitos regulam sinapses é através de transportadores para neurotransmissores, tais como ácido γ -aminobutírico (GABA), o que permite a remoção destes da fenda sináptica, evitando o efeito tóxico devido ao seu acúmulo no espaço extracelular. De fato, defeitos nas funções dos astrócitos podem desencadear doenças neurodegenerativas e desordens mentais. O 2-AG (2-araquidonoilglicerol) é um mensageiro lipídico endocanabinoide (eCB) que modula a função sináptica retrogradamente. Pode ser sintetizado por lipases de diacilgliceróis e degradado por hidrólise enzimática, principalmente pela ação da monoacilglicerol lipase (MAGL). Não obstante, a hidrólise do 2-AG pela MAGL libera ácido araquidônico (AA), sendo a principal fonte de AA do sistema nervoso central. No artigo recentemente publicado na *Cell Reports*, Viader et al. demonstraram que o 2-AG derivado de neurônios pós-sinápticos atua sobre os receptores canabinóides, CB1 (CB1R) e CB2, localizados no terminal pré-sináptico e acoplados à proteína G inibitória. O 2-AG, principalmente através da sua atividade em CB1R, inibe a liberação de neurotransmissores e regula diversos processos neurofisiológicos, incluindo o humor, nocicepção, o apetite e memória. Várias formas de plasticidade sináptica foram demonstradas serem reguladas pela sinalização retrógrada deste eCB, incluindo a supressão da inibição induzida por despolarização (DSI) e supressão da excitação induzida por despolarização (DSE). A deleção genética ou farmacológica completa da MAGL prolonga significativamente ambas a DSE e DSI. Os autores também demonstram, ainda, que tanto a MAGL derivada de astrócito quanto a neuronal ajudam a manter um tônus eCB equilibrado, evitando um processo de dessensibilização do CB1R. Neurônios em cultura geneticamente modificados para não expressarem MAGL exibem, de fato, elevação nos níveis de 2-AG e redução na concentração de AA, mas, inesperadamente, não produzem níveis detectáveis de prostaglandinas. Em contraste, astrócitos geneticamente deficientes na expressão de MAGL, embora exibam um aumento mais modesto de 2-AG em relação aos neurônios, mostraram-se capazes de traduzir o seu conteúdo eCB na redução proporcional nas concentrações de AA e prostaglandinas. Estes resultados indicam que os neurônios podem ser a principal fonte de 2-AG, porém o produto do seu metabolismo pela MAGL, o AA, é convertido em prostaglandina nos astrócitos e não em neurônios. Esta "troca" de 2-AG, AA e prostaglandinas entre neurônios e astrócitos, de uma forma geral, demonstra a complexidade das inter-relações entre neurônios e astrócitos, indicando um mecanismo de compartimentalização e regulação das funções de diversos moduladores sinápticos, incluindo neurotransmissores clássicos e/ou mensageiros de lipídios retrógrados como os eCBs.

Referência: Viader A, Blankman JL, Zhong P, Liu X, Schlosburg JE, Joslyn CM, Liu QS, Tomarchio AJ, Lichtman AH, Selley DE, Sim-Selley LJ, Cravatt BF. Metabolic Interplay between Astrocytes and Neurons Regulates Endocannabinoid Action. *Cell Rep*. 2015; 12(5):798-808.

10. O retículo estressado e a dor neuropática

Neste trabalho, pesquisadores da Universidade da Califórnia trazem uma descoberta importante acerca do mecanismo da dor induzida pela lesão nervosa. A neuropatia diabética periférica é uma comorbidade da diabetes de difícil tratamento. Este trabalho traz uma nova perspectiva à abordagem terapêutica, sempre focada na hiperexcitabilidade das fibras nervosas. O trabalho estabelece uma relação causal entre o estresse no retículo endoplasmático e a modulação na sinalização dolorosa. Os pesquisadores utilizaram ratos tratados com estreptozotocina e uma série de supressores do estresse do retículo endoplasmático, como o ácido 4-fenil-butírico, que facilita o enovelamento de proteínas recém-sintetizadas. Foi utilizado também um inibidor da enzima epóxido hidrolase solúvel, que aumenta a quantidade de mediadores lipídicos analgésicos, ácidos graxos epoxidados, capazes também de diminuir o estresse do retículo endoplasmático. Utilizando técnicas de imuno-blotting, os pesquisadores demonstraram que a diminuição da fosforilação das quinases p38 e JNK e de outros marcadores de estresse do retículo podem estar associados à diminuição do limiar de alodinia. O inverso também foi verificado: agentes estressores do retículo foram capazes de induzir nocicepção em animais. Os autores propõem uma nova via de desenvolvimento farmacêutico com foco na epóxido hidrolase solúvel e os ácidos graxos epoxidados, e sua relação com o retículo endoplasmático.

Referência: Inceoglu B, Bettaieb A, Trindade da Silva CA, Lee KS, Haj FG, Hammock BD. Endoplasmic reticulum stress in the peripheral nervous system is a significant driver of neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(29):9082-7.