

Divulgação Científica**1. Massagem terapêutica após o exercício físico**

Existem várias técnicas de massagem, sendo que tal diversidade depende de cada região do mundo. As duas técnicas básicas são Energética e Fisiológica. A massagem energética busca a reorientação da energia vital e a fisiológica busca a desintoxicação do organismo através da eliminação do ácido lático das fibras musculares e auxílio no retorno venoso.

Hoje em dia existem massagens para todos os fins. São utilizadas para estética, rejuvenescimento e para a dor. Grandes empresas estão incluindo no próprio local de trabalho a massagem. Ela age no físico e emocional, revigora o corpo e faz a pessoa se sentir acolhida.

Embora não haja evidências concretas de que a massagem alivie a dor e recupere a lesão, pesquisadores realizaram um estudo utilizando massagem terapêutica em 11 pessoas após lesão muscular induzida pelo exercício físico. Assim, após o exercício físico, utilizaram tratamento de massagem terapêutica em um grupo de pessoas e nenhum tratamento em outro grupo. Biópsias musculares do quadríceps foram coletadas na linha de base, 10 minutos e 2 horas e meia após a massagem e foi observado que a massagem ativou transdutores mecânicos pela via quinase de Adesão Focal (FAK) e foi regulada pela ERK1/2. A massagem, apesar de não ter efeito sobre os metabólitos musculares (glicogênio e lactato), atenuou a produção de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6).

Para assegurar que a massagem foi realizada corretamente no músculo exposto ao trauma induzido pelo exercício, confirmou-se através da biópsia o número de fibras rompidas por milímetro quadrado.

Os resultados sugerem que a massagem terapêutica parece ser clinicamente benéfica, reduzindo a inflamação e a dor, agindo de forma semelhante aos fármacos anti-inflamatórios. Como os AINEs, a massagem promove a biogênese mitocondrial. Estes efeitos biológicos da massagem no músculo esquelético provam que pode ser justificado seu uso na prática médica. Outros estudos deverão abordar as vias de sinalização, tais como, fosforilação e acetilação do proteoma.

Referência: Crane JD, Ogborn DI, Cupido C, Melov S, Hubbard A, Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. *Sci Transl Med.* 2012; 4(119):119ra13.

(Alerta submetido em 13/07/2015 e aceito em 08/09/2015)

2. A melodia da analgesia

A maioria das pessoas passou ou passará por algum procedimento cirúrgico ao longo da vida. Devido ao custo e efeitos colaterais das medicações analgésicas em uso no período pós-operatório, alternativas não farmacológicas são buscadas frequentemente com objetivo de reduzir o uso de medicamentos e melhorar a condição geral do paciente nesse período. Cuidados como a alimentação e o esclarecimento do paciente quanto aos procedimentos realizados são algumas das opções adotadas por alguns centros médicos.

A música, embora já bastante comentada como uma opção eficaz em inúmeros estudos, ainda não é empregada nesse contexto, infelizmente. O objetivo desse alerta é chamar a atenção de médicos e pacientes para os benefícios do uso da música no período operatório e incentivar seu uso nas instituições de saúde brasileiras.

A música já é usada (oficialmente) como auxiliar na analgesia pós-operatória desde 1914, por Evan Kane. Já foram publicados mais de quatro mil artigos científicos mostrando a eficácia da música na redução da dor pós-operatória, mas ainda assim ela não é usada nos

hospitais do nosso país e em muito poucos do exterior. Por esse motivo, uma pesquisadora britânica, Dra. Catherine Meads, conduziu uma pesquisa bibliográfica de importante proporção para incentivar e assegurar definitivamente o uso da música no período operatório. Ela mesma precisou realizar uma cirurgia de quadril e levou seu tocador de música com uma *playlist* pessoal, que ouviu antes, durante e após a cirurgia. A Dra. Meads relatou melhora notável da dor e da ansiedade ligadas ao procedimento. Seu estudo resultou na publicação de uma revisão bibliográfica na revista Lancet, uma das mais importantes do mundo.

Foram mais de quatro mil artigos avaliados, abrangendo um total de aproximadamente sete mil pacientes, submetidos a diversos protocolos de avaliação. Por meio de um trabalho exaustivo de tomada bibliográfica, de controles fidedignos e de uma estatística bastante rigorosa, o trabalho mostra que a música, seja ela ouvida por qualquer meio (caixas de som ambiente, fones de ouvido, etc); escolhida pela equipe médica ou pelo próprio paciente, desde que num volume razoável; antes, durante e/ou após a cirurgia; é capaz de reduzir a dor pós operatória, com conseqüente redução do consumo de analgésicos, bem como redução da ansiedade e relato de maior satisfação e bem estar do paciente. De maneira importante, o estudo mostrou que pode haver melhora desses parâmetros mesmo quando o paciente ouve música sob anestesia geral.

Embora não traga nenhuma informação nova, o trabalho do grupo da Dra. Meads estabelece definitivamente a eficácia da música para a redução da dor e melhora das condições gerais do paciente no período operatório. Esperamos sinceramente que este texto faça com que este método eficaz e sem qualquer custo possa ser implantado nas instituições brasileiras, das quais esperamos receber um feedback sobre a experiência.

Referência e fonte:

- Hole J, Hirsch M, Ball E, Meads C. Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015 Aug 12. pii: S0140-6736(15)60169-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60169-6. [Epub ahead of print]
- Dreaper, J. Music 'reduces pain and anxiety' for surgery patients. BBC News. [Internet] 13/08/2015. Citado em 22/09/2015. Disponível em <http://www.bbc.com/news/health-33865448>.

(Alerta submetido em 14/08/2015 e aceito em 18/08/2015)

3. Percepção paradoxal da dor no Transtorno de Estresse Pós-traumático

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um "Transtorno relacionado ao estresse e ao trauma" e pode se desenvolver após exposição a um evento traumático intenso, inescapável. O TEPT se caracteriza pela revivência da situação traumática através de pesadelos ou flashbacks; esquiva ou fuga de situações que possam lembrar o evento e desencadear lembranças ruins; distanciamento emocional de outras pessoas e familiares; e hiperexcitabilidade psíquica, como insônia e inquietação. A dor crônica é uma comorbidade comum em pacientes com TEPT. A complexa inter-relação existente entre as duas condições pode afetar o processamento sensorial do estímulo doloroso ou a maneira como pacientes com TEPT interpretam emocionalmente o estímulo doloroso. Alterações na ativação de estruturas encefálicas envolvidas com o processamento emocional e sensorial em pacientes com TEPT parecem estar envolvidas.

Em um trabalho prévio, os autores do alerta discutido aqui identificaram que indivíduos com TEPT relacionado à combate apresentam um perfil paradoxal de dor, ao contrário da resposta normalmente observada em pacientes com dor crônica (maior sensibilidade e maior responsividade à dor): embora os indivíduos com TEPT apresentem resposta exacerbada a estímulos dolorosos, o limiar de dor é maior do que em indivíduos saudáveis. Visto que pacientes com TEPT apresentam sintomas frequentes de dissociação (distanciamento emocional) e ansiedade, no trabalho deste alerta os mesmos autores procuraram elucidar se

estes dois sintomas emocionais aparentemente paradoxais poderiam ser responsáveis pelo perfil paradoxal na dor crônica. 32 indivíduos diagnosticados com TEPT relacionado à combate (veteranos de guerra) e 43 indivíduos saudáveis foram avaliados no estudo, utilizando-se testes psicofísicos e questionários apropriados.

Como observado no estudo anterior de 2008 publicado no *Pain*, os pacientes com TEPT apresentaram maiores limiares de dor, ou seja, demoraram mais para responder, além de apresentarem maiores escores de dor frente aos estímulos aplicados. Para facilitar a compreensão destas respostas, no trabalho atual observaram que o limiar de dor aumentado correlacionou-se positivamente ao maior distanciamento emocional dos pacientes, mas negativamente à sensibilidade à ansiedade. Já a resposta exacerbada aos estímulos aplicados foram positivamente correlacionados à ansiedade e à sensibilidade a esta e à catastrofização da dor. Todas estas dimensões foram avaliadas com instrumentos apropriados. Como a diferente resposta aos estímulos dolorosos em pacientes com TEPT poderia ser decorrente do uso de medicamentos psicotrópicos ou analgésicos, repetiram as análises levando-se em consideração o uso de tais medicamentos e ainda assim verificaram o mesmo perfil de resposta, excluindo tal interferência neste estudo.

Como os participantes são submetidos a estímulos que gradualmente têm a intensidade aumentada e precisam responder acionando um interruptor tão logo percebam o primeiro estímulo que julguem doloroso, argumenta-se que a dissociação entre a percepção ao estímulo externo e a resposta interna causaria uma resposta mais demorada para detectar o limiar de dor. Por outro lado, a fuga ou a esquivar a estímulos ameaçadores poderia aumentar a ansiedade dos pacientes, intensificando a dor experimental e crônica. Parece, então, que os sintomas emocionais aparentemente paradoxais contribuem realmente para os sintomas relacionados à dor, também aparentemente paradoxais, pelo menos na população avaliada neste estudo. Importante ressaltar, no entanto, que o TEPT pode se desenvolver após diferentes tipos de eventos traumáticos (guerras, violência sexual, assaltos, desastres da natureza, entre outros). Desta forma, os dados deste estudo, resultados da avaliação de indivíduos que desenvolveram TEPT após guerra, não podem ser generalizados a outras situações antes de estudos adicionais serem realizados.

De forma geral, o estudo traz a mensagem de que as particularidades e sintomas emocionais aparentemente paradoxais do TEPT poderiam possibilitar um perfil paradoxal também na dor, um aspecto que deve ser levado em conta no tratamento deste tipo de paciente, que frequentemente apresenta distúrbios de dor crônica.

Referências:

- Defrin R, Ginzburg K, Solomon Z, Polad E, Bloch M, Govezensky M, Schreiber S. Quantitative testing of pain perception in subjects with PTSD-implications for the mechanism of the coexistence between PTSD and chronic pain. *Pain*. 2008 Aug 31;138(2):450-9.
- Defrin R, Schreiber S, Ginzburg K. Paradoxical pain perception in PTSD: The unique role of anxiety and dissociation. *J Pain*. 2015. pii: S1526-5900(15)00757-9.

(Alerta submetido em 24/09/2015 e aceito em 27/09/2015)

[4. Radiodermatite, complicação da radioterapia do câncer de mama](#)

Em dois trabalhos de pesquisadoras da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, USP, são discutidos aspectos relacionados à radiodermatite, uma complicação do tratamento radioterápico do câncer de mama, que acomete cerca de 80% das pacientes submetidas a este tipo de procedimento. A severidade e a dor decorrente desta dermatite podem afetar a qualidade de vida das pacientes e também a adesão ao tratamento, podendo levar à interrupção deste.

Através da Prática Baseada em Evidências, o trabalho de revisão procurou na literatura disponível trabalhos de qualidade que demonstrassem o melhor tratamento para a radiodermatite.

De acordo com as pesquisas analisadas, observou-se que para a prevenção de radiodermatite em mulheres com câncer de mama, os produtos tópicos mais indicados são os corticosteroides tópicos e a calêndula. De acordo com o trabalho, indica-se uma aplicação uniforme destes produtos concomitantemente ao início da terapia, pelo menos 2 vezes ao dia dependendo da ocorrência da dermatite e de dor, até completar o tratamento ou seguindo por duas semanas após seu término. No caso da calêndula, ressalta-se, ainda, a restrição do seu uso 2 horas ou menos antes da sessão de radioterapia.

O segundo trabalho, mais recente, mostra um ensaio clínico aleatório duplo cego realizado com 51 pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico divididos em dois grupos: controle (27) e experimental (24), que visa comparar o uso da calêndula e do óleo graxo essencial no tratamento da radiodermatite. A calêndula mostrou melhor resposta terapêutica na prevenção e no tratamento da radiodermatite. As autoras salientam a importância do estudo para a prática de enfermagem, na prevenção, minimização e/ou tratamento pelo enfermeiro de acordo com recomendações e/ou intervenções baseadas em evidências científicas.

Referências:

- de Andrade M, Clapis MJ, do Nascimento TG, Gozzo T de O, de Almeida AM. Prevention of skin reactions due to teletherapy in women with breast cancer: a comprehensive review. Rev Lat Am Enfermagem. 2012; 20(3):604-11.
- Schneider F, Danski MT, Vayego SA. Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. Rev Esc Enferm USP. 2015; 49(2):221-8.

(Alerta submetido em 03/09/2015 e aceito em 08/09/2015)

Ciência e Tecnologia

5. Alodinia visceral persistente por radiação é revertida por tratamento com células do estroma mesenquimal

O número de pacientes tratados por radioterapia aumenta a cada dia e, mesmo com as melhorias desta terapêutica, há uma crescente incidência de pacientes com tecidos e órgãos danificados próximos às áreas tratadas, levando a uma população cada vez maior de sobreviventes do câncer com dores viscerais e tenesmos*. A dor persistente destes quadros vem cada vez mais interferindo na qualidade de vida dessas pessoas. O mecanismo celular que causa essas dores é desconhecido, não existindo assim planos secundários de tratamento. O que se sabe é que há um mecanismo subjacente que envolve o sistema neurológico e imunológico, que regulam a fisiologia intestinal - a substância P e peptídeos relacionados à calcitonina (PRC) liberados pelas fibras nervosas estimulam os mastócitos a liberar mediadores do sistema imune que irão perturbar a função dos nervos, estimulando a dor.

Este estudo teve como base três objetivos principais: 1. validar ensaios clínicos sobre a hipersensibilidade visceral ocasionada por radiação; 2. investigar os mecanismos relacionados à hipersensibilidade; e 3. avaliar se o tratamento com células mesenquimais é ou não eficiente.

Como parâmetro de caracterização do modelo experimental de hipersensibilidade visceral em ratos irradiados foi avaliada a resposta visceromotora (RVM) para a distensão colorretal (DCR) e o volume desta distensão. Observou-se a RVM foi forte e duradoura nos animais irradiados em comparação aos controles, sugerindo assim que a irradiação induz uma alodinia visceral crônica. Além disso, foi também avaliado se esta alodinia crônica estaria

relacionada à sensibilização em níveis espinais (L6-S1) por meio de um marcador de ativação neuronal - a ativação foi sete vezes maior nos ratos irradiados do que no grupo que não foi exposto à irradiação, o que demonstra que a irradiação não só induz alodinia visceral crônica, como também conduz à sensibilidade espinal por induzir a ativação de neurônios. Ademais, foi realizada a imunocoloração de secções do cólon para avaliação do número de plexos nervosos na submucosa, a densidade de fibras nervosas na lâmina própria, o número de neurônios por plexo e a quantidade de substância P e PRC no cólon. Constatou-se que 4 semanas após a irradiação o número de plexos nervosos, a densidade e o número das fibras nervosas, foram aumentados. Além disso, as quantidades de substância P e PRC também foram aumentadas e encontradas co-localizadas junto às fibras nervosas, o que é um indicativo de uma origem neural destas substâncias. Dessa forma, sugere-se que a irradiação colorretal induz mecanismos neuroplásticos no cólon.

Para corroborar o mecanismo subjacente da alodinia visceral crônica, foi estudada a implicação dos mastócitos presentes na região colorretal e verificou-se que a irradiação resultou num aumento acentuado de mastócitos na submucosa do cólon. Além dessa aparente hiperplasia dos mastócitos, percebeu-se uma hipertrofia destas células e uma maior proximidade anatômica entre os mastócitos e as fibras nervosas. Para analisar o papel funcional dos mastócitos na alodinia visceral, os pesquisadores trataram tanto os ratos irradiados quanto o grupo controle com um anti-histamínico; embora o tratamento não tenha alterado a sensibilidade visceral do grupo controle, foi capaz de atenuar a alodinia visceral mecânica no grupo irradiado.

Por fim, foi testada a eficácia terapêutica das células do estroma mesenquimal (CEMs). As CEMs sabidamente possuem um potencial terapêutico muito grande devido à capacidade de diferenciação em diversas linhagens de células, dentre elas condrócitos e osteoblastos, além de secretarem uma série de citocinas e moléculas regulatórias que parecem modular o sistema imune. Como já demonstrado em estudos anteriores, as CEMs têm a capacidade de favorecer a regeneração epitelial em um contexto de lesões em tecidos induzidos por irradiação. O que se observou neste estudo é que apenas uma injeção intravenosa contendo CEMs reduziu a alodinia mecânica induzida por radiação. Os mecanismos pelos quais se deu esse alívio da dor foi seu efeito modulador do sistema imune, em função da redução da hipertrofia e diminuição da produção de triptase pelos mastócitos colorretais. Além disso o tratamento com CEMs diminuiu as interações espaciais entre os mastócitos e as fibras nervosas.

Como o estudo bem mostra, as células do estroma mesenquimal possuem a capacidade de reverter a alodinia visceral crônica na região colorretal. Tais dados, somados a evidências prévias da literatura, indicam mais um provável uso terapêutico do tratamento com CEMs, que dispõe cada vez mais de indicações para o tratamento de diversas doenças.

Referência: Durand C, Pezet S, Eutamène H, Demarquay C, Mathieu N, Moussa L, Daudin R, Holler V, Sabourin JC, Milliat F, François A, Theodorou V, Tamarat R, Benderitter M, Sémont A. Persistent visceral allodynia in rats exposed to colorectal irradiation is reversed by mesenchymal stromal cell treatment. *Pain*. 2015;156(8):1465-76.

(Alerta submetido em 31/08/2015 e aceito em 01/09/2015)

6. Receptor da rapamicina pode estar envolvido com o prurido

O prurido (coceira, comichão) é um fenômeno ainda pouco elucidado, pois pouco se sabe sobre os mecanismos de sinalização que culminam na coceira. Assim, conhecer esses mecanismos representa um fato de extrema relevância, porque informações relativas ao fenômeno facilitariam o desenvolvimento de novos fármacos que tenham como foco o alívio do prurido.

Pela falta de informações sobre a coceira, muitas pesquisas modernas têm sido guiadas no sentido de desvendar as questões relacionadas com o tema. Uma dessas pesquisas verificou

a possível relação da via de sinalização do alvo da rapamicina (P-mTOR), com eventos nociceptivos e com o prurido. Desta forma, avaliaram um possível efeito benéfico da metformina que, embora seja um fármaco antidiabético oral, demonstra também ação inibitória sobre a via da mTOR.

Os resultados mais significativos foram que a via do P-mTOR em fibras A, mas não em fibras C, está envolvida no processo da coceira. Além disso, observaram que a metformina quando administrada antes do agente pruridogênico foi capaz de aliviar o prurido dos camundongos e demonstraram que a mesma dose inibiu a expressão de moléculas-alvo da via de sinalização da P-mTOR. Visto que a metformina é utilizada clinicamente no diabetes tipo II, este estudo indica outro potencial uso do fármaco em situações de prurido refratário aos agentes antihistamínicos, que são usualmente indicados.

Referência: Obara I, Medrano MC, Signoret-Genest J, Jiménez-Díaz L, Géranton SM, Hunt SP. Inhibition of the mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway reduces itch behaviour in mice. *Pain*. 2015;156(8):1519-29.

(Alerta submetido em 15/09/2015 e aceito em 15/09/2015)

7. TMEM16A: um novo colaborador no processo de hiperalgesia

Apesar do grande número de estudos descrevendo fenômenos que participam da hiperalgesia inflamatória aguda, de tempos em tempos alguns trabalhos ainda demonstram mecanismos até então inéditos que participam deste processo. O Membro Transmembrana 16A (TMEM16A) trata-se de um canal de cloreto ativado por cálcio (CCAC) descoberto em 2008 simultaneamente por três grupos de pesquisa independentes. Em 2012, pesquisadores da universidade Nacional de Seoul, República da Coreia, publicaram um estudo no *Nature Neuroscience* demonstrando que o TMEM16A atua como sensor de calor a estímulos térmicos em neurônios sensoriais. Em 2013, Jin e colaboradores publicaram na *Science Signalling*, estudo demonstrando um mecanismo que sugeria a participação do canal TMEM16A também na hiperalgesia inflamatória. Demonstraram que apesar de ser um CCAC, o TMEM16A responde preferencialmente ao aumento das concentrações citoplasmáticas de cálcio oriundas do retículo endoplasmático em neurônios de pequeno diâmetro (sensitivos), em comparação ao cálcio oriundo de canais de cálcio ativados por voltagem (CCAV). Uma possível explicação demonstrada para esta preferência foi a localização do TMEM16A mais próxima aos receptores IP3 (IP3R), que se localizam justamente no retículo endoplasmático, o que permitiria uma "seletividade" no reconhecimento da origem das correntes de cálcio, devido ao maior gradiente de concentração das correntes de cálcio. Não obstante, estímulos que geram IP3 e consequente ativação dos IP3R no retículo endoplasmático, tais como bradicinina ativando receptor B2 ou ativação do PAR2, são eficientes em gerar correntes de cloreto via TMEM16A, favorecendo a despolarização neuronal. Em 2014, o mesmo grupo de pesquisadores de Seoul demonstrou, em um estudo publicado no *Molecular Pain*, que realmente os canais TMEM16A participam tanto da hiperalgesia inflamatória, como a induzida por bradicinina, quanto da neuropática. O mecanismo se deve ao fato de que em neurônios sensoriais as concentrações intracelulares de cloreto são maiores que as extracelulares; logo a abertura dos TMEM16A ocasiona a saída de cloreto e aumento do potencial de membrana a valores mais positivos, facilitando a despolarização neuronal.

Referências:

- Jin X, Shah S, Liu Y, Zhang H, Lees M, Fu Z, Lippiat JD, Beech DJ, Sivaprasadarao A, Baldwin SA, Zhang H, Gamper N. Activation of the Cl⁻ channel ANO1 by localized calcium signals in nociceptive sensory neurons requires coupling with the IP3 receptor. *Sci Signal*. 2013;6(290):ra73.
- Cho H, Yang YD, Lee J, Lee B, Kim T, Jang Y, Back SK, Na HS, Harfe BD, Wang F, Raouf R, Wood JN, Oh U. The calcium-activated chloride channel anoctamin 1 acts as a heat sensor in nociceptive neurons. *Nat Neurosci*. 2012; 15(7):1015-21.

- Lee B, Cho H, Jung J, Yang YD, Yang DJ, Oh U1. Anoctamin 1 contributes to inflammatory and nerve-injury induced hypersensitivity. *Mol Pain*. 2014;10:5.
(Alerta submetido em 05/09/2015 e aceito em 08/09/2015)

8. A interação neuroimune-gliial na infância

A dor neuropática afeta milhares de pessoas, tendo como características principais a dor intensa, a perda de sensibilidade e o difícil tratamento. Mas raramente esse tipo de dor é observada em crianças, e surge - geralmente - apenas a partir dos 13 anos de idade. Experimentalmente, o mesmo acontece com ratos e camundongos, que não expressam qualquer comportamento nociceptivo após uma injúria no nervo nas três primeiras semanas de vida. Embora estudos tenham sido publicados nesse sentido, os mecanismos que envolvem a diferença de percepção ou processamento da dor em diferentes idades (e consequentemente, em diferentes estágios de desenvolvimento), ainda são pouco conhecidos.

Em adultos, sabe-se que a interação neuroimune-gliial é essencial para o estabelecimento e manutenção da dor neuropática. Recentemente, um trabalho publicado no *Journal of Neuroscience* mostra que esse componente neuroimune-gliial também está envolvido na dor em crianças, mas de uma maneira diferente.

Em adultos, uma lesão no nervo desencadeia uma resposta imune pró-inflamatória, com importante participação de linfócitos Th1 e ativação de células gliais - astrócitos e microglia - que liberam citocinas pró nociceptivas, como IL-1 β e TNF- α , sensibilizando os neurônios do corno dorsal da medula espinal e prolongando a sensação dolorosa. Em roedores neonatos ou jovens (até três semanas de vida), no entanto, uma lesão no nervo até a 3a semana de vida não desencadeia ativação de células gliais, nem tão pouco, comportamento nociceptivo. Diferente dos adultos, a resposta imune predominante no neonato é anti-inflamatória, com liberação de IL-4 e IL-10, e o favorecimento da diferenciação de linfócitos T para o padrão Th2 e de macrófagos para M2, perfis de atividade anti-inflamatória. Isso possivelmente acontece do ponto de vista fisiológico como um mecanismo de proteção do neonato aos inúmeros antígenos com os quais entrará em contato nos primeiros dias de vida, além de favorecer a atividade microglial na remoção de células mortas - um intenso e vital episódio durante o desenvolvimento.

Esse perfil anti-inflamatório do neonato, no entanto, mascara a resposta inflamatória desencadeada pela lesão no nervo, fazendo com que a sensibilização nociceptiva permaneça imperceptível até a 4a semana de vida (em roedores) ou até os 13 anos de idade (em humanos). Quando as citocinas IL-1 β e TNF- α são administradas em animais jovens, há o desenvolvimento de resposta nociceptiva, mostrando que os neurônios nessa faixa etária não estão incapazes de serem sensibilizados, mas não o fazem por predominância da ação anti-inflamatória. Quando esse perfil muda no início da adolescência, os sintomas de uma lesão no nervo aparecem, tanto em humanos como animais.

Vale a pena pensarmos e investigarmos mais à respeito para que possamos impedir o surgimento dos sintomas de uma lesão quando a criança chegar à adolescência, bem como entender os mecanismos patofisiológicos envolvidos no período da infância, buscando opções terapêuticas para adultos que sofrem com a dor crônica.

Referência: McKelvey R, Berta T, Old E, Ji RR, Fitzgerald M. Neuropathic pain is constitutively suppressed in early life by anti-inflammatory neuroimmune regulation. *J Neurosci*. 2015; 35(2):457-66.

(Alerta submetido em 03/08/2015 e aceito em 04/08/2015)