

Divulgação Científica**1. Movimento da pupila pode prever redução da dor pela administração de opioides**

O estudo conduzido no Departamento de Anestesiologia da Universidade de Ciências e Saúde de Portland, Oregon utilizou um pupilômetro para demonstrar a correlação entre a agitação pupilar exposta à luz ambiente e a resposta à dor frente ao tratamento terapêutico dos opioides, sugerindo que este instrumento poderá auxiliar a conduta médica na interpretação da dor. Os pesquisadores acreditam que esse é um método rápido, não invasivo e bem tolerado pelos pacientes. Para este estudo, foram selecionados 21 pacientes para avaliação dos escores de dor em uma escala numérica após a administração do opioide fentanil. Houve uma correlação positiva entre a eficácia do opioide fentanil, evidenciada pela diferença dos escores, e a inquietação pupilar, indicando que pacientes com maior agitação pupilar tendem a responder melhor aos fármacos opioides para o manejo da dor. No entanto, o estudo não esclareceu se essa avaliação é específica para a classe dos opioides ou pode estar relacionada com outras classes de analgésicos em geral.

O grupo que liderou a pesquisa reforça que a pupilometria é um método útil para avaliação da dor em crianças ou pacientes muito doentes, pois a mensuração da dor nestes pacientes é muito subjetiva. Para garantir que esse método de avaliação seja efetivo, seria muito importante estudar essa resposta frente a outras drogas, por exemplo, drogas da classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais.

Referência: Neice, A, Behrends, M, Bokoch, MP, Olsen, A, Larson, MD. Pupillary Unrest Predicts Pain Reduction by Opioid Administration. In: American Society of Anesthesiologists. Editores. Anesthesiology 2015 October 24-28, 2015. San Diego, California, EUA. Disponível em:

<http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm;jsessionid=520220DE41A06B7A5EBC95ABAB6C843C?year=2015&index=17&absnum=3645>.

Alerta submetido em 03/01/2016 e aceito em 03/01/2016.

2. Dor nas costas aumenta em pessoas viciadas em trabalho

Você trabalha demais? Tem dores nas costas? Se sim, fique atento aos achados de um estudo publicado na revista *Public Library of Science (PLOS) One*, relacionando dores nas costas em pessoas que trabalham demais, vulgo *workaholics*. *Workaholics* são pessoas que trabalham excessivamente, além de apresentarem uma compulsão pelo trabalho. Dessa forma, sobra pouco tempo para ser gasto em atividades saudáveis e prazerosas, pois estão durante a maior parte do tempo trabalhando ou pensando no trabalho. Nesse sentido, o estudo publicado na PLOS One sugere que os *workaholics* são mais suscetíveis a dores nas costas. Outro ponto interessante abordado nesse trabalho é que possivelmente esse quadro de dores nas costas também estaria associado a problemas psicológicos, pois muitos *workaholics* são acometidos com comorbidades como a ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Por fim, o artigo enfatiza o aspecto negativo dessa condição, baixa qualidade de vida, prejuízos profissionais e altos índices de afastamento no trabalho.

Referência: Matsudaira K, Shimazu A, Fujii T, Kubota K, Sawada T, Kikuchi N, Takahashi M. Workaholism as a risk factor for depressive mood, disabling back pain, and sickness absence. PLoS One. 2013 8(9):e75140.

Alerta submetido em 15/02/2016 e aceito em 23/02/2016.

3. Analgésicos potentes para o alívio da dor

Um estudo recente realizado por pesquisadores norte-americanos e publicado na revista *Neuropharmacology* revelou que análogos metabolicamente estáveis das endomorfina são analgésicos potentes para o alívio da dor, além de apresentarem perfil de efeitos colaterais notavelmente mais seguros em comparação aos opioides, como a morfina.

Os fármacos que agem em receptores do tipo μ (mi) opioide apresentam maior eficácia analgésica. No entanto, os efeitos colaterais adversos limitam seu uso e, apesar disto, os opioides como a morfina são comumente usados nas condições de dor aguda e crônica.

No trabalho do presente alerta, os análogos às endomorfina administrados em ratos revelaram redução de efeitos colaterais importantes e comumente observados após administração de fármacos opioides: menor indução de depressão respiratória, menor comprometimento da coordenação motora, menor tolerância, hiperalgesia e menor potencial de abuso.

Os resultados dos experimentos sugerem que os compostos estudados poderiam proporcionar alívio da dor mediada por ativação seletiva de receptores opioides μ , com menos efeitos colaterais em comparação aos opioides clássicos como a morfina.

Os cientistas acreditam que nos próximos 2 anos iniciarão os testes clínicos em humanos.

Referência: Zadina JE, Nilges MR, Morgenweck J, Zhang X, Hackler L, Fasold MB. Endomorphin analog analgesics with reduced abuse liability, respiratory depression, motor impairment, tolerance, and glial activation relative to morphine. *Neuropharmacology*. 2015; 105:215-227. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.024. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 22/02/2016 e aceito em 23/02/2016.

4. Dorflex cria 'analgésico musical'

A famosa marca Dorflex® resolveu criar um "analgésico musical" no Spotify, isto é, usar músicas que contribuam para o alívio da dor de cabeça tensional. O desenvolvimento de tal "analgésico" contou com a consultoria da pesquisadora Dra. Eliseth Leão (mestre e doutora pela Universidade de São Paulo com pós-doutorado pela Universidade Marc Bloch de Strasbourg na França). A dor de cabeça do tipo tensional é a mais comum na humanidade. Cerca de 80% da população sofre algum episódio esporádico de cefaleia do tipo tensional (CTT) e 3% apresentam CTT crônica. Para tanto foi criado uma lista de músicas (*playlist*) com elementos sonoros que prometem ajudar a reduzir o estresse e estimular a produção de endorfinas, moléculas produzidas pelo nosso próprio organismo e que sabidamente atuam no alívio da dor. Além disso, tal terapia musical atuaria ao deslocar o foco de percepção da dor; produzindo o relaxamento e a quebra o ciclo dor-ansiedade-tensão; dentre outros. Por fim, vale frisar que a música não substitui o tratamento farmacológico, mas atua como recurso complementar favorecendo o autocuidado, auxiliando no relaxamento e ajudando no alívio da dor.

Referências:

<http://www.dorflex.com.br/music>

<http://www.adnews.com.br/publicidade/dorflex-cria-analgésico-musical-em-parceria-com-ana-carolina>

Alerta submetido em 14/03/2016 e aceito em 15/03/2016.

5. Prescrição e efeito total da utilização de analgésicos, hipnóticos, antidepressivos e ansiolíticos

Este ano está apenas no começo e a IASP- *International Association for the Study of Pain (USA)*- elegeu o tema "dores articulares" para sua campanha mundial anual (Ano mundial contra a dor nas articulações), como já citado na Divulgação Científica do Dol da edição 187. A campanha tem como objetivo promover estudos e novos tratamentos voltados a esta área.

A Artroplastia, método de substituição biomecânica da articulação desgastada que causa dores crônicas mais associadas à quarta década de vida, vem sendo uma saída para os indivíduos que sofrem da osteoartrite, além de melhorar a função do membro e a qualidade de vida. Este estudo, realizado na Noruega, possui como foco principal ampliar o conhecimento sobre a relação entre a artroplastia total do quadril e as prescrições medicamentosas durante o ano anterior e o ano após a cirurgia. Dentre os medicamentos usados na terapêutica e avaliados neste estudo foram considerados os analgésicos (AINES, anti-inflamatórios esteroidais-AIES e opioides) e fármacos psicotrópicos (hipnóticos, ansiolíticos e antidepressivos). Estas medicações em conjunto são as mais utilizadas no caso de dores crônicas, como as provocadas pela osteoartrite, por promover a melhora da dor, sono e saúde mental. Nesta avaliação, foram considerados o número de prescrições (percentual de usuário) e a DDD (Dose Definida Diária), que seria a dose de droga utilizada pelo paciente.

Os dados utilizados neste estudo são provenientes da mescla de dois bancos de dados: o NorPD, que é o responsável pelas prescrições médicas de medicamentos já citados, no período de 2004 à 2012, e a ANR (Registro Nacional de Artroplastia), que mostra a quantidade de pacientes que realizaram a cirurgia entre 2005 à 2011. Os 39.688 pacientes foram classificados em categoria 1 (saudáveis) ou 2 (portadores de doença sistêmica leve) com base no sistema de classificação de estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA - *American Society of Anesthesiologists*). O estudo iniciou-se com as premissas de que as taxas de usuários e doses de droga utilizada aumentariam no pré-operatório, continuariam aumentando na fase pós-operatória e que diminuiriam 1 ano depois da cirurgia.

Os resultados mostraram que as premissas para quase todos os fármacos utilizados estavam corretas e que se aplicariam ao caso da artroplastia total do quadril. No caso dos antidepressivos, entretanto, observou-se redução na taxa de usuários e doses utilizadas logo após a cirurgia, mas tal diminuição não foi duradoura. Assim, enquanto foi observada redução em longo-prazo no uso de analgésicos, hipnóticos e ansiolíticos, demonstrando a melhora induzida pela cirurgia, houve aumento no uso de antidepressivos, o que está de acordo com a alta incidência de depressão nesses pacientes. Além disso, as evidências apontam para uma dissociação entre a dor e depressão nestes pacientes.

Os autores concluíram que a artroplastia é benéfica para a diminuição do uso e interações medicamentosas, que poderiam causar efeitos adversos, como insuficiência renal, quedas e hemorragias, já que se trata de uma população idosa. Entretanto, o aumento do uso dos fármacos mencionados no início do período pós-operatório deve ser levado em consideração, pois pode haver aumento de efeitos colaterais neste período. Uma sugestão para a diminuição de tal uso em casos de dores crônicas seria a realização do procedimento de infiltração de anestésicos locais durante a cirurgia, que já teve sua eficiência comprovada em outros estudos como já demonstrado aqui no Dol na edição ano 16, número 181.

Referência: Blagestad T, Nordhus IH, Gronli J, Engesaeter LB, Ruths S, Ranhoff AH, Bjorvatn B, Pallesen S. Prescription trajectories and effect of total hip arthroplasty on the use of analgesics, hypnotics, antidepressants, and anxiolytics: results from a population of total hip arthroplasty patients. *Pain*. 2016, 157 (3): 643-651.

Alerta submetido em 15/03/2016 e aceito em 15/03/2016.

Ciência e Tecnologia

6. Redução da dor inflamatória e neuropática através da inibição da via da tetrahidrobiopterina (BH4)

A Tetrahidrobiopterina (BH4) é um cofator indispensável para síntese de serotonina, catecolaminas e óxido nítrico. A sua principal via de produção é regulada pela atividade da

enzima trifosfato de guanosina (GTP) ciclo-hidroxilase 1 (GCH1), que catalisa o passo inicial e limitante na via sintética do BH4, e também pela sepiapterina redutase (SPR), responsável pela conversão final de compostos intermediários em BH4. Em um trabalho publicado no periódico *Nature Medicine* em 2006, pesquisadores demonstraram que concentrações de BH4 são críticas para o processo de dor neuropática e inflamatória e que polimorfismos no gene da GCH1 estão associados a uma redução na sensibilidade à dor.

O trabalho discutido neste alerta levanta a questão de onde e como o excesso de BH4 contribui para o processo neuropático, além de discutir como a interrupção da síntese de um cofator crítico pode constituir uma estratégia de desenvolvimento de uma droga analgésica viável sem gerar efeitos colaterais.

Dessa maneira, foi demonstrado que o excesso de BH4 é produzido em camundongos por neurônios sensoriais lesionados e por infiltrados de macrófagos no nervo danificado e no tecido inflamado. Essa superprodução de BH4 nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) promove um aumento na sensibilidade à dor, enquanto que seu bloqueio reduz a hipersensibilidade dolorosa. Para minimizar os riscos de efeitos adversos, os pesquisadores desenvolveram um potente inibidor da SPR (SPRi 3), uma vez seu bloqueio ainda permite uma produção mínima de BH4 através de uma via alternativa (*salvage pathways*). A administração sistêmica de SPRi3 foi capaz de reduzir a dor crônica através da diminuição nos níveis de BH4 tanto nos neurônios sensoriais como também nos macrófagos, sem desenvolver tolerância ou efeitos adversos.

Desta forma, a redução nos níveis de BH4 induzida pela inibição de SPR poderia representar uma abordagem para normalizar a dor neuropática e hipersensibilidade à dor inflamatória, além de reduzir os efeitos adversos, uma vez que a via alternativa utilizada pela SPR previne a redução excessiva de BH4, que é um cofator essencial para diversas funções.

Referência: Latremoliere A, Latini A, Andrews N, Cronin SJ, Fujita M, Gorska K4, Hovius R, Romero C, Chuaiphichai S, Painter M, Miracca G, Babaniyi O, Remor AP, Duong K, Riva P, Barrett LB, Ferreirós N, Naylor A, Penninger JM, Tegeder I, Zhong J, Blagg J, Channon KM, Johnsson K, Costigan M, Woolf CJ. Reduction of Neuropathic and Inflammatory Pain through Inhibition of the Tetrahydrobiopterin Pathway. *Neuron*. 2015; 86(6):1393-406.

Alerta submetido em 24/02/2016 e aceito em 17/03/2016.

[7. CSF-1 derivado do nervo sensorial lesionado induz proliferação microglial e dor via dependente de DAP12](#)

Embora vários estudos tenham mostrado um importante papel da micróglia no processo da dor neuropática induzida por lesão de nervo, a maneira pela qual os neurônios sensoriais lesionados ativam a micróglia permanece obscura. Assim, o presente trabalho demonstrou que a lesão do nervo periférico, induz a expressão do fator estimulante de colônias 1 (CSF 1) em neurônios sensoriais lesionados. Assim, parece que o CSF-1 é transportado para a medula espinal e ativa o receptor microglial para CSF1 (CSF1R). Para confirmar tal sugestão, foram utilizados animais transgênicos resultando em deleção de CSF1 nos neurônios sensoriais. Foram observados nestes animais redução na hipersensibilidade mecânica e na ativação e proliferação de micróglia após lesão de nervos periféricos. Em contrapartida, a injeção intratecal de CSF1, induziu hipersensibilidade mecânica e proliferação de micróglia.

A lesão do nervo também parece regular a expressão de CSF1 em neurônios motores, uma vez que o CSF1 foi capaz de ativar e induzir proliferação de células da micróglia no corno ventral da medula espinal. Foi também observado que a ativação das células da micróglia mediada por CSF1R parece depender da proteína adaptadora de membrana microglial (DAP12), já que a DAP12 foi necessária tanto para a regulação positiva de genes na micróglia relacionados à dor, quanto para o processo nociceptivo induzido por administração intratecal de CSF1. Assim, CSF1 e DAP12 são potenciais alvos para a farmacoterapia da dor neuropática.

Referência: Guan Z, Kuhn JA, Wang X, Colquitt B, Solorzano C, Vaman S, Guan AK, Evans-Reinsch Z, Braz J, Devor M, Abboud-Werner SL, Lanier LL, Lomvardas S, Basbaum AI. Injured sensory neuron-derived CSF1 induces microglial proliferation and DAP12-dependent pain. *Nat Neurosci.* 2016; 19(1):94-101.

Alerta submetido em 24/02/2016 e aceito em 24/02/2016.

8. Avaliação in vivo e in vitro dos efeitos da *Urtica dioica* e natação em fatores do diabetes

A *Urtica dioica* (Urtiga) tem sido utilizada como uma erva medicinal tradicional para o tratamento de diversas patologias como alergias, anemia, hemorragia interna, cálculos renais, queimaduras e diabetes. Além das propriedades anti-hiperglicêmicas, antiproliferativas, antioxidantes e anticaspas, a urtiga tem demonstrado atividade anti-inflamatória e antimicrobiana, assim como também estimula a translocação do transportador de glicose GLUT4 das células musculares para a membrana plasmática, aumentando a recaptação de glicose no músculo esquelético. Outro efeito positivo da urtiga é a redução da dor articular, inflamação óssea, infecção do trato urinário, câncer, transtornos psicóticos, além de influenciar a função fisiológica cerebral com exercícios. A atividade física previne o diabetes, melhora o perfil lipídico e glicêmico, bem como fatores metabólicos de risco para doenças cardiovasculares, como a resistência à insulina, anormalidades aterogênicas lipídicas, hipertensão arterial, e melhora o metabolismo. A associação da atividade física com o consumo do extrato de urtiga melhora os resultados na hipoglicemia e na hipolipidemia.

Neste trabalho foram utilizadas células beta-pancreáticas (RIN-5F) e mioblastos (L6) de ratos para os estudos *in vitro*, sendo determinada a 1) Influência do extrato de urtiga nas células RIN-5F e L6 mediante a utilização de diferentes concentrações do extrato (0; 0,375; 0,75; 1,5, 3 e 5 mg/mL) como meio de cultura no ensaio de viabilidade celular, 2) Secreção de insulina por cultura de células RIN-5F mediante avaliação por ELISA e 3) Recaptação de glicose por células L6. Para os estudos *in vivo*, foram utilizados ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (STZ) separados em 9 grupos seguido de 4 semanas de tratamento com concentrações diferentes do extrato de urtiga, atividade aeróbica (15-40 min de natação, 5 vezes por semana, aumentando gradualmente o tempo de nado) e metformina. Ao final do experimento foi coletado o sangue dos animais e o pâncreas para determinação analítica.

Os resultados demonstram que a hiperglicemia diminui nos animais tratados com extrato aquoso de urtiga em comparação ao controle diabético, produzindo aumento da sensibilidade à insulina, além de melhorar os outros parâmetros avaliados *in vitro*. Os dados *in vivo* sugerem que a administração de urtiga juntamente com o exercício aeróbico poderia melhorar o diabetes em ratos, embora muitos estudos ainda sejam necessários para extrapolar tal sugestão para humanos.

Referência Ranjbari, Abbas, et al. "In vivo and in vitro evaluation of the effects of *Urtica dioica* and swimming activity on diabetic factors and pancreatic beta cells." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 16.1 (2016): 1.

Alerta submetido em 22/03/2016 e aceito em 22/03/2016.

9. Proteína FKBP51, envolvida na resposta do organismo ao estresse, envolvida na origem da dor crônica

O trabalho discutido neste alerta, publicado em fevereiro deste ano na revista *Science Translational Medicine* por um grupo de pesquisa do *University College London*, revela que a proteína FKBP51 está envolvida na origem da dor crônica em modelo animal.

Variantes genéticas na proteína FKBP51 são associadas a transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse em humanos, como depressão maior e transtorno de estresse pós-traumático (PTSD). Além disso, camundongos que não apresentam o gene que codifica esta proteína apresentam melhor comportamento adaptativo em situações de estresse. Mais

recentemente foi observado que pessoas com modificações específicas no gene da FKBP51 apresentam maior severidade de sintomas de dor musculoesquelética por semanas após traumas sérios (colisão de veículos ou violência sexual). Em trabalhos prévios do grupo deste alerta, foi demonstrado que ocorre aumento da expressão desta proteína no corno dorsal superior de ratos dentro de 2 horas após inflamação da articulação do tornozelo, devido a uma modificação epigenética de redução da metilação do DNA (Veja o editorial desta edição para maiores informações sobre mecanismos epigenéticos e dor). Tal dado sugere que esta proteína poderia contribuir para a hipersensibilidade nociceptiva que é observada após lesão. Nesse sentido, utilizando técnicas avançadas de biologia molecular (animais com deleção gênica – *knockout* – e tecnologia de silenciamento gênico por meio de RNA de interferência-RNAi), bem como inibição da FKBP51 com o novo composto SAFit2, os autores testaram a hipótese de que a proteína FKBP51 contribui para a hipersensibilidade nociceptiva induzida por inflamação crônica e lesão em camundongos. Além disso, para testar se o papel modulador da proteína em estados de dor persistente se estende além da inflamação, investigaram também o envolvimento da FKBP51 em um modelo de dor neuropática.

Os pesquisadores demonstraram inicialmente que a administração do composto adjuvante de Freud (CFA) na articulação do tornozelo de camundongos resultou em aumento na expressão do RNAm de FKBP51 e redução na metilação do DNA de FKBP51 no corno dorsal da medula espinal. Além disso, camundongos com deleção do gene da proteína FKBP51 (animais *knockout*) apresentaram dor crônica reduzida, tanto induzida por administração de CFA na articulação quanto por lesão do nervo. Além disso, após a lesão do nervo os animais *knockout* também apresentaram melhor desempenho motor. A sensibilidade nociceptiva aguda a estímulos inflamatórios (injeção de formalina nas patas), entretanto, não foi prejudicada, o que indica que a ausência da proteína FKBP51 não prejudica respostas agudas de dor, que fazem parte de um mecanismo protetor do organismo a fim de evitar lesões subsequentes. De forma similar ao observado nos animais FKBP51 *knockout*, o silenciamento do gene na medula espinal induzido pela administração intratecal do RNAi e a administração também intratecal de SAFit2 três dias após o tratamento com CFA melhoraram a hipersensibilidade mecânica. O composto SAFit2 foi desenvolvido para exercer efeitos positivos em transtornos de humor por ação direta no cérebro. Assim, como ambas as abordagens no estudo bloquearam a FKBP51 na medula espinal, o estudo sugere que o efeito benéfico de ambas as estratégias independe de ações mediadas pelo cérebro.

Além disso, considerando que a proteína FKBP51 faz parte do heterocomplexo maduro do receptor de glicocorticoides (GR) e que os glicocorticoides modulam a dor, foi avaliado o envolvimento da via dos glicocorticoides. A expressão dos receptores, bem como o nível de corticosterona foi avaliada nos animais *knockout* após a administração do CFA. Além disso, a resposta hipernociceptiva após administração de um antagonista de GR, a mifepristona, também foi avaliada. Foi encontrada co-localização entre os neurônios expressando GR e FKBP51 no corno dorsal da medula espinal, inclusive nos animais *knockout*. Estes últimos apresentaram níveis plasmáticos reduzidos de corticosterona. Enquanto o tratamento com mifepristona três dias após a administração de CFA reduziu a hipersensibilidade mecânica nos animais normais, sugerindo que a inflamação resultou em uma inversão de função dos GR nestes animais, o mesmo composto agravou a resposta hipernociceptiva nos animais *knockout*, indicando que esta alteração não ocorreu devido à ausência do FKBP51 na medula espinal.

Este trabalho sugere que a FKBP51 em neurônios da medula espinal modula estados de dor crônica persistente em roedores por mediar a sinalização glicocorticoide. Além disso, os dados obtidos com o composto que inibe a FKBP51, o SAFit2, indicam que este poderia ser um promissor candidato no desenvolvimento de novos fármacos para o manejo da dor crônica.

Referência: Maiarù M, Tochiki KK, Cox MB, Annan LV, Bell CG, Feng X, Hausch F, Géronton SM. The stress regulator FKBP51 drives chronic pain by modulating spinal glucocorticoid signaling. *Science Translational Medicine*. 2016; 8(325):325ra19.

Alerta submetido em 24/02/2016 e aceito em 15/03/2016.

10. Agonista do receptor adenosina-a1 induz sensibilização hiperalgésica tipo II

Os pesquisadores que descreveram neste trabalho alguns aspectos em relação à sensibilização sensorial hiperalgésica do tipo II já haviam publicado artigos sobre a sensibilização do tipo I e sobre a neuroplasticidade por encefalina (um agonista do receptor μ opioide). No estudo discutido no presente alerta os autores testaram a hipótese de que um agonista de outro receptor envolvido no controle da hiperalgésia provocada por prostaglandinas (PGE2) poderia induzir após estímulos repetidos, assim como a encefalina, hiperalgésia mecânica aguda e prolongamento da hiperalgésia por PGE2. O agonista analisado neste estudo foi a N6-ciclopentiladenosina (CPA), um agonista do receptor de adenosina-A1.

A variável dependente dos experimentos foi o limiar nociceptivo mecânico, quantificado por um analgesímetro. Em relação às mudanças na função nociceptiva por administrações consecutivas de CPA, a fim de confirmar a presença de sensibilização do tipo II foi administrada PGE2. Além disto, para as investigações dos mecanismos de indução e dos segundos mensageiros implicados na expressão da sensibilização de tipo II, os fármacos ou inibidores foram administrados antes da PGE2.

O primeiro teste realizado demonstrou que injeções intradérmicas repetidas de CPA (4 injeções; uma a cada hora) foram capazes de sensibilizar os nociceptores e também de prolongar o efeito induzido pela PGE2. A sensibilização sensorial hiperalgésica do tipo II ocorre preferencialmente em fibras do tipo IB4-negativas, pois a administração prévia de neurotoxina seletiva para fibras IB4-positivas (IB4-saporin) não atenuou a neuroplasticidade causada pela CPA. A administração de inibidores da PKA, da subunidade α_i e das subunidades β/γ da proteína G_i demonstrou que sem a PKA e a subunidade α_i não há a expressão da sensibilização do tipo II. Já as subunidades β/γ não parecem interferir nesse fenômeno. Na avaliação dos segundos mensageiros foram analisados os papéis do Src e da fosfolipase C (PLC). Foi injetado um inibidor de Src (SU6656) e um Oligodesoxirribonucleotídeos anti-sentido (ODN AS) para diminuir a expressão de PLC e se observou inibição da neuroplasticidade induzida por CPA.

Tanto a encefalina quanto a CPA são capazes de induzir neuroplasticidade em nociceptores, mas além de semelhanças há também diferenças no mecanismo desses agonistas. Como relatado neste estudo, para os dois agonistas a sensibilização do tipo II ocorre preferencialmente em fibras IB4-negativas e a PKA e a subunidade α_i da proteína G_i são necessárias para a sensibilização. Já a principal diferença reside no fato das subunidades β/γ não influenciarem a sensibilização do tipo II por CPA, mas serem necessárias para a neuroplasticidade por encefalina.

A sensibilização sensorial do tipo I e do tipo II como modelos de transição para a dor crônica poderiam abrir portas para novos tratamentos. Apesar do foco do trabalho ter sido apenas a descrição da sensibilização do tipo II por CPA, cabe aqui comentar que os tratamentos para a dor crônica não são universais para todos os pacientes. Sendo assim, uma abordagem efetiva em um indivíduo nem sempre será efetiva em outro. Uma hipótese que explicaria este fenômeno poderia ser a existência de dor crônica decorrente da sensibilização do tipo I em fibras IB4-positivas e dor crônica decorrente da sensibilização do tipo II em fibras IB4-negativas.

Os dados do trabalho implicam uma nova forma de sinalização por proteína G_i na sensibilização do tipo II induzida por administração repetida de um agonista A1 no terminal periférico do nociceptor.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referência: Araldi D, Ferrari LF, Levine JD. Adenosine-A1 receptor agonist induced hyperalgesic priming type II. *Pain*. 2016, 157(3): 698-709.
Alerta submetido em 15/03/2016 e aceito em 15/03/2016.