

**Divulgação Científica****1. Rumo a terapias individuais**

A osteoartrite constitui uma condição crônica que apresenta um significativo impacto funcional. Esta dor é associada com incapacidade significativa e aumento na sensibilidade à dor experimental em indivíduos mais velhos. Logo, de forma a avaliar a experiência da dor em indivíduos mais velhos com osteoartrite de joelho moderada, habitantes de uma comunidade, assim como possíveis mecanismos, o presente estudo realizou o Teste Quantitativo Sensorial (QST) buscando identificar diferentes perfis fenotípicos, além de suas respectivas características clínicas, psicossociais e demográficas.

Destaca-se que após a execução dos testes foram identificados 5 subgrupos: (1) participantes que apresentavam baixa sensibilidade à dor; (2) participantes que apresentavam sensibilidade moderada à dor; (3) participantes que apresentavam alta somação temporal da dor pontiaguda; (4) participantes que apresentavam alta sensibilidade ao frio; e (5) participantes que apresentavam alta somação temporal e sensibilidade ao calor.

Em suma, os diferentes fenótipos identificados apresentaram diferenças significativas entre as características clínicas, psicossociais e demográficas dos indivíduos. Estes achados possibilitam sugerir que cada subgrupo possui mecanismos distintos para o processamento da dor baseado na sensibilidade à esta, considerando-se a variabilidade entre as variáveis clínicas. Ressalta-se que o presente estudo pode ser útil para o desenvolvimento de terapias farmacológicas individualizadas, uma vez que estudos recentes na dor neuropática indicam que o QST pode prever a resposta à farmacoterapia, de forma que o tratamento selecionado seja o mais efetivo.

Referência: Cardoso JS, Riley JL, Glover T, Sibille KT, Bartley EJ, Goodin BR, Bulls HW, Herbert M, Addison AS, Staud R, Redden DT, Bradley LA, Fillingim RB, Cruz-Almeida Y. Experimental pain phenotyping in community-dwelling individuals with knee osteoarthritis. *Pain*. 2016 Sep; 157(9):2104-14. PMID: 27340911.

Alerta submetido em 30/09/2016 e aceito em 04/10/2016.

**2. Palmitoiletanolamida ultramicronizada na dor neuropática da lesão medular**

A dor neuropática e espasticidade continuam a ser problemas significativos em quem sofreu lesão da medula espinhal. Cerca de 50 a 60% desenvolvem dor neuropática e 70% sofrem espasticidade após a lesão.

A utilidade de canabinoides no tratamento da dor neuropática não é clara e a sua utilização ainda é limitada devido aos seus efeitos colaterais e riscos à longo prazo. Desta forma, existe muito interesse no desenvolvimento de canabinoides que apresentem efeitos benéficos com menores efeitos colaterais.

A Palmitoiletanolamida (PEA) é uma amida de ácidos graxos endógena que se acredita potencializar e prolongar a ação dos canabinoides endógenos (endocanabinoides). Existem evidências de efeitos benéficos na dor neuropática e espasticidade, além de reduzir a inflamação e ter mecanismos neuroprotetores. Um análogo da PEA, a L-29, também apresentou efeito antinociceptivo em ratos.

Utiliza-se o processo de micronização e ultramicronização para reduzir a partícula de PEA para melhorar sua dissolução e reduzir a variabilidade de absorção (PEA ultramicronizada: PEA-um). O objetivo do estudo deste alerta foi utilizar a PEA-um como adjunto na terapia de dor neuropática em indivíduos com lesão da medula espinhal.

No estudo, utilizaram a PEA-um sublingual 600mg por 12 semanas de tratamento. Foram recrutados 73 candidatos e eles foram randomizados em dois grupos: 36 que receberam a PEA-um e 37 que receberam o placebo. A idade média foi 56,3 anos e o tempo médio de lesão da medula foi de 10,3 anos. Na primeira semana do estudo os pacientes se submeteram a exames gerais e neurológicos, registraram seus sintomas de dor e espasticidade. A lesão medular foi classificada de acordo com os padrões internacionais de classificação da lesão da medula e completaram a base de conjunto de dados internacional de dor na lesão da medula. Eles também foram randomizados nessa primeira visita. Eles precisavam registrar sua média de dor e espasticidade, distúrbios do sono experimentadas nas últimas 24 horas e sua medicação de resgate (termo para medicamentos usados para alívio de sintomas) em um diário.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com PEA-um e placebo. Entretanto, os pacientes tratados com PEA-um tiveram uma redução significativa no uso da medicação de resgate. Os pesquisadores realizaram uma avaliação e perguntaram aos pacientes qual tratamento eles acreditavam ter recebido no estudo. Dos pacientes que receberam PEA-um, 16% identificaram o tratamento e afirmaram que era devido ao alívio da dor, enquanto 84% acreditavam que tinham recebido o placebo devido à falta do efeito. Dos pacientes que receberam o placebo, 19% achavam que tinham recebido PEA-um devido ao efeito do tratamento e 81% acreditaram que tinham recebido o placebo devido à falta de alívio da dor. Além destes efeitos confusos, os pesquisadores apontam algumas possíveis causas para ineficácia do tratamento: além de dados sobre a farmacocinética da PEA-um serem limitados, eles apontam que a falta de efeito poderia ser devida à necessidade de usar uma dose maior para aliviar a dor. Além disso, a inclusão de pacientes com diferentes causas e níveis de lesão da medula espinhal pode ter impactado no resultado. Outro fator poderia ser baseado no fato dos pacientes terem usado uma medicação de resgate concomitantemente ao uso da PEA-um.

Embora não tenham sido observados efeitos benéficos da terapia adjunta com PEA-um, visto que as alterações que culminam na dor neuropática envolvem mecanismos inflamatórios e redução de mecanismos neuroprotetores iniciais, os autores sugerem que o tratamento com PEA-um poderia ser benéfica em indivíduos recém-lesionados.

Referência: Sven R. Andresen, Jette Bing, Rikke M. Hansen, Fin Biering-Sorensen, Inger L. Johannsen, Ellen Merete Hagen, Andrew S. C. Rice, Jorgen F. Nielsen, Flemming W. Bach, Nanna B. Finnerup. Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal Cord injury neuropathic pain: a randomized, Double-blind, placebo-controlled Trial. Pain. 2016 Sep;157(9):2097-103. PMID:27227691

Alerta submetido em 11/10/2016 e aceito em 11/10/2016.

### 3. Eficácia da mirtazapina para o tratamento de fibromialgia, sem depressão concomitante

Atualmente, a fibromialgia acomete cerca de 2 milhões de japoneses, condição que coexiste, em muitos casos, com depressão, fadiga e distúrbios de sono, prejudicando ainda mais a qualidade de vida dos pacientes. No Japão, os fármacos aprovados para o tratamento da fibromialgia são a pregabalina, um antiepilético e a duloxetina, um antidepressivo inibidor da recaptção de monoaminas (serotonina e noradrenalina). A eficácia desses medicamentos está relacionada com a ativação das vias descendentes noradrenérgicas e serotoninérgicas na medula espinhal que estão envolvidas no controle inibitório de respostas nociceptivas.

A mirtazapina também é um antidepressivo, porém seu mecanismo de ação não envolve a inibição da recaptção de monoaminas, mas sim promove a liberação devido o bloqueio de auto e hetero-receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos. Além disso, aumenta a neurotransmissão de serotonina, principalmente através de receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Dessa forma, teoricamente a mirtazapina também deveria ativar as vias descendentes e obter resultados semelhantes ao da duloxetina no tratamento da fibromialgia.

Tendo como base essas informações e trabalhos anteriores sobre a mirtazapina, foi realizado no Japão um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da mirtazapina para o tratamento de fibromialgia. O estudo verificou, ainda, o impacto da mirtazapina sobre a qualidade de vida dos pacientes não só pela analgesia, mas também por proporcionar uma melhora nos distúrbios do sono. Foram incluídos 514 homens e mulheres com fibromialgia e sem depressão. Na primeira fase do estudo foi avaliada a dor dos participantes por meio das escalas numéricas e analógica visual e então, antes da randomização, foi administrado placebo para todos os integrantes por duas semanas, pois os que respondessem ao placebo seriam retirados do estudo.

Na segunda fase houve a randomização e durante doze semanas foi seguido o tratamento com mirtazapina 30 mg para o grupo intervenção e o placebo para o grupo controle. Todos os dias os participantes precisavam responder a escala numérica, referindo o nível da dor sentida nas últimas 24 horas. Questionários sobre a qualidade de vida também foram aplicados, um ao início e término do tratamento e outro durante as doze semanas. Para avaliar a segurança, os integrantes foram questionados sobre sintomas durante a participação na pesquisa e os que segundo os pesquisadores estavam correlacionados com o tratamento, foram classificados como eventos adversos.

A mirtazapina se mostrou significativamente eficaz em reduzir a dor dos pacientes com fibromialgia em relação aos que receberam placebo. Além disso, a mirtazapina melhorou a qualidade de vida em alguns sintomas, mas não houve melhora no sono, refutando a hipótese inicial. Com relação à segurança, os efeitos adversos mais frequentes foram os mesmos já observados com a mirtazapina para o tratamento da depressão, como a sonolência e o ganho de peso, e considerados de pouca influência sobre a saúde dos sujeitos.

A diferença entre o efeito da mirtazapina e o placebo para a analgesia foi similar ao da pregabalina e da duloxetina, que são aprovadas para o tratamento da fibromialgia no país, porém ela apresenta uma latência maior. E como não foram incluídos pacientes com depressão, a eficácia da mirtazapina para a fibromialgia parece ser independente da sua atividade antidepressiva. Porém um estudo de duração maior e com diferentes doses do medicamento devem ser realizados para considerá-la clinicamente significativa para esse tratamento.

Nota: O artigo cita que os mesmos pesquisadores já realizaram um estudo semelhante, porém com um grupo menor de pessoas e não excluíam os participantes que respondiam ao placebo. Os resultados não foram significativos, mas o grupo placebo teve uma tendência de apresentar uma dor menor dos que estavam tomando a mirtazapina. Desta forma resta a dúvida se em pacientes que respondem ao placebo, a mirtazapina realmente apresentaria uma eficácia significativamente maior do que a do placebo.

Referência: Miki K, Murakami M, Oka H, Onozawa K, Yoshida S, Osada K. Efficacy of mirtazapine for the treatment of fibromyalgia without concomitant depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japan. *Pain*. 2016; 157 (9): 2089 – 96.

Alerta submetido em 11/10/2016 e aceito em 11/10/2016.

#### [4. Cientistas descobrem composto que age nos receptores \$\mu\$ -opioides que combate a dor sem efeitos colaterais](#)

A morfina, um alcaloide pertencente ao grupo dos opioides, é usada há muitos anos com grande efetividade para tratamento de dores intensas. Entretanto, devido aos seus efeitos sobre o sistema nervoso central (como diminuição da ansiedade, sensação de bem estar, letargia e sonolência) o seu uso pode levar à dependência e frequentemente é utilizada como droga de abuso. As mortes provocadas pela overdose da morfina são em decorrência de um efeito colateral grave que é a depressão respiratória. Além disso, como efeito colateral mais

leve, os pacientes que fazem uso desse medicamento relatam intensa constipação. Até o momento sabe-se que esses efeitos colaterais citados advêm da ligação da molécula de morfina ao receptor  $\mu$ -opióide ( $\mu$ OR) que sinaliza através da  $\beta$ -arrestina ou através de outros receptores. Por outro lado, a sinalização através da proteína G após a ativação dos  $\mu$ OR parece conferir analgesia. Sabendo disso, pesquisadores desenvolveram e fizeram encaixes computacionais de mais de 3 milhões de moléculas para a estrutura  $\mu$ OR. Assim, foi produzido o componente PZM21, que se caracteriza com um potente ativador da proteína Gi com seletividade excepcional para  $\mu$ OR e com mínimo recrutamento da proteína  $\beta$ -arrestina-2. Ao contrário da morfina, PZM21 é mais eficaz no componente afetivo da analgesia, além de não provocar depressão respiratória e não serem necessárias doses de reforço, como é observado pela morfina em doses equianalgésicas. Além disso, o PZM21 parece evitar ainda a liberação de dopamina no cérebro, responsável pela adicção que os derivados de opioide podem provocar. Portanto, o PZM21 pode ser uma promissora droga que veio jogar luz sobre a complexa sinalização via  $\mu$ OR, sendo uma vantagem terapêutica desprovida de muitos efeitos colaterais provocados pelos opiáceos atuais.

Referências:

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature19112.html>

<http://oglobo.globo.com/sociedade/saude/cientistas-descobrem-composto-que-combate-dor-sem-efeitos-colaterais-19941531>

<http://www.npr.org/sections/health-shots/2016/08/17/490380937/scientists-engineer-an-opioid-that-may-reduce-pain-with-less-risk>

Alerta submetido em 31/08/2016 e aceito em 06/09/2016.

## Ciência e Tecnologia

### 5. A função microglial mais uma vez em evidência

Já sabemos e sempre temos mostrado no DOL que as células gliais formam, juntamente com neurônios e com o sistema imune, uma dinâmica rede de comunicação que leva à sensibilização a longo prazo dos neurônios da via nociceptiva, permitindo a sensação dolorosa por um longo tempo – dor crônica.

Cada grupo de pesquisa ao redor do mundo foca em um ou alguns aspectos específicos dessa rede de comunicação. No trabalho apresentado aqui é discutida mais uma vez a função microglial na dor. Por meio de ferramentas genéticas, moleculares e farmacológicas, os autores mostram a importância do canal iônico TMEM16F no desenvolvimento da dor. TMEM16F é um canal de cálcio ativado por fosfolípido ou por ânions e cátions de maneira não seletiva. TMEM16F participa da geração da dor crônica neuropática, está diretamente ligado à capacidade de movimentação e fagocitose da micróglia e na comunicação com interneurônios inibitórios gabaérgicos. Na sua ausência, a célula microglial é dismórfica, não exhibe suas características ameboides, não se move e não faz fagocitose, além de reduzir a desinibição gabaérgica. Todas essas características resultam em uma menor hipersensibilidade mecânica nos animais que não expressam a TMEM16F. Estas novas evidências do papel da TMEM16F é mais um passo para compreendermos o papel de cada célula e suas funções na rede de comunicação na dor crônica.

Referência: Batti L, Sundukova M, Murana E, Pimpinella S, De Castro Reis F, Pagani F, Wang H, Pellegrino E, Perlas E, Di Angelantonio S, Ragozzino D, Heppenstall PA. TMEM16F Regulates Spinal Microglial Function in Neuropathic Pain States. Cell Rep. 2016 Jun 21;15(12):2608-15. doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.039.

Alerta submetido em 30/06/2016 e aceito em 21/09/2016.

#### 6. Novo estudo contra a inflamação e dor via TRPA1

Células nervosas que transmitem os sinais de dor são chamadas nociceptivas, quando ativadas, liberam neuropeptídeos pró-inflamatórios. Foi realizado um estudo onde houve um efeito secundário contra a inflamação e dor através da dessensibilização de nociceptores via TRPA1.

O receptor TRPA1 é um canal não seletivo que pertence a família dos receptores TRP (Receptor de Potencial Transitório) expresso em neurônios nociceptivos primários e tem um importante papel na condução da informação nociceptiva em condições inflamatórias. A lesão tecidual associada a inflamação determina a síntese e a liberação de mediadores inflamatórios que induzem a sensibilização dos neurônios nociceptivos primários, levando à hiperalgesia.

Neurônios sensoriais nociceptivos, que codificam químicos, térmicos e estímulos mecânicos e liberam neuropeptídeos, permeiam todo o corpo dos mamíferos. Estas fibras nervosas estão equipados com receptores de canais de íons incluindo os dois principais canais de receptores irritantes, receptor de potencial transitório anquirina 1 (TRPA1) e receptor de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1), os ativadores desses receptores são os ingredientes picantes de óleo de mostarda (isotiocianato de alilo, AITC) e pimenta (capsaicina, CAP), respectivamente. Ambos os canais estão envolvidas na transdução de condições dolorosas e a sensibilização de cada receptor conduz à hiperalgesia a vários estímulos e à alodinia. O seu papel é baseado na sua capacidade de ser ativado por diferentes mediadores produzidos sob condições inflamatórias. O TRPV1 é indiretamente sensibilizado por bradicinina e prostaglandinas. Os pesquisadores observaram detalhadamente o efeito secundário da capsazepina (CPZ), que bloqueia parcialmente o receptor da capsaicina.

Os resultados dos experimentos deste trabalho mostraram que a capsazepina, quando administrada repetidamente, teve um efeito inibitório e, que ela não inibiu o receptor, mas, o ativou de forma eficaz. Isto fez com que o receptor fosse insensível ao estímulo, portanto, o efeito protetor da capsazepina deveu-se ao fato de que os nociceptores respondessem menos ao estímulo e já não liberaram mais neuropeptídeos. Foi observado também que a capsazepina administrada no local pode alcançar todos os nociceptores do organismo através da corrente sanguínea e potencialmente dessensibilizá-los.

Já se sabe que é possível dessensibilizar qualquer área do corpo com grandes doses de capsaicina, mas, com o uso o corpo não poderia mais regular a sua temperatura e pode alterar o fluxo sanguíneo. Estes efeitos são permanentes e irreversíveis. A capsaicina é utilizada para tratamento da dor somente em doses muito baixas.

Essa descoberta pode proporcionar novas opções terapêuticas não só para os pacientes com doenças inflamatórias intestinais, mas também para pacientes que sofrem de outros estados crônicos de dor ou inflamação. Espera-se que a dessensibilização do TRPA1 não só possa proporcionar alívio, mas, a cura de doenças dolorosas crônicas.

Referência: Kistner K, Siklosi N, Babes A, Khalil M, Selescu T, Zimmermann K, Wirtz S, Becker C, Neurath MF, Reeh PW, Engel. Systemic desensitization through TRPA1 channels by capsazepine and mustard oil - a novel strategy against inflammation and pain. Sci Rep. 2016; 6:28621.

Alerta submetido em 31/08/2016 e aceito em 08/09/2016.

#### 7. Atenuação farmacológica do aumento sensorial intermodal dentro da dor crônica insular

Este estudo buscava comprovar e discutir sobre a dor crônica associada a uma hipersensibilidade sensorial do sistema nervoso central, e isto foi elaborado através de uma amostra de 62 pacientes do sexo feminino, sendo 42 pacientes com fibromialgia e 20 controles saudáveis, e um importante fator de exclusão do estudo era a utilização de tratamento medicamentoso para os pacientes com fibromialgia, o que limitou a obtenção do grupo.

Foram realizadas sessões comportamentais, com estímulos visuais e mecânicos (pressão) a fim de discutir a tolerância e o limiar de dor de ambos os grupos. Para conseguir diferenciar a atividade neural, estes pacientes passaram por uma sessão de obtenção de imagens através da ressonância magnética funcional, o processamento de dados foi realizado principalmente por um software de análise multivariada padrão, que por sua programação conseguiria diferenciar pelas imagens da ressonância os pacientes com fibromialgia do controle saudável. Uma das questões em discussão seria que devido nossa capacidade de processar vários estímulos sensoriais simultaneamente seria algo prejudicial aos pacientes que possuem sintomas ligados a algo mais central, logo está hiperestimulação associada a uma hipersensibilidade central, tornaria o paciente mais propenso a ter elevação da dor clínica a partir de estímulos não nocivos.

A hipersensibilidade sensorial de estímulos independentes da medula e os ligados a esta estrutura é dita como precursora de diversos sintomas envolvendo as dores crônicas, como por exemplo, na fibromialgia. A insula é proposta como a região de processamento sensorial de ordem maior, uma área de processamento e integração multissensorial. Uma das teorias que envolve este estudo é de que pacientes com dores crônicas possuem um sistema nervoso central mais sensível a estes estímulos, e durante a estimulação multimodal desagradável em pacientes com fibromialgia a área de maior atividade no encéfalo era a região do córtex insular anterior direito e conseqüentemente maior era a descrição da dor clínica relatada pelos pacientes quando comparados com o grupo controle. Com o que já foi dito, encontra-se uma correlação entre teorias da literatura e achados científicos em expor que há uma maior sensibilidade a estímulos não nocivos em pacientes com dores crônicas, demonstrando que realmente estes pacientes possuem uma maior sensibilização central. Os pacientes com fibromialgia comparados com o controle relatam um menor limiar de desconforto e de tolerância a estímulos não nocivos e desagradáveis, demonstrando um endofenótipo central diferenciado.

Além disto, foi desenvolvido em paralelo um estudo duplo-cego, crossover de dois períodos com um subgrupo, da amostra de pacientes fibromiálgicos, onde foi dividido em dois grupos um que receberia primeiramente a pregabalina por 14 dias e outro que receberia placebo, e no segundo período trocaria. Este subgrupo também passou pela obtenção de imagens por ressonância magnética, para verificar se este análogo do GABA teria algum efeito de diminuição da atividade central da rede que envolve a insula na dor crônica. E através do software de análise multivariada e as imagens, houve a determinação de quem havia tomado o placebo e quem teria tomado a pregabalina apenas pelas áreas encefálicas demonstradas. Em suma, foi demonstrado a conexão entre o aumento da atividade insular e a elevação da dor clínica auto relatada, e que a pregabalina atenuava esta atividade insular e reduzia a dor relatada pelos pacientes, e observou-se que a região do lóbulo parietal inferior também era área atuante da pregabalina, logo esta região teria alguma participação na rede de áreas centrais associadas a dor crônica. Um dos maiores avanços deste estudo foi a análise dos dados, que teve até 82% de precisão na obtenção dos dados em conseguir diferenciar grupos e ação farmacológica sem informações prévias. Além desta ferramenta ser útil para o desenvolvimento de analgésicos personalizados para pacientes com aumento geral a estímulos sensoriais, por conseguir diferenciar os indivíduos que realmente tomaram a pregabalina e aqueles que fizeram apenas a utilização de placebo, e auxiliar na elucidação da dor crônica. Sugere-se que estudos adicionais devem ser realizados para se ter maiores dados sobre a conexão da insula com a dor somática e multissensorial.

Referência: Harte SE, Ichesco E, Hampson JP, Peltier SJ, Schmidt WT, Clauw DJ, Harris RE. Pharmacologic attenuation of cross-modal sensory augmentation within the chronic pain insula. *Pain*. 2016, 157(9): 1933–1945.

Alerta submetido em 20/09/2016 e aceito em 20/09/2016.

#### 8. O bloqueio de TRPV1 no periodôntio alivia a dor ortodôntica

A maioria dos pacientes em tratamento ortodôntico desenvolvem dor e desconforto durante a movimentação dentária, sendo o principal fator para a interrupção do tratamento. O receptor de potencial transitório vaniloide tipo-1 (TRPV1) é um membro da família de canais TRP cuja expressão maioritária encontra-se nas fibras aferentes primárias de pequeno calibre. TRPV1 é um canal catiônico não seletivo que participa na transdução do estímulo nocivo desde a periferia em direção ao sistema nervoso central e tem demonstrado participar na transdução de estímulos nocivos na dor ortodôntica. Neste trabalho foi investigado o efeito analgésico de bloqueadores do TRPV1 na movimentação dentária experimental. A expressão do TRPV1 no periodôntio foi aumentada de maneira dependente do tempo e da força, enquanto que o tratamento com antagonista seletivo AMG-9810 inibiu a expressão do TRPV1 no gânglio trigeminal (TG) e diminuiu a secreção de IL-1 no fluido crevicular gengival. Os resultados demonstram que a movimentação dentária experimental induz grooming facial em ratos, comportamento indicativo de dor. A injeção do antagonista TRPV1 direto no periodôntio diminuiu a resposta de grooming durante 6h e após 12h não houve diferenças entre os grupos, sugerindo que o antagonista TRPV1 pode aliviar a dor ortodôntica.

Referência: Gao Y, Liu Y, Zhu K, Zhang Z, Qiao H, Lu Z, Zhong T, Liu Y, Zhou H. Blocking of TRPV-1 in the parodontium relieves orthodontic pain by inhibiting the expression of TRPV-1 in the trigeminal ganglion during experimental tooth movement in rats. *Neurosci Lett.* 2016; 628:67-72.

Alerta submetido em 21/09/2016 e aceito em 21/09/2016.

#### 9. Canal iônico TRPM2 participa da dor visceral

O Receptor de Potencial Transiente Melastatina 2 (TRPM2- Transient Receptor Potential Melastatin) é um canal iônico termo sensível e permeável a cátions, especificamente ao cálcio, o qual faz parte de um subgrupo da superfamília de canais de potencial transiente TRP (para saber um pouco mais sobre estes canais em geral, consulte nosso portal em editoriais anteriores. O link para os canais TRPM é o <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial152.pdf>).

O canal TRPM2 é ativado por estímulos intracelulares como pela ADP-ribose e extracelulares como pelas espécies reativas de oxigênio (ROS-Reactive Oxygen Species). No entanto, o papel fisiológico do TRPM2 ainda não é bem entendido. Recentemente foi reportado que o TRPM2 está relacionado com desordens patológicas, tais como dor inflamatória e neuropática, Alzheimer e morte celular por isquemia. Interessantemente, o TRPM2 é expresso na mucosa, em mastócitos e macrófagos, do trato gastrointestinal (TGI) e parece contribuir para patogênese das doenças inflamatórias intestinais. No estudo publicado por Matsumoto e colaboradores, foi investigado o papel do TRPM2 na dor visceral em condições fisiológicas normais e também em condições patológicas, como no desenvolvimento da hipersensibilidade visceral. Os autores observaram em condições fisiológicas a expressão de TRPM2 na mucosa e camada muscular do TGI de ratos. Ainda, foi demonstrado que o canal TRPM2 é expresso nos aferentes primários espinhais que inervam o colón distal, e que os subtipos de neurônios que são TRPM2 positivos, são também positivos para o marcador de fibras nociceptivas do tipo A, NF200 e também para IB4, substância P, CGRP e P2X3, marcadores de fibras C. Após a indução do modelo de colite, foi observado um aumento na expressão de TRPM2 na mucosa do colón distal. Além disso, camundongos nocautes para o canal TRPM2 mostraram uma significativa redução da hipersensibilidade visceral após indução do modelo de colite em relação aos animais controle. Os resultados encontrados neste estudo mostram que o canal iônico TRPM2 contribui tanto para a dor visceral induzida por estímulos nocivos como também em casos onde uma inflamação intestinal está presente, nos quais ocorre uma hipersensibilidade visceral (ou seja, onde a sensibilidade à dor está aumentada). Os autores sugerem que o TRPM2 neuronal é um mediador da

hipersensibilidade intestinal e que pode ser um alvo terapêutico para o tratamento das condições inflamatórias intestinais.

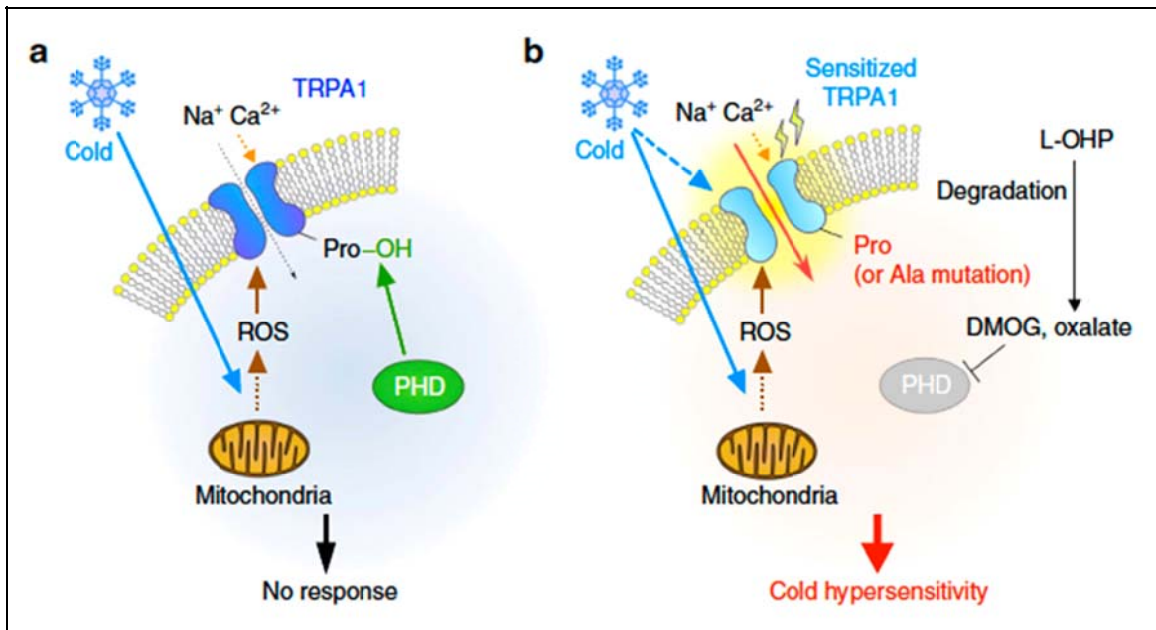
Referência: Matsumoto K, Takagi K, Kato A, Ishibashi T, Mori Y, Tashima K, Mitsumoto A, Kato S, Horie S. Role of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channels in visceral nociception and hypersensitivity. *Exp Neurol*. 2016; 285(Pt A):41-50.

Alerta submetido em 21/09/2016 e aceito em 27/09/2016.

#### 10. Descoberto novo mecanismo envolvido na sensibilidade ao frio do canal iônico TRPA1

Estímulos nocivos térmicos são considerados um sinal de perigo para os animais. Diversos estudos têm tentado esclarecer como os animais percebem, ou seja, quais são os sensores destes estímulos térmicos em geral. Neste sentido, os estímulos térmicos do tipo calor têm sido investigados a mais tempo e hoje temos mais conhecimento dos mecanismos moleculares de como estes ocorrem. Contudo nossa compreensão de como ocorre com estímulos térmicos ao frio, ainda é pouco entendido (apesar do papel do canal TRPM8 neste processo já estar bem avançado). Um importante canal envolvido também na percepção de estímulos frios é o TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1). O canal iônico sensível a cátions TRPA1 é um nociceptor polimodal, que apresenta um importante papel na geração da dor. O canal TRPA1 pode ser aberto por um grande número de estímulos irritantes e também por estímulos oxidativos, como as espécies reativas de oxigênio (ROS- Reactive Oxygen Species). Interessantemente, para ocorrer a abertura do canal é necessária uma modificação covalente reversível ou uma modificação oxidativa nos resíduos de cisteína ou lisina na região N terminal do TRPA1. Estudo prévio do grupo do Dr. Kaneko na Universidade de Quioto no Japão demonstrou que a ativação do receptor TRPA1 pode ocorrer por diferentes mecanismos, como através da enzima prolil-hidroxilase (PHD). Recentemente o grupo do Dr. Kaneko publicou um estudo no periódico *Nature Communications*, onde foi investigado se a base molecular da ativação do TRPA1 mediada pela inibição da PHD, pode também ser o mecanismo da hipersensibilidade ao frio induzida pela L-OHP (modelo de dor induzida pelo quimioterápico oxilplatina), uma vez que os grupos funcionais do oxalato 1-carboxilato e 2-oxo são grupos comuns ao co-substrato da PHD, o  $\alpha$ -cetogluturato, e o inibidor artificial da PHD, o dimetiloxalilglicina (DMOG). Ainda, uma vez que a estimulação fria leva a geração de ROS derivados da mitocôndria, os autores também investigaram a relação entre o frio dependente de ROS e a hipersensibilidade ao frio. Primeiramente foi observado que a inibição da hidroxilação do resíduo de prolina na região N-terminal do TRPA1 humano por mutação ou utilizando um inibidor de PHD, potencializa a sensibilidade ao frio do TRPA1 na presença de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Além disso, inibindo a PHD em camundongos ocorre uma sensibilização do TRPA1 em camundongos suficiente para fazê-los sentir/perceber o frio induzido por ROS, o que leva a uma hipersensibilidade ao frio. Ainda, este fenômeno também causa a hipersensibilidade aguda ao frio induzida pelo agente quimioterápico oxilplatina ou pelo seu metabolito oxalato. Deste modo, os dados encontrados neste trabalho trazem mais evidências do papel do TRPA1 na sensibilidade ao frio. O bloqueio da prolil-hidroxilação leva a sensibilização do TRPA1 pelas ROS, que permite o TRPA1 transformar a sinalização de ROS em sensibilidade ao frio.





Esquema ilustrativo da hipersensibilidade ao frio mediada pelo TRPA1, desencadeada pela inibição da PHD. a) Frio desencadeia a geração de ROS, mas o frio é insuficiente para ativar TRPA1 com a região de hidroxilação do resíduo de prolina, mediada por PHD, conservada. b) Inibição da PHD (ou mutação do resíduo de prolina a alanina) aumenta a sensibilidade do TRPA1 para ROS. Esta sensibilidade aumentada permite o TRPA1 “sentir”/reconhecer o frio induzido por ROS, o que provoca hipersensibilidade ao frio. As setas tracejadas indicam via indiretas ou múltiplas.

Para saber mais sobre o canal TRPA1, veja nosso editorial <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial155.pdf>

Referência: Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, Nakagawa T, Kaneko S. Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. Nat Commun. 2016; 15;7:12840.

Alerta submetido em 21/09/2016 e aceito em 27/09/2016.