

Divulgação Científica**1. Rato toupeira do deserto inflama, mas não arde**

Uma recente pesquisa demonstrou mais um aspecto interessante do rato-toupeira-pelado, nativo do Quênia e Etiópia. Com inúmeras peculiaridades, esta espécie de roedor de alta longevidade e comportamento colonial não apresenta alguns comportamentos nociceptivos comuns a seus primos ratos, camundongos ou mesmo outros mamíferos, como nós, primatas.

Do ponto de vista experimental, não é possível induzir hipernocicepção térmica pela administração intraplantar de NGF (*Nerve Growth Factor*) neste roedor. O estímulo doloroso aumentado por um agente inflamatório não produz um comportamento de dor nestes animais. A pesquisa demonstra que isso é devido a uma falha na cascata de sinalização molecular. O NGF não é capaz de sensibilizar os canais iônicos TRPV1, os mesmos que nos fazem sentir o ardido da pimenta. Isso se deve a uma enzima, uma tirosina-quinase, associada ao receptor do NGF, que no roedor está hipofuncional. O motivo da adaptação evolutiva que levou o rato-toupeira-pelado a perder a hipernocicepção térmica não é clara, mas os autores sugerem a abolição adaptativa de comportamentos nociceptivos e a manutenção da viabilidade da espécie.

Referência: Omerbašić D, Smith ES, Moroni M, Homfeld J, Eigenbrod O, Bennett NC, Reznick J, Faulkes CG, Selbach M, Lewin GR. Hypofunctional TrkA Accounts for the Absence of Pain Sensitization in the African Naked Mole-Rat. *Cell Rep.* 2016; 17(3):748-758.

Alerta submetido em 12/10/2016 e aceito em 18/10/2016.

2. Controle da dor e coceira através da inibição do canal TRPV1 por um ácido graxo ômega-9 de ocorrência natural

O estudo publicado na respeitada revista "*Nature Communications*" por um grupo de pesquisadores do México e EUA, demonstrou que a inibição de uma proteína altamente relacionada à patofisiologia da dor, coceira e inflamação, causada pela utilização de um ácido graxo ômega-9, o ácido oleico (AO), de ocorrência natural, é capaz de frear a dor e coceira. O estudo é importante por esclarecer alguns dos mecanismos moleculares pelos quais os ácidos oleicos são capazes de atuar sobre esta proteína ou canal, o TRPV1, do inglês *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, regulando os efeitos nocivos de sua ativação.

O canal TRPV1 é ativado, por exemplo, pela capsaicina, componente da pimenta vermelha responsável pela pungência da mesma. Este canal é ainda sensível a ativação por altas temperaturas ($\geq 42^\circ\text{C}$), pH extracelular ácido, e diversos compostos de origem natural. O estudo demonstra que o AO consegue inibir a ativação do TRPV1 frente a diferentes estímulos (temperatura, pH ácido, capsaicina e ácido lisofosfatídico) que se ligam em regiões distintas do canal, pois age como um inibidor alostérico, ou seja, ele se liga a uma região específica do TRPV1 modulando o canal, estabilizando seu estado fechado e dificultando desta forma a ativação do mesmo. Esta modulação inibitória do canal depende da presença da insaturação do ácido graxo (ômega-9) e do tamanho de sua cadeia carbônica. O estudo ainda demonstra que o AO efetivamente inibe a dor causada por capsaicina e LPA, assim como a coceira induzida por histamina.

Assim, o estudo trás a identificação do OA como uma nova via de inibição do TRPV1 e fornece uma base para a compreensão de seus efeitos na redução da dor e coceira, ressaltando ainda como pequenas alterações na estrutura de uma molécula podem resultar em diferenças significativas na regulação de uma proteína.

Referência: Morales-Lázaro SL, Llorente I, Sierra-Ramírez F, López-Romero AE, Ortíz-Rentería M, Serrano-Flores B, Simon SA, Islas LD, Rosenbaum T Inhibition of TRPV1 channels by a naturally occurring omega-9 fatty acid reduces pain and itch. *Nat Commun.* 2016, 7:13092.

Alerta submetido em 18/10/2016 e aceito em 18/10/2016.

3. Atualização da definição de dor

A definição atual de dor difundida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), forneceu uma sólida base conceitual para os avanços científicos e dos profissionais de saúde em relação a compreensão da natureza e tratamento da dor aguda e crônica. No entanto, o texto principal encontra-se inalterado desde a primeira publicação em 1979. Desde então, tem havido avanços significativos na compreensão, avaliação e tratamento da dor, gerando uma revolução na nossa compreensão dos mecanismos e geração da dor. Partindo destes avanços, uma revisão da definição de dor parece justificada. Tendo em vista que uma definição apropriada facilita a avaliação em ambientes clínicos e de pesquisa.

Os autores fornecem uma lógica explicando o porquê uma definição de dor deve ser revista para melhor captar a essência do que atualmente entendemos ser a dor e assim equipando melhor os profissionais que tentam controlá-la. Então, a seguinte definição é proposta: *A dor é uma experiência angustiante associada a uma lesão real ou potencial dos tecidos com componentes sensoriais, emocionais, cognitivas e sociais.*

No entanto, os autores afirmam que essa nova definição também exige revisão e que essa definição atende apenas elementos problemáticos. Afirmam ainda que algumas características da definição são redundantes e que nem qualifica, nem adiciona informações. Eles reiteram que a dor é subjetiva, reafirmando a característica definida do dano tecidual, repetindo que é ao mesmo tempo uma sensação e uma experiência emocional.

Em conclusão os autores afirmam que o objetivo deste relato é gerar debate e discussão que levará a uma melhor definição sobre dor, e que isso atenderá a todos os pesquisadores e clínicos na melhoria do seu trabalho na dor. Além de envolver aqueles que estão fora do campo da dor, cujo conhecimento pode enriquecer a nossa compreensão sobre o tema.

Há mais de duas décadas antes, o Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira já discutia sobre a necessidade de atualização da definição de dor. Apesar de adotar a definição oficial difundida pela IASP, o mesmo formulou uma definição que julgava mais adequada. E em suas aulas, propunha a seguinte definição: "Dor é a percepção desagradável de uma sensação nociceptiva" e nociceção "é a detecção de um estímulo nociceptivo, ou seja, estímulo capaz de ativar vias específicas da dor".

Referencia: Williams, A. C.; Craig, K. D. Updating the definition of pain. *Pain.* 2016, 157(11):2420-2423.

Alerta submetido em 20/10/2016 e aceito em 04/11/2016.

4. Aumento na admissão hospitalar de crianças com dores de cabeça preocupa pesquisadores

Foi demonstrado na conferência da Academia Americana de Pediatria (2016) um estudo que demonstrou um aumento nas admissões de pacientes com dor de cabeça nos últimos 20 anos no departamento de emergência. Foram analisados prontuários médicos de pacientes com idade de 4 a 18 anos que estiveram no departamento de janeiro de 2007 a dezembro de 2014. As admissões aumentaram 440% e as por dor de cabeça aumentaram 130%, sendo 30% do aumento referente à população pediátrica. Essa porcentagem predominantemente se concentrou em meninas (20,9%) seguida de meninos (11,8%), e não houve variação no decorrer dos anos. Por outro lado, as condutas terapêuticas para esses casos de dor de cabeça na pediatria sofreram mudanças. Em 2007, apenas 76% recebiam terapia farmacológica, ao passo que, em 2014, 84% receberam. O maior aumento foi na

utilização de difenidramina, anti-histamínico utilizado no alívio de sinais e sintomas da gripe, como nariz escorrendo, espirros, dores de cabeça. Além disso, houve redução do uso de tomografia computadorizada, pelo aumento da preocupação quanto à exposição da radiação nas crianças. Os pesquisadores não sabem muito bem explicar o porquê do aumento nas admissões das crianças com dor de cabeça, mas acreditam que possa estar relacionado ao aumento dos níveis de estresse nessa população, que pode desencadear dores abdominais, dor de cabeça, depressão e ansiedade. Assim, é essencial que cuidemos mais de nossas crianças, para que danos psicológicos e físicos sejam reduzidos e/ou evitados.

Referência: Perry MC, et al. American Academy of Pediatrics (AAP) 2016 National Conference and Exhibition: Abstract 319802. Apresentado em 21 de outubro de 2016.

Alerta submetido em 04/11/2016 e aceito em 15/11/2016.

5. Dor crônica associada ao ambiente familiar

A dor crônica é altamente prevalente e uma fonte importante de incapacidade para o indivíduo. Além disso, sua relação com o transtorno depressivo é de particular relevância. Porém, seus fatores de riscos genéticos e ambientais são mal compreendidos.

Pesquisadores do Reino Unido e Estados Unidos avaliaram a contribuição de fatores genéticos e ambientais compartilhado ou único para o risco de dor crônica e sua correlação com a depressão.

Os dados foram inicialmente coletados no *Generation Scotland: Scottish Family Health Study*. Este é um Biobank, uma fonte de amostras biológicas e informações sobre saúde e estilo de vida de milhares de doadores voluntários na Escócia. Em seguida, procurou-se replicar quaisquer conclusões significativas nos estudos do *United Kingdom Biobank*.

Os pesquisadores concluíram que fatores genéticos e ambientais compartilhados com o parceiro/cônjuge são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da dor crônica. Fatores genéticos e ambientais compartilhados também explicaram em parte a associação entre dor crônica e depressão.

Além disso, encontraram evidências demonstrando que a contribuição genética para a dor crônica surge através do efeito combinado de muitos fatores de risco genéticos diferentes. Além disso, os efeitos cumulativos de fatores de risco genético para depressão aumentam as chances de um indivíduo ter dor crônica.

Os fatores genéticos, bem como a dor crônica em um parceiro ou cônjuge, contribuem para o risco de dor crônica no indivíduo. A dor crônica está geneticamente correlacionada com transtorno depressivo, tem uma arquitetura poligênica e está associada com risco poligênico da depressão.

Referência: McIntosh AM, Hall LS, Zeng Y, Adams MJ, Gibson J, Wigmore E, Hagenars SP, Davies G, Fernandez-Pujals AM, Campbell AI, Clarke TK, Hayward C, Haley CS, Porteous DJ, Deary IJ, Smith DJ, Nicholl BI, Hinds DA, Jones AV, Scollen S, Meng W, Smith BH, Hocking LJ. Genetic and Environmental Risk for Chronic Pain and the Contribution of Risk Variants for Major Depressive Disorder: A Family-Based Mixed-Model Analysis. *PLoS Med.* 2016; 13(8):e1002090.

Alerta submetido em 18/10/2016 e aceito em 08/11/2016.

Ciência e Tecnologia

6. A proliferação microglial de células residentes é importante para a hipersensibilidade após lesão de nervos periféricos

Já é conhecido que durante o processo de lesão de nervo periférico ocorre uma notável microgliose no corno dorsal da medula espinal. No entanto, ainda se discute se são os

monócitos infiltrados que contribuem para a expansão da população microglial após indução da lesão.

Neste trabalho foi descoberto que a microgliose espinal resulta da proliferação de células microgliais residentes predominantemente, mas não a partir de monócitos que infiltram do sangue periférico, em um modelo de transecção do nervo espinal (SNT). Assim, neste modelo, os autores, usando duas linhagens de camundongos modificados confirmaram que os monócitos não migram para o corno dorsal da medula espinal. Além disso, ao fazer uso de uma ferramenta farmacológica que inibiu a proliferação da microglia após SNT, observou-se atenuada hipersensibilidade térmica e mecânica. Assim a proliferação microglial parece ser parcialmente controlada por uma sinalização purinérgica e pela fractalquina, já que animais CX3CR1^{-/-} e P2Y12^{-/-} mostraram reduzida proliferação microglial na medula espinal e reduzida hipersensibilidade mecânica e térmica após a indução da neuropatia. Estes resultados sugerem que a proliferação de micróglia locais é a única fonte da microgliose espinal, que representa um potencial alvo terapêutico para manejo da dor neuropática.

Referência: Gu N, Peng J, Murugan M, Wang X, Eyo UB, Sun D, Ren Y, DiCicco-Bloom E, Young W, Dong H, Wu LJ. Spinal Microgliosis Due to Resident Microglial Proliferation Is Required for Pain Hypersensitivity after Peripheral Nerve Injury. Cell Rep. 2016; 16(3):605-14.

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

7. Expor ou proteger?

A síndrome da dor complexa regional do tipo I (CRPS-I), é uma condição crônica incapacitante, que afeta uma minoria da população. Ela se configura como sendo uma dor localizada que apresenta dores em ações rotineiras, inchaço do membro, mudança de cor e temperatura local. Casos de dor têm em comum episódios de esquiva das atividades que as piorem, porém se percebeu em pesquisas anteriores uma forte influência de fatores comportamentais, como medo e ansiedade, que catastrofizavam a dor. Em outros estudos foi relatado que o medo e a dor compartilham algumas redes cerebrais, e as reduções de medo pode vir a reduzir a dor.

Neste estudo foi realizado uma comparação entre duas linhas de tratamento para paciente com CRPS-I buscando evidenciar a eficácia na redução da debilidade dos pacientes. Ele foi realizado com 46 pacientes entre 43 e 45 anos, sendo a maioria dos participantes do sexo masculino, cada linha de tratamento havia 23 pacientes que foram separados de forma aleatória. A primeira linha de tratamento foi a exposição cognitivo-comportamental in vivo (EXP) que consiste em um acompanhamento por 17 semanas por psicólogos, terapeutas físicos ou terapeutas ocupacionais com experiência em EXP, onde se buscava reduzir o medo relacionado a dor e a periculosidade percebida em realizar atividades físicas, ou seja, os pacientes eram expostos a atividades consideradas dolorosas sendo encorajados a não temerem sua realização e as enfrentarem durante o cotidiano. A segunda linha de tratamento, a principal para iniciação do tratamento da síndrome, é o de tratamento da dor contingente como abordagem usual (TAU) o acompanhamento também foi durante 17 semanas, mas agora por fisioterapeutas com treinamento específico para o protocolo atual, onde se realizava massagens locais, aplicação do TENS, exercícios locais limitados para não levar o paciente a exaustão dolorosa, entre outras atividades, onde se visa proteger os pacientes contra eventos dolorosos e proteger o membro contra o agravamento dos sintomas, tendo o paciente maior controle sobre a dor.

Uma grande diferença entre as duas linhas é que EXP incentiva os pacientes a se expor as atividades dolorosas em vez de se proteger contra a dor, aumentando a autoestima do paciente e revigorando a sua capacidade em ter novas metas pessoais. Apesar de comumente fugirmos de situações dolorosas, este estudo desafia o pensamento popular em demonstrar que inicialmente pode até ser benéfico, porém com o tempo leva a perda social e

de qualidade de vida. Apesar de possuírem pontos e desfechos diferenciados, ambas as linhas de tratamento buscam a melhora do paciente, e são realizadas por profissionais capacitados e treinados. Porém por este mesmo motivo não se teve uma forma de verificar a qualidade do tratamento prestado pelos profissionais. Houve no início dos tratamentos um questionário em que os pacientes e profissionais responderam a confiabilidade nas linhas de tratamentos que seriam prestados, e o resultado foi uma maior confiabilidade em EXP do que em TAU, o que pode ter tendenciado a qualidade do tratamento prestado.

Nos resultados expostos neste trabalho foi demonstrado que EXP é mais eficiente, e seu resultado primário foi o auto-relato da debilidade, onde o EXP mostrou maior redução que TAU. Nos resultados secundários, a intensidade da dor, dor catastrofizada, nocividade percebida em atividades mostraram maior redução no EXP do que em TAU, porém no desfecho de qualidade de vida, de saúde mental e física, mostrou maior redução inicial em TAU, porém após seis meses de tratamento se percebia uma melhora significativa de EXP neste desfecho. Os resultados demonstraram que os pacientes tratados com EXP mudaram suas crenças de "atividade dolorosa é prejudicial" para "atividade é benéfica mesmo sendo dolorosa". Pelos tratamentos terem sido realizados em pacientes diagnosticados a mais de um ano, tornava improvável relacionar os resultados como uma recuperação natural em fases subagudas de CRPS-I. Sugerindo assim que os tratamentos à base da exposição podem ser úteis na redução da debilidade crônica em pacientes com CRPS-I.

Referência: Hollander MD, Goosensa M, Jonga J, Ruijgrok J, Oosterhofd J, Onghenae P, Smmetsb R, Vlaeyena JWS. Expose or protect? A randomized controlled trial of exposure in vivo vs pain-contingent treatment as usual in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*. 2016; 157(10):2318-29.

Alerta submetido em 08/11/2016 e aceito em 08/11/2016.

8. Replicação centro cruzada do comportamento de cavar suprimido como medida de desfecho de dor etologicamente relevante no rato

O delineamento de estudos multicêntricos prospectivos são comumente utilizados em pesquisas de fase clínica, sendo estas reconhecidas por fornecer alta qualidade e validade de seus resultados, contrário a isto, os estudos de fase pré-clínica são, em sua grande maioria, estudos de centro único que utilizam protocolos experimentais que variam entre os laboratórios e resultam em dados com baixa reprodutibilidade, por isso a necessidade crescente da implementação de protocolos que já são utilizados comumente na fase clínica em estudos pré clínicos.

Outra diferença importante que resulta em uma dificuldade de se reproduzir na clínica achados importantes vistos em estudos com animais é o modo como se avalia o desfecho de dor, enquanto na clínica avalia-se o impacto do tratamento avaliado de acordo com a qualidade de vida, funcionalidade e intensidade espontânea da dor relatada pelo paciente, nos estudos pré-clínicos avalia-se o ganho sensorial, mas algumas pesquisas já utilizam a observação de comportamentos etológicos do animal como medida de desfecho de dor, sendo que esta tem o impacto direto na qualidade de vida do animal.

O objetivo do estudo foi identificar o impacto da inflação induzida por CFA no comportamento etológico de escavar (construir galerias) em um estudo multicêntrico realizado em centros de quatro países. Oito laboratórios distintos participaram do estudo, um total de 11 experimentos foi realizado e dos 255 animais registrados apenas 249 foram distribuídos de maneira aleatória para os grupos controle com solução salina (49) ou CFA-incompleto (96) e grupo experimental com CFA (104). Os seis animais que não entraram para o estudo não apresentavam o comportamento de escavar, os demais foram divididos em População Total (PT) e População Seleccionada (PS), sendo que esta última só entraram os dados daqueles ratos que deslocaram uma quantidade igual ou superior a 500g de substrato. É importante destacar que todos os centros receberam instruções sobre as Boas Práticas de Laboratório

(BPL) e todos seguiram um protocolo de experimento que foi acordado entre os centros participantes, no entanto algumas variações do protocolo foram permitidas a fim de adequar o estudo a realidade de cada laboratório.

Todos os estudos relataram procedimentos de aleatorização para atribuição dos grupos, e os animais foram avaliados quanto ao comportamento de escavar nos dias 1, 2, 3, 7 e 10 após receberam a injeção intraplantar do controle ou CFA e os resultados do comportamento de escavar foram comparados com a linha de base de cada animal. Características como peso do animal, estirpe, tamanho do substrato e sexo do experimentador foram observados como variações do protocolo, e por estatística descritiva destas variáveis aplicadas a PT observou-se não haver diferença dos resultados quando a variável estirpe foi avaliada. O peso do animal e tamanho do substrato apresentam uma influência no desfecho dos resultados, assim como o sexo do experimentador.

Dos onze estudos realizados sete demonstraram uma supressão do comportamento etológico de escavar após a injeção com CFA, sendo o pico dessa supressão observada nas primeiras 24 horas. Em ambas as populações, PT e SP, o comportamento de construção de galerias foi comparável, o que sugere que este método é robusto e não há a necessidade de exclusão em estudos futuros de animais considerados escavadores "ruins".

O estudo apresentou algumas limitações como tamanho da amostra e falta de validação do comportamento etológico avaliado como indicativo de um desfecho específico de dor, além de uma validação externa que avalie o nível de comprometimento dos centros com as Boas Práticas de Laboratório, mesmo assim seus objetivos foram alcançados, visto que o estudo demonstra como a implementação de um estudo multicêntrico para avaliar resultados de fase pré-clínica podem produzir dados robustos e até mesmo ajudar a acelerar a validação de medidas de resultados, modelos de dor e intervenções farmacológicas.

Referência: Wodarski R, Delaney A, Ultenius C, et al. Cross-centre replication of suppressed burrowing behaviours as na ethologically relevant pain outcome measure in the rat: a prospective multicentre study. *Pain*. 2016; 157 (10): 2350-2365.

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

[9. Inibição da CYP2J aparece como uma boa opção para o tratamento da dor induzida por quimioterápicos](#)

Um dos graves efeitos colaterais do tratamento do câncer com quimioterápicos é o aparecimento da dor neuropática periférica induzida por quimioterápicos (da sigla em inglês *Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain* - CIPNP), o qual acontece em cerca de 80% dos casos e que é difícil de ser tratada, já que a CIPNP difere mecanisticamente de outros tipos de dores crônicas. Um grupo de pesquisadores dos EUA e da Alemanha demonstrou recentemente que metabólitos lipídicos oxidados gerados pela CYP2J (uma enzima do tipo epoxigenase do citocromo P450), agem como mediadores pró-nociceptivos nos neurônios sensoriais durante a CIPNP. Foi observado que a expressão do subtipo CYP2J6 e as concentrações do metabólito do ácido linoleico, o 9.10-EpOME, estavam aumentadas no GRD de camundongos tratados com paclitaxel (um quimioterápico utilizado para induzir o modelo de CIPNP). Além disso, foi observado pela primeira vez que estes metabólitos lipídicos sensibilizam o canal iônico TRPV1, via um mecanismo dependente de AMP cíclico e PKA nos neurônios sensoriais primários. Esta sensibilização causa um aumento na frequência de correntes excitatórias espontâneas a nível espinhal, aumenta a liberação de CGRP no nervo ciático e GRD, e assim ocasiona uma maior hipersensibilidade mecânica e térmica nos camundongos. Analisando um quadro de drogas contendo mais de 600 substâncias já aprovadas, os pesquisadores identificaram diferentes compostos que bloqueiam a CYP2J. Os autores identificaram o telmisartan, um antagonista do receptor de angiotensina do tipo I (AT1R), como uma dessas drogas que atua bloqueando a síntese destes lipídeos oxidados, uma vez que age como um potente inibidor da CYP2J2 (análogo humano da CYP2J6 murina).



Dor On Line

www.dol.inf.br

O tratamento com telmisartan levou a uma significativa redução da dor induzida pelo paclitaxel em camundongos, além de reduzir as concentrações plasmáticas e no GRD de EpOME nestes animais. Assim, surge como uma opção de tratamento para CIPNP em pacientes, o uso de um medicamento já disponível no mercado, o telmisartan, o que faz parte de um grande cenário de reaproveitamento de drogas.

Referência: Sisignano M, Angioni C, Park CK, Meyer Dos Santos S, Jordan H, Kuzikov M, Liu D, Zinn S, Hohman SW, Schreiber Y, Zimmer B, Schmidt M, Lu R, Suo J, Zhang DD, Schäfer SM, Hofmann M, Yekkirala AS, de Bruin N, Parnham MJ, Woolf CJ, Ji RR, Scholich K, Geisslinger G. Targeting CYP2J to reduce paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113(44):12544-12549.

Alerta submetido em 21/10/2016 e aceito em 08/11/2016.