

Caderno de Divulgação Científica**1. Sintonize seu cérebro e diminua sua dor**

O alívio da dor, principalmente a de origem crônica que é caracterizada por longos períodos de duração (mais de seis meses), tem sido pouco efetivo com os analgésicos disponíveis hoje no mercado, além do aparecimento de efeitos adversos significativos após o uso por longos períodos. Deste modo, cientistas no mundo todo estudam diferentes mecanismos envolvidos na dor e buscam encontrar alvos promissores que possam ser modulados tanto em nível central como periférico na tentativa de diminuir a dor nos pacientes. Recentemente, um grupo de pesquisa em dor humana da Universidade de Manchester no Reino Unido descobriu que ondas do tipo alfa encontradas na parte da frente do cérebro podem modular a dor quando estimuladas, atuando como analgésicos. As ondas do tipo alfa são oscilações neurais na frequência de 7,5-12,5 Hz decorrentes da atividade elétrica das células nervosas cerebrais. Os cientistas observaram pela primeira vez que se o cérebro é "sintonizado" para uma frequência específica, a dor pode ser aliviada. Voluntários saudáveis foram expostos a estimulação visual e auditiva em três frequências na faixa das ondas alfa ou a uma frequência controle. Foram coletadas avaliações de dor verbal dos participantes após a estimulação repetitiva da parte posterior do braço com um laser que induziu dor do tipo térmica (quente). Foi observado que tanto a estimulação sonora como a visual das ondas do tipo alfa foi capaz de reduzir a intensidade da dor em todas as três frequências em comparação com a frequência controle. Apesar de neste estudo ter sido utilizado um modelo de dor aguda induzido pelo calor de um laser em indivíduos saudáveis, os autores concluíram que a estimulação de frequências específicas pode influenciar na percepção da dor aguda em humanos. Os autores ainda sugerem que se o cérebro for ajustado para expressar mais ondas do tipo alfa, a dor pode ser reduzida em pacientes que sofrem também com certos tipos de dor crônica. Agora os autores pretendem ampliar os estudos utilizando esta mesma ferramenta em pacientes com diferentes tipos de dores crônicas e salientam que este tipo de abordagem pode ser uma terapia segura e simples para o tratamento da dor.

Referência: Ecsy K, Jones AK, Brown CA. Alpha-range visual and auditory stimulation reduces the perception of pain. Eur J Pain. 2017, (3):562-572.

Alerta submetido em 04/11/2016 e aceito em 29/11/2016.

2. Estudos apontam eficácia de AINES no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide

A dor provocada por essas patologias é frequentemente tratada com anti-inflamatórios não esteroidais, entretanto o usuário se sente desconfortável frente a

tanta variedade desses medicamentos, necessitando de mais estudos comprovando superioridade mediante a essas patologias.

A osteoartrite (OA) e a artrite reumatoide (AR) são doenças inflamatórias crônicas que causam dores intensas, o que deixa os pacientes à mercê de anti-inflamatórios. Entretanto, nem todo anti-inflamatório alivia eficientemente a dor desses pacientes, o que reduz a adesão ao tratamento adequado, bem como induz a troca de medicamento pelo usuário.

O campo de estudos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é bastante extenso e, muitas vezes, controverso. Uma meta-análise de 74 ensaios clínicos com 58.556 pacientes com osteoartrite apontou que o diclofenaco foi superior em alívio dos sintomas em osteoartrite quando comparado a outros AINEs ou paracetamol. A dose para tratamento de condições dolorosas pelo diclofenaco é entre 75 e 150 mg por dia.

Uma outra meta-análise com 146.524 pacientes de 176 ensaios clínicos demonstrou que pacientes com OA ou AR tratados com diclofenaco (150 mg/dia) tiveram melhor alívio da dor quando relacionado aos pacientes que utilizaram outros AINEs não seletivos e até mesmo os seletivos COX-2.

Além disso, o diclofenaco parece acarretar menor lesão gastrointestinal que ibuprofeno, naproxeno e celecoxibe, segundo duas metanálises.

Apesar de haver muitos estudos que atestam indubitavelmente a eficácia do diclofenaco no alívio da dor, esse estudo foi promovido pela Novartis, o que pode ter acarretado ligeira tendência na escolha dos estudos-objeto deste trabalho. Assim, cabem estudos mais aprofundados que atestem essa superioridade do diclofenaco.

Referências:

- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10033):2093-105.
- van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015, 17:66.

Alerta submetido em 07/03/2017 e aceito em 07/03/2017.

3. Ioga e seus benefícios na dor nas costas

A ioga é uma técnica milenar que, aliada à respiração, pode provocar impactos muito significativos para o alívio de muitos sintomas de diversas patologias, como depressão, além da melhora da qualidade de vida. Entretanto, no que tange à melhora da dor com a ioga, os estudos são, geralmente, confusos, mas poucos relatam efeitos adversos dessa prática, como piora da dor nas costas. Na maioria

dos casos, a ioga não causa efeitos adversos graves e os comuns são semelhantes a outras formas de exercícios.

Os estudos relacionados à ioga são difíceis de conduzir, recheados de vieses, por exemplo, a dificuldade de fazer um estudo-cego, estudos de período curto de tempo, condução dos estudos por entidades governamentais ou sem fins lucrativos. Uma meta-análise publicada na Cochrane Library visou quantificar os efeitos da ioga no tratamento de dor nas costas inespecífica comparado ao tratamento inespecífico, educação ou outras atividades, em relação à dor, função e eventos adversos. E os resultados foram animadores, onde a ioga de 3 a 6 meses parece provocar melhora significativa em pacientes com dor nas costas pequena ou moderada. Além disso, essa meta-análise demonstrou que a probabilidade de a ioga provocar piora na dor nas costas é semelhante a outras formas de exercícios. Por isso, há necessidade de mais dados que demonstrem benefícios à longo prazo e informações melhores comparativas do ioga com os outros exercícios físicos.

Referência: Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1:CD010671.

Alerta submetido em 10/02/2017 e aceito em 21/02/2017.

4. Dor intensa em veteranos militares

Este estudo fornece estimativas nacionais da prevalência de veteranos militares dos Estados Unidos com dor severa, e compara veteranos com não veteranos da mesma idade e sexo. Os dados utilizados são da Pesquisa Nacional de Saúde de 2010 a 2014 com 67.696 adultos que completaram o Suplemento de Funcionamento e Deficiência de Adultos. Os participantes com dor intensa foram identificados utilizando um sistema validado de codificação da gravidade da dor. Estima-se que 65,5% dos veteranos militares dos EUA relataram dor nos últimos três meses, com 9,1% classificados como tendo dor intensa. Em comparação com os veteranos, uma relação menor de não veteranos relataram dor (56,4%) ou dor intensa (6,4%). Considerando que os veteranos com idades entre 18 e 39 anos apresentaram taxas de prevalência significativamente maiores de dor intensa (7,8%) do que os não veteranos de idade semelhante (3,2%), os veteranos com idade igual ou superior a 70 anos apresentaram menor probabilidade de apresentar dor severa (7,1%) do que não veteranos (9,6%). Os veteranos do sexo masculino (9,0%) apresentaram maior probabilidade de apresentar dor intensa do que os não veteranos também do sexo masculino (4,7%). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos femininos. A prevalência de dor intensa foi significativamente maior nos veteranos com dor lombar (21,6%), dor na mandíbula (37,5%), dores de cabeça severas ou enxaqueca (26,4%) e dor no pescoço (27,7%) que nos não veteranos com essas condições (respectivamente: 16,7%, 22,9%, 15,9% e 21,4%). Embora os veteranos (43,6%) tivessem maior probabilidade de apresentar dores nas articulações do que os não veteranos

(31,5%), não houve diferença na prevalência de dor grave associada a essa condição.

Referência: Nahin RL. Severe Pain in Veterans: The Effect of Age and Sex, and Comparisons With the General Population. *J Pain*. 2017, 18(3):247-254.

Alerta submetido em 06/03/2017 e aceito em 07/03/2017.

5. Projeto Dor On Line

Nesta edição 200 apresentamos também este alerta sobre um trabalho sobre o DOL na revista de extensão universitária da Universidade de Brasília. O trabalho versa sobre o que é o Projeto Dor On Line, no que tange os seus aspectos de extensão no âmbito da UnB. Neste trabalho os pesquisadores enfocam aspectos educacionais envolvidos na construção das edições mensais do Boletim Dor on line e nas implicações disso para a formação do profissional de Saúde, sobretudo para os participantes extensionistas, graduandos da Faculdade de Ceilândia. Este aspecto educacional coincide este semestre com a iniciativa que estamos experimentando, em busca da sinergia de ensino, pesquisa e extensão, com a oferta da disciplina de "Redação e publicação de trabalhos científicos 1" do programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia juntamente com as reuniões de pauta e participação de mestrandos, doutorandos e extensionistas na FCE, de maneira institucional.

Referência: Nascimento, PGBD, Funez, MI, Ferreira, SH. Projeto Boletim Dor on Line: Projeto educacional desenvolvido dentro das atribuições de um Projeto de Extensão de Ação Continuada, Universidade de Brasília. *Participação*. 2016, 29: 20-29

Alerta submetido em 26/03/2017 e aceito em 26/03/2017.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. Canal Nav1.1 regula a excitabilidade de nociceptores envolvidos na hipersensibilidade mecânica

A importância dos canais de sódio na dor vem sendo demonstrada há alguns anos e já descrevemos diversas vezes aqui na nossa página do DOL algumas novidades sobre o assunto. Contudo, a maioria dos estudos foca nos canais de sódio do tipo TTX-resistentes, o Nav1.8 e o Nav1.9 (para saber um pouco mais sobre estes canais de sódio veja nosso editorial publicado em dezembro de 2015, <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial185.pdf>). Entre os canais de sódio voltagem-dependentes que são sensíveis à TTX e que até o momento eram pouco relacionados à dor, está o canal Nav1.1. De fato, a maioria dos estudos demonstrou que o Nav1.1 estava mais associado a desordens no SNC, como a epilepsia, o autismo e a doença de Alzheimer. Em 2007 foi relatado que o canal Nav1.1 estava envolvido em um tipo de mutação genética do tipo ganho de função,

que é a enxaqueca do tipo 3, um tipo de enxaqueca hereditária (discutimos esse assunto no alerta 7 da seguinte edição <http://www.dol.inf.br/Html/Bau/Edicao-8-96.pdf>). No entanto, o papel do canal Nav1.1 na enxaqueca não foi relacionado a uma ação nos neurônios sensoriais nociceptivos e sim a outros mecanismos centrais. Com essa questão em aberto (de um possível envolvimento dos canais Nav1.1 na dor), pesquisadores dos EUA e Austrália se propuseram a um desafio de encontrar na natureza possíveis ligantes dos canais Nav1.1. Primeiro os cientistas fizeram um screening de toxinas presentes em venenos de aranhas, escorpiões e centopeias, na habilidade destas toxinas em ativar neurônios nociceptivos. Foram encontrados no veneno da tarântula *Heteroscodra maculata* dois peptídeos ativos capazes de alterar a excitabilidade de neurônios periféricos. Após uma série de experimentos os pesquisadores identificaram a estrutura desses peptídeos e validaram como um dos componentes ativos do veneno o Hm1a, o qual foi sintetizado e utilizado a versão sintética do peptídeo nos experimentos seguintes. Foi observado que o peptídeo Hm1a ativa especificamente os canais de sódio do subtipo Nav1.1 em cultura de neurônios sensoriais periféricos. Além disso, foi caracterizado que o canal Nav1.1 é expresso principalmente em fibras mielinizadas do tipo A, e não em fibras não mielinizadas do tipo C, em neurônios do gânglio da raiz dorsal. A seguir os autores foram estudar se a ativação de Nav1.1 nas fibras nociceptivas estaria envolvido no comportamento de dor. De fato, foi demonstrado que o peptídeo sintético Hm1a induziu uma resposta nocifensiva robusta, sem a presença de uma inflamação neurogênica, e induziu uma intensa hipersensibilidade mecânica, mas não térmica, e estes comportamentos nociceptivos foram atenuados tanto pela inibição farmacológica como pela deleção genética do canal Nav1.1 nos nociceptores.

Os pesquisadores ainda demonstraram no intestino que as fibras mecano-sensíveis intestinais de alto limiar expressam uma grande quantidade de canais Nav1.1 e mostraram que a toxina Hm1a aumenta a sensibilidade dessas fibras no modelo animal que mimetiza a Síndrome do Intestino Irritável (SII), uma doença caracterizada por dor mecânica, sugerindo que o canal Nav1.1 está envolvido na hipersensibilidade mecânica na SII. Em conjunto os dados deste estudo demonstram um papel inesperado para os canais de sódio Nav1.1 em regular a excitabilidade das fibras nociceptivas que medeiam a dor mecânica abrindo um novo campo de estudo para o papel dos canais Nav1.1 em diferentes tipos de dores associadas com sensibilização mecânica (como enxaqueca) e, ainda, que bloqueadores destes canais possam vir a surgir como potentes analgésicos.

Referência: Osteen JD, Herzig V, Gilchrist J, Emrick JJ, Zhang C, Wang X, Castro J, Garcia-Caraballo S, Grundy L, Rychkov GY, Weyer AD, Dekan Z, Undheim EA, Alewood P, Stucky CL, Brierley SM, Basbaum AI, Bosmans F, King GF, Julius D. Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain. *Nature*. 2016, 534(7608):494-9.

Alerta submetido em 21/10/2016 e aceito em 29/11/2016.

7. Diferentes efeitos de drogas

A dor neuropática ainda não tem tratamento satisfatório para a maior parte dos pacientes. No que diz respeito à dor nociceptiva, as manifestações espontâneas das dimensões sensoriais e afetivas ou motivacionais foram identificadas e validadas nestes pacientes. Em contraste, os estudos animais de dor neuropática têm focado quase exclusivamente em comportamentos nocivos evocados que refletem hipersensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos. Neste estudo foi utilizado o *grooming* espontâneo para avaliação da dor não evocada em ratos com contração do ramo infraorbital no nervo trigêmeo (ION-CCI) e filamentos de Von Frey para avaliação da hiperalgesia mecânica.

As drogas testadas foram Carbamazepina (30 mg/dia), baclofeno (1,06 mg/dia), morfina (5 mg/dia), e clomipramina (4,18 mg/dia) administradas mediante bomba osmótica. Os resultados demonstram que os animais contritos apresentam mais respostas de *grooming* facial do que os animais sham, e que o tratamento com carbamazepina e baclofeno foi capaz de diminuir essas respostas, enquanto que a morfina e a clomipramina não reduziram essas respostas. Entretanto todos os tratamentos foram capazes de reverter a hiperalgesia mecânica após 13 dias da cirurgia. Os resultados obtidos com carbamazepina e baclofeno proporcionam suporte farmacológico para o uso do *grooming* facial como medida comportamental da dor neuropática espontânea e validam ainda mais o modelo IoN-CCI para o estudo da dor neuropática trigeminal.

Os diferentes efeitos dos fármacos nos sinais de dor neuropática espontâneos e evocados indicam que diferentes mecanismos neuropatológicos podem estar na base destes diferentes sintomas somatossensoriais no modelo IoNCCI. Uma abordagem baseada em mecanismo pode, portanto, ser necessária para tratar de maneira mais eficaz a dor neuropática trigeminal.

Referência: Deseure K, Hans GH. Differential drug effects on spontaneous and evoked pain behavior in a model of trigeminal neuropathic pain. *J Pain Res.* 2017, 10:279-286.

Alerta submetido em 26/02/2017 e aceito em 08/03/2017.

8. Bloqueio de canais pannexin-1 microgliais alivia a gravidade da retirada de opioides em roedores sem afetar a analgesia

Os opioides são essenciais para o tratamento da dor. No entanto, ao término do tratamento com estes fármacos, muitos pacientes desenvolvem uma síndrome de abstinência, a qual é muito debilitante. Na tentativa de aliviar ou evitar os sintomas aversivos de abstinência, muitos indivíduos continuam fazendo uso de opioides. A retirada é, portanto, um ponto fundamental para o uso de opioides em indivíduos dependentes. Entretanto os mecanismos pelos quais os opioides causam dependência são pouco compreendidos e faltam terapias que atenuem ou evitem os sintomas de abstinência.

Em um estudo publicado na *Nature Medicine* em janeiro de 2017, os autores mostraram que o canal pannexin-1 (Panx1) microglial seria um candidato a alvo

terapêutico na melhora dos sintomas da retirada de opioides. Sabe-se que a ativação de Panx1 na microglia libera ATP durante a retirada de morfina. Baseado nessa informação os autores usaram ferramentas genéticas e farmacológicas para demonstrar que a ativação do canal Panx1 é um mecanismo fundamental através do qual a microglia causa a facilitação sináptica de longo prazo nos neurônios das lâminas I e II no corno dorsal da medula espinal de roedores, um local de ação principal para a analgesia dos opioides. Esta forma de hiperexcitabilidade neuronal é uma característica da retirada. No estudo, ficou demonstrado que este princípio central de retirada ocorre diretamente na medula espinal de animais tratados com morfina.

Em resumo, os resultados desse estudo mostram que a liberação de ATP mediada por Panx1 a partir da microglia é necessária para a remoção de morfina em roedores e que bloquear Panx1 alivia a gravidade da retirada sem afetar a analgesia dos opioides.

Referencia: Burma NE, Bonin RP, Leduc-Pessah H, Baimel C, Cairncross ZF, Mousseau M, Shankara JV, Stemkowski PL, Baimoukhametova D, Bains JS, Antle MC, Zamponi GW, Cahill CM, Borgland SL, De Koninck Y, Trang T. Blocking microglial pannexin-1 channels alleviates morphine withdrawal in rodents. Nat Med. 2017 Mar,(3):355-360.

Alerta submetido em 02/02/2017 e aceito em 08/02/2017.

9. O papel do canal PIEZO2 na mecanosensitização humana

Desde o nosso editorial de Dezembro de 2014, "Transdução em neurônios sensoriais", muitas pesquisas foram feitas com o canal PIEZO2. Este alerta é sobre uma pesquisa clínica que mostra o papel deste canal na mecanosensitização. Estudando dois pacientes com variações genéticas específicas os pesquisadores conseguiram verificar a existência de sintomas esqueléticos e neuromusculares únicos ligados a variantes inativadoras de PIEZO2 que levavam a perda de acuidade tátil discriminativa e propriocepção. Com o auxílio de estudos funcionais de imagem, ensaios de RNA mensageiro e testes psicossociais e cinemáticos este estudo conseguiu estabelecer a ligação entre o canal PIEZO2 e a percepção mecânica a partir de dados clínicos.

Referência: Chesler AT, Szczot M, Bharucha-Goebel D, Čeko M, Donkervoort S, Laubacher C, Hayes LH, Alter K, Zampieri C, Stanley C, Innes AM, Mah JK, Grosmann CM, Bradley N, Nguyen D, Foley AR, Le Pichon CE, Bönnemann CG. The Role of PIEZO2 in Human Mechanosensation. N Engl J Med. 2016, 375(14):1355-1364. Epub 2016 Sep 21.

Alerta submetido em 14/11/2016 e aceito em 08/12/2016.

10. Mecanismo de alteração na percepção dolorosa do autista

O autismo tem sido cada vez mais estudado, e menos considerados do que os sintomas sociais da doença, são os sensoriais: alterações na percepção de sinais como dor, febre, fome e sede. A sensibilidade anormal à dor é comumente

associada aos distúrbios do espectro autista e pode afetar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos autistas.

Alguns grupos de pesquisa vem buscando entender como se dá a disfunção na percepção dolorosa em pacientes autistas. Um trabalho publicado recentemente mostra a participação de uma proteína da família SHANK nesse contexto. Essa família representa uma plataforma que regula a transmissão pós sináptica glutamatérgica. Mutações no gene responsável pela expressão de SHANK 3 está presente em cerca de 2% dos pacientes autistas. Neste trabalho, os autores mostram que SHANK3 está expresso em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) e nos terminais pré-sinápticos da medula espinhal. A deleção de SHANK3 resulta em redução na percepção de estímulos térmicos nocivos durante dores inflamatória e neuropática. O mesmo pode ser observado quando SHANK3 é seletivamente deletado de neurônios que expressam Nav 1.8. O trabalho também mostra que SHANK3 é capaz de regular a expressão e interagir diretamente com os receptores TRPV1 via resíduos de prolina. Além disso, a dor espontânea induzida pela capsaicina, reduz as correntes sinápticas excitatórias tanto no GRD como na medula espinal. Também, o knockdown parcial da expressão de SHANK3 em neurônios do GRD de humanos anula a função de TRPV1.

Este é um dos únicos trabalhos que investiga os mecanismos fisiológicos (e não apenas psicológicos e comportamentais) da alteração na percepção dolorosa do autista. Vale a pena pensar mais sobre esse assunto!

Referencia: Han Q1, Kim YH1, Wang X2, Liu D1, Zhang ZJ1, Bey AL3, Lay M1, Chang W1, Berta T1, Zhang Y1, Jiang YH4, Ji RR5. SHANK3 Deficiency Impairs Heat Hyperalgesia and TRPV1 Signaling in Primary Sensory Neurons. *Neuron*. 2016 Dec 21;92(6):1279-1293. doi: 10.1016/j.neuron.2016.11.007. Epub 2016 Dec 1.

Alerta submetido em 06/12/2016 e aceito em 07/03/2016.