

Caderno de Divulgação Científica**1. Atividade física para o controle descendente da dor em idosos saudáveis**

Um estudo realizado por um grupo de pesquisadores de Indianápolis (USA), publicado no renomado periódico Pain, avaliou 51 idosos saudáveis e obteve dois resultados-chaves que relacionam a atividade física com a modulação endógena da dor nesta população.

O primeiro resultado confirma a hipótese levantada pelos autores de que aqueles que realizam maior quantidade de atividade física moderada e vigorosa exibiam um quadro de melhora dos fatores facilitadores da dor, ou seja, eram mais resistentes à dor.

Porém, o segundo resultado descrito pelos autores não corrobora com a hipótese anteriormente comentada. Observou-se que os idosos saudáveis que faziam mais atividades físicas leves ou tiveram um comportamento sedentário, obtiveram resultados satisfatórios na melhora da função inibitória da dor, ou seja, sentiam menos dor.

É importante ressaltar que os mecanismos biológicos exatos subjacentes ao controle descendente da dor com o envelhecimento permanecem desconhecidos. Porém, já é descrito que o envelhecimento está associado à elevação dos níveis de estresse oxidativo e degradação do sistema inflamatório, o que induz a sensibilização do sistema nervoso periférico e central através de várias vias, e que pode ser retardado com a realização de exercícios aeróbicos.

Outro mecanismo potencial que poderia iniciar uma discussão sobre o segundo resultado encontrado envolve aumento na disponibilidade de serotonina no sistema nervoso central através da prática de atividades físicas leves e o comportamento sedentário com atividades prazerosas. Por exemplo, uma forma de liberação da serotonina relacionada a não praticar nenhum tipo de atividade física (comportamento sedentário) seria estar em uma situação confortável e fazendo algo que seja prazeroso.

Agora os pesquisadores pretendem expandir o estudo e observar se o tipo de atividade física influencia no padrão de modulação da dor em idosos.

Referência: Naugle, K.M.; Ohlman, T.; Naugle, K.E.; Riley, Z.A.; Keith, N.R. Physical activity behaviour predicts endogenous pain modulation in older adults. Pain 158(3):383-390. 2017.

Alerta submetido em 28/03/2017 e aceito em 28/03/2017.

2. Tolerância da morfina é dependente da sinalização do receptor do tipo μ

Medicamentos analgésicos da classe dos opioides, como a morfina, continuam sendo o pilar principal para o tratamento das dores crônicas. No entanto, apesar de bons analgésicos, essa classe de medicamentos vem acompanhada de alguns

efeitos adversos indesejados, tais como a tolerância e a hiperalgesia induzida por opioides (opioid-induced hyperalgesia, OIH). A tolerância analgésica pode ocorrer devido ao uso crônico de opioides, que faz com que a eficácia do remédio diminua gradativamente, o que leva a um aumento da dose necessária para se ter um efeito analgésico satisfatório. Estratégias terapêuticas para minimizar estes efeitos indesejáveis são necessárias para melhorar a segurança dos pacientes, reduzir a incidência de dependência e a mortalidade relacionada aos opioides. Nesse sentido, um estudo publicado por pesquisadores americanos encontrou que a tolerância à morfina está relacionada à sinalização do seu receptor do tipo μ nos neurônios nociceptivos periféricos, aqueles que conduzem a informação dolorosa, mas não nos que são expressos na microglia espinhal. Os autores demonstraram ainda que o bloqueio da sinalização μ opioide nos nociceptores elimina a tolerância induzida pela morfina e, o mais importante, sem afetar o seu efeito analgésico. Os dados deste estudo sugerem que o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para interromper a sinalização μ opioide periférica podem ser uma alternativa para manter o controle adequado e duradouro da dor, ao mesmo tempo que limitam o aumento escalonado das doses dos opioides, que são potencialmente nocivas para os pacientes.

Referência: Corder G, Tawfik VL, Wang D, Sypek EI, Low SA, Dickinson JR, Sotoudeh C, Clark JD, Barres BA, Bohlen CJ, Scherrer G. Loss of μ opioid receptor signaling in nociceptors, but not microglia, abrogates morphine tolerance without disrupting analgesia. *Nat Med.* 2017 Feb;23(2):164-173. doi: 10.1038/nm.4262. Epub 2017 Jan 16

Alerta submetido em 17/02/2017 e aceito em 07/03/2017.

3. A cetamina intraoperatória reduz o consumo de opioides em pacientes com dor crônica com dependência de opioides

Cetamina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato que se mostrou útil na redução da dor pós-operatória aguda e do consumo analgésico em uma variedade de intervenções cirúrgicas com vias de administração variáveis. Pouco se sabe sobre sua eficácia em pacientes dependentes de opioides com história de dor crônica. O estudo, realizado em hospital universitário na Dinamarca, levantou a hipótese que a cetamina reduziria o consumo de opioides no pós-operatório nesta população de pacientes.

O estudo foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego e controlado com placebo envolvendo pacientes dependentes de opioides submetidos à cirurgia de coluna lombar. Cinquenta e dois doentes no grupo de tratamento receberam 0,5 mg / kg de cetamina por via intravenosa durante a indução da anestesia e iniciou-se uma infusão contínua a 10 microgramas kg⁻¹ min⁻¹ na indução e terminou-se ao fechar a ferida. Cinquenta pacientes no grupo placebo receberam solução salina de volume equivalente. Os pacientes foram observados durante 48 h no pós-operatório e seguidos em 6 semanas. O desfecho primário foi o consumo de 48-h de morfina.

O consumo total de morfina (equivalentes de morfina) foi significativamente reduzido no grupo de tratamento 48 h após o procedimento. Também foi reduzido 24 h e 6 semanas após. A intensidade média da dor relatada foi significativamente reduzida na unidade de tratamento pós-anestesia e às 6 semanas. Os grupos não apresentaram diferenças nos efeitos colaterais conhecidos de cetamina ou de opioides.

A cetamina intra-operatória reduziu o consumo de opioides no período pós-operatório de 48 horas em pacientes dependentes de opioides com dor crônica. A cetamina também pode reduzir o consumo de opioides e a intensidade da dor durante o período pós-operatório nesta população de pacientes, sem aumento nos efeitos colaterais.

Referência: Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain*. 2017; 158(3):463-470.

Alerta submetido em 17/02/2017 e aceito em 07/03/2017.

4. Fatores psicossociais predizem analgesia opioide por meio da função opioide endógena?

Um estudo divulgado recentemente avaliou a relação entre a analgesia opioide endógena e fatores psicossociais negativos, revelando uma forte ligação entre os dois. Os pesquisadores encontraram que aqueles indivíduos que apresentavam fatores psicossociais negativos aumentados, como ansiedade, raiva, baixa auto-estima e depressão, obtiveram uma resposta aumentada à analgesia à morfina.

A dor crônica de moderada a forte pode ser abordada através do uso de analgésicos opioides, no entanto não se tem preditores validados em relação a sua eficácia. Já se sabe que fatores psicossociais negativos aumentados estão relacionados a menor função opioide endógena e que estudos clínicos têm associado tais fatores a uma possível redução da resposta analgésica opioide, o que refletiria por exemplo em maior necessidade de analgésicos em pós-operatórios.

Foram analisados 89 portadores de lombalgia crônica submetidos a um protocolo para avaliação do nível de dor, presença e o grau dos fatores psicossociais. Observou-se que quanto maior os escores psicossociais negativos, maior a analgesia à morfina; que maiores escores em efeitos positivos estão relacionados com menor analgesia à morfina; que melhores escores psicossociais estão relacionados com menor função opioide endógena e que uma menor função analgésica opioide endógena está associada com uma maior resposta analgésica à morfina.

O estudo concluiu que quanto melhor o humor, maior a atividade endógena do Sistema Nervoso Central e menor a exposição a analgésicos para redução da dor, sendo o inverso também verdadeiro. Logo, pacientes com humor reduzido se beneficiariam além de analgésicos opioides também de outras práticas não medicamentosas como: acupuntura, exercícios aeróbicos, dentre outras.

Referência: John W. Burnsa, Stephen Bruehl, Christopher R. France, Erik Schuster, Daria Orłowska, Asokumar Buvanendran, Melissa Chont, Rajnish K. Gupta. Psychosocial factors predict opioid analgesia through endogenous opioid function. *Pain*. 2017; 158(3):391-99.

Alerta submetido em 13/04/2017 e aceito em 18/04/2017.

5. A dor intensa influencia o processamento cortical de estímulos visuais projetados sobre a pele sensibilizada

Pesquisadores da Bélgica demonstraram em estudo recente que os mecanismos de sensibilização central vão bem além do sistema nociceptivo. A sensibilização é uma forma de aprendizado implícito produzido pela exposição a um estímulo nocivo. A sensibilização após lesão aumenta a responsividade de nociceptores e aumenta a transmissão sináptica do estímulo nociceptivo ao sistema nervoso central.

No estudo em questão, os pesquisadores contaram com a colaboração de 26 estudantes que participaram dos experimentos. Fizeram estimulação elétrica de alta frequência no antebraço dos estudantes e depois avaliaram a hiperalgesia mecânica e responsividade a um estímulo visual projetado no mesmo antebraço. Observaram que a hiperalgesia e o aumento na responsividade a estímulo visual ocorriam em tempos distintos. Ainda, a resposta ao estímulo visual no antebraço sensibilizado resultava em aumento das respostas cerebrais. Um dos mecanismos de indução da sensibilização e intensa ativação de nociceptores aparenta afetar de forma seletiva as respostas aos estímulos entregues à parte do corpo sensibilizada e poderia ser esclarecido por um melhoramento específico da comunicação dos neurônios nociceptivos medulares. Em outras palavras, a sensibilização relacionada com alterações no sistema nervoso central não estão restritas às vias nociceptivas, podendo afetar igualmente outras modalidades sensoriais, principalmente se a modalidade transmite informações relevantes para a parte do corpo sensibilizada.

Referência: Torta DM, Van Den Broeke EN, Filbrich L, Jacob B, Lambert J, Mouraux A. Intense pain influences the cortical processing of visual stimuli projected onto the sensitized skin. *Pain*. 2017; 158(4):691-697.

Alerta submetido em 13/04/2017 e aceito em 18/04/2017.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. Terapia de emissão de luz por diodo induz analgesia em modelos de nociceção em camundongos

A LEDT (do inglês, Light Emitting Diode Therapy) é uma categoria bastante recente da fototerapia e há evidências de que acelera a cicatrização de feridas, reduz processos inflamatórios e dolorosos. No entanto, existem poucos estudos científicos sobre o mecanismo de ação da LEDT no controle da dor. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito antinociceptivo da LEDT em modelos de

dor aguda, bem como investigar o possível mecanismo adjacente a este efeito em camundongos. Para a realização dos experimentos foram utilizados camundongos Swiss fêmeas adultos. A LEDT (890 nm, 390 mW e 20,8 J/cm²) aplicada 20 min. antes dos experimentos promoveu redução da nocicepção de origem neurogênica (1^o fase) e inflamatória (2^a fase) induzidas pela injeção intraplantar (i.pl.) de formalina e do edema de pata. A LEDT também preveniu a nocicepção induzida pela injeção intraperitoneal de ácido acético. Ademais, a LEDT preveniu a nocicepção induzida pela injeção i.pl. de capsaicina [agonista de receptores de potencial transiente vaniloide-1 (TRPV1)], cinamaldeído [ativador de receptores de potencial transiente anquirina-1 (TRPA1)], mentol [ativador de receptores de potencial transiente melastatina-8 (TRPM8)], salina acidificada [ativador de canais iônicos sensíveis a ácido (ASICs)] e de glutamato (agonista de receptores ionotrópicos e/ou metabotrópicos glutamatérgicos). Centralmente, a LEDT atuou aumentando a latência ao estímulo nociceptivo no modelo de placa quente. Aliado a este resultado foi demonstrado que o sistema opioide está envolvido no mecanismo de ação da LEDT, uma vez que seu efeito foi revertido pela naloxona (antagonista de receptores opioides). Foi demonstrado também o envolvimento do sistema adenosinérgico, uma vez que seu efeito foi revertido pela cafeína (antagonista de receptores adenosinérgicos), DPCPX (antagonista de receptor A1 de adenosina) e ZM 241385 (antagonista de receptores A2A de adenosina); e da via L-arginina/óxido nítrico, pois o efeito da LEDT foi revertido pela L-arginina (um precursor do óxido nítrico) e não pela D-arginina (isômero inativo da L-arginina). Adicionalmente, a LEDT foi capaz de prevenir a nocicepção induzida pelos ativadores da via PLC/PKC e AMPc/PKA, como o PMA (ativador de PKC), BK, forskolina (ativador de adenilato ciclase) e a PGE2. Também foi demonstrado que o tratamento intratecal com capsaicina (para dessensibilização das fibras C), alterou a resposta nociceptiva da formalina e que a dessensibilização influenciou no efeito antinociceptivo da LEDT. Tomados em conjunto, os resultados demonstram que o efeito antinociceptivo da LEDT se deve, em parte, ao envolvimento do sistema opioide, adenosinérgico, via L-arginina/óxido nítrico e inibição do sistema glutamatérgico, e de canais TRPA1, TRPV1, TRPM8 e ASICs, bem como da inibição da sinalização dependente da PLC/PKC e/ou AMPc/PKA. Assim, os resultados do presente estudo suportam que a LEDT possui potencial efeito no controle da dor, bem como a continuidade de estudos pré-clínicos aprofundados, e sugerem que esta terapia pode ser um complemento útil para o tratamento da dor de diferentes etiologias.

Referência: Pigatto GR, Coelho IS, Aquino RS, Bauermann LF, Santos AR. Light-Emitting Diode Phototherapy Reduces Nocifensive Behavior Induced by Thermal and Chemical Noxious Stimuli in Mice: Evidence for the Involvement of Capsaicin-Sensitive Central Afferent Fibers. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr 7. [Epub ahead of print] Alerta submetido em 29/03/2017 e aceito em 04/04/2017.

7. Biomarcadores de dor neuropática na neuropatia de fibras nervosas da pele

Tradicionalmente a avaliação das fibras sensitivas de pequeno calibre, que percebem dor e temperatura, depende de relato subjetivo do paciente e isso pode reduzir a precisão diagnóstica em algumas situações. A avaliação da integridade dessas fibras pode ser feita com algumas ferramentas, como a biópsia da pele, teste sensório quantitativo e estímulo provocado por calor.

A busca por procedimentos não invasivos com precisão diagnóstica equiparada aos procedimentos de referência é necessária para que se mantenham os benefícios diagnósticos e se reduzam os riscos dos exames.

O estímulo provocado por calor é um procedimento não invasivo e possui um aparato composto por emissor dos estímulos térmicos e eletroencefalograma que captura as respostas corticais provenientes desses estímulos. Esse método é conhecido como CHEPs (Contact heat-evoked potentials).

É possível verificar que esse método de avaliar a sensibilidade de fibras de pequeno calibre quando comparado ao método de referência (biópsia) possui maior sensibilidade (80,7%) do que especificidade (69,2%), ou seja, é um teste útil para descartar a presença de neuropatia das fibras sensitivas da pele, que percebem grandes mudanças de temperatura e dor.

Além disso, foi testada a capacidade dos resultados do CHEPs predizerem a denervação encontrada na biópsia de pessoas com neuropatia. Nesse teste foi mostrado que existe uma relação significativa e direta entre os resultados do CHEPs e os resultados da biópsia, entretanto o desfecho (denervação na biópsia) é explicado em apenas 46% dos casos.

Apesar de ele não explicar a maior parte dos casos de denervação na biópsia e, possivelmente apresentar custo elevado, é um recurso útil para a prática clínica, pois pode ser utilizado para descartar a denervação de nervos de pequeno calibre.

Referência: Wu SW, Wang YC, Hsieh PC, Tseng MT, Chiang MC, Chu CP, Feng FP, Lin YH, Hsieh ST, Chao CC. Biomarkers of neuropathic pain in skin nerve degeneration neuropathy: contact heat-evoked potentials as a physiological signature. *Pain*. 2017; 158(3):516-525.

Alerta submetido em 11/04/2017 e aceito em 11/04/2017.

8. Paclitaxel e neuropatia periférica

Um importante problema na utilização do paclitaxel no tratamento de vários tipos de câncer é a neuropatia periférica observada nos pacientes, o que pode levar à redução das dosagens utilizadas ou até mesmo a descontinuação da terapia. Os mecanismos envolvidos na neuropatia provocada pelo paclitaxel e os possíveis alvos para farmacoterapia ainda são mal compreendidos. Trabalhos anteriores já haviam demonstrado o desenvolvimento de atividade espontânea em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) de ratos tratados com paclitaxel e que os canais de cálcio do tipo T são elementos-chave na regulação da excitabilidade destes neurônios. Além disso, trabalhos anteriores do mesmo grupo haviam sugerido uma

correlação importante entre receptor toll 4 (TLR4) e aumento da expressão e/ou ativação de canais de cálcio do tipo T Cav3.2. Os resultados comprovaram que o paclitaxel aumenta a excitabilidade de pequenos neurônios do GRD, levando à geração de atividade espontânea neuronal (inibida após a administração de um bloqueador de canais de cálcio do tipo T) e as análises imuno-histoquímicas e de Western Blot confirmaram a expressão aumentada de Cav3.2 nos neurônios do GRD e corno dorsal espinhal. Um resultado interessante foi a observação de co-localização e interação física entre Cav3.2 com TLR4 em neurônios do GRD e medula espinhal, além de um aumento da concentração do cálcio intracelular após ativação do TLR4 por lipopolissacarídeo, sugerindo que a ativação antigênica de TLR4 pode aumentar a expressão e ou ativação de Cav3.2. Ainda, a prevenção da hipersensibilidade mecânica foi significativa após o tratamento com inibidor de TLR4 em ratos com neuropatia induzida por paclitaxel. Por último, os resultados das análises em neurônios humanos também demonstraram a co-localização de Cav3.2 e TLR4 e o aumento de atividade espontânea após tratamento com paclitaxel. Os resultados obtidos sugerem um papel importante de Cav3.2 na hiperalgesia relacionada com a neuropatia periférica induzida por paclitaxel.

Referência: Li Y, Tatsui CE, Rhines LD, North RY, Harrison DS, Cassidy RM, Johansson CA, Kosturakis AK, Edwards DD, Zhang H, Dougherty PM. Dorsal root ganglion neurons become hyperexcitable and increase expression of voltage-gated T-type calcium channels (Cav3.2) in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Pain*. 2017; 158(3):417-429.

Alerta submetido em 11/04/2017 e aceito em 11/04/2017.

9. Modelo de dor crônica em animais induz aumento no consumo de álcool

Dor crônica e abuso de álcool são grandes problemas para a sociedade e, muitas vezes, indivíduos recorrem à bebida em busca de alívio para a dor. De acordo com estudos clínicos, 28% dos pacientes com dor crônica, como aqueles que possuem artrite, têm problemas com álcool, o que pode levar a várias complicações médicas. O objetivo desse estudo é determinar se o uso de um modelo bem estabelecido de dor crônica (osteoartrite) por desestabilização do menisco medial (DMM) e consumo de álcool em camundongos é apropriado para estudar a ingestão da bebida induzida pela dor.

Os animais foram divididos em dois grupos: os que sofreram DMM (por meio de cirurgia, cortou-se o ligamento menisco-tibial) e os controles simulados (submetidos à mesma cirurgia, mas sem o corte do ligamento). Treze semanas após a cirurgia, foram submetidos ao teste de incapacidade para testar se o modelo de osteoartrite estava funcionando, ou seja, para observar se os animais que tiveram o ligamento cortado (DMM) apresentavam maior incapacidade funcional. Logo em seguida, foram expostos a duas garrafas: uma de água e uma de álcool, por 24 dias. Ao fim do experimento, foram coletadas e analisadas amostras histológicas dos seus membros posteriores. A concentração da garrafa de álcool foi aumentando gradativamente ao longo dos dias. Observou-se incapacidade e danos

nos membros posteriores dos camundongos do grupo DMM. Além disso, verificou-se um aumento significativo no consumo de álcool no grupo com dor crônica na concentração a 20%.

Em resumo, o modelo de osteoartrite por DMM induziu aumento no consumo e na preferência por álcool em comparação ao controle, pois os camundongos com incapacidade do membro posterior danificado cirurgicamente consumiam mais etanol por peso corporal em concentração mais elevada de álcool (20%). Sendo assim, outros estudos podem utilizar esse modelo para investigar os mecanismos de consumo de álcool induzido pela dor crônica.

Referência: Butlera RK, Knappa DJ, Ulicic V, Longobardi L, Loeserc RF, Breesea GR. A mouse model for chronic pain-induced increase in ethanol consumption. *Pain*. 2017, 158(3):457-462.

Alerta submetido em 13/04/2017 e aceito em 18/04/2017.

10. Prostaglandinas controlam o componente afetivo da dor inflamatório por modulação da sinalização serotoninérgica no núcleo dorsal da rafe

Um estudo recente investigou o papel das prostaglandinas na resposta de nocicepção afetiva induzida por estímulo inflamatório e o envolvimento da neurotransmissão serotoninérgica.

A fim de investigar se as prostaglandinas estão envolvidas na nocicepção afetiva, os autores utilizaram ferramentas farmacológicas e genéticas para inibir as enzimas COX-1 ou COX-2 em camundongos e testaram estes animais no teste de aversão condicionada a um local, induzida por injeção de formalina. Neste teste, a formalina é injetada na parte dorsal de uma das patas traseiras e os animais ficam confinados em um ambiente que inicialmente preferiam, enquanto apenas salina é injetada na pata em um ambiente a que tinham inicialmente menos preferência. Os animais passaram, então, a apresentar aversão ao ambiente em que receberam a formalina, mesmo gostando menos dele, o que não foi observado em animais após bloqueio dos receptores para formalina nos aferentes primários (Trpa1). A seguir, observou-se que animais com inibição da COX-1, mas não de COX-2, continuavam a apresentar o comportamento de aversão, indicando que a COX-2 poderia estar envolvida neste comportamento. A fim de verificar o tipo celular envolvido nesta resposta, utilizaram ferramentas de engenharia genética para deletar o gene da COX-2 em tipos celulares específicos e viram que o comportamento aversivo não era observado quando a deleção ocorria em neurônios. Como o principal prostanoide formado pela COX-2 é a prostaglandina E2 (PGE2), utilizaram camundongos com ausência do gene para a forma induzível da prostaglandina sintase (mPGES-1 KO) e observaram que a aversão ao local foi atenuada, implicando a PGE2 nos efeitos observados. Ao verificarem se dois dos receptores nos quais a PGE2 atua, EP1 e EP3, que, por serem expressos no cérebro em regiões relacionadas a emoções e processamento nociceptivo, estariam envolvidos na aversão induzida pela formalina, utilizaram animais com deleção dos genes que

codificam aqueles receptores. Na ausência do EP3, a aversão não era induzida, implicando estes receptores para ação da PGE2.

Como a serotonina (5-HT) é um importante neurotransmissor envolvido no processamento das emoções e também na nocicepção, questionaram-se se o efeito afetivo da inflamação aguda mediado por EP3 poderia ser devido à presença destes receptores em neurônios serotoninérgicos e consequente modulação da neurotransmissão pela 5-HT. Mais uma vez utilizando técnicas de engenharia genética, viram que a deleção de EP3 em neurônios serotoninérgico protegia os animais da indução de aversão pela formalina e, posteriormente, observaram que estes receptores EP3 estavam localizados no núcleo dorsal da rafe (onde se encontram os corpos celulares destes neurônios), sugerindo que a via ascendente da 5-HT estaria envolvida no processamento afetivo. Com estes resultados, confirmaram que a via da 5-HT ascendente é crítica para indução da aversão condicionada ao local e que a PGE2 modula esta transmissão por atuar em receptores EP3 em neurônios serotoninérgicos do dorsal da rafe. Mais uma vez utilizando técnicas de engenharia genética bastante sofisticadas, verificaram que a ativação de receptores EP3 nos neurônios serotoninérgicos da rafe promovia inibição destes neurônios e os animais não apresentavam a aversão. Por fim, para verificar se o controle da neurotransmissão serotoninérgica pela PGE2 seria apenas na dor afetiva ou se poderia também modular os outros aspectos da inflamação, avaliaram as duas fases do teste da formalina em animais mPGES-1 KO, animais que receberam um inibidor da COX-2 e em animais que não expressam EP3 em neurônios serotoninérgicos. Como esperado, viram que nas duas primeiras situações, a segunda fase da resposta à formalina foi atenuada; entretanto, a ausência dos receptores EP3 nos neurônios serotoninérgicos não causou qualquer modificação da resposta.

Desta forma, ao verificar que a PGE2 modula a indução do componente aversivo da nocicepção, mas não a do componente inflamatório, por modular a atividade de neurônios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe via EP3, os autores demonstraram que esta via é específica para a dor afetiva e que outros componentes da dor mediados por PGE2-EP3 envolvem outras vias.

Referência: Singh A.K. et al., Prostaglandin-mediated inhibition of serotonin signaling controls the affective component of inflammatory pain. *The Journal of Clinical Investigation*. J Clin Invest. 2017;127(4):1370–1374.

Alerta submetido em 13/04/2017 e aceito em 18/04/2017.