

Caderno de Divulgação Científica**1. A diminuição do estado de alerta devido à perda de sono aumenta a sensibilidade à dor em ratos**

Assistir televisão até tarde, jogar videogame até tarde, trabalhar até tarde, ficar nos aplicativos do celular...nos últimos tempos fomos nos acostumando ao aumento considerável de atividades durante o dia e também a noite e toda esta agitação está entre os contribuintes para a crescente epidemia de deficiência do sono, que inclui distúrbios como a insônia. As consequências do sono crônico insuficiente para a saúde permanecem incertas. Em indivíduos saudáveis, a má qualidade e a curta duração do sono podem resultar na presença de dor no dia seguinte, sugerindo que os distúrbios do sono sozinhos podem piorar a dor e a privação experimental do sono em humanos sustenta essa afirmação. Neste sentido, um estudo demonstrou que a privação do sono levou ao aumento da sensibilidade dolorosa em camundongos saudáveis. A perda de sono por vários dias em sequência levou a respostas de dor exagerada, que puderam ser revertidas após a restauração do sono normal. Mesmo sem levar a restauração do sono, o uso de cafeína e modafinil, dois agentes estimulantes, que promovem a redução dos sintomas do sono como e não têm atividade analgésica em camundongos com sono em dia, normalizaram imediatamente a sensibilidade à dor em animais privados de sono. Clinicamente, a privação de sono ou sono de má qualidade pode piorar a dor, uma vez que, nestes casos, o efeito de drogas analgésicas estará diminuído. Nestas situações pode se alcançar alívio da dor pelo aumento do estado de alerta pelo uso de agentes estimulantes, ou proporcionando um sono de melhor qualidade. Não significa, no entanto, que ingerir várias xícaras de café durante o dia possa ser um método analgésico. O que o estudo sugere é que, indivíduos com doenças dolorosas crônicas como enxaqueca, podem se beneficiar com uma melhora da dor se tiverem horas suficientes de sono de boa qualidade associada à ingestão de agentes estimulantes como uma ou duas xícaras de café.

Referência: Alexandre C, Latremoliere A, Ferreira A, Miracca G, Yamamoto M, Scammell TE, Woolf CJ. Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice. Nat Med. 2017 23(6):768-774.

Alerta submetido em 11/05/2017 e aceito em 16/05/2017.

2. Novo método para detectar respostas nociceptivas em bebês

A medida de dor em bebês é um desafio na terapêutica, o que resulta em fornecimento deficiente de analgésicos para essa população. Alterações no início da vida podem ter consequências a curto e a longo-prazo e, portanto, é urgente e crucial a reavaliação da provisão de analgésicos em bebês sob cuidados intensivos, que são expostos a muita dor. Outro problema é que os analgésicos eficazes para

adultos podem não ser adequados a bebês, porque propriedades farmacológicas do composto, bem como a forma como o corpo do bebê processa e interage com esta droga podem resultar em respostas diferentes de um organismo adulto. Desta forma, é necessário o desenvolvimento de métodos que avaliem a eficácia analgésica e as doses necessárias nos bebês.

Até o momento, a determinação se um bebê sente dor ou não é feita por observações pelo médico, já que os bebês não podem dizer o que sentem. Entretanto, as características observadas, como alterações na expressão facial, contorções, choro e batimentos cardíacos, não são exclusivos da dor e podem ser observadas quando o bebê está com fome ou quer ser abraçado. Como a percepção da dor se manifesta no cérebro, a medida da atividade cerebral poderia substituir a fala ausente dos bebês e indicar se estão ou não sentindo dor. Em adultos, a atividade cerebral evocada por estímulos nocivos correlaciona-se com a intensidade subjetiva de dor e pode ser modulada por analgésicos. Desta forma, o trabalho investigou se o mesmo poderia ser observado nos bebês.

O grupo de pesquisadores usou eletrodos colocados no couro cabeludo dos bebês para registrar a atividade cerebral imediatamente após um estímulo doloroso aplicado no calcanhar (um furinho para retirada de sangue para o teste do pezinho, ou a aplicação de um estímulo de força nocivo). Na tentativa de identificar um método mais efetivo para monitorar a dor nesta população, os pesquisadores utilizaram a técnica de eletroencefalografia (EEG) para estudar as alterações na atividade relacionadas a dor em 72 bebês. Eles observaram que a magnitude de ativação em uma região no topo do couro cabeludo, entre as orelhas, era muito maior após estímulos dolorosos do que sem nenhum estímulo ou apenas estímulo tátil. Além disso, quando o estímulo foi aplicado após a aplicação de um anestésico local tópico em um dos calcanhares, viu-se que a atividade cerebral após o anestésico era semelhante à atividade basal, enquanto o estímulo no outro calcanhar, sem o anestésico, induzia o aumento da atividade da região. Assim, parece que a ativação desta região é específica para estímulos dolorosos e a aplicação de anestésicos locais poderia reduzir o impacto do estímulo aplicado, por exemplo, durante o teste do pezinho.

É importante ressaltar que o estudo apresenta limitações, já que diferentes respostas podem ser observadas em diferentes indivíduos. Por exemplo, alguns bebês apresentaram uma atividade cerebral menor a um estímulo doloroso do que antes da aplicação do estímulo.

A medida da atividade cerebral para acessar a dor não seria substituída às medidas já existentes, mas poderia ser uma medida adicional às avaliações comportamentais e fisiológicas acessadas para prover um diagnóstico mais acurado e determinar se diferentes drogas analgésicas efetivamente reduzem a dor durante procedimentos médicos essenciais.

Referência: Hartley C, Duff EP, Green G, Mellado GS, Worley A, Rogers R, Slater R. Nociceptive brain activity as a measure of analgesic efficacy in infants. *Science Translational Medicine* 9, eaah6122, 2017. (2017)

Alerta submetido em 12/07/2017 e aceito em 12/07/2017.

3. Dor neuropática central crônica, pós-trauma medular

Este estudo teve o objetivo de desenvolver uma pesquisa com um enfoque em complementar as lacunas ainda existentes a respeito das possíveis causas que estabelecem a origem da dor neuropática central em indivíduos com lesão medular. Foram investigados os mecanismos e sistemas relacionados ao circuito da dor em três grupos de indivíduos: com lesão medular e dor, com lesão medular e sem dor e no grupo controle de indivíduos saudáveis; com possíveis correlações com danos em uma determinada região do encéfalo, o trato anterolateral espinotalâmico.

Observou-se que a dor pode ser derivada de uma hiperexcitabilidade associada à perda da inibição do controle da dor, havendo associação positiva entre esses desfechos com os danos existentes no trato anterolateral espinotalâmico. Esse estudo apresenta assim uma nova perspectiva para interpretação da neuropatia central crônica e que poderá direcionar uma nova forma eficaz ao manejo farmacológico para controle da dor.

Referência: Gruener H1, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Differential pain modulation properties in central neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain*. 2016; 157(7):1415-24.

* Fisioterapeuta pela Universidade de Brasília. Material gerado a partir da disciplina "Mecanismos do Processo Saúde-Doença" do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB - Faculdade de Ceilândia.

Alerta submetido em 16/07/2017 e aceito em 16/07/2017.

4. Questionário clínico padronizado para identificar a diversidade fenotípica da polineuropatia diabética

Aproximadamente 54% dos pacientes com diabetes tipo 1 e 45% dos pacientes com diabetes tipo 2 desenvolvem polineuropatia. Ela causa grande impacto emocional, financeiro e pode ser incapacitante. A polineuropatia apresenta-se como diferentes sinais e sintomas. Essa variedade fenotípica pode estar associada a combinações genéticas, fatores fisiopatológicos e acometimento de diferentes tipos de fibras. Uma vez identificado o fenótipo haverá um melhor direcionamento do tratamento. Um grupo de pesquisadores americanos combinou perguntas e testes físicos para identificar essas diferenças em um protocolo denominado *Standardized Evaluation of Pain and Somatosensory Function (StEPS)*. Participaram do estudo 105 pacientes com diagnóstico de Diabetes tipo 2 e 20 indivíduos sem diabetes. Todos responderam ao questionário e passaram por testes físicos contidos no protocolo. Os resultados demonstraram que o protocolo facilita a identificação de diferentes fenótipos da polineuropatia, podendo facilitar a prática clínica e direcionar melhor o tratamento.

Referência: Scholz J1, Rathmell JP, David WS, Chad DA, Broderick AC, Perros SG, Shin NS, Wells JL, Davis JB, DiMaggio CJ, Wang S, Tate SN. A standardized clinical

evaluation of phenotypic diversity in diabetic polyneuropathy. Pain. 2016; 157(10):2297-308.

Alerta submetido em 16/07/2017 e aceito em 16/07/2017.

5. Nicotina e tabaco podem reduzir a dor aguda em seres humanos?

Neste trabalho realizou-se uma meta-análise utilizando trabalhos publicados em bases de dados on-line, PubMed e PsycINFO. Seu objetivo foi quantificar os efeitos da administração de nicotina / tabaco no limiar e tolerância à dor através de avaliações experimentais em humanos. Os autores buscam saber se os efeitos da analgesia aguda da nicotina são capazes de superar os efeitos deletérios de fumar tabaco ao ponto de poder ser utilizado como recurso para alívio da dor.

Segundo os autores, este foi o primeiro estudo realizado neste formato sobre o tema e constataram que a nicotina administrada através de fumo do tabaco e outros sistemas de distribuição como adesivo, por exemplo, produziu efeitos analgésicos agudos que podem ser caracterizados como de pequena e média magnitude. Ressaltam a dificuldade em comparar os trabalhos diante da grande diversidade de metodologias utilizadas e a importância de se realizar mais pesquisas sobre o tema.

Referência: Ditre JW1, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: a meta-analysis. Pain. 2016; 157(7):1373-81.

* Graduada em Fisioterapia pela Universidade Paulista, especialização em Fisioterapia Aplicada a Saúde da Mulher e em Docência do Ensino Superior e Profissionalizante. Material gerado a partir da disciplina "Mecanismos do Processo Saúde-Doença" do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB - Faculdade de Ceilândia.

Alerta submetido em 16/07/2017 e aceito em 16/07/2017.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. Os interneurônios de gastrina da medula espinhal transmitem a coceira através da sinalização mediada por Vglut2

Coceira é uma sensação que promove o desejo de coçar que pode ser provocado através de estímulos mecânicos e químicos. Processo se inicia na medula espinhal através do receptor peptídico liberador das gastrina (GRPR) através dos "interneurônios" que são neurônios excitatórios, que usam os mediadores do transportador vesicular de glutamato 2 (VGLUT2) que são sinalizadores responsáveis para propagação de estímulos provenientes da sensação de coçar.

Os resultados mostraram através de ratos (modificados geneticamente- CRE" alelos de ratos"), com genes responsáveis transcrição de ARNM de VGLUT2 tinham uma ligação com GRPR. Foram retirados tecidos e tratados para as devidas análises. A

partir dessas amostras verificaram que o VGLUT2 tem ligação específica GRPR para transmitir “estímulos” químicos e espontâneos para interneurônios para outros neurônios na espinha dorsal, até chegar próximo a áreas de ativação da coceira inicialmente.

Referência: Aresh B, Freitag FB, Perry S, Blümel E, Lau J, Franck MCM, Lagerström MC. Spinal cord interneurons expressing the gastrin-releasing peptide receptor convey itch through VGLUT2-mediated signaling. *Pain*. 2017; 158(5):945-961.

* Graduado em Ciências Biológicas (FTB). Especialista em Meio ambiente e populações vulneráveis (INTA-CE). Especialista em Biocombustíveis e outras formas de energias renováveis (IFPI). Mestrando em Ciências e Tecnologias em saúde. Aluno da disciplina “Redação e publicação de trabalhos científicos 1” (PGCTS-UnB). Alerta submetido em 13/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

7. Comunicação intestino-cérebro

Você já ouviu falar que o intestino é um segundo cérebro? Isso é verdade! De fato, o intestino possui uma complexa comunicação neuronal, que funciona de maneira praticamente independente. A microbiota, a dieta e fatores inflamatórios regulam a comunicação cérebro-intestino e influenciam diretamente em processos fisiológicos diversos, que vão desde o metabolismo até a cognição. Mas de que maneira isso acontece?

Ainda sabemos muito pouco, mas inúmeros estudos têm surgido na última década, mostrando inclusive a influência da microbiota na gênese e intensidade de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson.

Um recente artigo publicado na revista *Cell* nos ajuda a clarear esse caminho, propondo que um tipo de células intestinais, chamadas enterocromafins, é responsável pelo reconhecimento de estímulos químicos no epitélio intestinal e transmissão da informação aos neurônios sensitivos circundantes, fazendo uma importante conexão entre o meio externo – reconhecido pelo intestino – e o sistema nervoso central.

Fazendo uso de ferramentas experimentais os autores mostram que as células enterocromafins, situadas entre as células epiteliais do intestino, são capazes de reconhecer uma ampla gama de sinais químicos, e por meio de sinalização serotoninérgica, transmitir a informação do lúmen intestinal a neurônios sensitivos subjacentes. Elas são capazes de reconhecer estímulos da dieta, como metabólitos de ácidos graxos, catecolaminas (norepinefrina, dopamina) e produtos químicos. O trabalho fala ainda que essas células podem reconhecer estímulos mecânicos, mas essa afirmação não é totalmente corroborada pelos experimentos realizados. As células enterocromafins expressam receptores do tipo TRP, especialmente TRPA1 e TRPC4, além de receptores adrenérgicos. A partir da ativação desses receptores, a sinalização intracelular culmina no aumento do influxo de cálcio e liberação de serotonina na sinapse com o neurônio sensitivo, ativado então por esse sinal. Dessa forma, os estímulos que chegam ao intestino são reconhecidos por neurônios

sensitivos e transmitidos ao sistema nervoso central, gerando uma importante integração.

Embora esse estudo seja mais fisiológico do que fisiopatológico, ainda é possível pensar em inúmeras possibilidades de sinalização em doenças. Um passo a mais foi dado, e a cada peça esse quebra-cabeça vai se montando. Certamente, em um futuro não muito distante, teremos excelentes surpresas vindas daí!

Referência: Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Brierley SM, Ingraham HA, Julius D. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell*. 2017; 170(1):185-198.e16.

Alerta submetido em 03/07/2017 e aceito em 11/07/2017.

8. Neurônios sensoriais são caracterizados como modalidade-específico

Em 1941 Herber Gasser classificou os neurônios sensoriais periféricos em três tipos com base na velocidade do potencial de ação. Estes neurônios foram denominados de fibras do tipo A- β , A- δ e C, sendo que todos estes podem responder a estímulos nocivos. As fibras C são o subtipo mais pesquisado e diversos estudos eletrofisiológicos sugerem que estes neurônios são polimodais, ou seja, respondem a uma variedade de estímulos nociceptivos. No entanto, alguns trabalhos que utilizaram deleção de genes, gerando animais geneticamente modificados em que um tipo celular ou marcadores moleculares específicos foram deletados, observaram que muitos destes neurônios podem ser considerados modalidade específico, e não polimodais. Além disso, estudos eletrofisiológicos em humanos também observaram subtipos de fibras C que somente respondem a um estímulo ou mecânico ou térmico. Para tentar elucidar se os neurônios do tipo C são modalidade específico ou polimodais, um grupo de pesquisadores do Reino Unido utilizaram uma nova ferramenta de imagem in vivo, o GCaMP, para estudar a resposta de neurônios sensoriais no gânglio da raiz dorsal (GRD) em animais vivos que foram desafiados com diferentes estímulos nociceptivos. GCaMP é um indicador de cálcio fluorescente codificado geneticamente que vem sendo utilizado para analisar a atividade neuronal in vivo, sem interferir com o meio intracelular ou sem penetrar a célula com um eletrodo. Utilizando esta técnica, os pesquisadores observaram que mais de 85% dos neurônios responsivos do GRD são modalidade específico, respondendo ou a um estímulo mecânico, ou térmico ou ao frio. Sendo que apenas 10% dos neurônios analisados respondem a estímulos mecânicos e ao calor, enquanto que a resposta a estímulos mecânicos, ao calor e ao frio ocorre em somente 5% dos neurônios. Estas observações refletem ao que foi demonstrado em estudos comportamentais em animais transgênicos, onde por exemplo, a deleção do canal de sódio Nav1.8 silencia neurônios sensoriais mecânicos, mas não os sensíveis ao calor, consistente com os déficits comportamentais. Interessantemente, os autores demonstraram que durante uma inflamação ocorre um aumento no número de neurônios com características polimodais e que neurônios que antes eram silenciosos, passam a responder em decorrência da presença de um estímulo inflamatório, como a prostaglandina E2. Assim, este

estudo sugere que nociceptores polimodais são pouco frequentes em animais normais (isto é, sem a presença de uma inflamação ou lesão neuronal).

Referência: Emery EC, Luiz AP, Sikandar S, Magnúsdóttir R, Dong X, Wood JN. In vivo characterization of distinct modality-specific subsets of somatosensory neurons using GCaMP. *Sci Adv.* 2016; 2(11):e1600990.

Alerta submetido em 10/01/2017 e aceito em 08/02/2017.

9. Receptor GPR132 contribui para hipersensibilidade mecânica induzida pela oxaliplatina

Pacientes em tratamento para o câncer com quimioterápicos acabam sofrendo com um terrível efeito adverso ocasionado por esta classe de medicamentos, a dor neuropática periférica induzida por quimioterápicos (*Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain, CIPN*). Entre as drogas citotóxicas, a oxaliplatina causa CIPN em até 80% dos pacientes. A dor induzida pela oxaliplatina pode ser de dois tipos: 1) uma síndrome aguda que se desenvolve no começo do tratamento e que normalmente retrocede em poucos dias e 2) outra com início tardio, caracterizada por uma neuropatia sensorial distal crônica. Estes sintomas se manifestam nas extremidades do corpo e podem avançar ao longo dos membros durante um tratamento prolongado. A CIPN reduz a qualidade de vida dos pacientes, o que muitas vezes leva a uma descontinuação do tratamento com os quimioterápicos e que infelizmente, atualmente não existe no mercado nenhuma droga que possa ser utilizada na prevenção ou no tratamento efetivo desta condição dolorosa. No estudo publicado por foi demonstrado que o receptor G2A acoplado a proteína G (GPR132) contribuiu para CIPN em camundongos. Os autores demonstraram que camundongos nocautes para este receptor desenvolveram uma menor hipersensibilidade mecânica após o tratamento com oxaliplatina quando comparado aos animais selvagem (WT). Além disso, foi observado que a concentração de ligantes lipídicos do G2A estava aumentada no nervo ciático e no gânglio da raiz dorsal de camundongos tratados com oxaliplatina. Experimentos utilizando as técnicas de imagem de cálcio e patch-clamp mostraram que a ativação de G2A sensibiliza o canal iônico TRPV1 nos neurônios sensoriais através da ativação de PKC. Deste modo, os dados deste trabalho sugerem que o G2A pode ser um alvo promissor para reduzir a dor neuropática induzida por quimioterápicos em pacientes com câncer.

Referência: Hohmann SW, Angioni C, Tunaru S, Lee S, Woolf CJ, Offermanns S, Geisslinger G, Scholich K, Sisignano M. The G2A receptor (GPR132) contributes to oxaliplatin-induced mechanical pain hypersensitivity. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 446.

Alerta submetido em 11/05/2017 e aceito em 16/05/2017.

10. Toxina encontrada no veneno da jararaca induz dor através da liberação de ATP e ativação de receptores purinérgicos

Mordidas de cobras venenosas podem causar intensa dor e inflamação ocasionando danos teciduais. Os venenos de animais que induzem dor contêm toxinas que

podem ser exploradas para estudar vias de sinalização nociceptiva e somatosensoriais. De fato, já foi demonstrado que diversas destas toxinas podem agir diretamente em canais iônicos e receptores expressos por neurônios sensoriais que induzem ou inibem a dor. Interessantemente, a fosfolipase A2 (PLA2) e toxinas semelhantes a PLA2 são comumente encontradas em venenos de cobra e um estudo publicado recentemente por Zhang e colaboradores identificou no veneno de cobras jararaca uma proteína tipo PLA2, a BomoTx. A BomoTx está fortemente relacionada com um grupo de miotoxinas Lys49 que promovem a liberação de ATP de miotubos através de um mecanismo desconhecido. Neste estudo, os pesquisadores demonstraram que a BomoTx ativa uma subpopulação de neurônios somatossensíveis que contribuem para a sensação de dor, através de um mecanismo dependente da liberação de ATP celular que envolve hemi-canais de panexina e a consequente ativação de receptores purinérgicos P2X2 e/ou P2X3. Além disso, foi observado em experimentos comportamentais, que a BomoTx induz dor inflamatória não-neurogênica, hiperalgesia térmica e alodinia mecânica, os quais são totalmente dependentes da sinalização purinérgica. Assim, este estudo elucidou o mecanismo de ação da toxina de cobras Bothrops, as quais são responsáveis pela maioria dos casos de lesões e mortes relacionadas a cobras na América Latina.

Referência: Zhang C, Medzihradzsky KF, Sánchez EE, Basbaum AI, Julius D. Lys49 myotoxin from the Brazilian lancehead pit viper elicits pain through regulated ATP release. PNAS 2017; 114 (12): E2524-E2532.

Alerta submetido em 19/05/2017 e aceito em 05/06/2017.