

Caderno de Divulgação Científica**1. Risco de parada cardíaca aumenta com o uso de analgésicos**

Um estudo realizado por cientistas da Universidade de Copenhague na Dinamarca observou que analgésicos da classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) aumentam o risco de problemas cardíacos fatais. Os pesquisadores analisaram 29.000 casos de pacientes que sofreram uma parada cardíaca entre os anos de 2001 a 2010 e que utilizaram medicamentos analgésicos num período de 30 dias antes do ataque. Os dados foram comparados com os da população geral que fez uso de medicamentos. Surpreendentemente, o diclofenaco aumentou em 50% o risco de uma parada cardíaca e o ibuprofeno, em 31%, quando comparado aos pacientes que não fizeram o uso destes medicamentos. Outros três AINES, naproxeno, celecoxibe e rofecoxibe não foram associados com um maior risco de ataque cardíaco.

Os pesquisadores acreditam que este estudo deve servir como um alerta para a população em geral e para os médicos, uma vez que a grande maioria destes medicamentos pode ser comprada sem receita médica e, como qualquer medicamento, podem induzir efeitos colaterais. Os autores sugerem que estes medicamentos devem ser evitados em pacientes com doenças cardiovasculares ou com muitos fatores de risco cardiovascular, uma vez que podem ser fatais. A automedicação deve ser evitada sempre. Assim, procure um médico sempre que sentir algo diferente e pergunte ao farmacêutico em caso de dúvida sobre qualquer medicamento.

Referência: Schmidt M1, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C, Olsen AS, Christensen B, Gislason GH. Cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment. *Ugeskr Laeger*. 2016; 178(52). pii: V08160612.

Alerta submetido em 17/03/2017 e aceito em 21/03/2017.

2. Sentimentos emocionais negativos proporcionam um quadro de dor

Quando enfrentamos uma mágoa ou uma situação triste nas nossas vidas, nos encontramos num estado de infelicidade. Nesse momento, esse estado emocional negativo provoca alguns sinais e sintomas no nosso corpo, caracterizados como: aperto no peito, aumento da frequência cardíaca, desconforto estomacal e falta de ar. De fato, alguns trabalhos demonstraram que a dor emocional está relacionada com os mesmos circuitos das terminações nervosas da dor física, sugerindo que essas vias estão conectadas e, portanto, um sentimento negativo pode ser considerado como algo doloroso. Um estudo pioneiro demonstrou, pelo método de ressonância magnética funcional (fMRI), que alguns atos de bondade social ou atitudes afetivas, tais como aperto de mãos e contato físico com pessoas conhecidas, podem contornar a resposta do cérebro ao aparecimento de dor física

e, assim, diminuir a experiência dolorosa. Os pesquisadores identificaram que regiões cerebrais envolvidas na antecipação da dor e na regulação das emoções negativas eram menos ativadas frente a estímulos de ameaça. Essas regiões são a ínsula anterior direita (que ajuda a regular o controle motor e o funcionamento cognitivo), o giro frontal superior esquerdo (envolvido na autoconsciência e processamento sensorial) e o hipotálamo (responsável pelo controle da liberação de hormônios em resposta ao estresse). Assim, um ato de gentileza e alguns cuidados sociais com pessoas que passam por um estado emocional negativo parece ser um bom remédio para o controle dos sintomas de dor afetiva.

Referência: Coan JA, Schaefer HS, Davidson RJ. Lending a hand: social regulation of the neural response to threat. *Psychol Sci.* 2006; 17(12):1032-9.

Alerta submetido em 11/07/2017 e aceito em 25/072017.

3. Fármacos utilizados para o tratamento da neuropatia

O tratamento da dor neuropática é desafiador porque menos de 50% dos pacientes tem alívio com fármacos de primeira linha. Uma das hipóteses é a heterogeneidade dos pacientes estudados e a resposta específica aos mecanismos da dor. Um estudo publicado por pesquisadores da Dinamarca, avaliou dados de sete ensaios clínicos baseados no comportamento de quatro fármacos antidepressivos e quatro fármacos anticonvulsivantes sobre diferentes sintomas da dor neuropática. O objetivo foi analisar se havia algum sinal específico da dor (fenótipo) frente aos diferentes medicamentos.

Os sintomas foram determinados por testes quantitativos sensoriais com posterior subdivisão de acordo com o fenótipo em sintomas dolorosos, sinais sensoriais testes quantitativos sensoriais, ou a combinação deles.

Os resultados sugerem melhor resposta à imipramina e pregabalina em fenótipos como alodinia mecânica, térmica e hiperalgesia, enquanto uma melhor resposta ao escitalopram foi observada para detecção anormal de limites térmicos, hipoestesia e vibração.

Porém não foi definido um fenótipo específico que atingiu uma resposta melhor a determinado fármaco; somente fortes tendências foram demonstradas sobre sua eficácia específica. Os autores discutem que os resultados inespecíficos dos fármacos em relação às características da dor não surpreendem devido à diversidade nos seus mecanismos de ação. Cinco fármacos mostraram redução total da dor neuropática quando comparados a placebos. Esse dado sugere que uma menor especificidade com amplos resultados pode ser eficaz para pacientes com vários sintomas.

Apesar dos fármacos atualmente mais utilizados demonstrarem ausência de efeitos fenótipo-específico marcantes, possuem ação satisfatória na redução da dor neuropática.

Referência: Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. Pain phenotype as a predictor for drug response in painful polyneuropathy-a

retrospective analysis of data from controlled clinical trials. Pain. 2016, 157(6):1305-13.

*Graduação em Odontologia pela Universidade de Ribeirão Preto e Especialização em Prótese Dentária pela AORP. Material gerado a partir da Disciplina Mecanismos do Processo Saúde-Doença do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade UnB Ceilândia.

Alerta submetido em 14/08/2017 e aceito em 14/08/2017.

4. É possível realizar experimentos de dor in vitro?

Em minha entrevista de doutorado, um dos membros da banca me questionou a respeito da tendência cada vez maior em substituir os experimentos em animais por ensaios in vitro e como isso poderia ser aplicado ao estudo da dor. Minha resposta a ele foi a mesma que tenho dado a amigos que não são da área científica e a alunos de graduação nos últimos anos: não é possível estudar dor in vitro.*

Obviamente, levamos em conta todos os protocolos internacionais para a preservação do bem-estar do animal, mas infelizmente não vejo possibilidade de se analisar um novo alvo terapêutico ou ainda testar uma nova droga analgésica sem o uso de animais. Por quê?

Porque o reconhecimento, transmissão e controle da dor envolvem inúmeros sistemas, células e vias de sinalização, todos absolutamente integrados, tornando impossível a reprodução fora de um organismo vivo.

A literatura científica já vem mostrando a complexidade do sistema, mas um trabalho lindíssimo publicado recentemente em uma das revistas científicas de maior impacto mostra que a complexidade do sistema nociceptivo é maior do que imaginávamos. Usando ferramentas muito elegantes, os autores mostram que um pequeno estímulo, mesmo que de poucos segundos, já é suficiente para mobilizar respostas globais no animal. Para àqueles que têm mais intimidade com a literatura científica, a leitura vale muito a pena!

Nós, estudantes e pesquisadores da área de dor, nos guiamos diariamente pela ética e em como podemos avançar nos estudos de dor sem o sofrimento animal. No entanto, eles são necessários. E novos fármacos também. Ainda ouvimos pacientes que dizem ter "se acostumado a viver com dor"...

Que o respeito e equilíbrio nos façam avançar a crescer, e nunca desistir!

*As opiniões apresentadas aqui refletem as opiniões pessoais da responsável pelo alerta.

Referência: Browne LE, Latremoliere A, Lehnert BP, Grantham A, Ward C, Alexandre C, Costigan M, Michoud F, Roberson DP, Ginty DD, Woolf CJ. Time-Resolved Fast Mammalian Behavior Reveals the Complexity of Protective Pain Responses. Cell Rep. 2017; 20(1):89-98.

Alerta submetido em 13/07/2017 e aceito em 25/07/2017.

Caderno de Ciência e Tecnologia**5. A participação do sistema nervoso central na neuropatia diabética periférica**

Um estudo de revisão de literatura realizado por um grupo de pesquisadores da Universidade de Sheffield - Reino Unido reuniu evidências emergentes sobre a participação do sistema nervoso central (SNC) na Neuropatia Diabética Periférica (NDP), cuja patogênese até o momento era relacionada apenas com a doença do nervo periférico. A elucidação deste agravo de saúde é relevante devido a sua alta prevalência, afetando cerca de 50% dos portadores de diabetes, e ao seu impacto na qualidade de vida destes indivíduos - visto que a dor é uma das principais manifestações clínicas da NDP.

Os autores desta revisão apresentaram dados atuais, provenientes de estudos com análise de imagens de ressonância magnética e técnicas espectrópicas, com grande potencial para melhor esclarecer o envolvimento do sistema nervoso central no desenvolvimento da NDP. Estes estudos têm documentado alterações no SNC que ocorrem concomitantemente com a evolução da NDP dolorosa e não-dolorosa. Foram identificados, por exemplo, hiperperfusão no tálamo na NDP dolorosa e hipoperfusão na NDP não-dolorosa; alterações neuroquímicas que sugerem função neuronal talâmica anormal, entre outras alterações.

A expectativa atual é que mais estudos nesta temática ajudem a elucidar a fisiopatologia primária da sintomatologia dolorosa da NDP e que os achados futuros direcionem o desenvolvimento de terapias que minimizem o ônus desta condição clínica.

Referência: Tesfaye S1, Selvarajah D, Gandhi R, Greig M, Shillo P, Fang F, Wilkinson ID. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain*. 2016; 157 Suppl 1:S72-80.

*Enfermeiro graduado pela Universidade de Brasília - UnB/Faculdade Ceilândia, Especialista em Saúde do Adulto pelo Programa de Residência de Enfermagem da Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS. Material gerado a partir da Disciplina Mecanismos do Processo Saúde-Doença do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade UnB Ceilândia.

Alerta submetido em 14/08/2017 e aceito em 14/08/2017.

6. Disfunção de interneurônios inibitórios do córtex somatossensorial primário contribuem para a gênese da dor neuropática

O sistema nociceptivo, assim como diversos outros no organismo, possui mecanismos de controle dos estímulos excitatórios, a fim de que se tenha um equilíbrio entre o alerta de possível dano tecidual e a persistência inadequada desse sinal. É justamente um desequilíbrio desse sistema que leva à dor crônica, com amplificação das respostas excitatórias e inibição dos mecanismos inibitórios.

O córtex somatosensorial primário (S1) é uma estrutura fundamental no processamento da informação dolorosa, como localização e intensidade. De fato, há hiperexcitação dessa região durante a dor crônica, mediada principalmente por sinapses glutamatérgicas via receptores NMDA. Além disso, há uma reorganização estrutural dos neurônios em S1, com formação de novos dendritos e reorganização de canais iônicos. Como essas mudanças acontecem, no entanto, não está claro.

Um trabalho recentemente publicado na revista Nature Neuroscience mostra que essa reorganização acontece, dentre outros possíveis mecanismos, pela inibição de interneurônios inibitórios que expressam parvalbumina e, especialmente, somatostatina, o que permite a resposta exacerbada dos neurônios glutamatérgicos.

A modulação farmacológica dessas fibras inibitórias pode explicar o mecanismo de ação de alguns fármacos que já são usados ou, ainda, que abra portas para novas opções terapêuticas.

Referência: Cichon J, Blanck TJJ, Gan WB, Yang G. Activation of cortical somatostatin interneurons prevents the development of neuropathic pain. Nat Neurosci. 2017, 20(8):1122-1132.

Alerta submetido em 13/07/2017 e aceito em 25/07/2017.

7. Hiperalgisia mediada por receptor purinérgico P2X3 através da sinalização Epac - PKC após inflamação

Os receptores purinérgicos estão envolvidos com diversas atividades no corpo humano, entre elas destacam-se a dor e a inflamação. Os receptores do tipo P2X3 estão localizados nos gânglios das raízes dorsais e estudos anteriores demonstram que processos inflamatórios aumentam os níveis de ATP intracelular, ativando estes receptores e provocando hiperalgisia. A sensibilização dos receptores P2X3 é um mecanismo importante que contribui para a resposta à dor provocada por inflamação. Epac, também conhecida como "Fator de troca diretamente ativado por AMPc", é uma proteína que se liga ao AMPc e ativa proteína quinase do tipo C (PKC). Outros estudos demonstram que Epac possui papel importante na sensibilização de receptores P2X3 através da ativação de PKC (principalmente ξ). A PKC ξ já é conhecida como a principal isoforma de PKC mediadora de resposta hiperalgésica. Entretanto, o papel da PKC α na sensibilização do receptor P2X3 não foi estudado de forma aprofundada. O objetivo do presente trabalho foi estudar o papel da PKC α na sinalização mediada por Epac e na sensibilização do receptor P2X3 e, além disso, demonstrar que Epac ativa PKC α para produzir hiperalgisia durante a inflamação. O trabalho demonstra através de diversos experimentos (ensaios como método Elisa, Imunocitoquímica, Western-blot, uso de fármacos e teste comportamental) que tanto PKC ξ quanto PKC α estão envolvidas na sinalização mediada por Epac. Em outras palavras, Epac também ativa PKC α e esta contribui para a hiperalgisia mediada por P2X3, possuindo papel essencial na modulação da atividade do receptor purinérgico.

Referências:

- Gu Y, Li G, Chen Y, Huang LYM. Epac-protein C alpha signaling in purinergic P2X3R-mediated hyperalgesia after inflammation. *Pain*. 2016; 157(7):1541-50.
- Adicional: Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007; 87(2):659-797.

*Bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Brasília, especialização em Vigilância Sanitária pelo IFAR/PUC-GO, Farmacêutico do Laboratório de Tecnologias, vinculado à Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB). Material gerado a partir da Disciplina Mecanismos do Processo Saúde-Doença do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade UnB Ceilândia.

Alerta submetido em 14/08/2017 e aceito em 14/08/2017.

8. Nova molécula com potencial terapêutico para combate à dor neuropática e visceral

Vários estudos vêm demonstrando que a dor neuropática e dor visceral podem estar relacionadas ao aumento da atividade do canal de Cálcio Cav3.2. Diversos bloqueadores do canal tipo T já foram desenvolvidos, como o mibefradil, esteroides neuroativos, compostos canabinoides, alopregnanolona e novos compostos da classe diidropiridinas. Estes bloqueadores são considerados promissores para o tratamento da dor neuropática e dor visceral. No entanto a inibição dos canais de cálcio tipo T no Sistema Nervoso Central (SNC) pode também causar efeitos colaterais intoleráveis, tais como sedação grave e disfunção motora.

Diante disso, os pesquisadores sugerem que uma nova molécula, a RQ-00311651 (RQ), que possui como mecanismo de ação o bloqueio de canais de cálcio do tipo T, tem efeito antinociceptivo sem causar alterações significativas no sistema motor nem sedação, podendo servir como um analgésico oral disponível para o tratamento de neuropatia dolorosa e dor visceral.

Os testes foram realizados utilizando vários modelos, como: cultura de células; estudos comportamentais analisando o efeito da RQ, por via oral e intraperitoneal, sobre a hiperalgesia / alodinia em ratos, modelo de neuropatia por lesão medular ou por quimioterápicos (paclitaxel), diferentes modelos de dor visceral (pancreatite e cistite); estudos sobre a influência da RQ sobre o tônus do músculo liso da aorta de ratos.

Os principais achados foram que a RQ é um bloqueador dependente do estado dos canais T Cav3.1 / Cav3.2. Ainda, a RQ tem o mínimo de efeitos secundários centrais, além de efeitos analgésicos sobre dor visceral, hiperalgesia e também dor neuropática causada por lesão do nervo espinhal.

Contudo os autores sugerem que mais estudos são necessários para elucidar os efeitos da molécula.

Referência: Sekiguchi, F et al. Therapeutic potential of RQ-00311651, a novel T-type Ca²⁺ channel blocker, in distinct rodent models for neuropathic and visceral pain. *Pain*. 2016; 157(8):1655-65.

*Graduada em Saúde Coletiva pela Universidade de Brasília (Campus de Ceilândia - UnB - FCE). Material gerado a partir da Disciplina Mecanismos do Processo Saúde-Doença do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade UnB Ceilândia.

Alerta submetido em 14/08/2017 e aceito em 14/08/2017.

9. Sumatriptano: fármaco anti-migrania que é capaz de induzir a sensibilização a dor

Fármacos do tipo dos triptanos, utilizados para o tratamento da migração, têm sido implicados em processos de cronificação da dor. Este estudo demonstrou que a injeção intradérmica de sumatriptano foi capaz de induzir alterações nos nociceptores que levaram à sensibilização prolongada ao mediador inflamatório prostaglandina E2. Tal efeito foi observado apenas em ratos machos. Também foi investigado o mecanismo molecular associado ao efeito, evidenciando-se ação via proteína G inibitória e receptores para serotonina do tipo 5-HT1B e 5-HT1D.

Referência: Araldi D, Ferrari LF, Levine JD. Gi-protein-coupled 5-HT1B/D receptor agonist sumatriptan induces type I hyperalgesic priming. Pain. 2016; 157(8):1773-82.

* Graduação em Nutrição pela Universidade Católica de Brasília e especialização em Gestão Estratégica nas Organizações Públicas pela Faculdade Projeção. Material gerado a partir da Disciplina Mecanismos do Processo Saúde-Doença do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade UnB Ceilândia.

Alerta submetido em 14/08/2017 e aceito em 14/08/2017.