

**Caderno de Divulgação Científica****1. Exposição precoce à vincristina e alodínia mecânica**

Pacientes adultos e pediátricos em oncologia que recebem fármacos de ligação à tubulina podem ter sintomas de neuropatia periférica, incluindo dor e parestesia nas mãos e nos pés, dentre outros agravos. Embora existam evidências clínicas, ainda não há esclarecimento absoluto quanto ao nível em que a quimioterapia pediátrica influencia a sensibilidade à dor ao longo da vida, mesmo após interrupção do tratamento.

Nesse sentido, um estudo americano recente constatou hipersensibilidade mecânica com resposta exacerbada, além de diminuição significativa na densidade de fibras nervosas intraepidérmicas em camundongos neonatos submetidos à infusões de Vincristina.

A amostra submetida à vincristina foi comparada com um grupo controle quanto a: sensibilidade mecânica, sensibilidade térmica, função motora e imuno-histoquímica. Não foram encontradas alterações em função motora e sensibilidade térmica nos camundongos neonatos, porém testes sensoriais em crianças descrevem perda de reflexos tendinosos profundos e dificuldade em perceber diferença de temperatura de objetos sobre a pele, sugerindo, nesse caso, limitação do modelo animal.

O que chamou a atenção foi a hipersensibilidade mecânica, visto que o grupo submetido à Vincristina mostrou-se com resposta exacerbada a estímulo estático e dinâmico, aproximadamente 5 dias após a última injeção do medicamento. Já em camundongos adultos, estudos prévios detectaram alodínia mecânica precoce, sugerindo peculiaridade dos efeitos periféricos da Vincristina em neonatos.

Ademais, ainda são necessários outros estudos, especialmente para descrever como a Vincristina altera a sensibilidade à dor e as vias de nocicepção na presença de Leucemia Linfoblástica Aguda ou outros tipos de câncer pediátrico, mimetizando o cenário clínico.

Referência: Schappacher KA, Styczynski L, Baccei ML. Early life vincristine exposure evokes mechanical pain hypersensitivity in the developing rat. *Pain*. 2017; 158(9): 1647–1655.

Alerta submetido em 23/10/2017 e aceito em 25/10/2017.

**2. Farmacoeconomia de tratamento baseado em genotipagem em pacientes com dor crônica**

O objetivo do estudo foi estimar o impacto financeiro das decisões de tratamento baseadas em genotipagem em pacientes com dor crônica moderada a severa em um ambiente de cuidados gerenciados. O modelo de impacto orçamentário foi realizado em um período de tempo de 1 ano para estimar os custos das decisões de tratamento baseadas em genotipagem em estudo de Coortes de 1000 pacientes. O

---

modelo incluiu custos de medicamentos, tipo e custo de eventos adversos de drogas (ADEs), distribuição de tratamentos usados e custos de genotipagem. Os pacientes foram divididos em três grupos: sem nenhum teste genético; 50% de testes genéticos; e 100% de testes genéticos. A análise de sensibilidade realizou-se com diferentes custos, aderência e porcentagem de pacientes tratados de acordo com os resultados de genotipagem.

Os custos médicos e ADEs variaram de acordo com a severidade da dor do paciente e as taxas de genotipagem. Sem genotipagem, os custos de drogas e ADE ficaram em cerca de \$ 24.313.844. Com o tratamento baseado em genotipagem, os custos totais foram reduzidos para \$ 18.868.032. Portanto, a análise de sensibilidade, os custos variáveis, a aderência e as taxas de genotipagem sugeriram que a genotipagem melhora os resultados e a economia de custos em pacientes com dor crônica.

Como conclusão, a genotipagem deve ser considerada para pacientes com dor crônica na prática clínica e em ensaios clínicos, visto que os custos de tratamento baseados em genotipagem foram compensados pela redução da utilização de medicamentos e redução de eventos adversos.

Referência: Robert Morlock; Glenn D. Braunstein. Pharmacoeconomics of genotyping-based treatment decisions in patients with chronic pain. Pain report. 2017/09/01 DOI: 10.1097/PR9.0000000000000615

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

### **3. Nova terminologia de dor da IASP**

A dor é considerada um mecanismo de defesa contra agentes nocivos ou lesão tecidual. A capacidade de detectar estímulos nocivos é essencial para a sobrevivência e o bem-estar de um organismo, além disso, a percepção da dor desempenha uma função adaptativa e evolutiva, tendo em vista que estímulos térmicos, mecânicos e/ou químicos precisam ser reconhecidos como potencialmente perigosos. A dor é uma experiência humana singular influenciada por diversos elementos tais como emoção, cognição, memória e construções sociais.

Considerando a subjetividade da dor, é importante conhecer os termos que são utilizados para diferenciar cada tipo de dor. Neste sentido, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP - International Association for the Study of Pain), com o intuito de aprimorar a compreensão sobre o termo dor, lançou em novembro de 2017 uma nova terminologia de dor, "Nociplastic Pain", em uma tradução livre "Dor nociplástica".

A "dor nociplástica" é definida pela IASP como uma dor que resulta de alteração nociceptiva, apesar de nenhuma evidência clara de danos reais ou iminentes aos tecidos, causando a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial causando a dor. Os pacientes podem ter uma combinação de dor nociceptiva e nociplástica/algopática/nocipática. O texto original pode ser consultado no endereço: <http://ow.ly/Q6iX30gtye8>.

---

Essa nova definição, deverá facilitar a avaliação em ambientes clínicos e de pesquisa, além de contribuir para o enriquecimento da nossa compreensão sobre o tema.

Referência: IASP Taxonomy [Internet] Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576> # Nociplasticpain

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

#### **4. Dois copos de cerveja podem aliviar a dor tanto quando o paracetamol**

Um estudo de revisão sistemática e meta-análise realizado por cientistas da Universidade de Greenwich, UK, mostrou que a cerveja pode até ser mais eficaz do que analgésicos comuns no combate à dor, dentre eles o paracetamol.

Os resultados demonstraram que níveis sanguíneos de álcool em torno de 0,08 %, reduzem a sensibilidade a dor. Os cientistas afirmam que não está muito claro como esse efeito se dá, mas alertam que esse achado deve ser aplicado com muita cautela, pois apesar de não saber o mecanismo analgésico do álcool, sabe-se muito bem os seus malefícios.

De acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), o consumo de álcool não deve ultrapassar mais de duas unidades, o equivalente a 20 gramas de álcool, por dia, com ausência de consumo em pelo menos dois dias por semana.

Assim, trazendo esse estudo para a nossa realidade, sabe aquele chope no happy hour que você toma com os amigos depois do trabalho, aquela cervejinha que toma em casa assistindo o futebol ou no churrasco de domingo? Pois bem, elas propiciam mais do que momentos de prazer e descontração, uma vez que podem de fato contribuir para atenuar a intensidade de algum tipo de dor que o esteja afetando.

Referência: Thompson T, Oram C, Correll CU, Tsermentseli S, Stubbs B. Analgesic Effects of Alcohol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Experimental Studies in Healthy Participants. *J Pain*. 2017, 18(5):499-510.

Alerta submetido em 19/11/2017 e aceito em 19/11/2017.

#### **5. Radioterapia é efetiva para o tratamento da dor em pacientes com metástases ósseas**

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a doença óssea metastática é responsável por mais de 99% dos tumores malignos que acometem o osso, sendo clinicamente a dor o principal sintoma, que pode ser acompanhada de aumento de volume local e/ou fratura patológica. Deste modo, o tratamento no local visa tanto o alívio da dor, manutenção ou restauração da função, com descompressão neurológica bem como o controle do crescimento tumoral local quando possível. Em geral, o protocolo de tratamento é com radioterapia isolada e/ ou em conjunto com procedimentos cirúrgicos. A radioterapia deve ser considerada mesmo com função paliativa, sendo que o efeito analgésico é dependente da dose de radioterápico utilizada. Neste sentido, um estudo com 298 pacientes do NCIC analisou o efeito da radioterapia em pacientes com uma ou duas metástases ósseas. O objetivo do

ensaio clínico foi investigar melhora na qualidade de vida dos pacientes 10 e 42 dias após a radioterapia. Interessantemente, foi observado que mais de 40% dos pacientes apresentaram uma melhora significativa da dor bem como nos aspectos funcionais e psicossociais após o tratamento com uma única dose de radioterápico (8-Gy), tanto 10 como 42 dias após o tratamento. A qualidade de vida dos pacientes também foi beneficiada. Os pacientes reportaram que aspectos físicos, emocionais, entre outros tiveram uma melhora significativa quando comparado ao basal (antes da radioterapia). Assim, os autores sugerem que mesmo uma única dose de radioterápico para metástases ósseas deve ser considerada para todos os pacientes, incluindo aqueles com taxa de sobrevida baixa, uma vez que foi observado redução da dor e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Referência: McDonald R, Ding K, Brundage M, Meyer RM, Nabid A, Chabot P, Coulombe G, Ahmed S, Kuk J, Dar AR, Mahmud A, Fairchild A, Wilson CF, Wu JSY, Dennis K, DeAngelis C, Wong RKS, Zhu L, Chan S, Chow E. Effect of Radiotherapy on Painful Bone Metastases: A Secondary Analysis of the NCIC Clinical Trials Group Symptom Control Trial SC.23. JAMA Oncol. 2017; 3(7):953-959.

Alerta submetido em 09/11/2017 e aceito em 09/11/2017.

### **Caderno de Ciência e Tecnologia**

#### **6. RNA longo não-codificante é um novo regulador da dor neuropática em ratos**

RNAs não-codificantes (ncRNA) foram por muito tempo tratados como material genético "lixo". Entretanto, atualmente se sabe que estas moléculas exercem diversas funções biológicas, além de estarem envolvidas na patogênese de várias doenças e serem consideradas possíveis alvos terapêuticos.

Tendo em vista esses fatos, um estudo realizado na China avaliou se o ncRNA MRAK009713 seria um regulador da dor neuropática e buscou esclarecer o mecanismo pelo qual essa regulação ocorre. Para a realização do estudo foram utilizadas técnicas moleculares, imunológicas, cultura de células, avaliação da hiperalgesia térmica e mecânica em ratos, dentre outras, que puderam demonstrar que a expressão MRAK009713 é significativamente aumentada nos gânglios da raiz dorsal de ratos em resposta à lesão por constrição crônica (CCI). Sendo assim, esse ncRNA é suficiente e necessário para gerar a dor neuropática neste modelo.

A regulação da dor neuropática pelo MRAK009713 envolve capacidade de aumentar a expressão e atividade do receptor P2X3. Este receptor é considerado importante para a iniciação e manutenção da dor neuropática, já que sua ativação promove a excitabilidade dos neurônios nociceptivos nos gânglios da raiz dorsal.

Dessa forma, a partir dos resultados encontrados os autores sugerem que a utilização de RNA de interferência para inibir a expressão de MRAK009713 poderia ser uma abordagem complementar para reduzir a dor neuropática induzida pela

lesão do nervo periférico. Porém, para a utilização dessa terapia é necessário mais estudos referentes à sua eficácia, seletividade e desenvolvimento de estratégias para evitar efeitos fora do alvo.

Referência: Li G, et al. Long noncoding RNA MRAK009713 is a novel regulator of neuropathic pain in rats. *Pain*. 2017, 0 (0): 1-11.

Alerta submetido em 06/11/2017 e aceito em 07/11/2017.

### **7. Efeito anti-inflamatório do tramadol na junção temporomandibular de ratos**

O controle farmacológico da dor inflamatória relacionada às distúrbios temporomandibulares (DTMs) é baseada no uso de drogas que inibem a sensibilização periférica dos nociceptores, como por exemplo, o uso dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e analgésicos. Porém, essas drogas além de estarem associadas a efeitos adversos inviabilizando seu uso prolongado, não apresentam resultados satisfatórios no controle da dor vinculados as DTMs. Desta forma, o desenvolvimento de novas condutas terapêuticas mais eficazes para o controle da dor é de grande interesse na clínica médica e odontológica.

Tramadol é um fármaco analgésico, da classe dos opioides, amplamente utilizado na prática clínica, devido ao seu potente efeito modulatório da dor, principalmente no tratamento de dores agudas e crônicas, em tratamentos pós-operatórios, dor neuropática, dor musculoesquelética e nas condições álgicas em emergências clínicas e dor oncológicas. Esta capacidade modulatória da dor no Sistema Nervoso Central (SNC) ocorre em virtude de dois mecanismos distintos que atuam de forma sinérgica: (1) Atua como um agonista opioide com seletividade para receptor  $\mu$ -opioide e também, mas fracamente, para receptores  $\kappa$  e  $\delta$ -opioides; e (2) Desempenha uma ação indireta sobre receptores monoaminérgicos, por meio da inibição da recaptação da noradrenalina e serotonina aumentando assim as concentrações destes dois neurotransmissores no SNC, a fim de bloquear as aferências nociceptivas medulares. Apesar do seu potente efeito analgésico no SNC, os efeitos colaterais vinculados ao tramadol tais como náusea, vômito, tontura, sudorese, boca seca, sonolência e hipotensão contraindicam o seu uso de forma rotineira na clínica.

Diante disso, neste estudo foi demonstrado que a administração periférica através de uma injeção intra-articular do tramadol induz um potente efeito antinociceptivo e anti-inflamatório na articulação temporomandibular (ATM) de ratos. A injeção intra-articular de Tramadol reduziu significativamente a nocicepção induzida pela formalina na ATM de ratos; sendo capaz também de inibir a nocicepção induzida pela Capsaicina e a quimiotaxia inflamatória induzida pela carragenina, observadas pela diminuição da migração leucocitária e diminuição do extravasamento plasmático no tecido periarticular. No entanto, o pré-tratamento da ATM com uma injeção intra-articular de Naloxona (inibidor não seletivo de receptores opioides) não foi capaz de inibir o efeito antinociceptivo induzido pelo Tramadol. Em contrapartida, o pré-tratamento com bloqueadores seletivos da óxido nítrico sintase

(L-NMMA) e da guanilato ciclase solúvel (ODQ) foram capazes de reverter o efeito antinociceptivo do tramadol.

Também foi demonstrado que a administração periférica do tramadol é capaz de diminuir a liberação das citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e IL-1 beta, citocinas chaves da cascata inflamatória. Por outro lado, foram avaliadas as moléculas ICAM (Intracellular Adhesion Molecule-1), responsável por induzir a adesão de neutrófilos nas células endoteliais induzindo a migração celular; e a CD-55 (Decay Accelerating factor), molécula na ti-adesiva que promove a depuração das ligações leucocitárias com as células endoteliais, diminuindo assim o infiltrado leucocitário. Apesar da injeção intra-articular do tramadol diminuir o infiltrado inflamatório, a expressão da ICAM e CD55 não foram alteradas. Desta forma, os resultados sugerem que o efeito periférico do Tramadol é mediado pela diminuição da quimiotaxia inflamatória, interação com os receptores TRPV1 nas fibras C-nociceptivas (inibição da dor no modelo da capsaicina), ativação da via intracelular NO/GMPc (L-NMMA/ODQ), no entanto, de forma independente da ativação do sistema opioide.

Referência: Lamana S M S, Napimoga M H, Nascimento A P C, Freitas F F, Araujo D R, Quinteiro M S, Macedo C G, Fogaça C L, Clemente-Napimoga J T. The anti-inflammatory effect of tramadol in the temporomandibular joint of rats. *European Journal of Pharmacology*. 2017, 807: 82–90.

Alerta submetido em 17/11/2017 e aceito em 17/11/2017.

#### **8. Anticorpo anti-CGRP pode ser a nova opção terapêutica para o tratamento da enxaqueca e de dores de cabeça severas**

Enxaqueca é uma das mais prevalentes e debilitantes desordens no mundo, ainda assim sua fisiopatologia permanece incompreendida. A prevenção é uma componente chave da terapia da enxaqueca e embora existam numerosas opções preventivas, cada uma delas é sobrecarregada por efeitos colaterais problemáticos ou eficácia insuficiente. Neste contexto, o peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (CGRP- Calcitonin Gene-Related Peptide), um potente neuropeptídeo vasodilatador que tem sido relacionado a etiologia da enxaqueca, passa a frente com um papel central nesta desordem. Embora o mecanismo de ação pelo qual o CGRP esta envolvido na fisiopatologia da enxaqueca ainda não tenha sido elucidado surgiu seis pequenas moléculas, antagonistas de CGRP que mostraram serem efetivas para o tratamento da enxaqueca aguda. Contudo, duas delas tiveram que ser interrompidas devido à hepatotoxicidade, outra devido a problemas na formulação e outra esta no momento em fase III nos ensaios clínicos. Deste modo, devido aos efeitos adversos ocasionados por estas drogas, ocorreu a busca pelo desenvolvimento de anticorpos anti-CGRP. Atualmente, existem quatro em desenvolvimento e três completaram a fase II nos ensaios clínicos e um deles esta na fase III. O galcanezumab é um anticorpo totalmente humanizado que apresenta farmacocinética linear e suprime de forma rápida e sustentada alterações no fluxo sanguíneo dependentes de CGRP em macacos e humanos. Foi demonstrado em humanos que a droga apresenta uma meia-vida de 25-30 dias, o que facilita a

---

administração subcutânea da droga uma vez ao mês. Estudos clínicos têm indicado que a droga apresenta baixa imunogenicidade e é bem tolerada, sem ter sido observado efeitos adversos graves relacionados ao tratamento. Um dos efeitos adversos mais reportados pelos pacientes foram reações no local da injeção, alguns casos de infecções no trato respiratório superior e dor abdominal. No ensaio clínico de fase II, em pacientes com enxaqueca episódica o anticorpo reduziu significativamente o número de dias que o paciente teve dor de cabeça por um período de 28 dias quando comparado ao grupo placebo. No momento, vários estudos clínicos de fase III estão em andamento em pacientes com enxaqueca episódica ou crônica e dores de cabeça severas. Deste modo, os anticorpos monoclonais que antagonizam a via de sinalização do CGRP representam uma nova abordagem de prevenção, uma terapia com mecanismo específico para enxaqueca. Embora devemos aguardar todos os resultados dos ensaios clínicos de fase III, parece justificável uma certa excitação, uma vez que uma nova era de tratamento para enxaqueca, mais bem tolerada e bem compreendida para este transtorno neurológico comum e incapacitante para os pacientes, parece estar a caminho.

Referência: Haddley, K. Galcanezumab. Anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) MAb, Treatment for migraine, Treatment for cluster headache. *Drugs of the Future*, 2017, 42 (8): 469. Prous Science.

Alerta submetido em 30/10/2017 e aceito em 07/11/2017.

#### **9. Os benefícios da realidade virtual para pacientes com dor neuropática**

Neurocientistas do Hospital de Geneva, Suíça, demonstraram de maneira pioneira que a dor nas pernas em paraplégicos pode ser amenizada, criando uma ilusão corporal com o auxílio da realidade virtual. A abordagem inovadora visa criar uma ilusão, de que as pernas dos pacientes estavam sendo tocadas em pacientes que sofreram lesão na medula espinhal. Além da sensação de toque os pacientes relataram redução na dor daquele membro. O estudo envolveu 20 pacientes com paraplegia e 20 pacientes saudáveis. Os pacientes paraplégicos utilizaram um óculos de realidade virtual, onde suas pernas foram filmadas por uma câmera. Em tempo real, o vídeo é transmitido para óculos de realidade virtual conectado ao paciente, no qual foi possível ver suas próprias pernas, através da filmagem. Em seguida, os cientistas realizam uma estimulação nas costas do paciente, local acima da lesão medular, enquanto simultaneamente toca as pernas. Os pacientes submetidos ao teste, portanto, receberam dois estímulos, um tátil nas costas, o outro visual da exibição de realidade virtual.

Os resultados da pesquisa são promissores e demonstraram que os pacientes paraplégicos são menos sensíveis aos estímulos multissensoriais que induzem a propriedade ilusória das pernas em comparação ao indivíduos saudáveis. A pesquisa abre novas perspectivas na utilização da realidade virtual como alternativa para tratamento de pacientes com lesão na medula espinhal. Com base nessas descobertas, os pesquisadores estão atualmente desenvolvendo outras tecnologias

---

de realidade virtual que automatiza estimulações visuais e táteis para diversas desordens de dor crônica para uso regular em casa.

Referência: Pozeg P, Palluel E, Ronchi R, Solcà M, Al-Khodairy AW, Jordan X, Kassouha A, Blanke O. Virtual reality improves embodiment and neuropathic pain caused by spinal cord injury. *Neurology*. 2017, 89(18):1894-1903.

Alerta submetido em 16/11/2017 e aceito em 22/11/2017.

#### **10. Estrogênios inibem a antinocicepção da endomorfina 2 a depender do ciclo reprodutivo de ratas**

Pesquisadores buscaram comprovar a existência de um oligômero, que estaria relacionado com um bloqueio da antinocicepção causada pela endomorfina 2 (EM2) na medula espinhal. Em um modelo animal, compararam a formação deste oligômero nas fases do diestro e proestro, que para as mulheres seria referente à menstruação e fase pré-menstrual, e houve a confirmação de sua formação na fase do diestro, mas não no proestro.

O oligômero seria formado no interior de neurônios, na região de ação da EM2, e seria composto por receptores alfa estrogênicos, receptores  $\mu$ -opioide, receptores metabotrópicos glutamatérgicos 1 e aromatases. Através de análises imunológicas e celulares, eles confirmam a existência conjunta dessas estruturas e de que estariam conectadas tanto fisiologicamente quanto fisicamente. Apresentam a hipótese de que na fase menstrual as aromatases estariam ativadas produzindo estrógenos localmente que ativaram seus receptores, que fosforilariam e assim ativariam os receptores de glutamato que teriam a mesma reação, e essa cascata terminaria na regulação da ativação do receptor opioide, bloqueando a ação antinociceptiva da EM2.

Finalizando, foi comprovada a existência deste oligômero na fase do diestro com atividade estrogênica de mensageiro intracelular, e a definição de sua sinalização oligócrina, ou seja, é produzida e age no interior do oligômero. Desta forma, este seria alvo para a realização de farmacoterapias para tratamento de dores crônicas em mulheres e também em distúrbios no sistema nervoso central que envolvam uma sinalização estrogênica.

Referência: Liua NJ, Murugaiyana V, Stormana EM, Schnellb SA, Wessendorfb MW, Gintzlera AR. Estrogens synthesized and acting within a spinal oligomer suppress spinal endomorphin antinociception: ebb and flow over the rat reproductive cycle. *Pain*. 2017. 158 (10): 1903–1914.

Alerta submetido em 17/11/2017 e aceito em 17/11/2017.