

Caderno de Divulgação Científica**1. Terapias comportamentais reduzem a catastrofização da dor**

Osteoartrite de joelho é uma das formas mais comuns de artrite e afeta milhões de pessoas causando incapacidade e dor. Atualmente, os esforços de tratamento têm sido voltados para os aspectos comportamentais e psicológicos da dor tendo como objetivo a melhora da qualidade de vida do paciente. Na osteoartrite de joelho, a catastrofização, além de ter relação com dor, é um fator de risco para a sua intensificação após a artroplastia de joelho.

Tem sido demonstrado que o sono de má qualidade ou fragmentado (com despertares ao longo da noite) aumenta a sensibilidade à dor e também pode ser influenciado pela sua catastrofização.

No estudo, o objetivo foi utilizar a terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I) em pacientes com osteoartrite de joelho e insônia para diminuir os níveis de catastrofização da dor. A amostra foi dividida em dois grupos, em que um grupo recebeu 8 sessões de TCC-I e outro recebeu tratamento controle (dessensibilização comportamental).

Os participantes responderam questionários e também preencheram em um diário eletrônico informações sobre a catastrofização diurna e noturna, sobre o quanto sentiram dor durante o dia e a noite e sobre o tempo que eles permaneceram acordados no meio da noite depois de terem adormecido inicialmente em 5 momentos diferentes (antes da intervenção, no meio do tratamento, no final do tratamento, após 3 e 6 meses do tratamento).

Os escores de catastrofização da dor, diurna e noturna, diminuíram ao longo do tempo ao longo do tratamento e se mantiveram estáveis após o período de 3 e 6 meses em ambos os grupos de intervenção.

Esse achado revela que terapias que visam a melhoria do sono podem ter bons resultados no manejo da dor de pessoas com osteoartrite. Sono de má qualidade pode aumentar a probabilidade de inadaptação à dor.

É preciso ter cautela na generalização desses resultados para outras populações, pois pessoas com osteoartrite de joelho apresentam baixos níveis de catastrofização da dor.

Referência: Lerman, SF, Finan, PH, Smith, MT, Haythornthwaite J A. Psychological interventions that target sleep reduce pain catastrophizing in knee osteoarthritis. Pain. 2017, (158): 2189-2195.

Alerta submetido em 11/12/2017 e aceito em 02/02/2018.

2. Influência de endocanabinoides no controle da dor após o nascimento

O presente estudo tem por objetivo demonstrar a relação entre desenvolvimento infantil e plasticidade do sistema endocanabinoide (EC) supra espinal na

nocicepção. Por meio de delimitação das mudanças cerebrais em nível molecular e funcional, tanto em roedores quanto em humanos, tornou-se possível compreender acerca destas modificações.

Através da quantificação de ECs, como a anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG), foram observados níveis aumentados durante o desenvolvimento pós-natal. Em tecidos humanos, observou-se que a sua expressão acontece mais em crianças do que quando comparado com neonatos e adultos.

Quanto aos receptores canabinoides, não foram identificadas mudanças significantes na expressão de CB1 e CB2. No entanto, destaca-se que o GPR55 foi detectado em todas as regiões do experimento. O papel funcional destes demonstra que a ativação de CB1 e CB2 sempre apresenta ação inibitória. Embora a expressão dos componentes EC sofra modificações de acordo com a idade, a modulação da dor destes não apresenta desenvolvimento regulado, assim, os agonistas induzem efeito analgésico e reduzem o comportamento nociceptivo.

O estímulo dos ECs para o tratamento da dor na primeira fase da vida leva a mudanças fisiológicas em seu sistema de sinalização, pois com a ativação do GPR55, tem-se como resposta diminuição do reflexo espinal e elevação do limiar de retirada, por este atuar no Sistema Nervoso Central (SNC), reduzem os níveis de cálcio intracelular, e conseqüentemente, há o decréscimo da excitabilidade sináptica.

Desta forma, destaca-se que a ativação da GPR55 tem papel antinociceptivo, o que leva a modificações no desenvolvimento das funções fisiológicas do sistema de sinalização EC durante o desenvolvimento pós-natal. Além disto, os dados obtidos pela análise anatômica indicam que a expressão dos ECs sofre refinamento, sendo importante para a inibição endógena da dor após o nascimento e para a maturação das conexões sinápticas dentro da via de sinalização da dor.

Referência bibliográfica: Kwok CH, Devonshire IM, Imraish A, Greenspon CM, Lockwood S, Fielden C, Cooper A, Woodhams S, Sarmad S, Ortori CA, Barrett DA, Kendall D, Bennett AJ, Chapman V, Hathway GJ. Age-dependent plasticity in endocannabinoid modulation of pain processing through postnatal development. *Pain*. 2017, 158(11):2222-2232.

Alerta submetido em 11/12/2017 e aceito em 02/02/2018.

3. Sente dores por todo corpo durante longos períodos? Cuidado!

Você possui dor crônica generalizada, que se espalha por todo o corpo? Cuidado! Você pode ter fibromialgia, uma síndrome em que a pessoa sente dores por todo o corpo durante longos períodos, com sensibilidade nas articulações, nos músculos, tendões e em outros tecidos moles.

A fibromialgia é uma doença que atinge cerca de 2% da população brasileira, segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia. Nos últimos meses, o tema foi bastante debatido por causa da revelação da atriz e humorista Dani Valente de que foi diagnosticada com a doença e, principalmente, pelo cancelamento do show de

Lady Gaga na abertura do Rock in Rio 2017 devido a complicações causadas pela doença.

Uma característica singular da fibromialgia é a rigidez matinal e geralmente os pacientes tem dificuldade para localizar a dor. Outro ponto importante é que a doença afeta mais mulheres do que homens na proporção de 9 para 1.

Ressalta-se que os primeiros sintomas principalmente entre 30 e 50 anos de idade e o diagnóstico da fibromialgia é puramente clínico, não havendo exames complementares que favoreçam sua realização. Predisposição genética e exposição frequente a ambientes e situações estressantes são fatores de risco para a fibromialgia.

Assim como os demais tipos de dores crônicas, a fibromialgia também pode ser ativada por alterações emocionais bruscas, ou por crises de ansiedade e preocupação, levando a exacerbação dos sintomas e da dor.

O tratamento da fibromialgia associa tanto a terapia farmacológica quando a prática de atividade física.

Assim, fica a dica, sentiu dores que espalham por todo o corpo, com dificuldade de localizar onde dói, sensibilidade nas articulações, nos músculos, tendões e em outros tecidos moles, procure um médico, pois você pode ter fibromialgia!

Referência: da Silveira, MM. Fibromialgia atinge 2,5% da população. [Internet] Disponível em: <http://www.bonde.com.br/saude/noticias/fibromialgia-atinge-2-5-da-populacao-454100.html>

Alerta submetido em 01/02/2018 e aceito em 01/02/2018.

4. Cirurgia para descompressão subacromial não é mais efetiva que cirurgia placebo para tratamento da dor no ombro

A cirurgia de descompressão subacromial é o tipo mais comum para tratamento da dor no ombro, contudo os benefícios entre esse procedimento ou somente fisioterapia ainda eram incertos. Contudo, no final de 2017 esta dúvida foi elucidada. Um estudo cirúrgico realizado no Reino Unido entre 2012 - 2015 com 313 pacientes distribuídos em 3 grupos: descompressão cirúrgica, artroscopia (cirurgia placebo, sem remoção de tecidos) e sem tratamento (grupo controle), observou que não houveram diferenças entre os dois grupos cirúrgicos: descompressão subacromial ou somente a artroscopia. Além disso, ambos os grupos em que foi realizada a cirurgia apresentaram um pequeno benefício em relação ao grupo de pacientes sem tratamento, as quais não foram clinicamente importantes. Assim, os autores do estudo sugerem que os médicos devem comunicar seus pacientes que estão em processo de decidir por este tipo de tratamento cirúrgico, uma vez que somente a artroscopia (procedimento cirúrgico placebo) traz os mesmos resultados que o processo de descompressão no espaço subacromial, um procedimento mais invasivo com remoção de esporos ósseos e tecidos moles. Ainda, os resultados explicam o porquê dos pacientes com dores crônicas no ombro apresentarem melhora após a cirurgia de descompressão subacromial. O mecanismo do efeito do tratamento nos pacientes que receberam

cirurgia pode ser o resultado de placebo, fisioterapia pós-operatória ou outros fatores. A remoção de esporas ósseas e tecidos macios não conferiu nenhum benefício adicional claro.

Referência: Beard DJ, Rees JL, Cook JA, Rombach I, Cooper C, Merritt N, Shirkey BA, Donovan JL, Gwilym S, Savulescu J, Moser J, Gray A, Jepson M, Tracey I, Judge A, Wartolowska K, Carr AJ; CSAW Study Group. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*. 2018; 391(10118):329-338.

Alerta submetido em 26/01/2018 e aceito em 02/02/2018.

5. Tratamento para dor feito “sobre medida”

Os seres humanos são tão individuais e variados como suas impressões digitais. Esta variabilidade muitas vezes não faz diferença em relação à eficácia de certos medicamentos, isto é, um mesmo medicamento age da mesma forma, tem o mesmo efeito em diferentes pessoas. No entanto, esta variação algumas vezes pode apresentar um grande desafio, uma vez que não é de se surpreender que os medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento de diversas doenças não tenham a mesma eficácia dentro de um mesmo grupo de pacientes. De fato, pacientes com uma mesma patologia podem responder ou não a um mesmo tratamento, o que pode ser observado nos efeitos adversos que alguns pacientes apresentam ou até mesmo casos de morte, quando o tratamento falha.

Essa variabilidade entre as pessoas pode ser decorrente de pequenas diferenças genéticas ou até mesmo entre os metabólitos encontrados dentro das células. O que os cientistas esperam com uma medicina personalizada é tratar doenças de forma mais eficaz, de acordo com características muito específicas em um subgrupo de pacientes, mas ao mesmo tempo em que as tornam diferentes de outros subgrupos dentro de uma mesma doença. Por exemplo, foi observado que pacientes com dor neuropática podem ser subdivididos em três subgrupos com características distintas: os que apresentam 1) perda sensorial; 2) hiperalgesia térmica ou 3) hiperalgesia mecânica. Se pensarmos que todos têm dor neuropática, poderíamos supor que todos respondessem da mesma forma ao mesmo analgésico. Contudo, nem todos os pacientes com dor neuropática apresentam melhora na dor após o uso de um mesmo medicamento. Hoje, sabendo que dentro desse grupo existem subgrupos, entendemos que o medicamento deve ser mais personalizado, com alvos moleculares específicos, uma vez que os mecanismos envolvidos na perda de sensibilidade, na hiperalgesia térmica ou mecânica são distintos. A descoberta de novos mecanismos envolvidos na sinalização da dor, permite que os pacientes sejam classificados de acordo com as características de como a dor se apresenta, é sentida. Assim, implementar uma terapia individualizada para tratar a dor neuropática, com alvos genéticos e moleculares específicos pode ser algo bastante promissor.

A medicina personalizada já apresenta um grande avanço no tratamento do câncer, sendo possível através de testes genéticos em biopsias o médico decidir a melhor opção de tratamento para o tipo de tumor que expressa alguns genes em específico.

A informação a nível genético e molecular está se tornando essencial e uma ferramenta que será cada vez mais utilizada para personalizar e melhorar o tratamento de diversas patologias. A ciência evolui a cada dia e provavelmente em um futuro próximo terapias personalizadas estarão disponíveis para o tratamento de diferentes patologias, incluindo os diversos tipos de dor.

Referência: Bennett D. Pain medicine gets personal. *Lancet Neurol.* 2018, (1):15-17.

Alerta submetido em 18/12/2017 e aceito em 02/02/2018.

Ciência e Tecnologia

6. O papel diferencial de regiões cerebrais na dimensão temporal da dor na memória de curto prazo

Poucos estudos abordam os correlatos neurais da memória de curto prazo de intensidade e localização da dor. Portanto, a dimensão temporal da dor permanece incompreensível. Para isto foi realizada uma reprodução atrasada de tarefa para examinar as regiões cerebrais envolvidas na memória de curto prazo de informações temporais.

Os resultados mostraram que o giro frontal inferior, ínsula, e estruturas estriatárias adjacentes, bem como o giro supramarginal, que se estende para operículo parietal (possivelmente SII) e ao córtex somatosensorial primário (SI), são regiões envolvidas no processamento de informações temporais na memória da duração da dor. Enquanto a área motora suplementar bilateral e a rede frontoparietal estão envolvidas no processamento de informações temporais na memória da dinâmica (mudanças na intensidade da dor).

A partir disto, observa-se que houve uma diferença das regiões envolvidas na memória de duração da dor com as envolvidas na dinâmica. O que sugere um papel diferencial das regiões cerebrais, a depender de instruções específicas de tarefa, para a dimensão temporal.

Este estudo apresenta correlatos neurais da memória de aspectos temporais das experiências de dor, sendo o entendimento da memória de curto prazo um passo importante para a compreensão de como essa influencia a representação da dor.

Referência: Khoshnejad M, Roy M, Martinu K, Chen J-I, Cohen-Adad J, Grondin S, et al. Brain processing of the temporal dimension of acute pain in short-term memory. *Pain.* 2017, 158(10):2001–11.

Alerta submetido em 27/11/2017 e aceito em 02/02/2018.

7. Diferenças de nociceptores entre roedores e humanos

Um das maiores vantagens evolutivas adquiridas pelos vertebrados é a capacidade de reconhecer e reagir de forma mais elaborada e precisa a estímulos ambientais, permitindo uma maior capacidade de compreensão e adaptação ao ambiente. Essa capacidade é compreendida como sistema somato-sensorial, composto basicamente de diferentes tipos de nervos periféricos dotados da capacidade de reconhecer estímulos de diferentes intensidades (inócuos e não inócuos) e diferentes naturezas (químico, mecânico e térmico – frio e calor). Dentro deste sistema encontramos elementos de extrema importância capazes, então, de reconhecer estímulos nocivos capazes de detectar lesão tecidual (real ou potencial) e estabelecer respostas reflexas a este estímulo. Este evento específico do sistema somatosensorial é o que nos permite sentir dor.

Apesar de ser reconhecida como um evento exclusivamente negativo, a dor é de vital importância para a sobrevivência e homeostase do indivíduo. Fisiologicamente, a dor deve durar o tempo necessário e proporcional ao estímulo nocivo, de modo a se resolver com o fim da estimulação ou resolução da situação que a causou. Contudo, em algumas situações isso não acontece, fazendo com que a dor dure por período muito maior que o necessário, de forma mais intensa, adquirindo características patológicas. Contudo, os mecanismos que levam a alteração de um estado "dor-fisiológica" a um estado "dor-patológica" não são bem conhecidos.

No intuito de desvendar este mistério, muito tem se pesquisado nas últimas décadas a respeito dos componentes do sistema somatosensorial e, em específico, nociceptivo. Para isso, pesquisadores têm investido na grande maioria das vezes em modelos animais de dor, bem como no funcionamento do sistema somatosensorial / nociceptivo de roedores (ratos e camundongos) como modelo translacional para o contexto humano. Entretanto, essa abordagem já se mostrou limitada em certos aspectos, pois muitas vezes drogas desenvolvidas em roedores não desencadeiam os mesmos efeitos em humanos durante testes clínicos.

Na tentativa de elucidar essas diferenças e aperfeiçoar o uso de modelos animais em translação a contextos humanos, pesquisadores da Universidade de Heidelberg, Alemanha, desenvolveram o primeiro projeto descrito comparando neurônios nociceptivos de humanos e camundongos. Para isso, foram selecionados neurônios peptidérgicos (positivos para TRKA por hibridização *in situ*), e comparam a expressão de alguns marcadores moleculares relacionados ao sistema somatosensorial /nociceptivo, como diferentes tipos de canais de sódio sensíveis a voltagem (Nav) e receptores de potencial transitório (TRP), dentre outros. Como resultado, foram encontradas correlações significativamente diferentes de expressão de diferentes proteínas e subpopulações de neurônios.

Por exemplo, nociceptores de camundongos co-expressam em maior intensidade os receptores TrkA/TrkB e TrkA/TrkC do que humanos, enquanto que nociceptores humanos apresentam quase o dobro de co-expressão entre TrkA/TRPV1. Além disso, esses marcadores também estão diferencialmente expressos de acordo com

o tamanho dos neurônios: Aparentemente, a co-expressão de TrkA/TrkB e TrkA/TrkC em camundongos acontece em neurônios com uma superfície de 200 – 100 μm^2 , enquanto que em humanos essa correlação acontece entre neurônios de 800 – 2000 μm^2 ; nociceptores humanos expressam de forma mais abundante e generalizada as cadeias pesadas de neurofilamento, enquanto que em camundongos esse marcador é expresso de forma mais restrita.

Dessa forma, fica evidente que apesar das muitas similaridades entre esses dois sistemas, humanos e roedor, existem diferenças importantes que devem ser consideradas. Esses, dentre outros motivos, podem explicar a falta de correlação entre eficácia em camundongos e humanos, bem como nas falhas translacionais entre esses dois sistemas.

Referência: Rostock C, Schrenk-Siemens K, Pohle J, Siemens J. Human vs. Mouse Nociceptors - Similarities and Differences . Neuroscience. 2017. pii: S0306-4522(17)30862-X.

Alerta submetido em 30/01/2018 e aceito em 30/01/2018.

8. Dois coelhos com uma cajadada: como metformina pode controlar os níveis glicêmicos e a neuropatia diabética

Pesquisadores da Universidade de Ciências da Saúde de Hyogo no Japão publicaram um interessante estudo demonstrando um efeito ainda não caracterizado da metformina sobre a dor neuropática diabética. Embora a metformina seja amplamente utilizada para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, não existiam mecanismos propostos para seu efeito terapêutico na dor neuropática desvinculado ao seu efeito antidiabético. Neste estudo Wang et al. demonstraram que a ativação da quinase AMPK (5 AMP-activated protein kinase), um dos alvos da metformina para controle do metabolismo celular, especificamente em neurônios, pode controlar a dor neuropática pela modulação da atividade do receptor TRPA1. Os autores inicialmente observaram que o pré-tratamento de neurônios in vitro com metformina reduzia as correntes de cátions induzida pela ativação de TRPA1. Este efeito também foi associado a redução da quantidade de receptores TRPA1 na membrana das celular após o tratamento com metformina. Não obstante, o tratamento de camundongos diabéticos com metformina também reduziu a hiperalgesia gerada pela neuropatia diabética nestes animais, bom como outros ativadores da enzima AMPK. Este estudo descreve uma via inexplorada de controle da hiperalgesia, e que pode ser estendida a outros tipos dores, além de fornecer um possível mecanismo para o efeito anti-hiperalgésico observado em pacientes que fazer uso da metformina.

Referência: Shenglan Wang, Kimiko Kobayashi, Yoko Kogure, Hiroki Yamanaka, Satoshi Yamamoto, Hideshi Yagi, Koichi Noguchi, Yi Dai. Negative Regulation of TRPA1 by AMP-activated Protein Kinase in Primary Sensory Neurons as a Potential Mechanism of Painful Diabetic Neuropathy . Diabetes Publish Ahead of Print, published online October 12, 2017.

Alerta submetido em 05/02/2018 e aceito em 06/02/2018.

9. Desvendando os caminhos da dor neuropática

Sempre que estudamos, na pesquisa básica, os mecanismos relacionados à dor neuropática, buscamos avaliar dois aspectos principais: a alodinia mecânica e a alodinia ao frio. Alguns receptores, mediadores ou vias de sinalização estão envolvidos em um ou outro, ou ainda podem afetar os dois. A diferença no perfil de alodinia nos guia a investigar mecanismos específicos relacionados ao alvo estudado. Mas o que exatamente difere entre a alodinia mecânica e ao frio?

Sabemos que algumas fibras respondem apenas a estímulos frios, outras apenas a mecânicos, e outras aos dois. Além disso, temos receptores responsáveis pelo reconhecimento de estímulos específicos. Um trabalho publicado recentemente acrescentou dados importantes nessa reflexão.

Cobos e colaboradores mostraram que durante a dor neuropática induzida pela lesão mecânica do nervo (modelo experimental de SNI), a alodinia mecânica está mais relacionada à participação do sistema imune, enquanto que a alodinia ao frio mais diretamente ligada a mecanismos neuronais diretos. Isso não quer dizer, no entanto, que sejam características exclusivas. Assim como no quadro geral da fisiopatologia da neuropatia, a alodinia – tanto mecânica como ao frio – pode ser gerada por ambos os sinais: imunes/inflamatórios ou neuronais diretos. O que o trabalho sugere é que a alodinia mecânica tem mais influência do sistema imune do que a alodinia ao frio. Embora bem publicado, o trabalho é simples e deixa alguns pontos em aberto, mas certamente nos leva a pensar mais uma vez sobre o assunto...

Referência: Cobos EJ, Nickerson CA, Gao F, Chandran V, Bravo-Caparrós I, González-Cano R, Riva P, Andrews NA, Latremoliere A, Seehus CR, Perazzoli G, Nieto FR, Joller N, Painter MW, Ma CHE, Omura T, Chesler EJ, Geschwind DH, Coppola G, Rangachari M, Woolf CJ, Costigan M. Mechanistic Differences in Neuropathic Pain Modalities Revealed by Correlating Behavior with Global Expression Profiling. *Cell Rep.* 2018; 22(5):1301-1312.

Alerta submetido em 05/02/2018 e aceito em 06/02/2018.

10. QX-314 bloqueia a nocicepção induzida por bactérias vivas resistentes à metilina

A característica de muitas infecções bacterianas é a dor. Mas os mecanismos subjacentes à dor durante a invasão de patógenos vivos não está completamente compreendida. Dessa forma neste trabalho foi mostrado os principais mecanismos moleculares associados a dor produzida durante a infecção por *Staphylococcus aureus* resistente ao antibiótico metilina (MRSA). Os pesquisadores encontraram, que após a infecção de camundongos com cepas de *S. aureus* (MRSA), os animais apresentaram intensa dor espontânea e esse comportamento foi depende do fator determinante de virulência agr (gene regulador acessório) e produção de toxinas formadoras de poros bacterianos (PFTs). Além disso, o canal catiônico TRPV1, mediou hiperalgesia ao calor após a infecção, de forma distintaX da formação de

poros observada no comportamento de dor espontânea. Três classes de PFTs: alfa-hemolisina (Hla), fenol solúvel modulinas (PSMs) e a leucocidina HlgAB induziram aumento na atividade neuronal in vitro e produziram dor espontânea, quando injetada na pata de animais selvagens. De forma interessante foi visto que o bloqueador de canais de sódio impermeável à membrana QX-314, produziu bloqueio da atividade neuronal in vivo na presença de PFTs e bloqueou a nocicepção nos animais após a infecção com *S. aureus* ou após a injeção de PFTs. Assim os autores hipotetizaram que os poros formados nos neurônios podem permitir a entrada de QX-314 em nociceptores, que bloqueiam a atividade neuronal, sendo o efeito mais pronunciado do que lidocaína ou ibuprofeno, dois tratamentos analgésicos clínicos amplamente utilizados. Em conclusão, este estudo define vários fatores críticos de mecanismos de dor durante infecções induzida por bactérias MRSA. Dessa forma, QX-314 pode ser uma estratégia analgésica eficaz para silenciar dor espontânea, hiperalgesia térmica e mecânica durante infecção.

Referência: Blake KJ, Baral P, Voisin T, Lubkin A, Pinho-Ribeiro FA, Adams KL, Roberson DP, Ma YC, Otto M, Woolf CJ, Torres VJ, Chiu IM. Staphylococcus aureus produces pain through pore-forming toxins and neuronal TRPV1 that is silenced by QX-314. *Nat Commun.* 2018, 9(1):37.

Alerta submetido em 11/01/2018 e aceito em 02/02/2018.