

Caderno de Divulgação Científica**1. Hiperalgisia que dura semanas**

O fator de crescimento neural (NGF) é um fator trófico que permite a sobrevivência dos nociceptores. Estes fornecem informações sobre potenciais lesões provocadas por estímulos nocivos, que conseqüentemente desencadearão uma resposta do organismo.

O NGF está relacionado à presença de hiperalgisia local provocada por estímulos mecânicos e elétricos que pode durar várias semanas. Para desmitificar esse fenômeno, foi desenvolvido um estudo com a participação de 11 voluntários saudáveis. Eles foram submetidos a injeções locais (dorso do pé) de NGF. Posteriormente, foi realizado um teste conhecido por Microneurografia, que permitiu a avaliação dos nervos periféricos. Os dados demonstraram que o pré-tratamento com NGF, aparentemente, modifica as características dos nociceptores mecano-insensíveis, que passaram a apresentar características de nociceptores mecano-sensíveis. Foi constatado que a presença do NGF alterou o limiar nociceptivo, de modo que os estímulos mecânicos e elétricos fossem percebidos de forma mais intensa. Em outras palavras, o limiar à dor foi mais baixo.

Referência: Obreja O, Rukwied R, Nagler L, Schmidt M, Schmelz M, Namer B. Nerve growth factor locally sensitizes nociceptors in human skin. Pain [Internet]. 2017 159(3):1.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 24/04/2018 e aceito em 25/04/2018.

2. TAC para dor crônica realizada on-line é mediada pela flexibilidade psicológica

Atualmente vários tipos de terapia são utilizados para o controle e tratamento da dor. Um dos achados mais recentes é a efetividade das terapias online para tal fim. Um estudo recente realizou um ensaio clínico no qual foi utilizada uma terapia cognitivo-comportamental chamada Terapia de Aceitação e Comprometimento (TAC) de forma online para averiguar sua efetividade no tratamento da dor crônica. Essa terapia se baseia na premissa de que o sujeito deve se conscientizar de seus sentimentos - bons ou ruins, a fim de que possa reagir a eles baseado em seus próprios valores e princípios. Os achados do estudo expuseram o sucesso da terapia, explicitando que há melhora dos sintomas dos pacientes submetidos a tal terapia.

A partir deste estudo, foi realizada uma nova pesquisa estudando a interferência da flexibilidade psicológica (FP) na TAC. A FP é a base teórica da TAC, uma vez que diz

respeito sobre a possibilidade de não evitar sensações aversivas, podendo escolher o curso da ação que se aproximará mais de seu objetivo, que, no caso, é o controle da dor.

Neste estudo os autores identificaram que a FP está intimamente relacionada à TAC online e que essa terapia se apresenta bastante eficiente para o controle da dor crônica.

Referência: Lin J, Klatt LI, McCracken LM, Baumeister H. Psychological flexibility mediates the effect of an online-based acceptance and commitment therapy for chronic pain: an investigation of change processes. *Pain*. 2018; 159(4):663-672.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 25/04/2018 e aceito em 25/04/2018.

3. A educação da dor associada à hipnose clínica melhora a dor lombar crônica

A dor lombar é uma condição que afeta grande número de pessoas, contudo os tratamentos convencionais são na maioria das vezes marcados por um alto investimento financeiro que geram resultados insatisfatórios. Diante desse quadro, tratamentos alternativos, tais como a hipnose, vêm sendo procurados a fim de resolver este paradigma.

Neste estudo, um conjunto de cem voluntários foi dividido em dois grupos sendo que um recebeu a educação da dor (PE) para compreender os processos biológicos e patológicos do corpo e outro recebeu, além dessa terapia, sessões de hipnose clínica (PE + CH) por meio da indução ao foco em situações que gerem conforto e da conscientização de que o cérebro é capaz de gerar estímulos confortáveis, para tratar a dor lombar crônica inespecífica ao longo de duas semanas.

Após o período de intervenção, observou-se que o grupo PE + CH sofreu uma diminuição da intensidade e catastrofização da dor além de relatarem menor incapacidade para realização de suas atividades. Entretanto, em estudos anteriores a aplicação da hipnose sem tratamento adicional não obteve desfecho significativo, colaborando assim para a admissão de um método que combine o tratamento convencional com a hipnoterapia.

Desta forma, conclui-se que a hipnoterapia potencializa os efeitos da terapia convencional a curto e médio prazo, porém mais pesquisas são necessárias para averiguar qual combinação terapêutica é mais eficaz em meio a uma diversidade biopsicossocial que concebe tipos diferentes de dor.

Referência: Rizzo RRN, Medeiros FC, Pires LG, Pimenta RM, McAuley JH, Jensen MP, Costa LOP. Hypnosis Enhances the Effects of Pain Education in Patients with Chronic Non-Specific Low Back Pain: a Randomized Controlled Trial. *J Pain*. 2018. pii: S1526-5900(18)30124-X. doi: 10.1016/j.jpain.2018.03.013. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 10/05/2018 e aceito em 10/05/2018.

4. Dor como um fator de risco para transtornos mentais

O presente estudo tem por objetivo demonstrar a relação da dor com o surgimento e recorrência dos Transtornos Mentais (TM), como depressão, ansiedade e uso de substâncias. Em um primeiro momento, realizou-se uma entrevista diagnóstica e depois o acompanhamento dos entrevistados durante três anos.

Observou-se que ser do gênero feminino, idoso, ter baixa escolaridade, não ter emprego remunerado e a presença prévia de transtornos de humor e ansiedade são fatores associados à gravidade e à interferência da dor nas atividades diárias. Além disso, a presença de dor eleva aproximadamente 2 vezes a chance do desenvolvimento de transtornos de humor e ansiedade.

Desta forma, destaca-se que a dor inespecífica é um fator de risco para os transtornos mentais. Como parte da abordagem terapêutica é necessária a inclusão de cuidados preventivos para a manutenção da saúde mental.

Referência bibliográfica: de HEER, E.W. et al. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal, population-based study. *Pain*. 2018. 159(4):712-718.

Alerta submetido em 10/05/2018 e aceito em 10/05/2018.

5. Celecoxibe, quando utilizado no último trimestre de gestação, eleva o risco de parto prematuro

A utilização de medicamentos anti-inflamatórios durante o período gestacional torna-se, muitas vezes, necessária devido à presença de doenças reumáticas, auto-imunes, processos inflamatórios ou dor. Os anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) ganham destaque em virtude da sua ampla utilização nestas condições, principalmente em países desenvolvidos.

Pesquisadores de Quebec (Canadá) avaliaram, por meio de estudo coorte, dados de gestantes entre os anos de 1998 e 2009 em relação ao risco de parto prematuro associado a vários fatores, dentre eles, o objeto de estudo: a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores de COX-2 em gestantes no período de até 3 meses antes do parto. A pesquisa comparou dados de gestantes que tiveram parto prematuro, expostas e não expostas aos medicamentos em questão.

Os resultados confirmaram a potencialidade indutora de parto prematuro do celecoxibe, um tipo de inibidor de COX-2. Gestantes que fizeram uso do mesmo, no tempo estabelecido pela pesquisa, apresentaram risco de 3,41 vezes maior de parto prematuro. A utilização de 2 tipos de anti-inflamatórios não esteroidais eleva em 3,82 a chance de parto prematuro.

Os dados obtidos nesta pesquisa podem orientar profissionais da saúde que atuam diretamente no tratamento de doenças em gestantes em que o uso destes medicamentos é necessário.

Referência: Bérard A, Sheehy O, Girard S, Zhao JP, Bernatsky S. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Pain*. 2018; 159(5):948-955.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 18/05/2018 e aceito em 18/05/2018.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. A conectividade cerebral em modelo de dor crônica

A metástase óssea desencadeia um quadro de dor crônica que envolve aspectos nociceptivos. No entanto, as consequências desse estado estão estabelecidas a nível periférico e medular e as implicações na conectividade funcional do cérebro ainda continuam desconhecidas. Nesse contexto, a ressonância magnética funcional tem se tornado um método potencial para diversos estudos de funções cerebrais. Isso se deve, em grande parte, à boa resolução temporal e espacial em comparação a outros métodos. O método consiste correlacionar a variação do sinal da imagem adquirida por ressonância magnética com uma variação temporal. O estudo em questão examinou mudanças de conectividade no cérebro por ressonância magnética funcional que estão associadas ao desenvolvimento de dor em um modelo animal com câncer ósseo metastático. Além disso, os autores correlacionaram alterações de conectividade funcional com leituras comportamentais de dor (teste de Von Frey) e por fim analisaram os efeitos do tratamento antitumoral (Ácido zoledrônico). Os pesquisadores descobriram mudanças nas redes funcionais no cérebro (córtex cingulado, córtex pré-frontal, estriado ventral e, em menor extensão, hipocampo dorsal e córtex piriforme) em resposta à dor provocada por metástases de câncer tibial. Os resultados apresentados sugerem que ressonância magnética funcional pode ser útil para o desenvolvimento de novas terapias e estudos translacionais.

Referência : Buehlmann, D., Grandjean, J., Xandry, J., & Rudin, M. Longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging in a mouse model of metastatic bone cancer reveals distinct functional reorganizations along a developing chronic pain state. *Pain*. 2018; 159(4), 719-727.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 27/04/2018 e aceito em 27/04/2018.

7. Efeitos do ácido hialurônico sobre a atividade neuronal e dor articular em modelo animal com gota aguda

Os mecanismos pelos quais a deposição de cristais de urato monossódico na gota ativa os nociceptores articulares não são completamente compreendidos.

Pesquisadores tentaram reproduzir os sinais da artrite gotosa dolorosa injetando na articulação do joelho de ratos, cristais amorfos ou em forma de agulha. A inflamação induzida por estes cristais e os sinais de dor foram correlacionados com as mudanças na frequência de disparo dos impulsos das fibras nervosas do nociceptor da articulação durante movimentos. O edema articular, a alodinia mecânica e fria e a hiperalgesia, apareceram 3 horas após a injeção dos cristais concomitantemente com o aumento da atividade do nociceptor da articulação provocada pelo movimento. Os efeitos inflamatórios e eletrofisiológicos foram semelhantes tanto para os cristais amorfos como para os cristais em forma de agulha. Tais resultados mostram que a ativação dos nociceptores não é desencadeada pela estimulação mecânica direta destes pelos cristais, mas é causada principalmente pela liberação de mediadores excitatórios pelas células inflamatórias ativadas pelos cristais. Contudo após a injeção intra-articular de ácido hialurônico de alto peso molecular foi possível observar a redução dos sinais comportamentais de dor e da atividade exacerbada do nociceptor articular. Isto provavelmente porque o ácido hialurônico apresenta efeito viscoelástico nas forças mecânicas atuantes sobre as terminações sensoriais articulares sensibilizadas e pela interação com os canais de transdução expressos nos terminais dos nociceptores articulares. Diante destes achados infere-se que ainda são necessários mais estudos que corroborem para o entendimento dos efeitos benéficos do ácido hialurônico intra-articular para o tratamento da gota.

Referência: Marcotti A, Miralles A, Dominguez E, Pascual E, Gomis A, De La Pen E, Belmonte C. Joint nociceptor nerve activity and pain in an animal model of acute gout and its modulation by intra-articular hyaluronan. *Pain*. 2018; 159(4):739-748. Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 27/04/2018 e aceito em 27/04/2018.

8. Bloqueio da sinalização da interleucina-6 modifica câncer ósseo

Pesquisadores determinaram as consequências da inibição da sinalização de IL-6 usando o composto TB-2-081 na manutenção da integridade óssea, progressão tumoral e dor em um modelo de câncer em ratos.

A descoberta de terapias que podem impactar a progressão do câncer, assim como proporcionar um controle algico adequado, notoriamente possui um alto significado terapêutico, uma vez que, devido ao seu caráter debilitante, a metástase do câncer para o sistema musculoesquelético representa uma diminuição na qualidade de vida dos pacientes.

As altas taxas de interleucina-6 em pacientes com metástase óssea estão associadas ao estágio avançado da doença, resistência ao efeito de fármacos e um menor tempo de sobrevida.

Foi utilizado um modelo experimental de câncer ósseo que provocou aumento nos níveis de IL-6 tanto no exsudato ósseo como no plasma, produzindo dor contínua,

hipersensibilidade e fratura óssea que foi observada após aproximadamente 12 dias. A inibição da IL-6 preveniu a dor óssea contínua induzida pelo tumor e a hipersensibilidade sem alterar o crescimento tumoral, reduzindo a remodelação óssea e o tempo de fratura.

Esses achados indicam que o bloqueio da sinalização da IL-6 representa uma estratégia viável modificadora do progresso da doença a fim de prevenir remodelação óssea induzida por tumor, permitindo a estabilização óssea e diminuição da incidência de fraturas, bem como diminuição da dor e consequente melhora da qualidade de vida de pacientes.

Referência: Remeniuk B, King T, Sukhtankar D, Nippert A, Li N, Li F, Cheng K, Rice KC, Porreca F. Disease modifying actions of interleukin-6 blockade in a rat model of bone cancer pain. *Pain*. 2018; 159(4):684-698.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 27/04/2018 e aceito em 27/04/2018.

9. Sensibilidade aumentada a dor neuropática em camundongos deficientes para o canal de potássio voltagem dependente Kcns1

Os canais de potássio voltagem dependentes (Kv) são reguladores chave da excitabilidade nociceptiva. De fato, a atividade dos canais Kv nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) limita a excitabilidade neuronal e sua expressão reduzida está relacionada com uma série de síndromes dolorosas, tais como neuropatias de origem metabólica (ex. diabética) e traumáticas (lesão de nervo após acidentes, amputações) bem como em doenças autoimunes. Interessantemente, o gene Kcns1 que codifica a proteína do canal de potássio voltagem dependente subfamília S membro 1 (KCNS1) em humanos, foi o primeiro gene Kv relacionado ao desenvolvimento da dor crônica em humanos. De fato, através de análises genéticas foi possível relacionar polimorfismos no Kcns1 há uma maior sensibilidade a dor em condições normais, bem como há uma maior propensão para o desenvolvimento de dor do membro fantasma, dor nas costas entre outras. O Kcns1 é abundantemente expresso no GRD, medula espinhal e cérebro, mas não está presente em tecidos não neuronais, como músculo, coração, pulmão, rim e fígado. Interessantemente, nos neurônios sensoriais de ratos, o RNA mensageiro de Kcns1 é rapidamente regulado após lesão de nervo o que leva ao desenvolvimento de fenótipos dolorosos. Ainda, a redução do Kcns1 leva a hiperexcitabilidade neuronal e um aumento na sensibilidade mecânica em ratos naive, sugerindo que o canal Kcns1 tem uma atividade fisiológica no controle da dor. No estudo publicado recentemente no periódico *Pain*, Tsantoulas e colaboradores observaram que o canal é expresso predominantemente no corpo celular e axônio de neurônios mielinizados, tais como fibras A e A. Ainda, na medula espinhal o Kcns1 foi encontrado nas lamínas III-V do corno dorsal onde está a terminação nervosa da maioria das fibras sensoriais do tipo A. Para estudar

o papel do Kcns1 na periferia, os autores geraram um camundongo deficiente para Kcns1 somente no GRD e observaram que a ausência de Kcns1 leva em um pequeno aumento nos limiares mecânicos basais sem nenhuma alteração no processamento da informação dolorosa do tipo térmica. Na sequência, foi demonstrado que após indução de neuropatia os camundongos deficientes para Kcns1 apresentaram uma resposta exacerbada a dor mecânica e hipersensibilidade a estímulos frios nocivos e inócuos, consistente com atividade aumentada das fibras do tipo A. Deste modo, podemos concluir que restaurar a função do canal Kcns1 na periferia pode ser uma estratégia terapêutica para o tratamento de dores crônicas. Referência: Tsantoulas C, Denk F, Signore M, Nassar MA, Futai K, McMahon SB. Mice Lacking Kcns1 in Peripheral Neurons Show Increased Basal and Neuropathic Pain Sensitivity. Pain. 2018. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001255. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 01/05/2018 e aceito em 01/05/2018.

10. A deficiência de TLR4 reduz a alodinia mecânica generalizada

A dor crônica orofacial como a neuralgia trigeminal é uma condição grave que afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Estudos clínicos mostram que a dor orofacial frequentemente se espalha para área simétrica adjacente ou contralateral, ou mesmo para regiões distantes do corpo e a dor generalizada é mais persistente do que a dor na região facial. A sensibilização à dor após transecção parcial do nervo infraorbital (p-IONX) em camundongos não apenas se apresenta na região orofacial, mas também se espalha para partes distantes do corpo. Neste estudo os autores avaliaram a participação de receptores toll-like 4 (TLR4) na dor generalizada após p-IONX. O TLR4 é um receptor altamente conservado, de reconhecimento de padrão imune inato. Após uma lesão tecidual ou estresse celular, uma variedades de ligantes endógenos conhecidos como padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) são liberados e se ligam aos TLR4. A ativação de TLR4 pode ativar duas vias distintas, a de MyD88 que aumenta a produção de citocinas inflamatórias e quimiocinas e a de TRIF que modula negativamente a MyD88.

Foram utilizados cepas de camundongos do tipo selvagem e modificados geneticamente que apresentam a deleção do gene TLR4 e nos dias 2, 3,7,11 e 14 após a cirurgia foi avaliado a hiperalgesia mecânica (filamentos de Von Frey) e térmica (laser infravermelho) na região de inserção das vibrissas e na pata dos camundongos. Os resultados demonstram que os camundongos do tipo selvagem mostraram hipersensibilidade na pata traseira após p-IONX, indicando a disseminação da dor neuropática da região orofacial para locais distantes do corpo, entretanto a deficiência de TLR4 e o antagonismo farmacológico por LPS-RS intracisternal ou intratecal, revogou o desenvolvimento de alodinia mecânica, mas não hiperalgesia térmica na pata traseira. Paralelamente, o MyD88 foi regulado positivamente na medula espinhal de camundongos do tipo selvagem. Estes resultados juntos demonstram que a via de sinalização de TLR4 dependente do

MyD88 espinhal contribui para a disseminação da dor neuropática trigeminal da região orofacial para os locais distantes do corpo, com restrição a alodinia mecânica. Este estudo mostrou que a alodinia mecânica e hiperalgesia térmica disseminada compartilham mecanismos diferentes e a via de sinalização de TLR4 dependente de MyD88 espinhal, sendo um potencial alvo de drogas para o manejo da alodinia generalizada.

Referência: Hu TT, Wang RR, Tang YY, Wu YX, Yu J, Hou WW, Lou GD, Zhou YD, Zhang SH, Chen Z. TLR4 deficiency abrogated widespread tactile allodynia, but not widespread thermal hyperalgesia and trigeminal neuropathic pain after partial infraorbital nerve transection. *Pain*. 2017. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001100. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 19/05/2018 e aceito em 19/05/2018.