

Caderno de Divulgação Científica**1. Alguns motivos pelos quais sentimos dores de cabeça**

Atualmente sabe-se que existem mais de 200 tipos de dores de cabeça. Também se sabe que elas estão associadas a diversos fatores iniciadores que mudam de tempos em tempos e de geração para geração. Por exemplo, se hoje sentimos dores de cabeça após olhar para telas digitais por horas seguidas, nossos antepassados, possivelmente, eram acometidos pelo desconforto por outras razões. Segundo a pesquisa "O futuro da dor de cabeça", encomendada por Neosaldina e conduzida pela WGSN Mindset, a tendência é que nosso contato com a tecnologia venha a se tornar um gatilho ainda mais forte daqui para frente para o desenvolvimento de dor de cabeça.

O referido estudo levantou quais serão os cinco principais fatores associados às cefaleias nos próximos anos e, além do mundo digital, outras características da sociedade pós-contemporânea também aparecem como problemas:

Ansiedade:

Antes de ser um vista como um estímulo para dores de cabeça, a ansiedade já é um mal social por si só. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 9% da população brasileira sofre do transtorno mental, o que configura o Brasil como o país líder da patologia em todo o globo.

A ansiedade normal nos ajuda a funcionar, mas, em excesso, pode afetar nossa concentração, memória, qualidade de sono e gerar tensão e contração muscular, que são gatilhos para dor de cabeça.

Esgotamento cerebral:

A proximidade com o mundo digital e a ampliação do acesso às redes sociais e à internet também aparece como um gatilho.

Segundo os autores da pesquisa, o bombardeamento de informações acarreta em uma falta de foco e de atenção, diminuindo a concentração do indivíduo em certas tarefas.

A pós-verdade:

Em 2016, o Oxford Dictionary definiu a "pós-verdade" como a palavra do ano. O termo, popularizado após a polarização de debates políticos, indica circunstâncias em que os fatos reais têm menos importância do que as crenças pessoais. Em termos gerais, isso quer dizer que as opiniões subjetivas acabam ganhando posto de verdades absolutas, enquanto informações factíveis são tratadas como falsas. É uma inversão de valores, desse modo, tem-se que a busca pelo real pode gerar momentos de estresse, os quais, por consequência, trazem crises de dor de cabeça.

Autoexigência:

Segundo estudo realizado em parceria pelas britânicas University of Bath e York St John University, exigir padrões de perfeição para si e para os outros acarreta em

um aumento de ansiedade na população, e conseqüentemente as incidência de dor de cabeça.

Referência: Batistoti, V. 5 motivos pelos quais você está sentindo dores de cabeça. Galileu [Internet]. Disponível em: <https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/Saude/noticia/2018/04/5-motivos-pelos-quais-voce-esta-sentindo-dores-de-cabeca.html>

Alerta submetido em 11/07/2018 e aceito em 17/08/2018.

2. O efeito analgésico do álcool

Muitas pessoas usam e abusam do álcool para aliviar a dor. Estudos têm demonstrado evidências robustas para as propriedades analgésicas do álcool.

Pesquisadores da University of Greenwich publicaram uma revisão sobre os efeitos analgésicos do álcool. Os resultados sugerem que o álcool é de fato um analgésico eficaz que proporciona reduções clinicamente relevantes nas avaliações da intensidade da dor. Isso poderia explicar o abuso de álcool em pessoas com dor persistente, apesar de seu consumo excessivo evidentemente causar muito mais problemas em longo prazo.

A analgesia mais forte ocorre para os níveis de álcool que excedem as diretrizes da Organização Mundial de Saúde ao consumo de baixo risco e sugere que a conscientização sobre intervenções alternativas e menos prejudiciais para pacientes vulneráveis pode ser benéfica.

O estudo não é um incentivo ao aumento da ingestão da bebida. O álcool deve ser consumido com moderação e é destinado a adultos.

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 08/08/2018 e aceito em 15/08/2018.

3. A dor dos pacientes subestimadas pelos profissionais: revisão abrangente

Os questionamentos sobre as diferenças na avaliação da dor pelos profissionais da saúde ainda estão presentes em periódicos. Pesquisadores do Reino Unido analisaram sobre a subestimação da dor dos pacientes pelos profissionais de saúde em estudos publicados entre os anos de 1990 a 2016 e indagaram a persistência da falta de clareza sobre a concordância entre as classificações de dor do paciente e profissional.

Os estudos revisados constataram a aplicação da escala de classificação verbal (ECV), escala de classificação numérica ou escala visual analógica (EVA) em ambientes institucionais, com avaliações pareadas e capacidade cognitiva para transmissão da classificação de dor. Foram analisados preferencialmente estudos que apresentavam qualidade metodológica como recrutamento abrangente de populações, estudos cegos e tamanho do estudo.

Cerca de 41% dos estudos (80 artigos) utilizaram amostragem abrangente e 68% eram cegas, porém observaram a falta de padronização nas medidas das escalas (100mm ou 10 cm/EVA e 4 pontos para ECV).

Os estudos com mais de 500 pacientes foram mais propensos a usar amostragem abrangente ou aleatória e cegamento do paciente e profissional e a consistência na alta qualidade metodológica demonstraram a subestimação da dor dos pacientes.

Diante deste cenário há necessidade de controlar a qualidade dos questionamentos sobre os níveis de dor e se realmente existe precisão nos registros dos relatos dos pacientes.

Os pesquisadores destacaram que não existem motivos para publicações de estudos que enfatizam a discordância dos profissionais de saúde, uma vez que a implementação dos registros coletados dos pacientes são valorizadas a partir da avaliação da dor e da experiência declaradas pelos pacientes.

Referência: Seers T, Derry S, Seers K, Moore RA. Professionals underestimate patients' pain: a comprehensive review. *Pain*. 2018, 159(5):811-818.

Alerta submetido em 17/08/2018 e aceito em 17/08/2018.

4. O uso indevido de opioides aumenta à medida que as pessoas envelhecem

Os opioides são amplamente usados para tratar dores moderadas a intensas, principalmente na população mais velha. Porém, esse uso é, por muitas vezes, indevido. Entretanto, poucas pesquisas investigam o uso inadequado nessa população. Diante disso, um grupo de pesquisa do Departamento de Psicologia da Universidade Estadual do Texas desenvolveu um trabalho com o objetivo de examinar as fontes nas quais pacientes com 50 anos ou mais obtêm a medicação indevida, e compará-las às fontes de grupos mais jovens. Eles coletaram dados do National Survey on Drug Use and Health surveys entre o ano de 2009 e 2014.

Eles observaram que o uso indevido de opioides aumentou conforme a idade aumentava, e que há diferenças significativas entre os grupos acima de 50 anos e o grupo entre 12 e 25 anos. Grupos com 65 anos ou mais foram os que apresentaram maior probabilidade de usar diversas fontes para obter a medicação. Porém, o uso de prescrição falsa para obter a medicação diminuiu conforme a idade, bem como a prescrição obtida por meio de um parente ou amigo.

Alinhados a esses dados, eles observaram que os grupos que tinham acesso a mais de uma fonte para obtenção de opioides também apresentavam maior taxa de sintomas se comparados ao grupo que não obtinha as mesmas fontes de acesso. Esses dados demonstram a importância dos profissionais de saúde avaliarem cuidadosamente a prescrição de opioides na medida em que as pessoas envelhecem.

Referência: Schepis TS, McCabe SE, Teter CJ. Sources of opioid medication for misuse in older adults: results from a nationally representative survey. *Pain*. 2018, 159(8):1543-1549.

Alerta submetido em 18/08/2018 e aceito em 18/08/2018.

5. Indicações clínicas associadas ao início de uso de opioides para o tratamento de dor em Ontário, Canadá

Estudo de coorte retrospectivo de base populacional realizado no Canadá tinha como objetivo conhecer as principais razões clínicas para início de uso de opioides, uma vez que sua população e a dos EUA tem um dos maiores usos per capita do mundo.

Os achados demonstram que são seis as principais indicações agrupadas para as prescrições desses medicamentos, sendo eles: dor dentária, pós-operatória, musculoesquelética, traumática, oncológica e de outras causas. Cada indicação demonstrava um perfil diferente de indivíduo, dosagem e dias de uso. Pacientes com prescrições por causas dentárias em geral eram mais jovens, tinham doses diárias mais baixas e menor tempo de duração, já pacientes cirúrgicos recebiam prescrições com dosagens mais altas e com tempos mais prolongados quando comparadas a anterior, além de maior frequência do opioide tipo morfina. Aqueles com dores musculoesqueléticas ou associadas a articulações e oncológicas recebiam mais prescrições com tempo de uso maior que os sete dias recomendados pelas diretrizes atuais.

Apesar das limitações do estudo relacionadas às fontes de dados usadas, o estudo aponta mais prescrições para tratamento de causas agudas, como as dores dentárias e pós-operatórias, ressaltando que a causa dentária pode refletir um quadro preocupante favorável ao uso prolongado de opioides pelo perfil jovem, propenso ao uso recreativo e ilícito desse fármaco, sendo necessárias estratégias para prescrições seguras e que respeitem as atuais diretrizes, como menor dosagem diária, menor tempo de uso, a fim de evitar os eventos adversos associados ao uso dessa classe de medicamentos.

Referência: Pasricha SV, Tadrous M, Khuu W, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, Gomes T. Clinical indications associated with opioid initiation for pain management in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Pain*. 2018;159(8):1562-1568.

Alerta submetido em 20/08/2018 e aceito em 20/08/2018.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. Cross-talk entre macrófagos e neurônios sensoriais periféricos na dor induzida por angiotensina II

As condições de dor aguda e crônica surgem da desregulação da função de neurônios sensoriais que está frequentemente associada a diversos estados patológicos, incluindo trauma, câncer, doenças infecciosas e neuropatia. Porém, poucos estudos tem alcançado poder de translação em relação aos seus achados. O sucesso do antagonista do receptor AT₂ (AT₂R) para angiotensina, EMA401, em um ensaio clínico de fase II para o tratamento da dor neuropática associada à neuralgia

pós-herpética (Rice et al., 2014) chamou atenção sobre o papel deste receptor no controle da dor. Neste sentido, diferentes estudos em roedores e humanos vêm demonstrando o potencial analgésico da modulação do receptor AT2 (AT2R) para angiotensina.

Contudo, estas observações levantam questões em relação ao mecanismo de ação e / ou alvo celular dos antagonistas de AT2R. Assim, este estudo demonstra que a angiotensina II induz agudamente uma hipersensibilidade à dor mecânica e térmica ao frio, mas não ao calor, em camundongos, de maneira similar ao que ocorre na neuropatia. Combinando ferramentas farmacológicas e genéticas, os autores mostram que tanto receptores AT2 (AT2R) quanto o receptor de Potencial Transitório A1 (TRPA1), são necessários para a indução de hipersensibilidade à dor induzida pela Ang II. No entanto, o estudo não encontrou evidência da expressão de AT2R em neurônios sensoriais de ratos ou humanos e a Ang II não influencia diretamente a função neuronal sensorial. Contudo, há um papel crítico de macrófagos periféricos / da pele (MΦs) no desenvolvimento da hipersensibilidade à dor induzida pela Ang II. Além disso, foi demonstrado que a produção de espécies reativas de oxigênio / nitrogênio mediada por Ang II-AT2R em MΦs serve como gatilho para ativação de TRPA1 em neurônios sensoriais.

Além disso, a ativação do AT2R nos macrófagos leva a produção de espécies reativas de oxigênio, que atuam no receptor TRPA1 do neurônio sensorial. O estudo, portanto, identifica um crosstalk de sinalização entre neurônios e células do sistema imune. Esta forma de sinalização célula-a-célula representa um mecanismo periférico que pode estar envolvido na dor crônica e, portanto, identificar múltiplos alvos analgésicos para o desenvolvimento de novas drogas.

Referência: Shepherd AJ, Copits BA, Mickle AD, Karlsson P, Kadunganattil S, Haroutounian S, Tadinada SM, de Kloet AD, Valtcheva MV, McIlvried LA, Sheahan TD, Jain S, Ray PR, Usachev YM, Dussor G, Krause EG, Price TJ, Gereau RW 4th, Mohapatra DP. Angiotensin II Triggers Peripheral Macrophage-to-Sensory Neuron Redox Crosstalk to Elicit Pain. *J Neurosci*. 2018, 38(32):7032-7057.

Alerta submetido em 25/07/2018 e aceito em 03/08/2018.

7. A ativação de receptores NMDA está envolvida na cronificação da dor neuropática

Lesões nervosas periféricas provocam apoptose de neurônios do corno dorsal da medula espinal. A causa da morte celular, o envolvimento neuronal e a relevância para o processamento da informação somatossensorial são controversos. Esse estudo demonstrou que a neurodegeneração glutamato-induzida e a perda de interneurônios GABAérgicos na lâmina superficial do corno dorsal da medula espinal promoveram a transição da dor neuropática de aguda para crônica em um modelo murinho de injúria nervosa periférica do nervo ciático.

Ademais, a deleção condicional do gene *Grin1*, que codifica uma subunidade essencial do receptor NMDA, protegeu os neurônios do corno dorsal contra a excitotoxicidade e preservou a inibição GABAérgica. Camundongos deficientes para

receptores NMDA funcionais exibiram respostas nociceptivas normais e dor aguda após dano nervoso, mas este aumento inicial da dor foi reversível. A eliminação dos receptores NMDA preveniu completamente o comportamento de dor persistente e a redução da dor em camundongos knockout do gene de Bax confirmou a significância da neurodegeneração. Dessa forma, o estudo sugere um papel importante para a morte neuronal mediada por receptores NMDA no desenvolvimento da dor crônica neuropática.

Referência: Inquimbert P, Moll M, Latremoliere A, Tong CK, Whang J, Sheehan GF, Smith BM, Korb E, Athié MCP, Babaniyi O, Ghasemlou N, Yanagawa Y, Allis CD, Hof PR, Scholz J. NMDA Receptor Activation Underlies the Loss of Spinal Dorsal Horn Neurons and the Transition to Persistent Pain after Peripheral Nerve Injury. *Cell Rep.* 2018; 23(9):2678-2689.

Alerta submetido em 01/08/2018 e aceito em 01/08/2018.

8. Atenuação da inflamação na fase inicial pelo canabidiol previne a dor e os danos às fibras nervosas

A osteoartrite (OA) é uma doença articular multifatorial, caracterizada por degeneração articular, dor, inflamação e, em alguns pacientes, neuropatia articular. A dor crônica associada à OA é uma grande preocupação para a qual ainda existem poucos tratamentos viáveis. A terapia de primeira linha usada para tratar a dor da OA são os medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais; no entanto, em longo prazo, a eficácia desses medicamentos é reduzida e estes podem levar a efeitos adversos gastrointestinais e cardiovasculares graves. Já se sabe que o canabidiol (CBD), derivado da cannabis, possui potencial para aliviar a dor em vários casos, como de pacientes com câncer. Sendo assim, o objetivo do estudo desenvolvido na Dalhousie University foi determinar se o CBD possui efeito anti-nociceptivo na OA e se a inibição da inflamação pelo CBD pode impedir o desenvolvimento de dor na osteoartrite e neuropatia articular. A osteoartrite foi induzida em ratos Wistar machos (150-175 g) por injeção intra-articular de mono-iodoacetato de sódio (MIA; 3 mg). No dia 14, que é considerado o estágio final da osteoartrite, a hipersensibilidade mecânica da articulação foi avaliada, enquanto o comportamento da dor foi medido por von Frey e pela incapacidade dinâmica dos animais. Além disso, a inflamação articular aguda foi avaliada através do fluxo sanguíneo e da migração de leucócitos. Na OA em estágio terminal o CBD aumenta, de forma dose dependente, o limiar de retirada dos animais e a sustentação de peso, mostrando ser eficaz para reverter o quadro de dor e a incapacidade mecânica. O canabidiol também conseguiu reduzir a inflamação articular aguda. Já a administração profilática de CBD preveniu o desenvolvimento de dor articular induzida por MIA em momentos posteriores e também foi visto seu papel como neuroprotetora. Os dados apresentados indicam que a administração local de CBD bloqueou a dor dos animais com osteoartrite e que o tratamento profilático do CBD impediu o desenvolvimento posterior de dor e danos nos nervos dessas articulações. Os resultados mostram o possível papel do CBD como uma estratégia terapêutica

segura e útil para o tratamento da dor neuropática na articulação em casos de osteoartrite.

Referência: Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*. 2017; 158(12):2442-2451.

Alerta submetido em 20/08/2018 e aceito em 20/08/2018.

9. GPR37 regula a fagocitose exercida por macrófagos e a resolução da dor inflamatória

Os mecanismos da dor inflamatória têm sido extensivamente estudados. No entanto, os mecanismos de resolução da dor e inflamação não são totalmente compreendidos. A função da inflamação é eliminar a causa inicial da lesão celular, levando à reparação tecidual e ao retorno à homeostase. A resolução da inflamação aguda é um processo ativo que envolve a produção de mediadores especializados na pré-resolução (SPMs), como as resolvinas e maresinas, que são biossintetizadas a partir de ácidos graxos insaturados. De forma interessante as SPMs também suprimem a dor inflamatória. Em particular, a protectina D1 (PD1) ou neuroprotectina D1 (NPD1) se mostrou um potente inibidor da dor inflamatória por meio de diferentes mecanismos em neurônios, células imunes e células gliais. Sabe-se que as SPMs exercem a ação anti-inflamatória e de pró-resolução por meio da ativação de GPCRs, mas o receptor específico para a NPD1 ainda não era conhecido.

Nesse recente trabalho publicado, os autores mostraram que a NPD1 e o peptídeo 14-mer derivado de prosaposina (TX14) agem em GPR37, expresso pelos macrófagos (MΦs), mas não em micróglia, e ativação desse receptor contribui para a resolução da dor inflamatória. Foi visto que a ativação de GPR37 por NPD1 e TX14 desencadeou a fagocitose de partículas de zymosan por meio de vias de sinalização de cálcio. A injeção de partículas de zymosan sensíveis ao pH não apenas induz dor inflamatória e infiltração de neutrófilos e MΦs, mas também produziu aumento de GPR37 em MΦs, fagocitose dessas próprias partículas e de neutrófilos por MΦs em patas de camundongos após o estímulo. Camundongos sem GPR37 apresentaram déficits na atividade fagocítica de seus macrófagos e retardo na resolução da dor inflamatória. MΦs deficientes em Gpr37 também mostraram desequilíbrio na produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. A depleção de MΦs atrasou a resolução da dor inflamatória. Além disso, a transferência adotiva de células de animais selvagens, mas não de Gpr37 deficiente, promoveu a resolução da dor inflamatória. Esses achados revelam um importante papel de GPR37 na regulação da fagocitose exercida por macrófagos na resolução da dor inflamatória.

Referência: Bang S, Xie YK, Zhang ZJ, Wang Z, Xu ZZ, Ji RR. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *J Clin Invest*. 2018; 128(8):3568-3582.

Alerta submetido em 20/08/2018 e aceito em 20/08/2018.

10. Eficácia do bloqueador de Nav 1.7 PF-05089771 na neuropatia diabética periférica dolorosa

O presente estudo tem por objetivo demonstrar se o perfil de eficácia e segurança apresentado pelo bloqueador seletivo de Nav 1.7, o PF-05089771, pode ser uma alternativa para o desenvolvimento do tratamento da dor na Neuropatia Diabética Dolorosa (NDD). Sabe-se que a NDD acomete cerca de 25% dos pacientes com Diabetes Mellitus, sendo associada, principalmente, a sensações de queimação, choque e agulhada. Além disto, esta é responsável por afetar a saúde e o bem-estar, devido ocasionar em distúrbios do sono, ansiedade e depressão.

Os sujeitos foram divididos em três grupos, sendo que o primeiro utilizaria o bloqueador de Nav 1.7; o segundo pregabalina, medicamento utilizado para tratamento da dor neuropática; e o último utilizaria placebo. Diante disto, observou-se que, quanto as sensações superficiais da NDD, os pacientes que utilizaram o bloqueador de Nav 1.7 apresentaram um maior alívio da dor, enquanto ao alívio da dor nas sensações profundas só apresentaram efeito com a pregabalina, ambos quanto comparado com o grupo placebo. Sendo que tal melhora foi observada semanalmente.

Desta forma, destaca-se que, devido o bloqueador de Nav 1.7 ter apresentado neste uma eficácia moderada, este pode ser uma saída para o tratamento da dor na NDD. Com isto, através de mais estudos, pode proporcionar uma maior eficácia analgésica nos axônios terminais periféricos.

Referência: McDonnell A, Collins S, Ali Z, Iavarone L, Surujbally R, Kirby S, Butt RP. Efficacy of the Nav1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain*. 2018; 159(8):1465-1476.

Alerta submetido em 20/08/2018 e aceito em 20/08/2018.