

Caderno de Divulgação Científica**1. Desenvolvimento de dor em jovens adultos**

Diversos estudos têm reconhecido a incapacitação ocasionada pela dor como um problema que gera impactos econômicos e sociais bastante significativos, sendo, assim, um desafio para o futuro da ciência.

A dor é influenciada por diversos fatores do espectro biopsicossocial como, por exemplo, saúde mental (envolvendo sintomas como depressão, ansiedade e estresse), saúde física (comorbidades diversas), estilo de vida (nível de atividade física, padrão de sono) e aspectos fisiológicos (índice de massa corporal [IMC] e obesidade).

Um estudo prévio determinou o perfil de pacientes portadores de dor e foi constatado que tais perfis diferiam em relação à saúde mental - sintomas de ansiedade e depressão. Outro estudo foi realizado em adolescentes para identificar os perfis de dor baseados em fatores como sedentarismo, sono e comportamento emocional, detectando também diferenças nos níveis de dor.

Este estudo objetivou identificar 11 variáveis biopsicossociais e demográficas relacionadas à dor em jovens adultos utilizando o modelo de Análise de Classe Latente (ACL), que permite agrupar os perfis encontrados em classes, e não só em variáveis isoladas. Assim, os pesquisadores realizaram a pesquisa com 4458 adultos que não apresentavam dor frequente e, após 2 anos, realizaram uma nova entrevista. Aproximadamente 18% dos adultos entrevistados desenvolveram algum tipo de dor complicada. A partir dos achados, distribuíram os indivíduos em baixo risco, alto risco, riscos de saúde física e riscos de saúde mental. A classe com alto risco apresentou risco 3 vezes maior de desenvolver dor que a classe de baixo risco. Os autores consideram que esse desenvolvimento da dor ocorre pelo fato de as estratégias de saúde ainda serem muito ligadas ao tratamento, negligenciando a prevenção.

Referência: O'Neill, Aoife; O'Sullivan, Kieran; O'Keeffe, Mary; Hannigan, Ailish; Walsh, Cathal; Purtill, Helen. Development of pain in older adults: a latent class analysis of biopsychosocial risk factors. *Pain*. 2018; 159(8):1631-1640.

Alerta submetido em 03/09/2018 e aceito em 03/09/2018.

2. A resignificação da dor para o paciente

O ano mundial de excelência em Educação em dor (ED) preconizado pela IASP possibilitou um evento no qual o diálogo baseou-se no primeiro relato científico da Educação em Neurociência da Dor com Engel (1977) e seguindo das evidências científicas de pesquisadores dedicados ao modelo biopsicossocial, dor crônica e validação de questionários como Gifford & Butler (1997), Vlaeyen & Linton (2000), Moseley (2002), Moseley & Butler (2013), Nijs et (2014) e Santos et al (2017). O

evento de promoção do conhecimento da dor aconteceu em Brasília (DF) com o tema "Educação terapêutica em dor baseada em neurociência". A palestra foi ministrada Pela Profª Drª Kênia Fonseca Pires (Especialista Interdisciplinar em Dor) e colaboradora do DOL. A palestra reforçou a necessidade de um ambiente clínico interdisciplinar e contou com o público por diversos profissionais da saúde, como médicos, fisioterapeutas, psicólogos e estudantes dos cursos de Medicina e Farmácia.

A importância da mudança na prática clínica com enfoque no modelo biopsicossocial é possível a partir de reconceituação da dor e o uso da ED durante o processo de recuperação dos pacientes portadores de dores crônicas.

Para a ED em dor ser efetiva, é necessário quebrar algumas crenças disfuncionais que possam foram adquiridas durante o diagnóstico clínico e ou por fatores culturais. Vários questionários foram discutidos para conhecer se o paciente encontra-se no processo de sensibilização central, medo ao movimentar-se e características da catastrofização da dor como a magnificação da dor, presença de pensamentos negativos e a desesperança no tratamento.

O objetivo maior da ED é a convocação do paciente para o entendimento dos mecanismos envolvidos na dor, possibilitando um enfrentamento ativo e não mais uma catastrofização que gera mais estresse, piorando ainda mais o quadro de dor.

A Aliança terapêutica entre o paciente e o profissional é a marca e o caminho da eficiência da ED.

Portanto, as pesquisas e divulgações acerca deste tema nos conclama para que o ano (2018) possa ser considerado o divisor de águas para a escuta qualificada do nosso paciente e o compromisso de informações e qualificações profissionais de todos os níveis de atenção à saúde e também a população no geral.

Referências:

- SANTOS, Monique Rocha Peixoto dos et al. Adaptação transcultural para a língua portuguesa de um instrumento de orientação para avaliação da dor. *Fisioter. mov.* 2017, 30(1), 183-195.
- Butler D, Moseley GL. 2013. *Explain Pain*. Adelaide, Aus: 2ª ed. Noigroup Publications.
- Nijs J, Meeus M, Cagnie B, Roussel N, Dolphens M, Van Oosterwijck J, Danneels L. (2014). A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training. *Phys Ther.* 2014; 94: 1-9.

Alerta submetido em 11/09/2018 e aceito em 11/09/2018.

3. Farmacocinética e farmacodinâmica da buprenorfina na síndrome de abstinência neonatal

A epidemia de opioides nos Estados Unidos levou ao aumento da síndrome de abstinência neonatal. A depender da gravidade do caso é necessária a utilização de medidas farmacológicas, na qual a morfina é o medicamento de primeira escolha e a metadona o de segunda escolha. Um medicamento tem sido explorado como

potencial tratamento para esta síndrome, sendo este a buprenorfina. A partir disto, os autores abordaram a relação farmacocinético-farmacodinâmica deste fármaco.

Para isto, incluíram um total de 28 bebês que foram expostos aos opioides no útero e que tinham sinais de síndrome de abstinência neonatal, sendo tratados com buprenorfina. Observado que houve concordância entre os valores observados e preditivos nos modelos farmacocinéticos deste medicamento e de seu metabólito (norbuprenorfina). Os bebês tratados com este medicamento tiveram uma duração de tratamento de 15 dias em comparação com 28 dias de morfina para a estabilização dos sintomas. Também analisado a frequência respiratória, visto que este medicamento tem o risco de depressão respiratória em recém-nascidos e não observado este efeito adverso.

Este foi o primeiro estudo a descrever a relação farmacocinético-farmacodinâmica da buprenorfina na síndrome de abstinência aos opioides neonatal, sendo considerada pelos autores como um novo agente terapêutico potencial. Porém, existem limitações, visto que não foi abordado a otimização do desmame e não há dados com doses mais altas deste medicamento em bebês com clearance relativamente lento, o que poderia causar uma depressão respiratória nestes pacientes.

Referência: Moore JN, Gastonguay MR, Ng CM, Adeniyi-jones SC, Moody DE, Fang WB, et al. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Buprenorphine in Neonatal Abstinence Syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(6):1029–37.

Alerta submetido em 13/09/2018 e aceito em 13/09/2018.

4. O minoxidil possui importante função neuroprotetor em neuropatia periférica induzida pelo paclitaxel

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito colateral comum decorrente do tratamento do câncer, e até o momento nenhum medicamento mostrou ser eficaz no tratamento e na prevenção de NPIQ. Portanto, com o objetivo de desvendar potenciais drogas para o tratamento de NPIQ, pesquisadores analisaram 200 drogas com possível função neuroprotetora. Entre os compostos rastreados, o minoxidil, droga usada previamente para o tratamento de hipertensão e alopecia, foi a droga com maior efeito neuroprotetor contra os efeitos deletérios produzidos pelo paclitaxel em neurônios.

O fármaco reduziu a morte de neurônios e não impediu o crescimento de neuritos em gânglios da raiz dorsal (DRG). Além disso, protegeu o desenvolvimento de hipersensibilidade térmica e aliviou a alodinia mecânica em camundongos tratados com paclitaxel. De forma interessante, os efeitos do minoxidil sobre os parâmetros comportamentais foram confirmados pela diminuição dos danos nos nervos periféricos induzidos pelo paclitaxel. Ao examinarem a ultraestrutura dos nervos ciáticos de camundongos, na quinta semana após o tratamento com o quimioterápico, foram observadas degeneração axonal e desmielinização desses nervos, nos quais exibiam muitas mitocôndrias anormais nos axônios. Em contraste, o pré-tratamento com minoxidil reduziu os efeitos danosos do paclitaxel

sobre esses nervos. Além dos efeitos neurotóxicos direto sobre neurônios dos DRG e axônios, o paclitaxel pode induzir neuroinflamação nesses tecidos. Dessa forma, foi visto que o minoxidil suprimiu a migração de macrófagos para os DRGs e remodelou a desregulação da homeostase do cálcio intracelular provocada pelo paclitaxel. Como também é importante ressaltar que o minoxidil mostrou um efeito antitumoral sinérgico com o paclitaxel, tanto em modelos de xenoinxerto tumoral de câncer cervical quanto de mama. Por último, de forma interessante, os ensaios quantitativos sobre o comprimento dos pelos e crescimento dos mesmos, mostraram que o minoxidil melhorou significativamente a qualidade dos pelos após a quimioterapia. Dessa forma, foi demonstrado que o minoxidil é um potencial medicamento neuroprotetor para a neuropatia induzida pelo paclitaxel, com a vantagem de ser um medicamento já utilizado para hipertensão e alopecia, consequentemente a segurança e a biocompatibilidade estão bem documentadas, o que facilita posteriores ensaios clínicos.

Referência: Chen YF, Chen LH, Yeh YM, Wu PY, Chen YF, Chang LY, Chang JY, Shen MR. Minoxidil is a potential neuroprotective drug for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Sci Rep.* 2017, 28;7:45366.

Alerta submetido em 05/09/2018 e aceito em 12/09/2018.

5. O uso da terapia com células-tronco para reverter a tolerância aos opioides

Os Estados Unidos vivenciam uma epidemia de utilização de opioides, na qual gerou a necessidade de novas ferramentas para os problemas ocasionados pelo uso desenfreado destes medicamentos. A partir disto, o presente estudo testou se a utilização de células-tronco mesenquimais poderia reverter e prevenir a tolerância e a hiperalgesia induzida pelos opioides.

Para isso foi utilizado modelo animal (ratos e camundongos), na qual foram divididos em dois grupos: controle (saudável) e os que foram tratados com injeções diárias de morfina durante quatro semanas para que houvesse a indução da tolerância e hiperalgesia aos opioides. Observado que no grupo controle a utilização de células-tronco não resultou em nenhuma alteração, o que era esperado. No grupo tratado com morfina, a utilização das células-tronco resultou em efeito terapêutico, visto que houve redução significativa de tolerância e da hiperalgesia associada aos opioides. Além disso, foi testado o efeito preventivo das células-tronco, na qual foram transplantadas 1 ou 7 dias antes das injeções de morfina e observado redução tanto da tolerância quanto da hiperalgesia associada ao uso de opioides. Os ratos e camundongos não tiveram alteração de suas funções, perda de peso e de parâmetros bioquímicos, refletindo a segurança do experimento.

A utilização de células-tronco diminuiu a tolerância e hiperalgesia induzida por opioides, o que pode estar ligado à sua capacidade de supressão da neuroinflamação. A partir disto, os autores propõem que essa é uma estratégia promissora que poderia impactar na prática clínica e melhorar tanto a eficácia quanto a segurança da terapia com opioides.

Referência: Li F, Liu L, Cheng K, Chen Z, Cheng J. The Use of Stem Cell Therapy to Reverse Opioid Tolerance. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(06):1-4.

Alerta submetido em 13/09/2018 e aceito em 13/09/2018.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. O receptor Microglia P2X4 contribui para a sensibilização central após recorrente estimulação com nitroglicerina

A enxaqueca é uma doença neurológica severa e complexa. Anualmente 2,5% dos pacientes que esporadicamente apresentam crises migranosas, cronificam a doença. Com a cronificação, existem alterações estruturais, fisiológicas e bioquímicas no sistema nervoso que levam a um aumento na frequência e intensidade da dor de cabeça, bem como uma resposta fraca à terapia. O mecanismo da cronificação da enxaqueca ainda não está definido. Uma das principais teorias é a hipótese central de sensibilização, que propõe que haja um aumento na excitabilidade dos neurônios centrais na via nociceptiva do trigêmeo, principalmente no núcleo caudal (TNC). Entretanto, evidências crescentes sugerem que a ativação da micróglia influencia direta ou indiretamente o estabelecimento da hiperexcitabilidade neuronal, que desempenham um papel importante no desenvolvimento ou manutenção de estados de dor crônica, incluindo a enxaqueca. Portanto, o objetivo do estudo é identificar o papel da microglia e do receptor P2X4R na enxaqueca crônica.

Neste estudo foi utilizado um modelo animal com administração recorrente e intermitente de nitroglicerina (NTG), mimetizando a enxaqueca crônica. A hipersensibilidade mecânica crônica e aguda induzida por NTG foi avaliada usando filamentos de von Frey. Para entender o efeito da microglia e do P2X4R na sensibilização central, foi utilizado um inibidor da ativação da micróglia (minociclina), e um antagonista do P2X4R (5-BDBD). Os resultados demonstram que a administração intermitente crônica de NTG resultou em hiperalgesia mecânica aguda e crônica, acompanhada de ativação da microglia e aumento da expressão do P2X4R no TNC. A minociclina diminuiu significativamente a hipersensibilidade mecânica crônica, mas não a hiperalgesia aguda. O 5-BDBD bloqueou completamente a hiperalgesia crônica e aguda induzida por NTG. Este efeito foi associado com uma inibição significativa do aumento da proteína c-Fos e liberação do CGRP no TNC. Os resultados indicam que o bloqueio da ativação da microglia pode ter um efeito na prevenção da cronificação da enxaqueca e que o P2X4R pode estar implicado na sinalização neuronal da microglia no TNC, o que contribui para a sensibilização central e cronificação da enxaqueca.

Referência: Long T, He W, Pan Q, Zhang S, Zhang Y, Liu C, Liu Q, Qin G, Chen L, Zhou J. Microglia P2X4 receptor contributes to central sensitization following recurrent nitroglycerin stimulation. J Neuroinflammation. 2018; 15: 245.

Alerta submetido em 08/09/2018 e aceito em 10/09/2018.

7. P2X7 e canal de panexina

P2X7 é um canal iônico não seletivo, ativado por ligante – no caso, ATP – e expresso seletivamente na micróglia no sistema nervoso central. Uma vez ativado leva, dentre outros resultados, à abertura do canal de panexina 1, um canal de estrutura única, seletivo não apenas a passagem de cátions, mas também a moléculas menores que 1 kDa. O canal de panexina permite a saída de ATP da célula, aumentando a concentração deste no meio extracelular e permitindo uma amplificação da ativação de P2X7. Já sabemos que essa conversa é bastante relevante na dor neuropática, mas ainda nada se sabia sobre a dor articular crônica.

Usando modelos experimentais de osteoartrite, um grupo de pesquisadores canadenses mostrou recentemente que a sinalização entre P2X7 e panexina 1 - exclusivamente na micróglia, é essencial para a manutenção da dor articular. Uma vez ativado, P2X7 induz a abertura de panexina 1. Ambos os canais permitem a entrada de cátions na célula e panexina a saída de ATP. O resultado da interação entre eles resulta na liberação de IL-1 β e na posterior sensibilização de neurônios espinais da lâmina II. Os autores, no entanto, não comentam se a liberação de IL-1 β se dá decorrente da ativação sinérgica dos dois canais, ou apenas de um ou outro. Esses efeitos poderiam ser resultado da ativação de P2X7, entrada de cátions na célula e ativação de vias de sinalização intracelulares que culminariam na liberação da citocina (lembrando que a micróglia é uma célula não excitável). Nesse sentido, a participação de panexina 1 seria amplificando essa resposta. Poderia ainda ser resultado de uma sinalização direta induzida por panexina, ou ainda, decorrente da entrada de cátions durante a abertura sinérgica de ambos os canais.

Mas, seria possível então bloquear um ou ambos os canais? Já existem estudos no sentido de bloquear P2X7, mas os efeitos colaterais que surgiram não permitem ainda uma molécula em testes de fase clínica. A probenecida, no entanto, é um fármaco já utilizado e de baixo custo. Um de seus efeitos não específicos é o de bloquear o canal de panexina. De fato, quando administrada por via sistêmica, a probenecida reduz a dor e a ativação glial resultantes de dois diferentes modelos de osteoartrite. Os efeitos não seletivos desse fármaco, no entanto, devem ser mais bem investigados, a fim de que a eficácia e a segurança do tratamento sejam garantidas.

Referência: Mousseau M, Burma NE, Lee KY, Leduc-Pessah H, Kwok CHT, Reid AR, O'Brien M, Sagalajev B, Stratton JA, Patrick N, Stemkowski PL, Biernaskie J, Zamponi GW, Salo P, McDougall JJ, Prescott SA, Matyas JR, Trang T. Microglial pannexin-1 channel activation is a spinal determinant of joint pain. *Sci Adv.* 2018; 4(8):eaas9846.

Alerta submetido em 03/09/2018 e aceito em 06/09/2018.

8. Artrite causada por Chikungunya

A Chikungunya é um arbovírus que pertence ao gênero Alphavirus, causadora de uma doença com características artritogênicas. Os principais sintomas relacionados a essa infecção são dores e inchaços nas articulações. A doença manifesta-se nos estágios iniciais por induzir uma inflamação articular intensa e na presença de um estado febril e, pode evoluir para um estágio crônico o qual se caracteriza pelo aparecimento de cefaleias e erupções cutâneas por longos períodos. O aparecimento de um quadro clínico de artrite (dor nas articulações / rigidez articular mais inchaço das articulações, respectivamente), lesão musculoesquelética e fadiga e, em menor extensão, manifestações neurocognitivas e neurossensoriais levam a debilitação e incapacidade dos indivíduos infectados pelo vírus. Estudos recentes demonstram que durante o estágio agudo da doença, (<21 dias da infecção) os pacientes apresentam elevados níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas tais como: CCL2, CCL4, CXCL10, IL-8, e IL-16. Por outro lado, nos estágio crônico da doença, foram identificados níveis circulantes principalmente de IL-6 e IL-12. Diante disso, pesquisadores tem associado à detecção dos níveis elevados de IL-6 como um possível biomarcador do vírus Chikungunya na sua fase crônica.

Por fim o manejo terapêutico no combate contra a infecção desse arbovírus envolve a utilização de corticosteroides e, anti-inflamatórios não esteroídes (AINEs). Contudo, até os dias atuais não há um protocolo terapêutico eficaz antiviral no intuito de reduzir a replicação viral. Assim, na fase aguda da doença o objetivo terapêutico visa aliviar a febre e a dor para evitar complicações crônicas e evolução da doença.

Portanto, devido ao impacto dessa doença no aumento de casos e para a saúde pública do país são necessários maiores esforços no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e novos estudos acerca da fisiopatologia do Chikungunya.

Referência: Zaid A, Gérardin P, Taylor A, Mostafavi H, Malvy D, Mahalingam S. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(4):484-495.

Alerta submetido em 06/09/2018 e aceito em 06/09/2018.

9. Efeitos analgésicos do hormônio concentrador de melanina em modelo de dor inflamatória e neuropática

O hormônio concentrador de melanina (MCH) é um neuropeptídeo cíclico formado por 19 aminoácidos, sintetizado pelos neurônios localizados no hipotálamo lateral e zona incerta do sistema nervoso central (SNC). O sistema MCH foi originalmente associado à homeostase energética, como no controle da alimentação e atividade metabólica, mas também está envolvido na regulação do sono, humor e recompensa. As funções metabólicas do MCH são mediadas por dois receptores acoplados à proteína G, o receptor MCH1 (MCH1R) e o receptor MCH2 (MCH2R). O MCH1R é amplamente distribuído em cérebros de roedores e humanos, enquanto o MCH2R está presente apenas no cérebro de humanos. Os neurônios MCHérgicos se

projetam por todo o SNC de roedores, distribuindo para áreas como o córtex somatossensorial, isocórtex, putâmen caudado, hipocampo, núcleo accumbens e amígdala. Dessa forma, com essa ampla distribuição, sugere-se que o sistema MCH pode participar de forma mais ampla de funções fisiológicas no SNC do que se sabe atualmente. No entanto, o papel do MCH na modulação da dor ainda não havia sido avaliado. Assim, pesquisadores da Coreia do sul mostraram que animais nocautes para o pré-hormônico concentrador de melanina (pMCH^{-/-}) apresentaram menores limiares nociceptivos para estímulos mecânicos e térmicos do que camundongos pMCH^{+/+}, e o tempo para atingir a resposta hiperalgésica máxima também foi significativamente mais rápido em modelo de dor inflamatória a em modelo de dor neuropática. Para examinar suas propriedades farmacológicas, o MCH foi administrado por via intranasal em camundongos, e os resultados indicaram que o tratamento com MCH aumentou significativamente os limiares nociceptivos mecânico e térmico em ambos os modelos de dor analisados. Além disso, com o objetivo de encontrar um possível mecanismo pelo qual o pMHC exerce seu efeito antinociceptivo, os pesquisadores usaram algumas drogas para antagonizar possíveis receptores pelos quais o pMHC pode atuar, assim a naltrexona (antagonista de receptores opioides) e AM251 (antagonista do receptor canabinoide 1) reverteram os efeitos analgésicos do MCH em ambos os modelos de dor, sugerindo o envolvimento de sistemas opioides e canabinoides. O tratamento com MCH também aumentou a expressão e ativação de CB1R em regiões corticais que participam do controle de dor. Além disso, o antagonista de MCH1R aboliu os efeitos induzidos pelo MCH. Portanto, esse foi o primeiro estudo que sugere ações analgésicas do MCH, o que é pode ser uma promessa para o tratamento da dor inflamatória e neuropática.

Referência: Jang JH, Park JY, Oh JY, Bae SJ, Jang H, Jeon S, Kim J, Park HJ. Novel analgesic effects of melanin-concentrating hormone on persistent neuropathic and inflammatory pain in mice. *Sci Rep*. 2018 Jan 15;8(1):707.

Alerta submetido em 21/08/2018 e aceito em 06/09/2018.

10. Macrófagos periféricos e receptores AT2 desencadeiam dor neuropática

A dor neuropática está entre as condições dolorosas que acomete cerca de 3-17% da população que sofre de dor crônica, em sua grande maioria não tem um tratamento ou terapia eficaz e por isso muitos estudos buscam entender melhor como esse tipo de dor é causada a fim de buscar novos fármacos que possam atuar sobre. Com as recentes descobertas do papel do receptor AT2 para Angiotensina II na dor (Sherpherd AJ et al., 2017), novas hipóteses surgem tentando relacionar esses receptores às condições dolorosas.

Uma das maneiras de verificar o papel desses receptores é usando modelos animais de dor, como o de lesão de nervo (SNI) para mimetizar a dor neuropática e o composto adjuvante de Freund (CFA) para mimetizar a dor inflamatória, esses modelos foram utilizados para verificar a possível prevenção nociceptiva através da administração do PD123319, um antagonista dos receptores AT2. Assim, no

presente estudo foi verificado que o antagonista de receptores AT2 quando administrado de forma sistêmica é capaz de atenuar a hiperalgesia mecânica e nocicepção ao frio causada por SNI, porém não a causada pelo CFA. A produção de Angiotensina II é elevada no nervo ciático em animais com modelo de SNI, porém não na medula espinhal ou nos modelos CFA, sugerindo que a eficácia do antagonista é seletiva para dor neuropática e se dá através do antagonismo de receptores AT2 periféricos. Os receptores TRPA1 e TRPV1 também foram investigados, usando seus antagonistas no modelo de SNI, sendo que o antagonista dos canais TRPA1 (A967079) também é capaz de aliviar a hiperalgesia mecânica e nocicepção térmica, quando coadministrado com o PD123319 não demonstrou uma prevenção superior a já vista, um indício que esses antagonistas agem em série para prevenir a hiperalgesia mecânica e nocicepção térmica. Estudos sugeriam que a ativação de receptores AT2 se dava através do gânglio da raiz dorsal (DRG), porém através de análises bioquímicas e histológicas no ambiente articular evidenciaram que essa ativação não se dá pelo DRG e sim por uma massiva infiltração de macrófagos periféricos (MΦs) que por sua vez expressam receptores AT2. A depleção dos (MΦs) também é capaz de diminuir a resposta nociceptiva observada nos animais, indicando seu papel fundamental para a ativação de receptores AT2.

O estudo então demonstra que ativação de receptores AT2 expressos em MΦs desempenham papel fundamental na dor causada por neuropatias crônicas, como no modelo de SNI, porém não no modelo de CFA, visto que os animais CFA não apresentam alteração na produção de Angiotensina II. O autor questiona se os elevados níveis de angiotensina II poderiam ser produzidos através de neurônios no local da lesão indiretamente, visto que o fígado e vasculatura não produzem a Angiotensina, pois não há alterações na pressão sanguínea. Os receptores AT2, portanto, são um potencial alvo para terapias e tratamentos que possam atenuar a dor sofrida por pacientes com Neuropatias, abrindo um leque de possibilidades e avanços no entendimento da doença e de seus mecanismos.

Referência: Shepherd AJ, Mickle AD, Golden JP, Mack MR, Halabi CM, de Kloet AD, Samineni VK, Kim BS, Krause EG, Gereau RW 4th, Mohapatra DP. Macrophage angiotensin II type 2 receptor triggers neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(34):E8057-E8066.

Alerta submetido em 19/09/2018 e aceito em 19/09/2018.