

Caderno de Divulgação Científica

1. É possível desligar os interruptores da dor com a hipnose?

O tratamento farmacológico padrão para queimaduras agudas mostra-se eficaz para os sintomas físicos, entretanto as comorbidades psicológicas como dor e ansiedade não são alvos da terapia atual, podendo comprometer o desenvolvimento dos pacientes. Diante disso, realizou-se um ensaio clínico aleatório para verificar a eficiência da hipnoterapia na referida patologia em crianças.

Os participantes foram recrutados do Hospital Infantil Lady Cilento (LCCH) localizado na Austrália. Os pacientes alocados na hipnoterapia foram levados a reviver um local ou experiência favorita atrelado a concentração e relaxamento muscular. O grupo controle recebeu o tratamento padrão composto de medidas farmacológicas (oxicodona, midazolam, entre outros) e não farmacológicas como livros, jogos e brinquedos.

Decorrido o tempo de estudo observou-se que o grupo submetido a hipnose obteve menor frequência cardíaca na terceira troca de curativos, a satisfação dos pais foi significativamente maior, e quando estratificados por profundidade de queimadura as crianças com lesões superficiais obtiveram as pontuações mais baixas de dor. Além disso, crianças menores de 8 anos obtiveram menor escore de ansiedade. Entretanto, o tempo de cicatrização da queimadura e os sintomas de estresse pós-traumático não foram significativamente melhores quando comparados ao grupo controle.

Diante dos dados, conclui-se que os efeitos da hipnoterapia sobre a ansiedade principalmente em crianças menores de 8 anos, demonstram a possibilidade de que indivíduos de menor faixa etária sejam mais responsivos a hipnose. Além disso, observou-se a possibilidade de aplicação da telemedicina, haja vista que a hipnose depende apenas da fala do terapeuta, o que possibilitaria maior comodidade no tratamento. Para estudos futuros, pode-se avaliar as ferramentas de distração utilizadas pelo grupo controle para o desenvolvimento de um melhor método terapêutico.

Referência: Chester SJ, Tyack Z, De Young A, Kipping B, Griffin B, Stockton K, Ware RS, Zhang X, Kimble RM. Efficacy of hypnosis on pain, wound-healing, anxiety, and stress in children with acute burn injuries: a randomized controlled trial. *Pain*. 2018, 159(9):1790-1801.

Alerta submetido em 16/09/2018 e aceito em 16/09/2018.

2. A dor crônica leva a sentimentos de depressão, ansiedade e desesperança

A morte por suicídio tem sido relatada como uma das principais causas de

mortalidade no mundo. Em, 8,8 por cento dos suicídios existem evidências de que os indivíduos sofriam com dores crônicas. As principais dores relacionadas com as pessoas que cometeram suicídio são as dores nas costas, dor do câncer e artrite. Estudos ainda relatam que a ansiedade e a depressão são diagnósticos frequente entre as vítimas que cometem suicídio. Assim, os indivíduos que sofrem com dores crônicas são pelo menos duas vezes mais propensos a apresentarem comportamentos suicidas e decidem tirar a própria vida. Um dos fatores associados à tendência suicida em indivíduos com dor crônica foi estar desempregado/incapacitado. Além de sintomas depressivos, problemas de raiva, hábitos nocivos (por exemplo, tabagismo, etilismo e drogas ilícitas), adversidades na vida adulta e histórico familiar de depressão/suicídio. Outro fator geral relacionado às tendências suicidas é a insônia, devido a excessivas horas de trabalho e preocupações cotidianas. Diante da situação alarmante vale destacar a necessidade de uma melhor abordagem para o tratamento da dor, não apenas o bloqueio biológico da dor, mas também uma intervenção que vise aumentar a esperança e expectativa dessas pessoas que sofrem com dor crônica. O risco de suicídio deve ser cautelosamente investigado de modo preventivo para aqueles que sofrem de dor crônica e assim reduzir esses índices.

Referência: Racine M. Chronic pain and suicide risk: A comprehensive review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 201; 87(Pt B):269-280.

Alerta submetido em 02/10/2018 e aceito em 02/10/2018.

3. Nova tecnologia com uso da luz para tratamento das dores crônicas

De acordo com a Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED) 37% dos brasileiros sofrem com dores crônicas diariamente. Os números apontam que a cada dez pessoas, em média, quatro convivem com o problema. Sabe-se que as desordens dolorosas podem levar o indivíduo a incapacitação, sendo assim necessários estudos que tragam novas abordagens terapêuticas para o controle da dor. O pesquisador Marcelo Sousa, fundador da Bright Photomedicine, inovou criando um "remédio" digital. Ele explica que é um equipamento capaz de incidir um feixe de luz no local da lesão dolorosa e, assim promete curar os sintomas da dor com a luz. O desenvolvimento do equipamento é baseado no modelo de fotoneuromodulação, no qual propõe estimular as células neuronais a produzirem substâncias endógenas analgésicas, que são capazes de aliviar a dor. Os pesquisadores afirmam que a terapia digital atuaria complementando o tratamento tradicional medicamentoso, sendo utilizado como uma alternativa adicional. Além disso, relatam ter menores efeitos adversos e ser seguro, já que seria uma terapia local não invasiva.

Referência: Naísa, L. Hospital das Clínicas e startup testam remédio digital para dor de artrose. Exame [Internet]. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/ciencia/hospital-das-clinicas-e-startup-testam-remedio-digital-para-dor-de-artrose/>

Alerta submetido em 03/10/2018 e aceito em 03/10/2018.

4. Alterações na intensidade da dor após a descontinuação do tratamento prolongado com opioides para dor crônica não oncológica

Os opioides são uma das estratégias utilizadas para tratamento de dor crônica, tendo sofrido uma pequena queda de uso a partir do ano de 2013 nos EUA, ocasionada pela diminuição das prescrições e interrupção deste tipo de terapêutica, motivada pelo crescente número de casos de uso inadequado, abuso de substância, entre outras.

Este estudo teve como objetivo analisar a trajetória de dor após a descontinuação de uso de opioides de 551 pacientes aposentados com dor crônica por lesões traumáticas durante o serviço militar, no período de 12 meses de uso de opioides e após 12 meses de descontinuação, justificado por evidências que demonstram que a redução gradual ou a descontinuidade do tratamento prolongado de opioides resulta em diminuição de dor.

Foram incluídos pacientes com dor, avaliada a partir de Escala Numérica, com ou sem transtorno de abuso de substâncias, avaliando as alterações médias de dor mensalmente e a variabilidade de dor neste período. Os resultados demonstram que a interrupção de uso de opioides não piora a dor experimentada por estes pacientes, além disso, naqueles com dor leve e moderada, demonstram pequena redução dos níveis de dor ao longo dos 12 meses de análise. Apesar da não avaliação de outras variáveis importantes, como exemplo, uso de outros analgésicos, qualidade de vida, álcool e substâncias ilícitas com potencial analgésico, em pacientes com dor crônica, este achado pode contribuir para a tomada de decisão de pacientes e médicos que desejam interromper ou alterar a estratégia terapêutica para o manejo da dor neste perfil de pacientes, uma vez que a dor se manteve relativamente estável mesmo após interrupção do uso de opioides.

Referências: McPherson S, Lederhos Smith C, Dobscha SK, Morasco BJ, Demidenko MI, Meath THA, Lovejoy TI. Changes in pain intensity after discontinuation of long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Pain*. 2018; 159(10):2097-2104.

Alerta submetido em 20/10/2018 e aceito em 20/10/2018.

5. Estudos de imagem predizem dor neuropática

A neuralgia do trigêmeo é uma dor crônica neuropática caracterizada por dor paroxística tipo choque elétrico ao longo dos ramos do nervo trigêmeo. Essa dor é frequentemente desencadeada por estímulos não nocivos e afeta as atividades diárias, a qualidade de vida e os estados cognitivos e emocionais das pessoas acometidas. Neste estudo, foram utilizados métodos de análise multivariada na neuroimagem para diferenciar características estruturais neuroanatômicas em pacientes com Neuralgia do trigêmeo. O desenvolvimento deste tipo de análise pode contribuir como um valioso instrumento de avaliação clínica neste tipo de dor. Os pesquisadores utilizaram um algoritmo baseado em Support Machine Vector para distinguir as neuroimagens de pessoas saudáveis e pessoas com Neuralgia do

trigêmeo. Além disso, eles buscaram relacionar as características estruturais encontradas com outras características como duração da dor, volume da substância cinzenta e conectividade entre as regiões cerebrais. Foi o primeiro estudo a investigar o padrão de conectividade da substância branca com pacientes que apresentam dor do lado direito. O método demonstrou exatidão para distingui-los dos pacientes saudáveis. Não foram encontrados resultados significantes relacionando alterações de conectividade, duração da dor e aumento do volume da substância cinzenta. Os autores destacam a necessidade de desenvolver estudos associando este achado com outras estruturas cerebrais envolvidas na modulação da dor.

Referência: Zhong J, Chen DQ, Hung PSP, Hayes DJ, Liang KE, Davis KD, Hodale M. Multivariate pattern classification of brain white matter connectivity predicts classic trigeminal neuralgia. *Pain*. 2018; 159(10): 276-287.

Alerta submetido em 20/10/2018 e aceito em 20/10/2018.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. Evidências psicofísicas e vasomotoras para interdependência de evocação TRPA1 e TRPV1 respostas nociceptivas na pele humana

Uma variedade de receptores é expressa por nociceptores cutâneos. Os transdutores principais incluem o receptor transitório potencial vaniloide 1 (TRPV1) e ankirina 1 (TRPA1), ambos são membros da superfamília dos canais iônicos TRP. TRPA1 está envolvido na dor, bem como na inflamação cutânea, vias aéreas e trato gastrointestinal, agindo como instigador inflamatório. A sinalização do TRPA1 tem sido implicada em várias doenças, incluindo enxaqueca, neuropatia diabética, e dermatite atópica. A administração de 8% de capsaicina tópica e ao mais tardar em concentração de 1%, pode reduzir a função dos nervos cutâneos nociceptivos, permitindo assim a investigação de respostas sensoriais e vasomotoras com fins na terapêutica de diversas patologias.

Após exposição prolongada à capsaicina, a atividade do TRPV1 é reduzida (dessensibilização). A capsaicina, um agonista do receptor TRPV1, ativa os canais de cátion ativados por ligante nas fibras nervosas nociceptivas (principalmente cálcio), resultando em despolarização, início do potencial de ação e transmissão do sinal da dor para a medula espinhal e posteriormente para o Sistema Nervoso Central (SNC). A exposição à capsaicina resulta em subsequente dessensibilização dos axônios sensoriais e inibição do início da transmissão da dor. A capsaicina também afeta a síntese, o armazenamento, transporte e liberação da Substância P, principal mensageiro químico dos impulsos da dor periférica para o sistema nervoso central, promovendo assim o efeito analgésico. O estudo dinamarquês realizado em humanos mostrou coexpressão e interdependência funcional de TRPV1 e TRPA1,

sugerindo que na nossa pele, receptores cutâneos de TRPA1 faz parte de uma subpopulação dos nociceptores TRPV1.

Referência: Nielsen TA, Eriksen MA, Gazerani P, Andersen HH. Psychophysical and vasomotor evidence for interdependency of TRPA1 and TRPV1-evoked nociceptive responses in human skin: an experimental study. *Pain*. 2018; 159(10):1989-2001.

Alerta submetido em 20/10/2018 e aceito em 20/10/2018.

7. Modulação noradrenérgica na neuropatia

O presente estudo buscou investigar até que ponto o sistema noradrenérgico é tonicamente ativo, na qual este participa da modulação descendente, o que influencia no processamento nociceptivo. Além disso, buscaram identificar a sua integração com o tálamo (via ascendente da dor) e como o controle inibitório é alterado após lesão nervosa.

Para isto, compararam as análises comportamentais e eletrofisiológicas de ratos falso-operados e os com ligadura de nervo espinhal (operados). Também comparado o efeito da utilização de veículo (solução salina) e de um fármaco antagonista de receptor α_2 adrenérgico (atipamezol) na atividade neuronal talâmica. Nos ratos falso-operados, o bloqueio de α_2 adrenérgico pelo antagonista demonstrou aumentar a atividade neuronal talâmica espontânea e evocada aos estímulos, o que evidencia que a modulação descendente encontra-se inibida.

Nos ratos com ligadura de nervo espinhal, o atipamezol aumentou a atividade neuronal espontânea, o que demonstra que após lesão de nervo periférico os eventos neuronais no corno dorsal da medula espinhal são ativamente suprimidos por um mecanismo dependente da ativação de receptores α_2 pós-sinápticos. Desta forma, a via descendente noradrenérgica encontra-se menos ativa, o que pode significar a intensificação da sensação dolorosa.

A partir disto, observa-se que a inibição de atividade neuronal de estímulos evocados e espontâneos após a lesão nervosa tem mecanismos distintos. Desta forma, a distinção no controle inibitório repercute em consequências para a utilização de analgésicos direcionados para o aumento de tônus noradrenérgico em condições neuropáticas, sendo os agonistas α_2 adrenérgicos foco de futuras investigações.

Referência: Patel R, Qu C, Xie JY, Porreca F, Dickenson AH. Selective deficiencies in descending inhibitory modulation in neuropathic rats: implications for enhancing noradrenergic tone. *Pain*. 2018;159(9).

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

8. Neurônios sensoriais nociceptivos suprimem a resposta imune em infecções pulmonares bacterianas e na pneumonia letal

O pulmão é inervado por neurônios sensoriais periféricos, os quais detectam estímulos nocivos e conseqüentemente protegem o organismo através da tosse, dor e bronco-constricção. Estudos recentes demonstraram que os nociceptores fazem um cross-talk com células do sistema imune do trato respiratório, mediando

respostas alérgicas e bronco-constricção em modelos animais de asma. No entanto, o papel dos neurônios sensoriais na regulação da defesa pulmonar do hospedeiro contra a invasão de bactérias e pneumonia letal ainda não é bem caracterizado. No trabalho recentemente publicado na Nature Medicine por Baral e colaboradores, da Escola de Medicina de Harvard nos EUA, foi observado que neurônios nociceptivos TRPV1+ suprimem a resposta imune protetora contra a bactéria *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* é uma bactéria gram-positiva que leva a infecções hospitalares adquiridas, em especial infecções do trato respiratório e pneumonia associada ao uso de ventilador pulmonar. Os autores demonstraram que a remoção de neurônios do tipo TRPV1+, aumentou a sobrevivência, indução de citocinas e a eliminação de bactérias pulmonares. Além disso, neurônios TRPV1+ suprimem o recrutamento de neutrófilos, os quais são essenciais para a defesa do organismo contra a pneumonia letal. O próximo passo foi determinar se os neurônios nociceptivos TRPV1+ seriam capazes de regular a população de células imunes pulmonares residentes. De fato, foi observado que os nociceptores alteram o número de células T $\gamma\delta$ pulmonares, as quais são essenciais para a imunidade, uma vez que medeiam a proteção contra a pneumonia induzida por *S. aureus*. Por fim, os autores demonstraram que os aferentes TRPV1+ do gânglio vagal medeiam a imunossupressão através da liberação do neuropeptídeo CGRP durante a infecção pulmonar. Deste modo, o bloqueio pós-infecção da sinalização neuro-imune pode ser uma ferramenta efetiva para o tratamento da pneumonia e outros tipos de infecções pulmonares bacterianas.

Referência: Baral P1, Umans BD2, Li L3, Wallrapp A4, Bist M1, Kirschbaum T1, Wei Y1, Zhou Y1, Kuchroo VK4, Burkett PR5, Yipp BG3, Liberles SD2, Chiu IM1. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. Nat Med. 2018; 24(4):417-426.

Alerta submetido em 06/09/2018 e aceito em 11/09/2018.

9. Tratamento da infecção invasiva por *Streptococcus* através do bloqueio entre a sinalização neuronal e o sistema imune

Os sistemas, nervoso e imune, e patógenos microbianos tem uma interação muito próxima nos tecidos de barreira, como a pele. De fato, a pele é densamente inervada pelo sistema nervoso somatossensorial, detectando estímulos nocivos e ambientais que podem mediar a dor, coceira, termossensibilidade e mecanossensibilização. Interessantemente, os neurônios do sistema nervoso somatossensorial se comunicam ativamente com o sistema imunológico em condições inflamatórias e dolorosas. Contudo, o papel do sistema nervoso sensorial na defesa do hospedeiro ainda não está bem caracterizado. O grupo liderado por Isaac Chiu em Harvard demonstrou em estudo publicado na revista Cell que o patógeno bacteriano *Streptococcus pyogenes*, ativa os neurônios sensoriais a produzir dor e a induzir supressão neural do sistema imune através do aumento da sobrevivência bacteriana durante a infecção. A fascite necrosante é um tecido infeccioso mole potencialmente letal no qual a dor é desproporcional às

manifestações físicas iniciais. Pinho-Ribeiro e colaboradores observaram no presente estudo que o *S. pyogenes*, a principal causa da fascite necrosante, secreta estreptolisina S (SLS), a qual ativa diretamente os neurônios nociceptivos e assim induz dor durante a infecção. Além disso, os nociceptores liberam o neuropeptídeo CGRP nos tecidos infectados, o qual inibe o recrutamento de neutrófilos e a morte opsonofagocítica do *S. pyogenes*. A neurotoxina botulínica do tipo A e o antagonista de CGRP foram capazes de bloquear a supressão da defesa do hospedeiro mediada pelos neurônios sensoriais, assim prevenindo e tratando a infecção necrotizante induzida por *S. pyogenes*. Desta forma, pode-se concluir que tendo o sistema nervoso periférico como alvo e o bloqueio da comunicação neuro-imune é uma estratégia promissora para o tratamento de infecções bacterianas altamente invasivas.

Referência: Pinho-Ribeiro FA, Baddal B, Haarsma R, O'Seaghdha M, Yang NJ, Blake KJ, Portley M, Verri WA, Dale JB, Wessels MR, Chiu IM. Blocking Neuronal Signaling to Immune Cells Treats Streptococcal Invasive Infection. *Cell*. 2018; 173(5):1083-1097.e22.

Alerta submetido em 06/09/2018 e aceito em 11/09/2018.

10. Agonista seletivo do receptor canabinoide 1 periférico como novo analgésico para tratamento da dor óssea induzida por câncer

A dor óssea é uma condição comum em pacientes oncológicos ocasionada pela migração de células cancerosas até o tecido ósseo, provocando também enfraquecimento, alteração da integridade, fraturas, entre outras complicações. Essas dores em geral são tratadas com a administração de opioides, que são eficazes nos tratamentos de condições crônicas, mas para a DOIC há algumas desvantagens.

Em um estudo norte-americano, os autores relatam que o uso de opioides pode ser insuficiente para o manejo da dor em DOIC, piorar a integridade óssea, facilitar os processos de metástases, além das questões de desvio da medicação para uso indevido. Em contrapartida, apresenta um novo composto, PrNMI, agonista seletivo de receptores canabinoides do tipo I periféricos (CBRI), como alternativa analgésica para pacientes diagnosticados com câncer.

Dentre os testes utilizados, foram avaliadas a seletividade aos CBRI periféricos, a dor através de comportamentos característicos, os efeitos centrais, as alterações na integridade óssea e na viabilidade das células de câncer, entre outros, nos intervalos estabelecidos antes e depois da cirurgia, avaliando de forma aguda (com administração única do composto ou do veículo) e crônica (administração de doses no mesmo horário e em dias determinados ou do veículo). Apesar das limitações quanto a sua ação central, este composto promove analgesia robusta, permanência da integridade óssea e impossibilita a invasão celular cancerosa em modelo experimental em camundongos inoculados com células cancerosas no espaço intramedular femoral direito. Os testes de seletividade foram satisfatórios quanto a dissociação com efeitos psicotrópicos em comparação com agonistas não seletivos,

podendo ser uma possibilidade de alternativa aos opioides no tratamento da DOIC. Porém, neste estudo não foram realizados controles utilizando opioides e outros fármacos.

Referências: Zhang H, Lund DM, Ciccone HA, Staatz WD, Ibrahim MM, Largent-Milnes TM, Seltzman HH, Spigelman I, Vanderah TW. Peripherally restricted cannabinoid 1 receptor agonist as a novel analgesic in cancer-induced bone pain. *Pain*. 2018; 159(9):1814-1823.

Alerta submetido em 20/10/2018 e aceito em 20/10/2018.