

Divulgação Científica**1. Terapia com creme tópico para tratamento da dor não tem efeito**

Fármacos na formulação de cremes para tratar a dor não são eficazes comparado ao placebo teste. Os resultados desse estudo aleatório duplo-cego e controlado mostrou que não houve diferenças na redução dos escores médios de dor entre os grupos de tratamento e controle para pacientes com dor neuropática, dor nociceptiva ou dor crônica localizada mista. Além desse achado, outro ponto importante seriam os altos custos desses cremes sem eficiência farmacológica para tratamento da dor. A formulação destes cremes incluem fármacos como cetamina, baclofeno, ciclobenzaprina e lidocaína. No entanto, até agora, pouco se sabe sobre sua eficácia em proporcionar alívio significativo da dor neuropática. Para determinar a eficácia de cremes compostos para dor crônica, os pesquisadores incluíram 399 pacientes com dor localizada classificada pelo médico assistente de cada paciente como neuropática (n = 133), nociceptiva (n = 133) ou mista (n = 133). Para serem incluídos, os participantes tinham que ter dor localizada, incluindo na face, costas ou nádegas, pescoço, abdômen, tórax, virilha ou até duas extremidades. Eles também foram obrigados a ter uma pontuação média de dor de quatro ou mais em uma escala de classificação numérica de 10 pontos durante a semana anterior, e ter sintomas com duração superior a 6 semanas. Os resultados demonstraram que não houve diferença no escore de dor ou redução de medicação para qualquer tipo de classificação de dor ou para todos os pacientes em 1 e 3 meses entre os grupos de drogas e placebo.

Referência: Brutcher RE1, Kurihara C1, Bicket MC2, Moussavian-Yousefi P1, Reece DE3, Solomon LM4, Griffith SR3, Jamison DE3, Cohen SP5. Compounded Topical Pain Creams to Treat Localized Chronic Pain: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2019.

Alerta submetido em 19/03/2019 e aceito em 19/03/2019.

2. Associação do tramadol com as causas de mortalidade em pacientes com osteoartrite

O principal objetivo da terapia médica em pacientes com osteoartrite é o controle da dor, buscando evitar a toxicidade causada pelos medicamentos. A Academia Americana de Ortopedia recomenda o tramadol junto com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) como primeiras escolhas no tratamento da osteoartrite sintomática. Fazendo com que a prescrição de tramadol dobrasse de 5% para 10% de 2003 a 2009 nos Estados Unidos.

Devido a forte adesão ao uso de tramadol, o estudo realizado no Departamento de Ortopedia do Hospital de Xangai junto com a Escola de Medicina de Harvard

examinou a associação da prescrição inicial de tramadol com a mortalidade de pacientes com osteoartrite comparada com de pacientes com prescrição inicial de analgésicos alternativos.

Foram considerados elegíveis os pacientes com 50 anos ou mais, diagnosticados com osteoartrite com base no Read (códigos de terminologia clínica padrão usado na clínica geral no Reino Unido) entre 2000 a 2015.

Foram conduzidos 5 estudos de avaliação e comparação de score, comparando todas as causas de mortalidade entre pacientes que receberam prescrição inicial de tramadol e pacientes que receberam prescrição inicial dos seguintes medicamentos: naproxeno ou diclofenaco (comumente prescritos AINEs não seletivos), celecoxibe ou etoricoxibe (inibidores da ciclooxigenase 2 [COX-2]) ou codeína (um opióide fraco comumente prescrito).

Após avaliação de 88.902 pacientes, Zeng e colaboradores demonstraram que a prescrição inicial de tramadol está associada ao aumento de mortalidade dos pacientes quando comparado com pacientes que tiveram AINEs descritos inicialmente para tratamento da dor causada por osteoartrite. Considerando que os participantes com prescrição inicial de tramadol tiveram maior carga de comorbidade do que aqueles com prescrição inicial de AINEs, o que estaria relacionado com a maior taxa de mortalidade.

Referência: Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, Lu N, Wei J, Choi HK, Lei G, Zhang Y. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. JAMA. 2019; 321(10):969-982.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

3. Avaliação da dor na demência avançada

A dor em combinação com a demência é uma condição comum que torna o reconhecimento da dor significativamente mais difícil (devido a comunicação verbal prejudicada), conseqüentemente sua avaliação e tratamento, sendo necessário assim o uso de ferramentas que auxiliem a avaliar este tipo de acometimento. O levantamento da prevalência mundial de demência aponta até 50% dos moradores idosos apresentam ambas as queixas simultaneamente. O estudo utilizou como principal parâmetro a Escala alemã de Avaliação da Dor em Pessoas com Demência Avançada (PNAD-G), além de outras três que são bastante utilizadas, compreendendo o Instrumento de Observação para Avaliar a Dor em Idosos com Demência (BISAD), o Checklist de indicadores de Dor Não-Verbal (CNPI) e Algoplus. Além disso, foi-se avaliada a resposta de um opióide (oxicodona) em relação ao grupo placebo, no qual demonstrou desse caso, pouca significância terapêutica (redução de 2,8 e 1,6 nos níveis de dor, respectivamente). Igualmente, nenhuma das 3 ferramentas observacionais complementares foi capaz de demonstrar uma diferença significativa entre grupos de estudo. No entanto, as correlações entre as 4 ferramentas foram consideradas com marcadores de moderados a altos. Uma série de possíveis razões para esta observação, tais como responsividade, fatores emocionais, exibição de sinais de dor e a eficácia do

analgésico na demência avançada são tópicos discutidos no artigo. A avaliação de dor em população vulnerável é complexa, mas possível. A eficácia da intervenção na melhora do paciente foi possível, embora não tenha demonstrado diferença estatística entre a intervenção farmacológica e o grupo placebo.

Referência: Lukas A, Hagg-Grün U, Mayer B, Fischer T, Schuler M. Pain assessment in advanced dementia. Validity of the German PAINAD-a prospective double-blind randomised placebo-controlled trial. *Pain*. 2019; 160(3):742-753.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

4. Educação em dor em diferentes culturas

A Educação em Neurociência da Dor (PNE) é uma abordagem eficaz para a dor crônica, onde o objetivo do ensino passa por entender a história e o desenvolvimento da PNE como um conceito terapêutico, desenvolvendo maior compreensão da PNE, o que é e como é usado na prática clínica, de modo a conseguir uma maior conscientização da base de evidências disponível e a aplicabilidade dos resultados à prática clínica. No entretanto, estas evidências são muitas vezes provenientes de populações caucasianas, de maneira que sutilezas culturais e de gênero podem ser importantes devido a variações culturais das crenças e entendimento da dor. Um trabalho recente realizou uma técnica de entrevistas estruturadas com especialistas e pacientes e muito utilizada para gestão estratégica, chamada método Delphi, para desenvolver um modelo de PNE para a população turca. Este material está sendo agora avaliado para verificar sua eficiência como material educacional para pacientes turcos na prática clínica.

Referência: Orhan C, Cagnie B, Favoreel A, Van Looveren E, Akel U, Mukhtar NB, De Meulemeester K, Pas R, Lenoir D, Meeus M. Development of culturally sensitive Pain Neuroscience Education for first-generation Turkish patients with chronic pain: A modified Delphi study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019; 39:1-9.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

Ciência e Tecnologia

5. Células naturais degeneram aferentes sensitivos

Natural Killer Cells, ou célula natural "killer", se refere a um tipo de linfócito, um glóbulo branco, que é parte do sistema imune inato do organismo e tem a função principal de atuar na destruição de células tumorais ou infectadas por vírus. Além disso, estas células NK do sistema imune podem infiltrar em tecidos lesados, como um neurônio em um nervo periférico, por exemplo, e há uma correlação entre a presença de células NK nestes nervos e a severidade de algumas formas de neuropatias. Aqui vale lembrar que as neuropatias são doenças dolorosas crônicas, caracterizadas de maneira geral pela lesão de neurônios sensoriais que vem a compor os nervos periféricos, dentre outros.

Assim, um grupo de pesquisadores da Universidade Nacional de Seul, na Coreia, em colaboração com universidades da Inglaterra e França, decidiu investigar as respostas e as consequências funcionais da interação de células NK no contexto da lesão nervosa periférica em roedores (ratos) adultos.

Os axônios de neurônios sensoriais degeneram após a separação de seu corpo celular, porém uma lesão parcial dos nervos periféricos pode deixar a integridade dos axônios danificados parcialmente preservada. Contudo, a informação de que houve uma lesão é passada ao sistema imune que precisa remover os nervos lesados permitindo a regeneração dos mesmos. Este processo de destruição de axônios lesados é conhecido como degeneração Walleriana e leva ainda a destruição de axônios distais ao local da lesão. Assim, o objetivo da degeneração Walleriana é nobre, auxiliar as células do sistema imune na remoção de “restos” de neurônios lesados, contudo, esta degeneração generalizada contribui com os sintomas da dor neuropática devido a má-adaptação do sistema.

Neste sentido, no atual estudo os pesquisadores utilizaram um modelo de lesão parcial de nervos periféricos suficiente para causar a perda total da sensação de picada de agulha a partir de 1 dia após a lesão nervosa em todos os animais submetidos ao modelo, com recuperação da sensação evocada apenas uma semana depois, quando os animais mostraram hipersensibilidade pós-lesão característica da dor neuropática.

Os pesquisadores identificaram células NK que poderiam ser citotóxicas de maneira específica aos neurônios sensoriais de nervos periféricos lesados, assim, outros nervos não sofreriam degeneração, como ocorre na degeneração Walleriana. O aprimoramento desse mecanismo de degeneração dependente de células NK aumentou a depuração de axônios danificados, resultando em níveis mais baixos de hipersensibilidade mecânica pós-lesão. Isso foi alcançado pela identificação de um ligante para o receptor das células NK, grupo 2D (NKG2D). Este ligante é o ácido retinóico precoce 1 (RAE1) e, uma vez presente especificamente nos neurônios sensoriais de nervos periféricos lesados, acaba guiando a infiltração das células NK a estes neurônios. Através de uma combinação de ablação celular genética e estimulação do complexo citocina-anticorpo, os pesquisadores demonstraram que a função das células NK reduziu a incidência de hipersensibilidade pós-lesão.

Este mecanismo neuroimune de degeneração de axônios sensoriais danificados, mediada por células NK, pode complementar a degeneração Walleriana, e sugere o potencial terapêutico de modular a função das células NK como forma de terapia para o tratamento de neuropatias.

Referência: Davies AJ, Kim HW, Gonzalez-Cano R, Choi J, Back SK, Roh SE, Johnson E, Gabriac M, Kim MS, Lee J, Lee JE, Kim YS, Bae YC, Kim SJ, Lee KM, Na HS, Riva P, Latremoliere A, Rinaldi S, Ugolini S, Costigan M, Oh SB. Natural Killer Cells Degenerate Intact Sensory Afferents following Nerve Injury. *Cell*. 2019; 176(4):716-728.e18.

Alerta submetido em 05/02/2019 e aceito em 17/03/2019.

6. Biossíntese completa de canabinóides e seus análogos não naturais em leveduras

Há milênios de anos a *Cannabis sativa* L. foi cultivada e utilizada como uma planta medicinal por todo o mundo. Canabinoides, princípios ativos constituintes desta planta, e seus análogos foram estudados para potenciais aplicações terapêuticas, obtendo-se formulações de Canabinoides aprovadas como medicamentos, sendo as prescritas em diversos países para uma série de enfermidades. A programação de legalização da cannabis, a baixa abundância da quantidade de plantas e a complexidade de síntese química em massa dos Canabinoides dificultam estudos e o uso medicinal da planta.

A plantação e o cultivo da cannabis geram custo e elevado potencial de destruição ambiental, devido à necessidade de grande aporte nutricional, hidratação absorção de luz.

O estudo apresentou um processo de produção de dos principais canabinoides – ácido cannabigerólico, ácido 9- tetrahydrocanabinólico , ácido canabidiólico, ácido 9 -tetrahydrocanabivarínico e ácido canabidivarínico – a partir de açúcares simples, galactose, sintetizados naturalmente por cepas modificadas de *Saccharomyces cerevisiae*.

Foram projetamos a via nativa de mevalonato para fornecer um alto fluxo de geranyl pirofosfato e introduziu-se uma via biossintética hexanoil-CoA derivada de múltiplos organismos e heteróloga, introduzindo-se também os genes da Cannabis que codificam as enzimas envolvidas na biossíntese do ácido olivetólico, bem como o gene para uma enzima previamente desconhecida com geranylpirofosfato, relacionada à atividade de geranyltransferase de olivetolato e os genes correspondentes às sintetases de Canabinoides.

Foi possível obter a produção dos Canabinoides desejados com a modificação realizada nas cepas. Portanto, o trabalho apresenta uma plataforma para a produção de Canabinoides naturais e não naturais que permitirá um estudo mais rigoroso desses compostos e poderá ser usado no desenvolvimento de tratamentos para uma variedade de problemas de saúde humana, incluindo seu uso como analgésico.

Referência: Luo X, Reiter MA, d'Espaux L, Wong J, Denby CM, Lechner A, Zhang Y, Grzybowski AT, Harth S, Lin W, Lee H, Yu C, Shin J, Deng K Benites VT, Wang G, Baidoo EEK, Chen Y, Dev I, Petzold CJ, Keasling JD. Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature*. 2019; 567(7746):123-126.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

7. Inibição de canais de cálcio CaV3.2

Dores abdominais são geralmente associadas com doenças de cunho inflamatório como a síndrome do intestino irritável ou ainda a doença inflamatória intestinal. O manejo terapêutico ainda é bastante limitado seja pela ausência de mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia dessas condições. O recrudescimento da

resposta inflamatória associado com a condição já instalada favorece o desenvolvimento e manutenção de sinais e sintomas clínicos característicos dessas condições. Tais eventos patológicos impõem redução na qualidade de vida de indivíduos acometidos, além dos aspectos econômicos envolvidos. A farmacoterapia atual envolve o uso de drogas analgésicas e anti-inflamatórias, contudo efeitos adversos relacionados ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais ou mesmo analgésicos opioides são aspectos negativos dessa abordagem terapêutica. Nesse sentido, faz-se necessário elucidar novos alvos terapêuticos cuja inibição seja capaz de dirimir processos álgicos ou inflamatórios. Este estudo publicado por Picard e colaboradores no ano de 2019 e publicado no *British Journal of Pharmacology* traz evidências que canais de cálcio Cav3.2 pré-sinápticos localizados em fibras tipo C estão envolvidos na hipersensibilidade inflamatória associada com inflamação de baixo grau, sugerindo-se que a inibição desses canais sejam uma abordagem terapêutica atrativa para o alívio da hipersensibilidade do cólon.

Referência: Picard E, Carvalho FA, Agosti F, Bourinet E, Ardid D, Eschalier A, Daulhac L, Mallet C. Inhibition of Cav 3.2 calcium channels: A new target for colonic hypersensitivity associated with low-grade inflammation. *Br J Pharmacol*. 2019. doi: 10.1111/bph.14608.

Alerta submetido em 21/03/2019 e aceito em 21/03/2019.

8. Neurônios e células satélites

Gânglios sensoriais contêm neurônios responsáveis pela transmissão do tato, dor e temperatura. Estes neurônios são envolvidos por células satélites gliais (SGCs), as quais apresentam funções similares aos astrócitos no sistema nervoso central. Sabe-se que em situações de dor crônica ocorre o aumento do número de acoplamentos com junções comunicantes entre SGCs, entre neurônios e entre SGC e neurônio (SGC-neurônio), tanto nos gânglios trigeminiais quanto em gânglios da raiz dorsal. Um grupo de pesquisadores de Israel testou o acoplamento nessas três diferentes configurações de pares celulares no gânglio trigeminal (GT) isolado e em cultura de células. Os autores deste estudo injetaram LPS (para induzir inflamação sistêmica), e realizaram os testes através do uso de técnicas de patch-clamp e uso do corante Lucifer yellow (impermeável à membrana plasmática) para avaliar sua propagação através das junções para outras células. Os resultados demonstram que a injeção do corante no citoplasma dos neurônios do (GT) gerava uma fluorescência local que se espalhava as células satélites vizinhas, sugerindo uma interação entre SGC-neurônio no gânglio intacto. Da mesma forma, aplicando o mesmo protocolo foi observado um aumento da comunicação citoplasmática entre SGC-neurônio e entre SGC-SGC. A utilização de inibidores de junções comunicantes reduziu de o espalhamento deste corante, confirmando que o acoplamento ocorre através dessas junções. Foi verificada a presença de condutância juncional bidirecional nas três configurações de pares, sendo mais intensa a comunicação entre SGC-SGC. Diferenças nos perfis de condutância na interação entre SGC-neurônio e SGC-SGC sugerem que estas junções comunicantes são formadas por

diferentes tipos de conexinas. Por fim, foi testado a influência do acoplamento SGC-neurônio na excitabilidade neuronal. O experimento ocorreu através da aplicação de 3 diferentes tipos de correntes em neurônios (correntes supralimíares, correntes longas com amplitude suficiente para levar a disparos e série de pulsos) durante a despolarização ou hiperpolarização da SGC acoplada. Os resultados mostram que a hiperpolarização da SGC leva ao aumento de limiar de disparo do potencial de ação e redução da frequência de disparos deste neurônio acoplado. Já a despolarização da SGC levou a uma menor latência e aumento do número dos disparos do neurônio acoplado. Dessa maneira, associa-se a hiperexcitabilidade dos neurônios em situações de dor com o aumento das junções comunicantes entre esses tipos celulares, assim como a redução da excitabilidade neuronal pela hiperpolarização de SGC acoplada, demonstrando novo mecanismo envolvido na dor crônica.

Referência: Spray DC, Iglesias R, Shraer N, Suadcani SO, Belzer V, Hanstein R, Hanani M. Gap junction mediated signaling between satellite glia and neurons in trigeminal ganglia. *Glia*. 2019; 67(5):791-801.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.

9. Associações entre dor nas costas na idade adulta e a forma da coluna na velhice

A dor nas costas é uma condição musculoesquelética e uma desordem multifatorial complexa, a qual se evidencia em todo o mundo e é uma das principais causas de anos vividos com incapacidade. Esta condição afeta pessoas de todas as idades e suas consequências tanto para o indivíduo quanto para a sociedade são consideráveis. Estudos recentes demonstraram que cada indivíduo possui uma forma de coluna intrínseca que é parcialmente mantida durante as alterações posturais. Um estudo então examinou se a dor nas costas na idade adulta estava associada à forma da coluna aos 60-64 anos de idade. Os dados foram obtidos através de 1405 participantes da Pesquisa Nacional de Saúde e Desenvolvimento do MRC, num estudo de coorte de nascimento britânica. As dores nas costas foram verificadas aos 36, 43, 53 e 60-64 anos durante entrevistas com enfermeiros. A forma da coluna toracolombar foi gerada usando imagens de absorciometria de raio-X de dupla energia lateral avaliadas na idade de 60-64 anos. Modelos de regressão linear foram usados para testar associações de modos de forma de coluna com: (1) exposição cumulativa à dor nas costas; (2) relatos de dor nas costas durante diferentes períodos da vida adulta. Após o ajuste para o sexo, maior exposição cumulativa à dor nas costas na vida adulta foi associada com disco L4-5 em forma de cunha (escores SM4 inferiores) e espaços discais menores (escores SM8 maiores) em ambos os sexos. Além disso, o relato de dor nas costas aos 53 anos e/ou 60-64 anos foi associado com menor espaço no disco L4-5 em homens, mas não em mulheres. Esses achados sugerem que a dor nas costas na idade adulta pode estar associada a variações específicas nas formas da coluna na velhice precoce.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referência: Muthuri SG, Pavlova AV, Saunders FR, Hardy RJ, Gregory JS, Barr RJ, Martin KR, Adams JE, Kuh D, Aspden RM, Cooper R. Associations between back pain across adulthood and spine shape in early old age in a British birth cohort. *Sci Rep.* 2018; 8(1):16309.

Alerta submetido em 20/03/2019 e aceito em 20/03/2019.