

Divulgação Científica**1. Elaboração de protocolo clínico para a artrite reumatoide**

Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, tendo como possíveis causas a reação autoimune e/ou infecciosa, na qual a proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial leva a destruição articular irreversível. Desta forma, a identificação precoce e o tratamento adequado nas fases iniciais da doença são fundamentais, uma vez que reduz a destruição articular. A partir deste panorama, foi proposto um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para a artrite reumatoide com objetivo de sistematizar as estratégias de identificação e tratamento oportuno da AR. Como estratégias de identificação da doença, deve-se considerar que o diagnóstico de AR é realizado por achados clínicos e exames complementares, tendo critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1987 e 2010 como auxílio para o diagnóstico. São critérios do ACR de 1987: rigidez matinal, artrite de 3 ou mais áreas articulares, artrite de mãos, simétricas, nódulos reumatoides e fator reumatoide positivo, na qual a presença de 4 ou mais destes critérios com duração maior ou igual a 6 semanas é sugestivo da AR. Devido aos critérios do ACR de 1987 terem pouca sensibilidade na fase inicial da doença, foram propostos os critérios do ACR de 2010, na qual se baseiam em um sistema de pontuação em que as manifestações clínicas são divididas em quatro domínios: envolvimento articular, sorologia, prova de atividade inflamatória e duração dos sintomas, sendo classificados os pacientes com AR quando apresentam pontuação maior ou igual a 6. Acerca do tratamento farmacológico da artrite reumatoide, considera-se como primeira linha de medicamento o metotrexato e em caso de falha ou toxicidade hepática e/ou gastrointestinal ao fármaco usar leflunomida, sulfassalazina ou hidroxiquinina, sendo a última pouco efetiva. Após uso de um destes medicamentos, se ocorrer falha terapêutica opta-se pelos anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe) em associação ao metotrexato, sendo esta a segunda linha de tratamento farmacológico. Se ocorrer falha terapêutica ou toxicidade ao medicamento de segunda linha deve ser utilizado esquema com outro medicamento dos de segunda linha ou a Tofacitinibe e se possível associa-se aos de primeira linha (preferencialmente metotrexato). Os glicocorticoides e os anti-inflamatórios não esteroidais podem ser utilizados para fase inicial da doença e controle sintomático da doença, porém devem ser utilizados em doses menores e em menor tempo. Além do tratamento farmacológico para a artrite reumatoide, deve-se orientar para mudanças de hábitos e o tratamento de comorbidades. O PCDT proposto visa auxiliar a identificação precoce e o tratamento adequado para a

artrite reumatoide, sendo estes dois pontos importantes para a redução da destruição articular. Com isso pode-se minimizar as consequências da doença como a incapacidade funcional, perda da produtiva e piora da qualidade de vida.

Referência: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide: Relatório de Recomendação. Brasil: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC); 2019.

Alerta submetido em 03/04/2019 e aceito em 03/04/2019.

2. Avaliação da dor na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA)

O estudo teve como objetivo identificar o uso de analgésicos em pós-operatório imediato (primeiras 24 horas após cirurgia) em um hospital de nível de atenção terciário, no Brasil. Os pacientes foram avaliados quanto à presença e intensidade da dor na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA), sendo este um local dentro do centro cirúrgico, na qual os pacientes após a saída da sala operatória devem permanecer para recuperação anestésica. A amostra do estudo é constituída de 336 pacientes.

O uso de analgésicos no período pós-operatório imediato é de 42,5%, sendo a dipirona e o tramadol os fármacos mais utilizados, com 26,5% e 8,9%, consequentemente. Dos 266 pacientes em que foi utilizado analgésico opioide no intraoperatório 135 mantiveram sem dor até a saída da SRPA, sendo que a utilização destes fármacos durante a cirurgia pode ser considerada como fatores protetores para a dor pós-operatória. Pacientes de cirurgias oncológicas, traumatológicas e vasculares relataram sentir mais dores na SRPA. A partir disto, os autores sugerem a padronização de fármacos, técnicas anestésicas e tratamentos por tipo de cirurgia.

Diversas instituições de saúde no Brasil não contam com protocolos clínicos de dor pós-operatória, sendo necessária sua criação para a prevenção desta complicação e o manejo dela.

Referência: Panazzolo PS, Siqueira FD, Portella MP, Stumm EMF, Colet CF. Avaliação da dor na sala de recuperação pós-anestésica em hospital terciário. Rev Dor. 2017;18(1):38-42.

Alerta submetido em 03/04/2019 e aceito em 03/04/2019.

3. A influência da ansiedade e dos astrócitos na dor musculoesquelética da osteoartrite

A Osteoartrite é caracterizada como desgaste da cartilagem articular, levando a diminuição do espaço entre os ossos e culminando em um estado doloroso. Quando este mal está atrelado a afetos negativos tais como ansiedade e depressão, observa-se uma diminuição do seu limiar. Diante disso, pesquisadores recorreram a estudos clínicos e modelo animal para testar o aumento da dor e a disseminação desta a locais remotos suscitado pela ansiedade. Na fase clínica, os pacientes foram submetidos a questionários e escalas numéricas de dor e osteoartrite, além da

análise de limiar de detecção de dor e exames radiológicos para verificar o desenvolvimento da enfermidade. Os resultados demonstraram que além de possuírem um limiar mais baixo, ou seja, estão mais propensos a sensação dolorosa, as pessoas acometidas pela osteoartrite possuem escores de dor mais elevados. Além disso, pessoas com maiores níveis de ansiedade no começo do estudo eram propícias a desenvolver maiores riscos de dor após 12 meses de estudo. Vale lembrar que afeto negativo como a depressão levou a maior nível doloroso do que a ansiedade. A fase pré-clínica foi realizada com modelo animal submetido a anestesia e administração, por uma injeção intra-articular, de monoiodoacetato, induzindo a osteoartrite e evitando vieses posteriores como a interferência dolorosa de um procedimento cirúrgico convencional. Os modelos foram posteriormente submetidos a testes de retirada da pata, análise comportamental, testes histológicos para avaliação do tecido articular e ensaio com duloxetina, um antidepressivo e analgésico. Os resultados da experimentação pré-clínica ratificaram que a indução da osteoartrite gerou maior sensibilização do animal, além de demonstrarem uma ativação intensa dos astrócitos, células responsáveis pelo suporte e nutrição do tecido nervoso, principalmente na Substância Cinzenta Periaquedutal e no Córtex Cingulado Anterior que são unidades de processamento da dor e das emoções, incluindo a ansiedade. A Duloxetina aumentou o limiar de dor (diminuiu a sensibilização) ao mesmo tempo em que a GFAP (proteína glial fibrilar ácida), um marcador de atividade astrocitária, diminuiu. Assim o efeito analgésico apresentou-se concomitante a menor atividade da Substância Cinzenta Periaquedutal. Todas essas informações levam a conclusão de que o aumento da ansiedade leva a dor, mas o contrário não é verdadeiro, a ansiedade é capaz de gerar dor em locais remotos não associados ao processo patológico inicial, o astrócito possivelmente tem um papel proeminente da dor ligada a ansiedade na osteoartrite, a Duloxetina tem uma ação central principalmente na Substância Cinzenta Periaquedutal, confirmando a participação desta estrutura no controle descendente da dor e possibilitando a investigação de novos alvos para tratamentos futuros da dor na osteoartrite.

Referência: Burston JJ, Valdes AM, Woodhams SG, Mapp PI, Stocks J, Watson DJG, Gowler PRW, Xu L, Sagar DR, Fernandes G, Frowd N, Marshall L, Zhang W, Doherty M, Walsh DA, Chapman V. The impact of anxiety on chronic musculoskeletal pain and the role of astrocyte activation. *Pain*. 2019,160(3):658-669.

Alerta submetido em 03/04/2019 e aceito em 03/04/2019.

4. Diretrizes para o uso de cetamina na dor

A cetamina, análogo da fenciclidina, medicação utilizada para induzir e manter a anestesia foi descoberta em 1962. Estudos demonstram que, o uso como analgésico é indicado para depressão grave, dor crônica e dor aguda, a cetamina é capaz de reverter a sensibilização central e melhorar as vias moduladoras descendentes e reduzir o uso crônico de opioides. A cetamina está sendo muito usada para o tratamento da dor aguda em ambientes hospitalares e ambulatoriais,

mas, faltam definir o gerenciamento do protocolo para orientar na seleção de pacientes, dosagem e monitoramento do medicamento. Foi solicitado um comitê para desenvolver as diretrizes do uso da cetamina para orientar as instituições e melhorar a segurança dos pacientes. Devido à escassez de estudos de alta qualidade, foram incluídos todos os tipos de artigos, essas diretrizes resumiram a literatura existente com resultado de que demonstra um claro efeito de curto prazo. Tem sido muito estudado também o uso de cetamina na dor pós-cirúrgica persistente, embora, os dados são insuficientes. Após uma meta-análise indicou a necessidade de identificar melhor os pacientes e procedimentos cirúrgicos mais propensos a se beneficiar de cetamina e determinar o uso com outros adjuvantes, assim como, dose e duração do tratamento. O estudo concluiu que apesar das desvantagens, a cetamina é utilizada como ferramenta poderosa e barata para profissionais que lidam com a dor aguda necessitando de mais estudos para refinar o critério de uso e possível prevenção da dor crônica. Faltam estudos envolvendo pacientes com dor primária, doença cardiovascular, doença renal, disfunção hepática, neurológicas e comorbidades. Outro grande problema é a falta de interesse da indústria em financiar estudos multicêntricos e éticos relacionados ao recrutamento de pacientes.

Referência: Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(5):456-466.

Alerta submetido em 22/04/2019 e aceito em 22/04/2019.

5. Diferença no desenvolvimento da dor neuropática entre os sexos

A dor neuropática associada à infecção pelo HIV é uma condição altamente debilitante que afeta 55% -67% dos 36,9 milhões de pessoas portadoras do HIV em todo o mundo. A dor neuropática pode se desenvolver a qualquer momento durante todo o processo da doença, e é um dos sintomas frequentemente relatado em todo mundo, apesar da disponibilidade de diversos tratamentos antirretroviral combinado.

Sabe-se que a ação das proteínas virais pode causar um grande espectro de sintomas nos pacientes. Entre estas proteínas virais, existe a glicoproteína do envelope, gp120. O HIV entra nas células-alvo pela ligação de sua gp120 ao receptor CD4 e seus co-receptores. Essa glicoproteína foi encontrada em altas concentrações em cérebro de pacientes com encefalite e também na medula espinhal de pacientes com dor neuropática.

Clinicamente, as mulheres são a grande maioria dos pacientes que apresentam dor crônica. De fato, existe um consenso de experimentos que sugerem que as mulheres são mais sensíveis à dor do que os homens. Adicionalmente existe uma associação positiva entre mulheres e a presença de dor na infecção pelo HIV.

Entretanto existem estudos que relatam essa ausência de correlação do sexo com o desenvolvimento da dor neuropática.

Tentando esclarecer essas divergências, pesquisadores da Faculdade de Medicina Lubbock, no Texas, EUA, desenvolveram um estudo para investigar os efeitos da variável sexo, no desenvolvimento, gravidade e duração de sintomas da dor neuropática induzidos pela presença da gp120 do HIV. Esta pesquisa lançou bases para análises mecanísticas de diferenças sexuais neurobiológicas dentro do contexto da dor neuropática relacionada ao HIV.

Resultados mostraram que camundongos fêmeas tem maior sensibilidade a dor e ao frio. As fêmeas apresentaram menores limiares de dor em comparação aos camundongos do sexo masculino nos testes de Von Frey e acetona, durante o período de teste de quatro semanas.

Adicionalmente a dor foi avaliada em camundongos fêmeas ovariectomizadas para determinar qualquer papel dos hormônios ovarianos nas diferenças sexuais na sensibilidade dolorosa na presença da gp120 e foi visto que camundongos fêmeas ovariectomizadas apresentaram menor sensibilidade à dor em alodinia mecânica e hipersensibilidade térmica em comparação ao grupo controle, sugerindo que existe uma forte relação dos hormônios ovarianos no desenvolvimento da dor neuropática. Esse estudo conclui que a alodinia mecânica neuropática por gp120 é dependente do sexo, pois fêmeas demonstraram menores limiares de dor em comparação aos machos. Os hormônios ovarianos parecem desempenhar um papel nas diferenças entre os sexos e os comportamentos semelhantes à dor neuropática induzida pela gp120. Porém mais estudos se fazem necessários para entender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da dor neuropática dependente de hormônios ovarianos.

Referência: Guindon J, Blanton H, Brauman S, Donckels K, Narasimhan M, Benamar K. Sex Differences in a Rodent Model of HIV-1-Associated Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 9;20(5). pii: E1196.

Alerta submetido em 23/04/2019 e aceito em 23/04/2019.

Ciência e Tecnologia

6. Novas tecnologias para o tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina (PAF-TTR)

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina (PAF-TTR) é uma doença rara, progressiva e caracterizada pela neuropatia periférica motora, sensorial e autonômica. Na PAF-TTR ocorrem mutações no gene codificador de transtirretina, que é uma proteína plasmática transportadora de retinol e tiroxina e que participa do crescimento axonal e regeneração dos nervos. Como resultado da mutação tem a deposição extracelular de fibrilas amiloides que acumulam em órgãos e tecidos, o que gera a disfunção.

Devido a esta doença ter tratamento limitado a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) publicou um informe acerca de novas tecnologias para o tratamento da PAF-TTR. Dentre as novas tecnologias destacadas pela CONITEC, têm-se quatro medicamentos: diflunisal, SOM0226, ALN-TTR02 e ISIS-TTRRx.

O diflunisal e o SOM0226 têm como mecanismo de ação a estabilização da transtirretina e a inibição da deposição de fibrilas amiloides. O ALN-TTR02 e ISIS-TTRRx têm como mecanismo de ação o silenciamento gênico. O diflunisal é um anti-inflamatório não esteroide derivado do ácido salicílico, na qual em dois estudos foi evidenciada a progressão da PAF-TTR, porém em um estudo japonês o diflunisal não foi capaz de regredir a doença. O SOM0226 é uma molécula denominada tolcapona, na qual é utilizada como princípio ativo do medicamento Tasmarr que é comercializada no Brasil para a Doença de Parkinson idiopática e flutuações motoras. Um estudo demonstrou que o SOM0226 foi capaz de estabilizar a TTR em todos os pacientes sem nenhum efeito adverso, porém a bula de TASMARR informa acerca da hepatotoxicidade, sendo necessários estudos com maior tempo de exposição ao medicamento.

O ALN-TTR02 é uma nanopartícula carreadora de RNA de interferência que age inibindo a produção hepática de TTR mutante e não mutante, na qual em um estudo foi demonstrado que as reações adversas mais frequentes são relacionadas à infusão, porém tendo outros estudos em andamento que estão avaliando a segurança e a tolerabilidade à exposição de ALN-TTR02 ao longo do prazo. ISIS-TTRRx é um oligonucleotídeo que inibe a expressão gênica do gene codificador de TTR, tendo sido demonstrado em um estudo os efeitos adversos: aumento de proteína C reativa, dor de cabeça, diminuição dos níveis de vitamina A, aumento da concentração de creatinofosfoquinase sanguínea e mialgia.

Há apenas o tafamidis como tratamento registrado no Brasil para a PAF-TTR, sendo necessárias novas potenciais terapêuticas para esta doença rara. A partir disto, o informe da CONITEC evidenciou quatro tecnologias que estão em fase de pesquisa clínica mais avançada, porém faltam avaliar seus efeitos em longo prazo.

Referência: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Informe monitoramento do horizonte tecnológico 02: Medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina (PAF-TTR). Brasil: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC); agosto de 2017, nº02.

Alerta submetido em 03/04/2019 e aceito em 03/04/2019.

7. Polimorfismos do CACNG2 associam-se a dor após mastectomia

No contexto atual, o câncer de mama é uma patologia que ainda coloca em risco a vida de mais de 10% das mulheres que são acometidas por tal situação. Dado este que só não é maior devido à um avanço obtido pela ciência quanto ao rastreamento genético precoce da doença, bem como à existência de protocolos de tratamentos mais eficazes que permitem a sobrevivência das pacientes acometidas e até remissão

completa da enfermidade. Entretanto, essas conquistas da saúde trazem como efeito colateral adverso a dor crônica após mastectomia, fator que prejudica a qualidade de vida das mulheres que sobrevivem à essa doença.

Buscando entender um pouco mais a fundo sobre este tipo específico de dor, o presente estudo se dedica a investigar se há um fator genético que contribui para o desenvolvimento desse efeito colateral, tomando como base um recente estudo que demonstrou a influência de determinados alelos presentes no gene humano CACNG2, no fenótipo de dor. Além disso, o estudo se preocupa em desvendar se há uma influência na expressão desse gene de acordo com a sexagem do indivíduo.

Utilizando-se de duas linhas de pesquisas diferentes, realizadas em diferentes partes do mundo e que envolviam o estudo deste mesmo gene humano, os pesquisadores conseguiram encontrar um consenso sobre o haplótipo A-C-C, presente no gene CACNG2, ser um provável fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica após a mastectomia cirúrgica.

Referência: Bortsov AV, Devor M, Kaunisto MA, Kalso E, Brufsky A, Kehlet H, Aasvang E, Bittner R, Diatchenko L, Belfer I. CACNG2 polymorphisms associate with chronic pain after mastectomy. *Pain*. 2019; 160(3):561-568.

Alerta submetido em 05/04/2009 e aceito em 05/04/2019.

8. Receptores P2X7 contribuem na ativação microglial na dor induzida por BmKI

O veneno do escorpião causa dor severa constituindo um sério problema de saúde pública em muitos países. Em particular o escorpião *Buthus martensi* Karsch (BmK) pode causar dor severa, edema e sensação de queimação no local da picada, permanecendo por horas. BmKI é o principal componente do veneno do escorpião asiático BmK (ativador de canal de Na⁺), que demonstrou ser um mediador peptídico chave da inflamação e dor. Estudos prévios observaram que a injeção Intraplantar (i.pl.) de BmKI em ratos induz respostas de dor espontânea, hiperalgesia térmica ipsilateral e hiperalgesia mecânica bilateral. Adicionalmente, BmKI também ativa células da micróglia na medula espinhal. Por outro lado, os receptores P2X7 (P2X7R) são membros da família de receptores P2X ionotrópicos de ATP, que inclui sete subtipos (P2X1-7). Os P2X7Rs expressos na micróglia participam na ativação da micróglia e subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-1 β (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) no corno dorsal da medula espinhal. Evidências crescentes têm mostrado que o P2X7R é importante no desenvolvimento da dor inflamatória e neuropática, motivo de estudo do presente trabalho.

Os resultados foram obtidos mediante técnicas de Western Blot, imunofluorescência e RT-PCR, demonstrando que o BmKI induz um aumento na expressão de P2X7Rs e IL-1 β no corno dorsal da medula espinhal (L4 -L5), bem como existe co-localização de P2X7Rs ou IL-1 β com a micróglia no corno dorsal da medula espinhal. Além disso, antagonistas de P2X7R (BBG ou A-438079) com mecanismo de ação diferentes foram utilizado para avaliar o envolvimento de P2X7Rs nos

comportamentos de dor induzidos por BmKI. Ambos antagonistas reduziram a hiperalgesia ipsilateral térmica e bilateral mecânica sem afetar o limiar dos animais controle. Finalmente, a administração de BBG inibiu o aumento da expressão de P2X7Rs e IL-1 β no corno dorsal da medula espinhal. Estes resultados sugerem que P2X7Rs medeiam a ativação microglial induzida por BmKI e portanto, contribuem para o desenvolvimento da dor inflamatória induzida por BmKI mediante a liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Referência: Zhou J, Zhang X, Zhou Y, Wu B, Tan ZY. Up-regulation of P2X7 Receptors Contributes to Spinal Microglial Activation and the Development of Pain Induced by BmK-I. *Neurosci Bull.* 2019 Feb 28. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 10/04/2019 e aceito em 10/04/2019.

9. Modulação de endocanabinoides na resposta aos analgésicos opioides

Pesquisa anterior dos autores desse artigo identificou que a baixa atividade de opioides endógenos leva à maior resposta analgésica da morfina na dor evocada e na dor lombar. A partir disto, objetivaram identificar a interação entre o sistema opioide endógeno com outro sistema antinociceptivo, sendo escolhidos os endocanabinoides, na resposta aos opioides exógenos.

Para isto foi realizado um estudo duplo-cego, com a utilização de 3 sessões idênticas de: placebo, naloxona e morfina. A amostra do estudo foi constituída de 46 indivíduos com dor lombar crônica (tempo mínimo de 3 meses de duração e de intensidade da dor ≥ 3) que não usavam analgésicos opioides diariamente. Anteriormente, a fase laboratorial foi coletada informações acerca da dor crônica, sendo avaliada a intensidade da dor pela Escala Visual Analógica (EVA), características qualitativas pelo questionário de McGill e se tinha comportamento nociceptivo ou neuropático. Na primeira etapa da fase laboratorial foi coletada amostra de sangue para dosagem sérica de endocanabinoides. Após cada dose medicamentosa, foi coletada novamente informações da dor lombar crônica, a seguir prosseguiram testes de tolerância à dor térmica e aplicação de questionário de McGill e EVA, e por último, questionaram acerca dos efeitos subjetivos dos opioides.

Os resultados do estudo foram: 1) Menor atividade opioide endógena proporciona maior analgesia com morfina em pacientes com níveis relativamente baixos de endocanabinoides circulantes na dor lombar crônica; 2) Pacientes com altos níveis de endocanabinoides circulantes e baixa atividade opioide endógena apresentam maior analgesia com a morfina na dor evocada, o que difere do primeiro resultado, uma vez que aqui os níveis de endocanabinoides são altos; 3) Menor modulação dos opioides endógenos previu maiores efeitos subjetivos à morfina em pacientes com baixos níveis de endocanabinoides, porém na medida de euforia, isto não ocorreu, o que sugere melhor alívio da dor associada a uma resposta subjetiva positiva relacionada aos opioides.

A partir disto, os resultados sugerem que os endocanabinoides moderam a associação entre a atividade opioide endógena e os efeitos analgésicos à morfina, o

que leva a pensar em melhores efeitos com medicamentos que considerem múltiplos sistemas antinociceptivos.

Referência: Bruehl S, Burns JW, Morgan A, Koltyn K, Gupta R, Buvanendran A, et al. association between endogenous opioid function and morphine responsiveness: a moderating role for endocannabinoids. *Pain*. 2019; 160(3):676-687.

Alerta submetido em 13/04/2019 e aceito em 13/04/2019.

10. Papel distinto dos neurônios sensoriais na detecção do frio

A capacidade de detectarmos variações ambientais ao frio serve como uma importante ferramenta de sobrevivência. Por vários anos, diversas proteínas têm sido identificadas como sensores ao frio, tais como o canal iônico TRPM8 e os canais de sódio voltagem dependentes Nav1.8 e Nav1.9. No geral, nestes estudos foram utilizadas ferramentas de deleção genética de canais iônicos específicos, ou de eliminação de populações distintas de neurônios no gânglio da raiz dorsal (GRD). Contudo, um fato intrigante observado recentemente através da utilização da técnica de sequenciamento de dados provenientes do RNA de uma única célula (single-cell RNA sequencing data) de neurônios do GRD de camundongos, foi de que não existe uma sobreposição dos genes codificantes para TRPM8 e Nav1.8/1.9, sugerindo que populações neuronais distintas expressam estes canais. Em fevereiro deste ano, Luiz e colaboradores da UCL (University College London) publicaram no periódico PNAS um novo estudo demonstrando que tanto neurônios sensoriais Nav1.8 positivos como negativos detectam o frio. Os pesquisadores utilizaram a técnica de imagem GCaMP3 in vivo para identificar populações distintas de neurônios sensoriais que detectam o frio em animais vivos. Foi observado que em torno de 80% dos neurônios responsivos ao frio abaixo de 1°C não expressam Nav1.8, ou seja, são Nav1.8-negativos. Além disso, a deleção de Nav1.8 não teve nenhum efeito na resposta comportamental ao frio ($\geq 5^\circ\text{C}$) dos camundongos, nos testes da acetona, placa fria (5 e 10°C) e frio induzido pela aplicação de gelo seco na pata. Por outro lado, a resposta comportamental ao frio extremo (-5°C , na placa fria) foi completamente ausente em animais deficientes para Nav1.8. Em seguida, os autores separaram por FACS (fluorescente-activated cell sorting) os neurônios sensoriais ativados a 4°C e subsequentemente fizeram uma análise de microarray, e observaram que estes neurônios expressam diferentes canais iônicos, tais como TRPM8 e o canal de potássio Kcnk9, os quais são potencialmente necessários para detectar frio acima de temperaturas de congelamento. Em conjunto, os dados deste estudo demonstram a complexidade dos mecanismos de detecção ao frio dos neurônios sensoriais, revelando um papel importante para os neurônios Nav1.8-negativos na detecção tanto do frio inócuo quanto do frio nocivo agudo de até 1°C. Por outro lado, neurônios Nav1.8-positivos são provavelmente responsáveis pela transdução de temperaturas frias extremas e prolongadas, onde o dano tecidual causa ativação dos nociceptores.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referência: Luiz AP, MacDonald DI, Santana-Varela S, Millet Q, Sikandar S, Wood JN, Emery EC. Cold sensing by NaV1.8-positive and NaV1.8-negative sensory neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019; 116(9):3811-3816.

Alerta submetido em 07/03/2019 e aceito em 24/04/2019.