

Divulgação Científica**1. Estímulo da medula espinhal em dor nas costas predominante na síndrome de cirurgia dorsal falhada**

A dor lombar é uma condição que pode ser incapacitante e afetar a qualidade de vida de um indivíduo, e é uma condição muito comum de se encontrar em pacientes submetidos a alguma cirurgia na coluna vertebral. Tomando como base estudos que comprovaram a eficiência de estímulo da medula espinhal em tratamento de dor na perna provenientes de neuropatia, um grupo de pesquisadores quis testar esse mesmo tipo de procedimento em pacientes que sofrem com lombalgia crônica causada por Síndrome da Cirurgia Dorsal falhada.

Para a realização do estudo intitulado PROMISE, foram avaliados 218 pacientes de diferentes países, indivíduos estes selecionados por sofrerem de Síndrome da Cirurgia Dorsal falhada, e deveriam obrigatoriamente estar recebendo um tratamento médico eficaz para a lombalgia e consequente dor nas pernas. Para os procedimentos, escolheu-se aleatoriamente 110 indivíduos para serem submetidos à estimulação da medula espinhal, que consiste na colocação de eletrodos cirúrgicos ou percutâneos que façam o estímulo. Os outros 108 permaneceram apenas com o tratamento médico adequado.

Avaliaram-se os resultados no mês 1, 3, 6, 12 e 24 após a realização do procedimento e, a partir disso, observou-se através de relatos dos pacientes e utilização de escala numérica de dor que pacientes submetidos ao tratamento com estímulo da medula espinhal apresentaram melhoras em quesitos como qualidade de vida, função motora, diminuição da dor na coluna e nas pernas, comparado aos indivíduos que apenas receberam o tratamento médico adequado. Estes dados demonstram um possível avanço no cuidado da população que sofre com essa condição, uma vez que os tratamentos existentes para esses indivíduos são ainda limitados.

Referência Rigoard P, Basu S, Desai M, Taylor R, Annemans L, Tan Y, Johnson MJ, Van den Abeele C, North R, PROMISE Study Group. Multicolumn spinal cord stimulation for predominant back pain in failed back surgery syndrome patients: a multicenter randomized controlled trial. *Pain*. 2019; 160(6):1410-1420.

Alerta submetido em 08/06/2019 e aceito em 08/06/2019.

2. Avaliação da sensibilidade à dor à pressão não pélvica na Síndrome da Dor Pélvica Crônica Urológica

A síndrome da dor pélvica crônica urológica (SDPCU) é caracterizada por dor persistente na região pélvica e sintomas no trato urinário inferior. O objetivo do estudo foi avaliar a sensibilidade à dor à pressão em uma amostra de homens e

mulheres com a síndrome, determinar se a sensibilidade à dor em um local remoto e assintomático diferiria entre os participantes com SDPCU, controles saudáveis e um grupo com uma mistura de condições de dor crônica sobrepostas (CDCS), e explorar relações entre sensibilidade à dor e sintomas da SDPCU transversalmente, durante as crises, e durante um período de um ano. A hipótese dos pesquisadores era que os participantes com SDPCU exibiriam hiperalgesia consistente com sensibilização central.

Os critérios de inclusão para a SDPCU foram o diagnóstico clínico de prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica, sintomas urinários a maior parte do tempo nos últimos três meses, entre outros. Os participantes do grupo de dor mista preencheram os critérios para pelo menos 1 CDCS. Os controles saudáveis não poderiam, por exemplo, apresentar sintomas da SDPCU ou condição de dor crônica. Os participantes com SDPCU foram avaliados clinicamente no início do estudo, aos seis meses e um ano, e realizaram avaliações quinzenais on-line; controles e participantes com dor mista foram avaliados apenas no início do estudo. A amostra foi submetida ao Teste Sensorial Quantitativo, Inventário Breve de Dor, Questionário de Estratégias de Coping, MAST etc.

Os resultados mostraram que os participantes com SDPCU eram hipersensíveis a estímulos de pressão dolorosa realizados no leito ungueal do polegar. O aumento da sensibilidade da dor à pressão na SDPCU foi associado com maior dor clínica, mais áreas corporais não pélvicas endossadas como dolorosas e níveis aumentados de sensibilidade sensorial generalizada. Análises exploratórias revelaram que a sensibilidade à dor aumentou durante os períodos de exacerbação dos sintomas da SDPCU e que a menor sensibilidade à dor na pressão no início do estudo foi associada a uma maior probabilidade de melhora da dor geniturinária um ano depois. Estes achados suportam um papel para a sensibilização central na SDPCU, medida através do teste de sensibilidade à dor à pressão. Assim, este estudo soluciona os achados discordantes em favor da hiperalgesia não pélvica como uma característica comum na SDPCU.

Referência: Harte SE, Schrepf A, Gallop R, Kruger GH, Lai HHH, Sutcliffe S, Halvorson M, Ichesco E, Naliboff BD, Afari N, Harris RE, Farrar JT, Tu F, Landis JR, Clauw DJ; MAPP Research Network. Quantitative assessment of nonpelvic pressure pain sensitivity in urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP Research Network study. *Pain*. 2019; 160(6):1270-1280

Alerta submetido em 14/06/2019 e aceito em 14/06/2019.

3. Desenvolvimento e validação de um novo escore capaz de prever a intensidade de ataque agudo de gota

O diagnóstico clínico da gota é realizado pela identificação dos cristais de urato monossódico no fluido sinovial da articulação do indivíduo. Nos estudos clínicos sobre gota são utilizadas ainda anotações obtidas com os pacientes para avaliar a gravidade dos vários sintomas que eles podem experimentar em decorrência do ataque de gota. Estas avaliações se baseiam em uma escala de cinco pontos para

uma classificação com base na dor, inchaço e sensibilidade das articulações afetadas.

Contudo, dificilmente estes estudos discutem sintomas outros que não a dor, possivelmente devido as limitadas evidências atualmente disponíveis com relação à validade dessas pontuações. Combinando estes sintomas para gerar um único score, adicional, poderia ser uma medida útil para o melhor aproveitamento destes dados, sendo potencialmente mais responsivos à mudança em comparação com os componentes individuais. Assim, o objetivo deste estudo foi desenvolver um novo escore capaz de identificar o desenvolvimento de um ataque agudo de gota com base nos relatos do próprio paciente, o "Gout Attack Intensity Score (GAIS)", para uso em estudos clínicos, que reúne componentes avaliativos da dor, inchaço e sensibilidade nestes indivíduos.

Para tanto, os dados de um estudo controlado comparando Anakinra (medicamento utilizado no tratamento da gota não-responsiva a outros tratamentos), com outros tratamentos padrão para o ataque agudo de gota foram utilizados para este estudo. Uma planilha dos sintomas foi completada pelos pacientes por sete dias, incluindo questões relacionadas à intensidade da dor, inchaço e sensibilidade da articulação. A escalabilidade desses itens foi avaliada usando Análise de Escala Mokken e confiabilidade usando maiores coeficientes de confiabilidade do limite inferior. A validade dos grupos conhecidos foi avaliada, bem como a capacidade de resposta à mudança e a presença de efeitos mínimos (piso) e máximos (teto).

A escalabilidade dos itens individuais foi confirmada, ou seja, esta análise pode ser utilizada para grupos maiores de indivíduos com gota. Os escores do GAIS foram confiáveis (maior limite inferior > 0,80), ou seja, podem ser utilizados como preditivos da severidade e ocorrência de ataque agudo de gota e auxiliar inclusive na diferenciação e identificação dos indivíduos que respondem ou não aos tratamentos em comparação com seus componentes de item único. Nenhum indivíduo foi classificado nas medidas de piso e teto.

Assim, este estudo traz um novo escore que pode ser utilizado para avaliar a severidade dos sintomas em indivíduos com gota, reunindo diferentes características dos sintomas e facilitando a comparação entre diferentes indivíduos. Isso é importante para delimitar a responsividade a um tratamento, por exemplo, e tomar decisões na clínica quanto à continuidade ou não deste tratamento.

Referência: Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Development and validation of a patient-reported gout attack intensity score for use in gout clinical studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 11. pii: kez064. doi: 10.1093/rheumatology/kez064.

Alerta submetido em 05/06/2019 e aceito em 05/06/2019.

4. Comparação de técnicas anestésicas na recuperação da cirurgia ortopédica

No período pós-operatório de cirurgia ortopédica é comum a presença de dor, sendo a intensidade fator de risco para sua cronificação. Até este momento, existia

uma relação bem estabelecida de melhor controle da dor após utilização da anestesia regional na cirurgia de artroplastia total de joelho, porém este procedimento não havia sido comparado com técnicas mais modernas de anestesia geral, utilizando analgesia multimodal não-opioide e abordagem acelerada.

A partir disto, foi realizado um estudo randomizado com objetivo de avaliar os efeitos da anestesia geral em relação à regional na cirurgia de artroplastia total de joelho, sendo incluídos 120 pacientes.

Pacientes do grupo de anestesia geral tiveram menor tempo de internação hospitalar e das complicações náuseas e vômitos no período pós-operatório. A anestesia regional apresentou bom controle da dor pós-operatória no período de recuperação da anestesia (até 2 horas), porém após este momento a relação se inverteu, com melhor controle da dor no grupo que passou pela anestesia geral. O consumo de morfina pós-operatória é maior nos pacientes do grupo de anestesia regional.

Desta forma, conclui-se que a anestesia geral produz melhor recuperação após cirurgia de artroplastia total de joelho do que a anestesia regional intratecal, que é até então a forma de anestesia indicada para este procedimento cirúrgico.

Referência: Harsten A, Kehlet H, Toksvig-Larsen S. Recovery after total intravenous general anaesthesia or spinal anaesthesia for total knee arthroplasty: a randomized trial. Br J Anaesth. 2013;111(3):391-9.

Alerta submetido em 18/06/2019 e aceito em 18/06/2019.

5. Inclusão de dor crônica na nova Classificação Internacional de Doenças

A Organização Mundial de Saúde (OMS) decidiu adotar a 11ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) na Assembleia Mundial de Saúde que foi realizada em 25 de maio deste ano, tendo como diferencial incluir, pela primeira vez, códigos para o diagnóstico da dor crônica. Isto é fruto da força tarefa da International Association for the Study of Pain (IASP), a qual trabalha durante anos para concretizar esta iniciativa.

Na CID-11, dentre os diagnósticos de transtornos do sistema nervoso tem-se uma seção para a dor, a qual inclui: dor neuropática, outros transtornos da dor específicos e/ou não específicos. E também se incluiu condições clínicas relevantes de dor crônica.

A partir disto, a CID-11 possibilita avanços para o cenário da dor crônica no mundo, uma vez que a inclusão do diagnóstico pode possibilitar melhorias na assistência ao paciente e favorecer o desenvolvimento de pesquisas nesta área.

Referências:

- International Association for the Study of Pain [homepage na internet]. Chronic Pain has arrived in the ICD-11 [acesso em 14 de jun 2019]. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=8340&navItemNumber=64>

- World Health Organization [homepage na internet]. International Classification Diseases 11th Revision [acesso em 14 de jun 2019]. Disponível em: <https://icd.who.int/en/>

Alerta submetido em 18/06/2019 e aceito em 18/06/2019.

Ciência e Tecnologia

6. Cisplatina educa células TCD8+ para prevenir e resolver neuropatia periférica induzida por quimioterapia

A dor crônica afeta entre 11 a 40% da população americana; ela resulta de atividade anormal de neurônios da via nociceptiva dos gânglios da raiz dorsal e do sistema nervoso central. Atualmente, têm surgido muitas evidências sobre o papel de células não neuroniais na dor crônica. Sabe-se que macrófagos e células microgliais ativadas liberam fatores pró-inflamatórios que aumentam a sinalização da dor; ainda há macrófagos anti-inflamatórios que contribuem para resolução da dor. Dentro desse contexto, estuda-se com grande enfoque o papel das células TCD4+ na dor crônica, porém nesse estudo focaram no papel das células TCD8+. Foi um estudo experimental, aleatorizado e duplo cego, onde os camundongos (machos e fêmeas) foram divididos em grupos para receberem o quimioterápico cisplatina ou paclitaxel. Os investigadores que iriam avaliar a nocicepção nos camundongos não recebiam informação sobre qual droga os camundongos recebiam. Após os camundongos serem tratados com os quimioterápicos, foi constatado que todos eles desenvolveram a neuropatia periférica induzida por quimioterapia, que consiste em alodinia, aumento da dor espontânea e diminuição da densidade das fibras dos nervos intraepidérmicos. Depois dessa constatação, eles receberam uma transfusão de células TCD8+ de camundongos previamente sensibilizados a esses medicamentos. Com esta intervenção os camundongos tiveram resolução da dor crônica induzida pelos quimioterápicos. Houve ainda um grupo de camundongos que recebeu a transfusão de células imunes antes de entrar em contato com o quimioterápico: esse grupo não desenvolveu neuropatia periférica induzida por quimioterapia. Esse é um achado importante que demonstra que células do sistema imune podem ser usadas para tratamento e manejo da dor crônica; agora, é necessário testar se essa estratégia seria eficaz para todos os quimioterápicos, e se ela se aplica a seres humanos, pois seria um importante passo para combater a neuropatia em pacientes com câncer e sobreviventes, aumentando sua qualidade de vida.

Referência: Laumet G, Edralin JD, Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A. Cisplatin educates CD8+ T cells to prevent and resolve chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice. *Pain*. 2019; 160(6):1459-1468. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001512.

Alerta submetido em 07/06/2019 e aceito em 07/06/2019.

7. Ativação de mecanorreceptores A-beta de baixo limiar de ativação Vglut1+ e alodinia mecânica

A alodinia mecânica é um sinal característico de dor patológica e um sintoma comum de indivíduos que possuem dor crônica do tipo neuropática. Pesquisas recentes apontam que mecanorreceptores do tipo A- β de baixo limiar de ativação são necessários para o desenvolvimento de comportamentos do tipo alodinia em modelos experimentais de alodinia, porém ainda não se está elucidado se esta população neuronal seria suficiente para evocar dor em contextos patológicos. Nesse sentido, o grupo do professor Ru-Rong Ji na Duke University desenvolveu uma linhagem de camundongo transgênico na qual o canal de rodopsina 2 é expresso de maneira condicional em neurônios sensoriais positivos para o transportador vesicular de glutamato tipo 1 (Vglut1). Esta população neuronal é uma classe heterogênea de neurônios de grande diâmetro com características consistentes àquelas apresentadas por mecanorreceptores de baixo limiar de ativação do tipo A- β . Animais naïves submetidos à estimulação do canal de rodopsina-2 apresentaram reflexo de retirada de pata dependente da intensidade e frequência da fotoestimulação. Adicionalmente, o uso do anestésico local ropivacaína (0.5%) intra-plantar preveniu tal comportamento, assim como o uso de bloqueadores seletivos para fibras tipo A. Por outro lado, tais animais não mostraram diferença em relação aos comportamentos de retirada após fotoestimulação ou ainda em um teste de aversão após indução de dano nervoso periférico (SNI). Os dados dessa publicação sugerem, portanto, que esta população de neurônios de grande diâmetro talvez não seja sozinha capaz de evocar comportamentos nociceptivos em animais neuropáticos, mas que poderiam contribuir para o desenvolvimento dessa condição patológica.

Referência: Chamessian A, Matsuda M, Young M, Wang M, Zhang ZJ, Liu D, Tobin B, Xu ZZ, Van de Ven T, Ji RR. Is Optogenetic Activation of Vglut1-positive A β Low-Threshold Mechanoreceptors Sufficient to Induce Tactile Allodynia in Mice after Nerve Injury? *J Neurosci.* 2019 May 31. pii: 2064-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2064-18.2019. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 11/06/2019 e aceito em 11/06/2019.

8. Canal iônico TRPV1 induz analgesia opioide durante inflamação

A inflamação e a modulação da dor são duas respostas biológicas integradas, as quais atuam em conjunto após uma lesão, infecção ou doenças crônicas. Interessantemente, o processo inflamatório agudo aumenta as propriedades analgésicas dos opioides. De fato, no local da inflamação, opioides derivados do sistema imunológico são liberados com o intuito de inibir a dor de forma eficaz e facilitar a cicatrização. Ainda, já foi demonstrado que modificações no sistema opioide endógeno na medula espinhal podem prevenir a transição da dor inflamatória aguda para a crônica. Deste modo, diversos grupos têm investigado quais os transdutores inflamatórios que levam a sinalização dos receptores opioides

nos neurônios aferentes primários. Recentemente, Basso e colaboradores publicaram um estudo na revista *Science Signaling* demonstrando que a ativação do canal TRPV1 estimulou a via de sinalização das MAP quinases (MAPK), e subsequentemente o transporte da proteína β -arrestina 2 para o núcleo. Os autores utilizaram o modelo de dor inflamatória induzida por CFA para investigar o papel do TRPV1 na regulação da analgesia opioide endógena em camundongos e observaram que a naloxona, um antagonista competitivo de receptores opioides, provocou um atraso na recuperação da hipersensibilidade induzida por CFA em camundongos selvagens, mas não em camundongos deficientes para TRPV1. Além disso, foi observado que a inflamação prolongou o efeito antinociceptivo induzido pela morfina no modelo murino de dessensibilização do receptor opioide, um processo que depende do TRPV1. Os dados do presente trabalho demonstram que a via de sinalização mediada pelo TRPV1 atua como um mecanismo endógeno de resolução da dor, promovendo a translocação nuclear da β -arrestina 2 a qual minimiza a dessensibilização do receptor μ opioide (MOR). Este mecanismo até então desconhecido, pode estar por trás do controle opioide periférico da dor inflamatória e que um desbalanço no eixo TRPV1- β -arrestina 2 pode contribuir para a transição da dor aguda para a crônica. Assim, essa interação do receptor opioide e do canal iônico TRPV1, pode ser farmacologicamente interessante na clínica para melhorar o controle da dor pelos opioides.

Referência: Basso L, Aboushousha R, Fan CY, Iftinca M, Melo H, Flynn R, Agosti F, Hollenberg MD, Thompson R, Bourinet E, Trang T, Altier C. TRPV1 promotes opioid analgesia during inflammation. *Sci Signal*. 2019; 12(575).

Alerta submetido em 09/04/2019 e aceito em 10/06/2019.

9. O papel do canal Nav1.7 na dor em humanos

Há alguns anos, pesquisadores em visita à Índia, conheceram uma família que se exibia nas ruas. Eles realizavam performances extremamente dolorosas sem exibir qualquer reação de dor. Observando mais atentamente, descobriram que essas pessoas já tinham inúmeras fraturas e outras lesões crônicas, mas não sentiam nada. Eram completamente insensíveis à dor! Mais tarde, mais alguns casos semelhantes surgiram, em outros lugares do mundo. Trata-se de uma mutação genética que confere a essas pessoas ausência de dor.

Essa mutação acontece nos canais de sódio Nav1.7 e resulta em ausência total de sensação nociceptiva, sendo chamada de insensibilidade congênita à dor (ICD). Paralelamente, uma condição extremamente dolorosa chamada eritromelalgia foi identificada como sendo resultado da expressão e função aumentadas também de Nav1.7. Duas situações diferentes, mesmo alvo. Mais do que explicar os sintomas dos pacientes, essa descoberta também resultou em uma corrida da indústria farmacêutica por novos analgésicos que bloqueassem Nav1.7.

Mas será que apenas a validação genética de um alvo terapêutico (embora muito relevante) é suficiente para garantir um novo fármaco no mercado? Infelizmente descobrimos que não. Há muito mais nuances no processo de descobrimento e

desenvolvimento de uma nova droga. Embora ainda tenhamos algumas moléculas em fase de teste clínico, ainda nenhuma no mercado. Por outro lado, cada vez mais trabalhos vêm nos ajudando a compreender a fisiopatologia dos canais Nav1.7.

Um trabalho muito relevante foi recentemente publicado na revista Cell/Neuron pelo grupo do professor Bennett, um dos principais pesquisadores atuais em canais de sódio. Em camundongos, Nav1.7 está expresso nos terminais periféricos (nociceptores), axônios, corpo celular e nos terminais centrais na medula espinal. Nesses animais, a deleção total de Nav1.7 resulta em insensibilidade à dor, embora as fibras terminais estejam normais. Nesse contexto, Nav1.7 é responsável por amplificar sinais sub-limiáres até a geração do potencial de ação. Além disso, é fundamental na propagação do sinal elétrico ao longo do axônio, bem como na liberação de neurotransmissor no terminal central. Neste trabalho, realizado com 3 pacientes com ICD, os autores mostram que em humanos, a distribuição de Nav1.7 é idêntica aos camundongos: nociceptores, axônio, nódulos de Ranvier, corpo celular e terminal central. No entanto, diferente dos camundongos, há ausência total de fibras do tipo C Nav1.7+ nos pacientes com ICD, demonstrado tanto por biópsias da pele como por microneurografia. Essa ausência resulta em menor estimulação cortical a capsaicina, observada por ressonância magnética funcional. Ou seja, compromete o reconhecimento de estímulos dolorosos. Mais interessante, os autores desenvolveram nociceptores em cultura, derivados de células tronco pluripotentes, retiradas de pacientes com ICD. A partir dessa estratégia, mostraram que os nociceptores desses pacientes são incapazes de responder a estímulos despolarizantes, reforçando agora em humanos, o papel de Nav1.7 na regulação da excitabilidade neuronal. Também trouxeram luz à indústria farmacêutica, uma vez que mostraram ausência de seletividade em alguns compostos bloqueadores de Nav1.7 já em fase clínica de testes.

Esse trabalho, muito elegante e completo, de um grupo referência, trouxe pela primeira vez a caracterização do papel de Nav1.7 em humanos. Além de descrever a participação fisiopatológica de Nav1.7 na estimulação neuronal sensorial, valida também um método importante para avaliação de novos fármacos que têm como alvo os nociceptores. A leitura vale a pena!

Referência: McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, Segerdahl AR, Blesneac I, Baskozos G, Clark AJ, Millar V, Peck LJ, Ebner D, Tracey I, Serra J, Bennett DL. Defining the Functional Role of Nav1.7 in Human Nociception. Neuron. 2019, 101(5):905-919.e8.