

**Divulgação Científica****1. Células cutâneas especializadas de Schwann iniciam dor**

A habilidade para a percepção da dor e de reagir aos estímulos nocivos é necessária para a sobrevivência. No sistema nociceptivo dos vertebrados, neurônios sensoriais especializados derivados da crista neural presentes na pele, também chamados de nociceptores, detectam e enviam sinais nocivos ao cérebro. O corpo celular e axônios desses nociceptores estão associados com a glia, células neurais que realizam inúmeras funções no sistema nervoso. Por um longo tempo acreditou-se que nociceptores perdiam a proteção glial quando cruzam a derme em direção à epiderme, deixando apenas as terminações nervosas de axônios não mielinizados como sensores de estímulos nociceptivos. Este estudo realizado por Abdo e colaboradores no Instituto Karolinska traz evidências sobre uma nova população celular previamente desconhecida de célula glial e que nesse estudo passa a ser chamada de células de Schwann nociceptivas. Este tipo celular está em associação direta com fibras nociceptivas que se projetam na epiderme a partir de onde a sensação da dor se inicia. Esta descoberta pode oferecer novas perspectivas terapêuticas para o tratamento da dor crônica.

Referência: Abdo H, Calvo-Enrique L, Lopez JM, Song J, Zhang MD, Usoskin D, El Manira A, Adameyko I, Hjerling-Leffler J, Ernfors P. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation. *Science*. 2019, 365(6454):695-699.

Alerta submetido em 17/08/2019 e aceito em 17/08/2019.

**2. Bactérias intestinais contribuem para o desenvolvimento da dor crônica**

A fibromialgia (FM) é uma síndrome que atinge milhões de pessoas no mundo. Essa síndrome é caracterizada por dor crônica generalizada, fadiga e distúrbios no sono. Identificar o correto diagnóstico e determinar uma conduta terapêutica eficiente são grandes desafios encontrados entre os especialistas. Pesquisadores da Universidade McGill, no Canadá, publicaram um estudo pioneiro demonstrando a relação das dores crônicas e a microbiota intestinal. Esse estudo identificou 20 espécies diferentes de bactérias que são encontradas nos pacientes com FM. Os resultados demonstraram que as análises dos microbiomas de 77 pacientes com FM e 79 pacientes saudáveis tiveram diferenças nos níveis sérico dos metabólitos de butirato e propionato em doentes com FM. Os resultados desse estudo abrem caminhos para novos mecanismos voltados para o entendimento da fisiopatologia da FM e auxilia no diagnóstico para novas abordagens terapêuticas.

Referência: Minerbi A, Gonzalez E, Brereton NJB, Anjarkouchian A, Dewar K, Fitzcharles MA, Chevalier S, Shir Y. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*. 2019 Jul 2. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001640.

Alerta submetido em 20/08/2019 e aceito em 20/08/2019.

### **3. Entendendo a dor da gota**

A gota é uma doença inflamatória que acomete principalmente as articulações e ocorre devido a altos níveis de ácido úrico no sangue. Os mecanismos do sistema nervoso central que levam à percepção da dor associada à fase aguda desta doença foi alvo de um grupo de pesquisa, que verificou através de estudos de imagem que o processo agudo leva a mudanças na distribuição de sangue durante os estímulos dolorosos. Essa distribuição de sangue indica a ativação de estruturas encefálicas como o cortex somatossensorial primário e o tálamo. Isso acompanhou também a maior expressão proteica dos canais iônicos TRPV1, os mesmos que nos permitem sentir a ardência da pimenta. O bloqueio central destes canais reverteu a dor e a distribuição de sangue para as áreas citadas.

Referência: Chen C, Chang C, Hsu H, Peng Y, Lee H, Huang GS. fMRI indicates cortical activation through TRPV1 modulation during acute gouty attacks. Scientific Reports, 2019, 9,12348.

Alerta submetido em 20/08/2019 e aceito em 20/08/2019.

### **4. Dor na universidade**

Uma recente contribuição sobre a prevalência de dor crônica em trabalhadores brasileiros de uma Universidade foi publicada no Brazilian Journal of Pain, revista da Sociedade Brasileira de Estudo da Dor, capítulo brasileiro da IASP. Os pesquisadores utilizaram questionários padronizados em amostragem aleatória para parâmetros sociodemográficos e hábitos de vida, além de questionário específico para sujeitos com dor crônica (mais de 3 meses). A amostra de mais de 100 sujeitos mostrou dor crônica em metade dos funcionários, com cerca de 12% destes com características de dor neuropática. Este tipo de trabalho pode auxiliar para a instituição de políticas de gerenciamento de dor neste tipo de população. O Brasil ainda é carente neste tipo de avaliação, que pode embasar a instituição de ações voltadas ao gerenciamento e tratamento da dor crônica encontrada.

Referência: Barreto IG, Sá KN. Prevalence and factors associated with chronic neuropathic pain in workers of a Brazilian public university. Brazilian Journal of Pain, 2019 2(2):105-11.

Alerta submetido em 20/08/2019 e aceito em 20/08/2019.

### **5. A ligação entre as dimensões da personalidade e a percepção da dor em pacientes com diabetes mellitus ou câncer**

Doenças como a Diabetes mellitus (DM) e o câncer (CA) são consideradas com um forte impacto psicológico, podendo estar relacionado à sua natureza crônica desencadeadora de um efeito negativo na qualidade de vida, como no caso da DM, ou por uma evolução, em alguns casos, rápida e desencorajadora, frequentemente fatal, como no caso do CA, sendo que os traços da personalidade dos indivíduos, que possuem essas enfermidades, são capazes de modular tanto a percepção a dor quanto a resposta à doença.

O sofrimento associado a um estímulo nociceptivo pode refletir na resposta emocional frente a dor, um mecanismo de enfrentamento adaptativo que se mostra eficaz na dor aguda e que está associado a emoções como: raiva, ansiedade, medo, preocupação e que fatores psicológicos são fortes influenciadores para o aumento da dor. Traços de personalidade e outros padrões cognitivos e emocionais desempenham um papel no processamento e interpretação da experiência da dor, e podem ser modelados como fatores de proteção e risco para a dor.

Devido a estas características, um estudo incluiu 130 participantes, que foram divididos em três grupos, sendo eles um grupo de indivíduos com DM, outro grupo com indivíduos com CA e um grupo controle, que era composto com indivíduos que tinham hipertensão, os quais foram submetidos ao um questionário autoaplicável denominado Inventário de Temperamento e Caráter (ITC) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (EHAD).

Foi demonstrado que os indivíduos com DM e CA possuem pontuações significativamente mais altas de Prevenção de Danos (PV), que é avaliado no ITC, que prediz um resultado negativo na percepção da dor, podendo ter uma representação distorcida da doença e uma resposta pior ao tratamento. Apresentaram pontuação significativamente baixa na escala de direcionamento (ED), também avaliada no ITC, que reflete a tendência do indivíduo a culpar outras pessoas e circunstâncias externas pelo que acontece com ele.

Foi observado que a ansiedade maior era mais frequente nos indivíduos com DM, e que a ausência de ansiedade era mais frequente nos pacientes com CA quando comparados um grupo ao outro, e que a depressão maior era mais frequente nos indivíduos com CA quando comparados com o grupo com indivíduos com DM.

Portanto, foi possível observar que existe um elo entre as dimensões da personalidade e a percepção da dor em pacientes com diabetes mellitus ou câncer enfatizando que os traços que os tornam vulneráveis ao enfrentar influenciam a dor e a doença, por isso mais atenção deve ser dado à ansiedade associada em pacientes com diabetes mellitus ou neoplasias que experimentam a dor, cuja personalidade é pouco investigada e é um fator importante de resistência ao tratamento.

Referência: Petraşcu CM, Vaşadi VM, Moisă R, Manea MM. The link between personality dimensions and pain perception in patients with diabetes mellitus or cancer. Med Pharm Rep. 2019, 92(3):253-260.

Alerta submetido em 20/08/2019 e aceito em 20/08/2019.

## Ciência e Tecnologia

### **6. Avanços na busca por novos biomarcadores para o diagnóstico e conduta clinica da osteoartrite**

A Osteoartrite é uma doença degenerativa crônica que acomete as articulações e causa dor intensa. Estima-se que só nos EUA existam 185 milhões de pessoas com a doença. A Osteoartrite era classicamente considerada uma doença do envelhecimento, no entanto, pesquisas atuais indicam que a Osteoartrite é uma doença inflamatória e está intimamente associada a alterações bioquímicas e moleculares. Entre os sintomas mais relatados na Osteoartrite, a dor se faz presente em todos os pacientes. Essa doença é caracterizada pela incapacidade de condrocitos (células de cartilagem) produzirem matriz viável. Isso resulta em perda de cartilagem articular protetora, resultando no atrito de ossos nas articulações, causando intensa dor e grande comprometimento da mobilidade dos pacientes. O diagnóstico e prognóstico da doença se dão basicamente exames radiológicos e o exame físico, pode ser usado para determinar quanta dor está presente e em que grau a mobilidade foi comprometida. Entretanto esses métodos são reativos e não preditivos. A escassez de métodos eficazes para um melhor diagnóstico e consequentemente conduta clínica nesses pacientes levou pesquisadores do Departamento de Ortopedia na Universidade de Augusta-Geórgia/EUA, a pesquisarem biomarcadores moleculares que podem auxiliar nessa função. Segundo a Organização Mundial da Saúde, um biomarcador é "qualquer substância, estrutura ou processo que possa ser medido no corpo ou em seus produtos e que influencie ou preveja a incidência do resultado ou da doença". Os biomarcadores podem ser encontrados em diversos fluidos biológicos, incluindo soro, urina, linfa, líquido sinovial, entre outros. Sabe-se que o biomarcador ideal seria aquele que poderia ser coletado de forma não invasiva, ser preditivo na doença e fornecer potenciais e importantes alvos terapêuticos.

Na literatura dados sugerem, o uso de várias interleucinas séricas como biomarcadores para a Osteoartrite, entre elas a IL-21 e a IL-17 são citocinas secretadas pelas células e medeiam algumas respostas imunes. Essas citocinas estão presentes em paciente com Osteoartrite e parecem promissoras como biomarcadores. Outra sugestão dos pesquisadores é o uso do IFN- $\gamma$ , que está presente em níveis elevados na doença, no entanto, o IFN- $\gamma$  está aumentado em outras patologias, inclusive em infecções virais. Outras proteínas séricas foram estudadas, incluindo a Fibulin-3, uma importante proteína que pode fornecer valor prognóstico e conduta clínica do paciente. Embora nos últimos anos avanços significativos tenham sido alcançados, no entendimento da doença, existe ainda uma imensa necessidade de novos marcadores moleculares que possam ser usados para o diagnóstico como no prognóstico da Osteoartrite.

Referência: Munjal A, Bapat S, Hubbard D, Hunter M, Kolhe R, Fulzele S. Advances in Molecular biomarker for early diagnosis of Osteoarthritis. *Biomol Concepts*. 2019; 10(1):111-119.

Alerta submetido em 14/08/2019 e aceito em 14/08/2019.

## **7. Células T reguladoras medeiam melhoria da dor neuropática pela ativação via TNFR2**

O fator de necrose tumoral (TNF) atua pela sinalização em dois tipos de receptores, o TNFR1 e o TNFR2. A ativação de TNFR2 em células T reguladoras de camundongos com injúria por constrição do nervo ciático (CCI) produziu diminuição na inflamação periférica e central e promoveu neuroproteção. O agonismo de TNFR2 após CCI resulta em recrutamento reduzido de células mieloides e células T e aumento da infiltração de Tregs no sistema nervoso. Além disso, células mieloides infiltrantes do SNC passaram para um fenótipo anti-inflamatório / reparador após tratamento com agonista TNFR2 sistêmico. Estas alterações acabam por resultar em redução da neuropatologia e recuperação em longo prazo da dor neuropática.

Referência: Fischer R, Sendetski M, Del Rivero T, Martinez GF, Bracchi-Ricard V, Swanson KA, Pruzinsky EK, Delguercio N, Rosalino MJ, Padutsch T, Kontermann RE, Pfizenmaier K, Bethea JR. TNFR2 promotes Treg-mediated recovery from neuropathic pain across sexes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(34):17045-17050.

Alerta submetido em 20/08/2019 e aceito em 20/08/2019.

### **8. Células GABAérgicas e dor neuropática**

A dor é percebida por dois componentes: um componente sensório-discriminativo que processa a localização e intensidade do estímulo nocivo, e um componente afetivo / emocional que é crítico para a qualidade aversiva / desagradável de uma experiência de dor. O componente sensitivo-discriminativo é compreendido no córtex somatossensorial primário enquanto que o córtex rostral anterior (CRA), o córtex insular e a amígdala estão implicados no processamento do componente afetivo da experiência da dor.

Devido ao envolvimento do CRA com a via afetiva da dor, pacientes que apresentam danos nessa região tipicamente acham os estímulos dolorosos não mais incômodos. Curiosamente, a estimulação cerebral profunda do CRA também se mostrou eficaz inibindo o componente afetivo em pacientes com uma variedade de condições de dor neuropática. Uma visão da contribuição da atividade relacionada à dor no CRA é que a adversidade resultante da atividade do CRA serve como um sinal de ensino que molda o comportamento. No entanto, quando a aversão persiste, mesmo quando a lesão se resolve, a dor perde esse valor, torna-se crônica e agora é mal adaptativa.

Sabendo-se que a aversão que ocorre em vários modelos de dor neuropática tem relação com a hiperatividade induzida por lesão e à perda de controles inibitórios GABAérgicos, e está diretamente relacionada com a contribuição do CRA para a aversão à dor. Estudos relataram que a injeção de agonistas do receptor GABA no CRA de camundongos que sofreram lesão no nervo leva a redução à aversão à dor. Sugerindo que um aumento prolongado da sinalização mediada por GABA no CRA deve aliviar um estado tônico de aversão associado a dor neuropática.

Contudo, as abordagens farmacológicas tradicionais para restabelecer os controles inibitórios não são de longo prazo e, nem exercidas dentro dos circuitos definidos

do CRA. Uma nova abordagem de transplante de células que aumenta a inibição GABAérgica local vem sendo proposta.

Estudos anteriores do grupo do professor Basbaum, demonstram que o transplante de células progenitoras GABAérgicas derivadas da eminência ganglionar medial (EGM) para o corno dorsal de camundongos que possuíam hipersensibilidade mecânica produzida em diferentes modelos de dor neuropática, foi capaz de não só se integrar sinapticamente em circuitos hospedeiros de camundongos, mas também reverter completamente a hipersensibilidade mecânica. Sendo assim, o presente trabalho busca demonstrar que o bloqueio da hipersensibilidade mecânica pelo transplante de células EGM não altera o componente sensório-discriminativo da dor. Para isso foi usado o modelo de dor neuropática induzida por quimioterapia (paclitaxel), que é associada a profunda hipersensibilidade mecânica e térmica e para a documentação a aversão à dor, foi usado um paradigma de preferência de lugar condicionado (CPP) induzido por analgesia em que os animais experimentam dor associada a um lado de um aparelho com um agente analgésico, a gabapentina. É importante ressaltar que a gabapentina não é inerentemente gratificante. Assim, apenas no cenário de dor contínua dos animais, há uma preferência pela gabapentina, pois é o efeito de alívio da dor que fornece a recompensa.

O transplante foi feito com 50.000 células EGM obtidas de camundongos doadores saudáveis para o CRA de camundongos com 6-8 semanas de idade após a indução da neuropatia por quimioterápico. É importante ressaltar que nenhum dos animais transplantados apresentou sinais de comprometimento motor.

Juarez—Salinas e colaboradores demonstraram que os transplantes de células EGM é capa de aumentar o controle inibitório GABAérgico no CRA e assim, reduzir a aversão à dor. Eles também demonstraram que a aversão à dor persiste quando há inibição concorrente (ou ablação) do CRA e do córtex rostral posterior (CRP), o que leva a crer que há uma nova contribuição do CRP para a aversão à dor no cenário de dor persistente (neuropática) o que ainda é pouco descrito. Em conjunto, os dados do grupo de pesquisa da Universidade da Califórnia (São Francisco) demonstram que a introdução de transplantes de células para o gerenciamento de longo prazo da aversão à dor em andamento é uma terapia inovadora e que pode vir a se tornar viável.

Sendo assim, como a perda de inibição GABAérgica dentro do córtex rostral anterior (CRA) é um dos principais contribuintes para a dor neuropática em curso, em suas características aversivas, o aumento das concentrações GABAérgico no CRA é uma abordagem lógica para o tratamento da dor neuropática. Contudo, a administração sistêmica ou mesmo local de um analgésico que atinja o CRA pode ser terapêutica, mas não ideal. O que faz da abordagem baseada em transplante de células EGM uma terapia mais eficaz e com menos efeitos adversos.

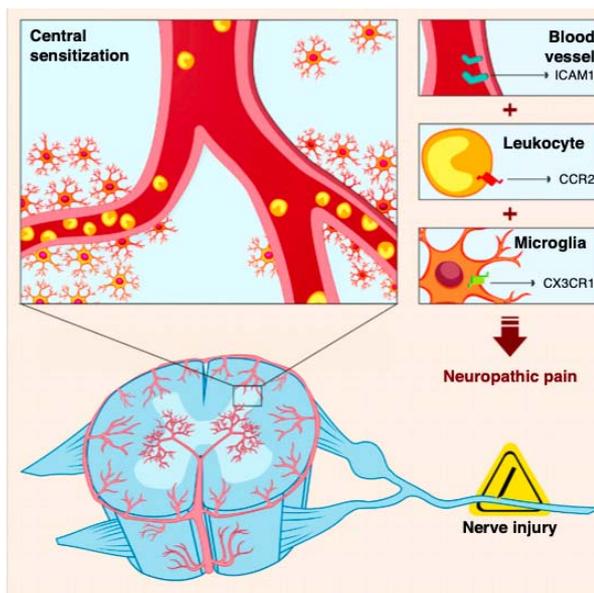
Referência: Juarez-Salinas DL, Braz JM, Etlin A, Gee S, Sohal V, Basbaum AI. GABAergic cell transplants in the anterior cingulate cortex reduce neuropathic pain aversiveness. *Brain*. 2019 Jul 18. pii: awz203. doi: 10.1093/brain/awz203. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 16/08/2019 e aceito em 16/08/2019.

### 9. O controle da dor neuropática por leucócitos presentes nas fronteiras do sistema nervoso central

A dor neuropática é um tipo de dor crônica que pode ser gerada pela lesão de nervos periféricos. Assim, a via neuronal da dor envolve uma série de mudanças moleculares e bioquímicas, que tem início no local da lesão e se estende até a medula espinal, onde estão localizados os neurônios de segunda ordem que encaminham o sinal doloroso até centros superiores. Dentre as mudanças ao longo do eixo neuronal, destaca-se a intensa proliferação/ativação das células gliais residentes da medula espinal, entre elas a micróglia, as quais contribuem para o desenvolvimento da dor neuropática. Ao contrário do que já se tem descrito em relação ao papel da micróglia, ainda não está claro se o desenvolvimento da dor neuropática também depende do infiltrado de células imunes periféricas, como os monócitos, no parênquima da medula espinal.

Baseado nesse fato que permanece pouco compreendido, no presente estudo Guimarães et al. empregou uma combinação de diferentes técnicas para investigar se os leucócitos circulantes seriam capazes de infiltrar na medula espinal após indução da neuropatia. De maneira sofisticada, os autores mostraram que os leucócitos circulantes positivos para o receptor da quimiocina CCR2, conhecidos como monócitos inflamatórios, não infiltram no parênquima da medula espinal, mas acumulam-se próximo dali, mais



especificamente nos vasos que irrigam o tecido, onde também foi detectado uma alta expressão de ICAM-1, uma molécula que promove adesão da célula ao endotélio vascular. Esses dados enfatizam que leucócitos circulantes não conseguem acessar facilmente o sistema nervoso central (SNC), mesmo o ambiente estando sob condições inflamatórias, no caso, após a lesão dos nervos periféricos. Além disso, embora não se tenha observado infiltrado de monócitos inflamatórios no parênquima da medula espinal, camundongos deficientes para o receptor CCR2 apresentaram menos dor, o que também foi associado com redução da ativação/proliferação da micróglia. Assim, esse estudo fornece evidências adicionais sobre a comunicação bidirecional que existe entre sistema imunológico e o SNC no

contexto da dor neuropática, o que pode ser útil para o desenvolvimento de novas terapias para tratar esse tipo de dor.

Referência: Rafaela M. Guimarães, Marcela Davoli-Ferreira, Miriam M. Fonseca, Luis Eduardo A. Damasceno, Flavia V. Santa-Cecilia, Ricardo Kusuda, Gustavo B. Menezes, Fernando Q. Cunha, Jose C Alves-Filho, Thiago M. Cunha. Blood-circulating leukocytes fail to infiltrate the spinal cord parenchyma after spared nerve injury. *J Leukoc Biol.* 2019;1-11.

Alerta submetido em 16/08/2019 e aceito em 16/08/2019.

## **10. Canal de sódio Nav1.7 é ainda um bom alvo terapêutico para o alívio da dor?**

Quando pesquisadores reportaram em 2006 que pacientes com mutação completa no canal de sódio Nav1.7 eram insensíveis a dor, as companhias farmacêuticas começaram uma caça por novos analgésicos. No entanto, 13 anos depois ainda não temos nenhum bloqueador seletivo para Nav1.7 no mercado. De fato, a indústria farmacêutica tem apresentado dificuldades em desenvolver uma molécula que bloqueie o Nav1.7 a ponto de ter efeito analgésico significativo em pacientes com diferentes tipos de dor crônica, o que tem colocado em stand-by, ou até mesmo a retirada, de diversos testes clínicos.

Mas como um alvo geneticamente validado, ou seja, tanto pacientes com perda de função são insensíveis à dor, como aqueles com ganho de função tem sensibilidade aumentada à dor, ainda não virou um medicamento? De acordo com a diretora executiva da Merck & Co, Andrea Houghton "o Nav1.7 como um alvo é muito difícil de se fazer uma droga, um medicamento". No entanto, apesar de todas as dificuldades, algumas empresas farmacêuticas ainda permanecem na busca por bloqueadores mais seletivos para o canal Nav1.7.

O canal iônico Nav1.7, é um dos 9 membros da família de canais de sódio voltagem dependentes, que é expresso na superfície dos neurônios nociceptivos. Como os subtipos de canal Nav apresentam uma similaridade estrutural muito grande, isso faz com que as opções de sítio de ligação de moléculas no canal sejam reduzidas, além de que pode ser uma das razões pelas quais as drogas desenvolvidas até o momento falharam em especificidade. Ainda, muitas das moléculas candidatas a bloquear Nav1.7 que já foram desenvolvidas são do tipo small-molecule inhibitors, que se ligam no domínio sensor de voltagem 4 (VSD4- voltage-sensing domain 4) do canal. Recentemente, algumas das companhias farmacêuticas têm explorado modalidades diferentes de compostos, tais como peptídeos derivados de venenos (que se ligam em um domínio diferente do canal, o VSD2), anticorpos monoclonais e terapia gênica como opções que atuem mais especificamente no Nav1.

Apesar de caminhar a passos lentos, pesquisadores da área ainda estão confiantes de que o Nav1.7 é um bom alvo terapêutico, mas para isso ainda é preciso entender melhor as propriedades e características deste canal. Além disso, outros dois subtipos de canais de sódio voltagem dependentes, Nav1.8 e Nav1.9, são



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

também expressos nos nociceptores e podem ser alvos interessantes para o desenvolvimento de novos analgésicos.

Referência: Kingwell K. Nav1.7 withholds its pain potential. Nat Rev Drug Discov. 2019 Apr 8. doi: 10.1038/d41573-019-00065-0. [Epub ahead of print]

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