

Divulgação Científica

1. Uso de opioides, intensidade da dor, idade e arquitetura do sono em pacientes com fibromialgia e insônia

Aproximadamente 80% dos pacientes com dor crônica generalizada apresenta insônia. Ainda que os opioides sejam prescritos comumente para melhorar o sono, há falta de evidências de que eles melhorem o sono e até mesmo a dor.

Atualmente, há evidências que demonstram que o uso de opioides interrompe o processo do sono por interagir com receptores e neurotransmissores envolvidos na regulação do estado acordado/adormecido. Um estudo com pacientes queimados associou o uso de opioides ao sono mais fragmentado.

Tendo em vista o exposto acima, o objetivo do estudo em questão foi verificar os efeitos do uso de opioides sob o sono de pacientes com fibromialgia.

Participaram do estudo 193 pacientes com fibromialgia, dos quais 65 faziam uso de opioides. Todos os pacientes sentiam dor em quatro ou mais quadrantes corporais por 3 meses e tinham dificuldades para dormir por 6 meses. Os pacientes tiveram a qualidade do sono analisada e relacionada com uso de medicação e intensidade da dor.

Os dados encontrados sugerem que o uso de opioides está associado com o aumento da dificuldade para adormecer entre pacientes de meia idade e idosos, e que seu uso está associado com mudanças no padrão de sono em todas as idades. Além disso, os dados sugerem uma associação mais fraca entre o uso de opioides e diminuição do sono profundo, e aumento do sono em estágios mais leves. Eles também sugerem uma ligação parcial entre o uso de opioides e maior chance de acordar no meio do sono, porém essas associações necessitam de mais investigações.

Mais uma vez o uso de medicação de maneira não racionalizada, especialmente de opioides, é posto em check, pois mesmo que eles gerem em algum grau, alívio da dor, seu uso traz inúmeras complicações, como dependência e piora do sono. Esses fatos devem levar a todas as classes da área da saúde a pensar sobre o uso racional de opioides; e também, difundir entre os pacientes outras medidas de controle da dor.

Referência: Curtis AF, Miller M1, Rathinakumar H, Robinson M, Staud R, Berry RB, McCrae CS. Opioid use, pain intensity, age, and sleep architecture in patients with fibromyalgia and insomnia. *Pain*. 2019; 160(9):2086-2092.

Alerta submetido em 22/09/2019 e aceito em 22/09/2019.

2. A utilidade da combinação dos resultados dos questionários de avaliação da dor neuropática com o Teste Sensorial Quantitativo

Os instrumentos desenvolvidos na análise da dor propõem-se a evitar o caráter subjetivo dessa, o que favorece a alcançar um diagnóstico preciso das patologias. Para auxiliar na diferenciação entre dor neuropática e não neuropática elaborou-se a Avaliação dos Sinais e

Sintomas Neuropáticos de Leeds (LANSS). Em contrapartida, a Escala de dor neuropática (NPS) apenas quantifica e qualifica esse desconforto. Com importante participação no diagnóstico da patologia, o Teste Sensorial Quantitativo (QST) possui a função de avaliar os sinais sensoriais de ganho ou perda.

Devido as características frequentemente presentes na dor neuropática, o estudo comparou os resultados dos questionários LANSS e NPS em relação a hipersensibilidade da pele autorreferida com o teste de cabeceira, os descritores de quente ou frio; e dor contínua autorreferida comparados com a alodinia mecânica e hiperalgesia térmica avaliadas pelo QST. Foram selecionados 617 pacientes com dor neuropática de diferentes etiologias proveniente do banco de dados da Rede Alemã de Pesquisa sobre Dor Neuropática (DFNS). Os resultados apontaram que LANSS e NPS tratam especificamente da vivência da dor e o QST da sensibilidade sensorial. Dessa forma, os questionários não podem ser utilizados como única fonte no diagnóstico e nem na escolha de tratamentos, mas devem ser vistos como um meio de rastrear particularidades dessa dor e o quanto podem afetar nas atividades diárias dos pacientes. Para otimizar o tratamento, pode-se combinar a utilização dos questionários, considerando que cada instrumento avalia características diferentes que se complementam no tratamento.

Referência: Gierthmühlen J, Schneider U, Seemann M, Freitag-Wolf S, Maihöfner C, Enax-Krumova EK, Azad SC, Üçeyler N, Birklein F, Maier C, Tölle T, Treede R-D, Baron R. Can self-reported pain characteristics and bedside test be used for the assessment of pain mechanisms? An analysis of results of neuropathic pain questionnaires and quantitative sensory testing. *Pain*. 2019; 160(9):2093-2104.

Alerta submetido em 22/09/2019 e aceito em 22/09/2019.

3. Efeitos do cortisol sobre a dor visceral e somática na sensibilidade e medo relacionada à dor entre homens e mulheres

O cortisol é um importante hormônio endógeno, secretado pelas glândulas suprarrenais, que está em níveis mais elevados pela manhã e relacionado com o controle do estresse seus distúrbios causam grandes impactos na saúde do ser humano. A dor visceral provoca maior estresse e medo em relação a somática. Ainda não há estudos que relacionam a dor visceral com o cortisol. Sendo assim, foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado com a utilização de hidrocortisona ou placebo. A amostra foi constituída de homens e mulheres saudáveis que não fazem uso de nenhuma substância.

Para isto avaliou-se a sensibilidade, classificação da intensidade, aprendizagem e medo relacionada à dor. Para induzir a dor visceral foi introduzido um balão retal, e a dor somática foi induzida por estímulos térmicos na região do antebraço. O estudo foi realizado no período da tarde, onde os níveis de cortisol estão baixos, e coletou amostra da saliva para determinar os níveis de cortisol. Com isso avaliou o limiar de dor visceral e somática pelo questionamento de quão doloroso/desagradável de 0 a 100 era o estímulo, além de ter avaliado a expressão facial.

Os resultados demonstraram que a hidrocortisona aumentou o nível de cortisol e reduziu a dor visceral, no entanto, não teve efeito sobre a somática quando comparado com o placebo. Em níveis cognitivos como o medo em relação à dor houve alteração no grupo da

hidrocortisona relacionado assim com o aumento do cortisol, além disso houve uma pequena diferença entre sexo sendo observado uma maior tendência para hiperalgesia em mulheres. Como não foram observados efeitos na dor somática são necessários novos estudos com novos limiares de dor e diferença entre sexos.

Referência: Benson S, Siebert C, Koenen LR, Engler H, Kleine-Borgmann J, Bingel U, Icenhour A, Elsenbruch S. Cortisol affects pain sensitivity and pain-related emotional learning in experimental visceral but not somatic pain: a randomized controlled study in healthy men and women. *Pain*. 2019;160(8):1719-1728.

Alerta submetido em 22/09/2019 e aceito em 22/09/2019.

4. Efeitos do álcool na modulação condicionada da dor

A crença nas propriedades do álcool para aliviar a dor remonta a antiguidade e ainda é comum. Além de sua ação analgésica, o álcool também pode influenciar no humor, o que requer consideração como influência indireta na dor. Com base nessas considerações o objetivo da pesquisa foi investigar os efeitos do álcool na Somação Temporal da Dor (STD) e na Modulação Condicionada da Dor (MCD). Os critérios de exclusão foram ingestão regular de analgésicos, doença aguda ou crônica grave, transtornos relacionados ao uso de álcool, etc. A amostra foi composta por 39 participantes com idade entre 30 e 60 anos.

Para isto, ocorreram 3 sessões de teste, sendo avaliada a sensibilidade dolorosa térmica ao calor: antes e depois da administração de álcool em duas doses (D1: 0,045%; D2: 0,06%), na qual os participantes classificaram verbalmente a intensidade percebida e o desagrado de 0 ("não doloroso / desagradável") a 10 ("extremamente doloroso / desagradável"). Também foram submetidos ao Questionário de Perfil dos Estados de Humor em quatro momentos para rastrear as mudanças de humor.

O estudo forneceu evidências do aumento da MCD em doses moderadas de álcool, enquanto que nenhum efeito na STD foi observado. Não se observou melhora no humor após a ingestão de álcool. Assim, os achados sugerem que a redução da dor após o consumo de álcool observada resultou de verdadeiras propriedades analgésicas do álcool, e não de suas propriedades emocionalmente moduladoras. Os efeitos analgésicos do álcool podem ser impulsionados mais pelo aumento da inibição da dor endógena do que pelo bloqueio de mecanismos excitatórios. Deste modo, a MCD deficiente pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos relacionados ao uso de álcool em indivíduos com maior vulnerabilidade à dor. Até onde se sabe, esse foi o primeiro estudo a investigar os efeitos do álcool na modulação da dor endógena.

Referência: Horn-Hofmann C, Capito ES, Wolstein J, Launtenbacher S. Acute alcohol effects on conditioned pain modulation, but not temporal summation of pain. *Pain*. 2019;160(9):2063-2071.

Alerta submetido em 22/09/2019 e aceito em 22/09/2019.

5. Lembrando da dor da cirurgia um ano depois

O grande número de indivíduos com dor crônica levou pesquisadores canadenses a indagarem o motivo por trás desta afirmação, onde se analisa experiências de dor na infância, pois são lembradas por muito tempo após o ocorrido. Entretanto, essa memória

pode ser fidedigna ao acontecimento ou enviesada com o passar dos anos, tornando-se tendenciosa como uma experiência mais dolorosa do que realmente foi devido a fatores de risco, tornando-se propenso a ter maior aflição em receber cuidados de saúde e possuir um limiar de dor menor em experiências futuras.

A literatura mostra que pessoas com elevados níveis de ansiedade identificam mais situações consideradas por elas ameaçadoras, acarretando numa superestimação da dor em si, porém não se investigou os fatores de ansiedade gerais e seus impactos negativos nessa recordação, além da lembrança em longo prazo da dor pós-operatória. Deste modo, o estudo examinou a sensibilidade à ansiedade, dor catastrófica e ansiedade à dor de 237 crianças e adolescentes que passaram por cirurgia de grande porte, sendo avaliados em nível basal (normal), 48 a 72 horas após a cirurgia e no 6º e 12º mês posteriormente.

Verificando os resultados, observa-se que a sensibilidade à ansiedade, dor catastrófica e ansiedade à dor contribuem para uma visão negativa maior da dor, sendo que na avaliação do 6º e 12º mês foi apresentado um escore superior ao do nível basal (momento antes da cirurgia). Sendo assim, é inferido que pelo passar do tempo pode ocorrer uma distorção da memória da dor, maximizando essa percepção.

Referência: Noel M, Rosenbloom B, Pavlova M, Campbell F, Isaac L, Pagé MG, Stinson J, Katz J. Remembering the pain of surgery 1 year later: a longitudinal examination of anxiety in children's pain memory development. *Pain*. 2019, 160(8):1729-1739.

Alerta submetido em 22/09/2019 e aceito em 22/09/2019.

Ciência e Tecnologia

6. A sinalização da via IRE1a – XBP1 em leucócitos controla a biossíntese de prostaglandina e dor

Normalmente, lesões teciduais ativam respostas locais rápidas, coordenadas por células imunes, que têm como função inicial a resolução da lesão. Entretanto, esse processo pode ser acompanhado de sinais inflamatórios como a dor. Durante a resposta inflamatória é requerido altos níveis de síntese proteica, dobramento, modificação e tráfico dessas proteínas, que são eventos regulados pelo retículo endoplasmático (RE). No entanto, a síntese e manipulação excessiva dessas proteínas, podem levar a um acúmulo de proteínas desdobradas nesta organela, provocando um estado celular chamado de "estresse do RE" e subsequente ativação de um sistema responsável por tentar eliminar o excesso de proteínas desdobradas (unfold protein response - UPR). A via IRE1a-XBP1 é um ramo evolutivamente conservado do sistema UPR, responsável por manter a homeostase do RE. No entanto, a fisiológica consequência da ativação da via IRE1a-XBP1, nos leucócitos durante uma lesão e/ou inflamação dos tecidos, permanece em grande parte inexplorada.

A sinalização da via IRE1a-XBP1 medeia a rápida indução de citocinas pró-inflamatórias em células mielóides. Esta via também tem sido associada com a regulação do metabolismo lipídico, que é central na programação de funções das células imunes em situações saudáveis e na presença de alguma patologia. No entanto, a ativação da via IRE1a-XBP1 em

leucócitos, que participam da dor induzida por fatores inflamatórios, ainda não tinha sido estudada. Dessa forma, nós examinamos se a via de sinalização do IRE1a-XBP1, intrínseca em leucócitos, controla a transcrição e programas metabólicos que poderiam estar implicados na inflamação e desenvolvimento da dor.

Inicialmente, nós mostramos por análises transcriptômicas, que células dendríticas derivadas da medula óssea de camundongos, tratadas com agonistas de receptores de reconhecimento de padrões, dependiam da sinalização da via IRE1a para a expressão adequada dos genes envolvidos no metabolismo dos eicosanoides. Em sequência, utilizando células dendríticas provenientes de animais IRE1a cre/flox, com deficiência de IRE1a apenas em leucócitos e tratadas com estímulos inflamatórios, foi possível verificar um prejuízo na expressão de prostaglandina-endoperóxido sintase 2 (Ptgs2/Cox-2) e prostaglandina E sintase (Ptges/mPGES-1). Conseqüentemente, essas células sintetizaram menores níveis de prostaglandinas, incluindo o mediador lipídico pró-algésico PGE2. Em sequência, foi confirmado em células leucocitárias provenientes de humanos, que a sinalização da via IRE1a, induzida por estímulo inflamatório, ativa a forma funcional do fator de transcrição XBP1, que se liga aos genes PTGS2 e PTGES induzindo diretamente as suas expressões, e conseqüentemente permitindo uma robusta produção de PGE2. Como também, verificamos que a perda seletiva de IRE1a ou XBP1 em leucócitos induziu uma diminuição na biossíntese de PGE2, in vivo, após utilização de estímulos pró-inflamatórios e foi observada redução da nocicepção em modelos comportamentais dependentes de PGE2 e de dor pós-cirúrgica. Esses dados comportamentais foram confirmados quando utilizarão pequenas moléculas bloqueadoras da ativação de IRE1a. Dessa forma, a modulação da sinalização IRE1a-XBP1 pode ser útil para induzir uma melhor analgesia, com a objetivo de melhorar o controle da dor e possivelmente reduzir o uso de opioides.

Referência: Chopra et al. IRE1a-XBP1 signaling in leukocytes controls prostaglandin biosynthesis and pain. *Science* 365, 248 (2019). 10.1126/science.aau6499.

Alerta submetido em 30/08/2019 e aceito em 30/08/2019.

7. Liberação da interleucina-1 depende da ativação do receptor Toll-like 4

A artrite gotosa ou gota, é uma doença metabólica caracterizada pelo acúmulo e cristalização de ácido úrico (MSU) nas articulações. Ela pode ser dividida em 4 fases, a hiperuricemia assintomática, os ataques agudos, períodos intercríticos que ocorrem entre os ataques agudos e também são assintomáticos, e os tofos, que são a cronificação da doença e envolvem o comprometimento das articulações. É a artrite inflamatória que mais atinge homens acima de 40 anos de idade e mulheres na menopausa.

O ataque agudo tem duração média de 6 dias, contudo, se não tratado, ocorre cada vez mais com maior frequência e tem aumento no tempo de sua duração, facilitando ainda o surgimento de tofos. A dor decorrente do ataque agudo é descrita como uma das piores dores que o humano pode experimentar. Dentre as terapias disponíveis, os anti-inflamatórios não esteroidais, alopurinol, colchicina e corticosteroides são as medicações de primeira escolha. Apesar disso, a gota é uma doença difícil de tratar devido aos efeitos adversos das terapias existentes, bem como contra-indicações associadas a comorbidades como hipertensão e insuficiência renal. É válido mencionar que cerca de 74% dos indivíduos com

gota tem ainda hipertensão e, portanto, são refratários a algumas medicações que poderiam ser utilizadas em indivíduos apenas com gota.

Recentemente, a capacidade dos cristais de MSU de ativar células fagocíticas residentes da articulação para liberar interleucina 1 beta (IL-1B) foram demonstradas, o que motivou o uso de terapias direcionadas ao controle desta citocina. A IL-1B é crucial para o recrutamento de neutrófilos, que é a principal característica da inflamação na gota, e age ligando-se ao receptor IL-1 do tipo 1 (IL-1R1). Assim, atualmente estão disponíveis na clínica o canakinumab e a anakinra, bloqueador da IL-1B e o antagonista sintético do receptor IL-1R. No entanto, os pacientes precisam ser monitorados de perto quanto a possíveis efeitos colaterais e tolerância ao tratamento. Assim, o entendimento do exato mecanismo envolvido na liberação de IL-1B induzida por MSU ainda precisa de avanços.

Neste sentido, um estudo de um grupo de pesquisadores brasileiros, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e da Universidade de São Paulo (USP), demonstraram que a liberação de IL-1B é mediada pelos receptores Toll-like 4 (TLR4) e o receptor de potencial transitório vanilóide, o mesmo ativado por pimenta vermelha (TRPV1). Eles demonstraram ainda que a liberação de óxido nítrico medeia estas respostas em macrófagos, células do sistema imune que estão envolvidas na liberação de IL-1B nas articulações. Ainda, o estudo conseguiu levantar algumas hipóteses que indicam o possível envolvimento dos receptores TLR4 com a pré-disposição a gota causada pela hiperuricemia.

O estudo também reforça o uso clínico de terapias que tenham como alvo o controle da IL-1B, seja por ligação a citocina ou ao seu receptor, como canakinumab e anakinra, medicações muito úteis naqueles que têm contraindicações ou são refratários a outros tratamentos. Assim, este estudo importante, de um grupo de pesquisadores brasileiros, trouxe avanços no entendimento dos mecanismos envolvidos na indução da artrite gótica que podem resultar na melhoria do tratamento destes indivíduos.

Referência: Monosodium urate crystal interleukin-1B release is dependent on Toll-like receptor 4 and transient receptor potential V1 activation. Rossato MF, Hoffmeister C, Trevisan G, Bezerra F, Cunha TM, Ferreira J, Silva CR. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. pii: kez259. doi: 10.1093/rheumatology/kez259

Alerta submetido em 02/09/2019 e aceito em: 02/09/2019.

8. O receptor P2Y14 está expresso em células satelitais gliais

A ativação das células satelitais gliais (SGCs) nos gânglios trigeminais (TG) é crítica em várias sensações orofaciais anormais como na lesão nervosa e nas condições inflamatórias. As SGCs expressam vários subtipos de receptores purinérgicos P2, contribuindo para o início e manutenção da dor neuropática. O receptor P2Y14, um receptor acoplado à proteína G ativado pela glicose difosfato de uridina (UDP) e outros açúcares da UDP, medeia vários eventos fisiológicos, incluindo o sistema imune, inflamação e dor.

O estudo demonstra a expressão e identificação funcional do receptor P2Y14 nas SGCs. Para isto, as SGCs foram isoladas a partir de TG de rato e a expressão do receptor P2Y14 foi analisada usando a técnica de imunofluorescência. A proliferação e viabilidade celular foram avaliadas por contagem celular. O resultado demonstrou a presença do receptor P2Y14 nas SGCs e que o tratamento com UDP - glicose aumentou a proteína do ácido fibrilar glial,

um marcador comum para a ativação glial. Além disso, a UDP - glicose extracelular aumentou a fosforilação de quinase regulada por sinal extracelular (ERK), quinase c - Jun N - terminal (JNK) e p38, que foram abolidas pelo inibidor do receptor P2Y14 (PPTN). A PCR em tempo real e o ensaio de ELISA demonstraram que a UDP-glicose extracelular melhorou significativamente a liberação de interleucina-1 β (IL-1 β) e quimiocina CCL2 (CCL2), que foi abolida pelo PPTN e significativamente reduzida pelos inibidores da MEK / ERK (U0126) e p38 (SB202190).

Esses achados provaram diretamente a presença funcional do receptor P2Y14 nas SGCs. Também foi verificado que a ativação do receptor P2Y14 estava envolvida na ativação de SGCs, fosforilando MAPKs e promovendo a secreção de IL - 1 β e CCL2 via ERK e p38. Entretanto, é necessário investigar a função do receptor P2Y14 na dor neuropática in vivo para sugerir que possa ser usado como um alvo terapêutico inovador para o tratamento analgésico de dor trigeminal.

Referência: P2Y14 receptor is functionally expressed in satellite glial cells and mediates interleukin-1 β and chemokine CCL2 secretion. Lin J, Liu F, Zhang YY, Song N, Liu MK, Fang XY, Liao DQ, Zhou C, Wang H, Shen JF. J Cell Physiol. 2019; 234(11):21199-21210.

Alerta submetido em 09/09/2019 e aceito em 09/09/2019.

9. A IL-6 diminui a expressão do canal de potássio KV1.4 em nociceptores em um modelo da síndrome de vibração mão-braço

A dor crônica muscular é um sintoma incapacitante, que acaba afetando a qualidade de vida dos indivíduos. Constitui como principal sintoma da Síndrome de vibração mão-braço (HAVS), que está relacionada ao tipo de ocupação, sendo que a exposição a vibrações prejudiciais em trabalhadores cujo trabalho envolve manejo de ferramentas elétricas vibratórias. O estudo foi realizado com um modelo para reproduzir as vibrações mecânicas na pata traseira de ratos, com baixas frequências, induzindo hiperalgesia, que consiste em reduzir o limiar através do estímulo mecânico de alta duração no músculo gastrocnêmico. O objetivo desse modelo era avaliar a elevação da interleucina-6 (IL-6), que aumenta em situações de estresse em relação ao estímulo mecânico, correlacionando a hiperexcitabilidade com canais de potássio voltagem dependente (KV), relacionados com a manutenção do potencial de ação das membranas, mais especificamente a subunidade 1.4 (KV1.4). Os resultados demonstraram que além da vibração induzir a hiperalgesia por estímulos mecânicos, a mesma estava ligada ao aumento dos níveis de IL-6 no músculo produzindo ainda a regulação negativa do KV1.4 nos nociceptores, ou seja, uma diminuição da expressão desses canais, sendo essa uma regulação dependente da glicoproteína 130 (gp130), que é uma proteína de membrana que constitui o receptor de IL-6, importante para a transdução de sinal. A regulação negativa de KV 1.4 seria ainda suficiente para a hiperalgesia do músculo, além da hiperexcitabilidade. Sendo assim, a IL-6 tem um papel na regulação negativa da expressão do KV 1.4 através do gp130, levando à persistência da hiperalgesia e hiperexcitabilidade, sendo um campo a ser mais explorado para o tratamento da Síndrome de Vibração Mão-Braço.

Referência: Alvarez P, Bogen O, Levine JD. Interleukin 6 decreases nociceptor expression of the potassium channel KV1.4 in a rat model of hand-arm vibration syndrome. *Pain*. 2019; 160(8):1876-1882.

Alerta submetido em 22/09/2019 e aceito em 22/09/2019.

10. Catepsina E em neutrófilos e dor na esclerose múltipla

A dor é um sintoma debilitante em pacientes com esclerose múltipla, todavia, os mecanismos subjacentes à dor relacionada a tal condição não é completamente elucidada. Este estudo conduzido por Harada e colaboradores demonstrou que a catepsina E em neutrófilos contribui para o desenvolvimento de alodinia mecânica durante a encefalomielite autoimune experimental. O grupo demonstrou que animais com deleção total de catepsina E foram altamente resistentes ao desenvolvimento de alodinia mecânica. O grupo demonstrou aumento de neutrófilos nos gânglios da raiz dorsal da medula espinal e que a transferência adoptiva de neutrófilos estimulados com MOG induziu alodinia mecânica nos animais recipientes. No entanto, o limiar nociceptivo não foi alterado quando neutrófilos provenientes de animais com deleção total de catepsina E foram transferidos adoptivamente para camundongos normais. O estímulo com MOG causou secreção de elastase por neutrófilos de maneira dependente de catepsina E enquanto o bloqueio farmacológico desse mecanismo suprimiu a alodinia mecânica. Em suma, os autores sugerem que a inibição de catepsina E e a produção de elastase em neutrófilos podem ser um potencial alvo terapêutico para a dor durante a esclerose múltipla.

Referência: Harada Y, Zhang J, Imari K, Yamasaki R, Ni J, Wu Z, Yamamoto K, Kira JI, Nakanishi H, Hayashi Y. Cathepsin E in neutrophils contributes to the generation of neuropathic pain in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Pain*. 2019; 160(9):2050-2062.