

## Divulgação Científica

### 1. Relações escolares

O artigo foi realizado com base em uma pesquisa organizada pela OMS, intitulada HBSC- Pesquisa em Saúde Comportamental em Crianças em Idade Escolar- na região da Bélgica com discentes que falam a língua flamenga. O HBSC tem por finalidade obter dados sobre: saúde e bem estar do jovem, comportamento social e o seu contexto.

O presente estudo tem como principais características o intuito de relacionar como adolescentes e crianças em idade escolar enfrentam a dor em relação à aspectos como: bullying, fatores sociais, econômicos e principalmente como o suporte no desenvolvimento de competências e autonomia dado pelos professores aos alunos, modulam o enfrentamento daquela condição dolorosa.

Os autores destacam que a área carece de mais estudos, contudo utilizam principalmente a Teoria da Auto Determinação (SDT) para correlacionar o fator competências e autonomia como parâmetro para avaliar a relação do enfrentamento da dor com os aspectos: competências e autonomia.

A autonomia refere-se à capacidade de governar por si mesmo, a liberdade intelectual ou moral. Já a competência refere-se à capacidade de um indivíduo interagir satisfatoriamente com o meio.

As formas pelas quais os professores são capazes de promover a autonomia e as competências nos alunos são em ações como: incentivá-los a fazer escolhas, estabelecer metas e acompanhar o desenvolvimento das mesmas, elogiá-los e aumentar a segurança entre as relações sociais.

Os autores demonstraram que os alunos que possuíam um nível maior de dor que provocava limitações em atividades como ir a escola, quando associados ao incentivo dados por professores em questão a autonomia e competências, estes tinham um número reduzido de faltas escolares em contraste a alunos que não possuíam apoio do professor, mas relatavam dores que limitavam o cotidiano. A relação escolar apresentada demonstra que mais estudos devem ser realizados, no sentido de estipular quais são as formas como o docente deve agir para atingir um nível satisfatório de estimulação nos alunos, bem como para compreender como a dor pediátrica pode ser enfrentada mediante ações positivas de autonomia e desenvolvimento de competências.

Referências:

- Vervoort T, Logan DE, Goubert L, De Clercq B, Hublet A. Severity of pediatric pain in relation to school-related functioning and teacher support: an epidemiological study among school-aged children and adolescents. *Pain*. 2014 155(6):1118-27.
- Niemec CP, Ryan RM. Autonomy, competence and relatedness in the classroom. Applying self-determination theory to educational practice. *Theor Res Educ* 2009 7:133-44.
- Guimarães, SER, Boruchovitch, E. O estilo motivacional do professor e a motivação intrínseca dos estudantes: uma perspectiva da Teoria da Autodeterminação. *Psicol. Reflex. Crit.* [online]. 2004 17, 2, 143-150.

### 2. Uma nova tecnologia pode por fim ao uso do "motorzinho" odontológico

Ir ao consultório odontológico pode ser apavorante para a maioria das pessoas. Um dos principais motivos que aterrorizam os pacientes é o barulho do motor odontológico. A maioria das intervenções odontológicas causa pânico aos pacientes por envolver procedimentos invasivos, como a utilização de agulhas e a utilização do "motorzinho" para

tratamento da lesão cárie. Essas intervenções são desconfortáveis, pois causam dor e "alfinetadas" e para alguns podem se tornar uma fobia.

Podemos estar próximo de um futuro promissor, cuja utilização tradicional do motor odontológico fará parte do passado. Com a descoberta recente dos pesquisadores do *King's College London* um novo manejo para tratar a cárie foi desenvolvido, no intuito de minimizar a dor durante os procedimentos odontológicos essa técnica visa estimular o dente com baixas correntes elétricas na promoção da autorregeneração de estruturas minerais do esmalte dental. Essa nova tecnologia foi chamada de "aceleração elétrica e aumento da remineralização". A notícia é promissora principalmente porque os pesquisadores afirmam que essa tecnologia estará nos consultórios odontológicos em um período de três anos.



Estas imagens 3D mostram o decaimento de uma lesão dentro do dente, diminuindo de tamanho e volume (esquerda para a direita) após o tratamento com o processo de remineralização eletricamente acelerado.

Um dado preocupante da Organização Mundial da Saúde aponta que em torno de 80% das crianças e próximo de 100% dos adultos apresentam cavidades nos dentes advindas da cárie. Com o avanço na área científico-odontológica, esta técnica de remineralização da superfície dental por estimulação elétrica pode ser uma solução efetiva e indolor no tratamento das lesões cariogênicas, bem como ser um manejo que favorecerá uma maior aceitação dos pacientes a frequentar mais o consultório odontológico. Vale lembrar que essa técnica não descarta a importância de outros tratamentos, bem como os problemas de gengiva (doença periodontal).

Para obter sucesso dessa técnica é importante que os pacientes tenham uma boa higiene oral e acompanhamento regular com o profissional. O controle do biofilme é ponto crucial no sucesso do reparo mineral dos tecidos lesados.

Fonte: Phillip, A. This new technology may put an end to drilling at the dentist's office. The Washington Post, 16 de Junho de 2014. (<http://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2014/06/16/this-new-technology-may-put-an-end-to-drilling-at-the-dentists-office/> )

### 3. Perda auditiva associada ao zumbido é favorecida pelas dores musculares

Especialistas apontam que o zumbido é uma causa frequente entre os pacientes que tem perda auditiva, ela geralmente pode ser ocasionada por excessiva exposição a barulhos que ultrapassam 85 decibéis, valor esse considerado o máximo recomendado para não causar danos às estruturas do ouvido. O zumbido é uma fragilidade das vias auditivas ocasionada por uma hiperatividade de suas estruturas. Além disso, foi identificado que ansiedade, depressão e dores musculares, principalmente na região do pescoço, face e tronco podem favorecer o aumento na incidência de pacientes com sintoma de zumbido.

---

Uma equipe interdisciplinar focada no tratamento do zumbido relata que tratar as dores musculares com técnicas de fisioterapia e mudar os hábitos para uma vida mais saudável e menos estressante é imprescindível no sucesso do tratamento e redução do sintoma de zumbido. Médicos ainda relatam que manter uma postura adequada somada a uma respiração equilibrada melhoram a sintomatologia do zumbido. Outro exercício de fácil acesso recomendado pelos especialistas são os alongamentos diários.

Todas essas intervenções são voltadas na recuperação da dor muscular tendo como consequência a redução do zumbido.

Fonte : <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2014/07/ansiedade-depressao-dor-muscular-e-perda-auditiva-podem-dar-zumbido.html>

#### 4. Tratamento da estenose espinal lombar

Estenose espinal é uma condição médica na qual há o estreitamento da área da coluna vertebral. Este estreitamento pode exercer pressão sobre a medula espinal ou nervos causando dor e desconforto. Geralmente ocorre com o envelhecimento da pessoa ou quando os discos ficam mais secos e não há cura. Pessoas com estenose espinal lombar tem muita dor na parte de trás do corpo e nas pernas, e isso tende a piorar com o passar do tempo.

Alguns procedimentos podem ajudar na recuperação da mobilidade e alívio da dor. Os tratamentos são terapia física, medicamentos anti-inflamatórios, injeções epidurais de esteroides e em último caso, cirurgia. Alguns estudos relatam que o tratamento cirúrgico produz resultados melhores do que o tratamento não cirúrgico, mas, a cirurgia pode causar hematoma epidural, trombose venosa, infecção e lesão da raiz nervosa.

Um alerta publicado no Boletim 143, ano 12, do DOL, relata sobre o método mais utilizado no tratamento da dor crônica que é a injeção transforaminal de corticoide. O procedimento é realizado em ambulatório, com a ajuda de um aparelho de fluoroscopia onde é administrado solução de corticoide e anestésico local.

Um artigo publicado por Friedly J.L. e colaboradores, fez um estudo aleatório em 16 locais nos Estados Unidos sobre a eficácia do tratamento com injeções contendo glicocorticoide e anestésico epidural. O custo destas administrações aumentou quase 300% nas últimas duas décadas, e estima-se que mais de 2,2 milhões de injeções lombares são realizadas a cada ano. O estudo foi para comparar o uso de injeções epidurais com glicocorticoides e anestésico e injeções de somente anestésico em pacientes com estenose espinal lombar.

Pacientes que tiveram intervenção cirúrgica ou aplicação nos últimos 6 meses foram descartados. Os glicocorticóides utilizados juntos com lidocaína foram triamcinolona (60 a 120 mg), betametasona (6 a 12 mg), dexametasona (de 8 a 10 mg), ou metilprednisolona (60 a 120 mg), e foram selecionado de acordo com a prática habitual.

Os resultados foram avaliados no início, três e seis semanas após a distribuição dos grupos de maneira aleatória. Foram usados escalas de dor, avaliações por telefone, entrevista pessoal ou questionário. Os níveis de cortisol no soro foram obtidos na linha de base, três e seis semanas para avaliar a absorção de glicocorticóides sistêmico e tinham níveis de cortisol pela manhã de menos do que 3mg por decilitro.

No estudo multicêntrico, duplo-cego de injeções epidural por fluoroscopia, os autores não observaram diferenças significativas em seis semanas entre os pacientes designados para os glicocorticóides com lidocaína e aqueles atribuídos somente a lidocaína no que diz respeito à incapacidade funcional relacionada à dor (medida pelo RMDQ) ou a intensidade da dor. Com três semanas, o grupo que recebeu glicocorticóides com lidocaína teve melhoria em relação ao grupo que recebeu somente lidocaína, mas as diferenças eram clinicamente insignificantes. Glicocorticóides podem ter efeitos sistêmicos que podem incluir a supressão hipotálamico-hipofisário e redução da densidade mineral óssea.

Observou-se maiores taxas de supressão do cortisol às 3 e 6 semanas entre os pacientes que receberam injeções que incluíram glicocorticóides; estes resultados são consistentes com a absorção sistêmica de glicocorticóides.

Em conclusão, no tratamento de sintomas de estenose espinal lombar, injeções epidurais de glicocorticóides mais lidocaína ofereceu pouca ou nenhuma vantagem sobre injeções epidural de lidocaína sozinho.

Referência: Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, Heagerty PJ, Deyo RA, Sullivan SD, Bauer Z, Bresnahan BW, Avins AL, Nedeljkovic SS, Nerenz DR, Standaert C, Kessler L, Akuthota V, Annaswamy T, Chen A, Diehn F, Firtch W, Gerges FJ, Gilligan C, Goldberg H, Kennedy DJ, Mandel S, Tyburski M, Sanders W, Sibell D, Smuck M, Wasan A, Won L, Jarvik JG. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med.* 2014 3;371(1):11-21.

## 5. A burocracia brasileira “faz” as pessoas sentirem dor

A dor do câncer é um dos maiores problemas associados a essa patologia e no Brasil esse problema é ainda mais intenso, segundo um artigo publicado pelo INCA (2014). Um dos fatores que compõem Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de uma nação é a quantidade de opioides consumida per capita. De fato, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2003, os países desenvolvidos consumiram 79% da morfina utilizada no mundo, conta apenas 6% nos países em desenvolvimento. Segundo José Oswaldo Júnior, diretor do Departamento Central da dor do Hospital A.C.Camargo, de São Paulo, atualmente, o consumo de morfina é um índice de qualidade de vida e de avanço social. “Os países que mais consomem opioides no mundo inteiro têm maior qualidade de vida porque se preocupam em fazer com que os pacientes não sofram”. Se pegarmos o caso do Brasil temos que em 2010, consumimos 5,13 mg/per capita de todos os opiáceos enquanto os Estados Unidos, 73,67 mg/per capita e a Alemanha, 22,20 mg/per capita”.

No Brasil, o consumo de morfina é baixo em qualquer situação, até mesmo entre os pacientes com câncer e o principal motivo desse problema é o excesso de burocracia. A burocracia impede o acesso a esses medicamentos ao exigir um receituário diferente, o receituário amarelo tipo A, que só pode ser obtido quando o profissional encaminha-se pessoalmente à Secretaria Estadual de Saúde para fazer um cadastro, e quando o receituário acaba, o médico deve refazer o procedimento. Além disso, outro obstáculo é a disponibilidade dos hospitais em oferecer a morfina e outros opioides. “Em algumas ilhas de qualidade do tratamento de câncer no País, como o INCA e o Icesp (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo), há uma grande variedade de opioides que são prescritos e disponibilizados aos pacientes, em outros hospitais há uma carência. Outra dificuldade está em comprar os opioides pois poucas farmácias disponibilizam a medicação. “Toda farmácia que vende morfina e seus derivados é mais fiscalizada, logo, para muitas, não há interesse em se submeter a mais burocracia para comercializar determinadas drogas. Por último, os médicos tem medo de prescrever opiodes por causa dos efeitos colaterais, como a depressão respiratória, diminuição da frequência respiratória, que pode, até mesmo, provocar a morte, no entanto, todo o remédio tem efeitos adversos. Essa desinformação dos profissionais de saúde ainda é considerada um dos maiores entraves ao acesso à morfina pelos doentes com câncer. Dessa forma, a burocracia brasileira está fazendo a população sentir dor e ter uma menor qualidade de vida. O alívio da dor do câncer é considerado um direito humano de acordo com a OMS, dessa forma isso tem que mudar!

Fonte: Burocracia e Dor. Rede Cancer, 25, 2014. Publicação Trimestral do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva.

[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/52fe0d8043ea33cc8b8bffd65915ec/05\\_RC25\\_assistencia.pdf?MOD=AJPERES](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/52fe0d8043ea33cc8b8bffd65915ec/05_RC25_assistencia.pdf?MOD=AJPERES)

**Ciência e Tecnologia****6. Novas perspectivas do sistema endocanabinoide na dor neuropática**

Dor neuropática é uma condição debilitante, com forte impacto na qualidade de vida das pessoas que são acometidas por esta patologia. Ela representa uma consequência devastadora de danos do sistema nervoso periférico ou do sistema nervoso central, que resulta no aumento da transmissão de impulsos nociceptivos. O sistema endocanabinoide tem sido amplamente estudado nas últimas duas décadas e parece estar implicada no estabelecimento e modulação da dor neuropática. Contudo, novos achados apontam para uma possível interação entre os endocanabinoides com células da glia. A produção do endocanabinoide 2-AG em células microgliais é um fenômeno dependente de  $Ca^{2+}$  que envolve a ativação do receptor P2X7. Além disso, os receptores P2X7 microgliais podem ao mesmo tempo estimular a formação de ambos os fatores anti e pró-inflamatórios, assim como estarem também envolvidas na liberação de  $Ca^{2+}$  dependente da interleucina-1 $\beta$ . As micróglia produzem 20 vezes mais endocanabinoides quando comparado com os neurônios e astrócitos. O sistema endocanabinoide pode representar um importante alvo para a modulação da atividade entre neurônios, astrócitos e micróglia que podem atenuar a hiperalgesia e a alodinia em modelos animais de dor neuropática. Outro mecanismo de ação de endocanabinoides no controle da dor é a interação direta e indireta entre os endocanabinoides e fatores de crescimento nervoso (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), duas das principais neurotrofinas. A supressão da liberação de BDNF está relacionada à ativação do receptor endocanabinoide CB1. A anandamida bloqueia a hiperalgesia periférica, espinal e visceral induzida pelo NGF via receptores CB1 e CB2, mas pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares. De fato, a exposição crônica a doses altas de NGF aumentam a proporção de neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal que produzem uma corrente interna em resposta a anandamida, possivelmente pela ativação canais TRPV1. Contudo, a inibição das correntes de cálcio voltagem-dependente via receptor CB1 não foi significativa, quando exposta a baixa dose de NGF. Sendo assim, doses altas de NGF podem produzir interações entre os sistemas endocanabinoide e vaniloide, via CB1 e TRPV1, respectivamente. De fato, o papel das neurotrofinas neste contexto só agora está começando a surgir, e na medida em que novos achados forem surgindo, certamente vai melhorar a nossa compreensão da real função desempenhada pelo sistema endocanabinoide na dor.

Referência: Ref: Luongo L, Maione S, Di Marzo V. Endocannabinoids and neuropathic pain: neuron-glia and endocannabinoid-neurotrophin interactions. Eur J Neurosci. 2014 39(3):401-8.

**7. Disfunção na barreira entre o sangue e os nervos pode ser explorada para o tratamento da dor**

A barreira hemato-nervosa é a interface entre o ambiente interno do nervo e os vasos sanguíneos externos que passam pelo endoneuro – tecido que circunda cada fibra nervosa. Esta barreira permeável seletiva é feita de células especializadas.

Pesquisadores do Canadá descobriram que, após realizarem uma injúria ao nervo ciático de camundongos, este se tornou mais permeável a moléculas pró-nociceptivas e células de defesa produtoras de citocinas. Tal permeabilidade não foi imediata, e sim após 4 a 7 dias pós-injúria. Estas substâncias foram responsáveis pela diminuição dos limiares mecânicos nos animais estudados, o que indica que a nocicepção pode ser dirigida pelas mesmas ao atravessarem a barreira hemato-nervosa. A presença destas substâncias no interior do nervo fez com que houvesse alterações na expressão de moléculas de oclusão dos tecidos de

proteção do nervo, favoreceu o crescimento vascular epineural e endoneural e aumentou a permeabilidade vascular.

Os analgésicos utilizados atualmente possuem muitos efeitos adversos porque não possuem uma ação seletiva. O uso de bloqueadores de canais de sódio, por exemplo, pode levar a convulsões, confusão e sedação por causa de sua ação sistêmica. A disfunção da barreira hemato-nervosa pode ser explorada para a criação de analgésicos específicos que ajam somente em nervos com a barreira hemato-nervosa comprometida. Podem ser desenvolvidos também analgésicos seletivos impermeabilizantes de barreira. Além disso, este achado leva a uma nova estratégia para prevenir a dor neuropática: atuar na prevenção do colapso da barreira hemato-nervosa.

Referência: Lim TK, Shi XQ, Martin HC, Huang H, Luheshi G, Rivest S, Zhang J. Blood-nerve barrier dysfunction contributes to the generation of neuropathic pain and allows targeting of injured nerves for pain relief. *Pain*. 2014 155(5):954-67.

## 8. Canais HCN2 e a dor

A falta de tratamento eficaz durante o tratamento de uma inflamação de longa duração ou lesão nervosa é um problema de saúde importante, pois esta pode ser um fator para o desenvolvimento de dor crônica. Durante a inflamação crônica ou neuropatia, a sensibilização dos vários canais iônicos podem contribuir para a hiperexcitabilidade neuronal e causar alodinia e hiperalgesia persistente, as marcas da dor patológica.

Dentre os tipos de canais iônicos que compõem as células neuronais estão os canais HCN (*Hyperpolarization activated Cyclic Nucleotide gated channels*), estes que são proteínas da membrana plasmática, e funcionam como canais para a passagem de sódio e potássio, no momento em que o neurônio está no estado de hiperpolarização. Os canais de HCN são subdivididos em quatro tipos diferentes (HCN 1, HCN 2, HCN 3, HCN 4), sendo que esta divisão acontece por pequenas mudanças estruturais entre um canal e outro, e o que explica essas mudanças é o fato desses canais serem codificados por genes diferentes, onde cada gene codifica um tipo de canal diferente.

No entanto, o impacto dos canais HCN2 para condições de dor crônica é menos claro e não foi examinado até agora, sendo assim cientistas alemães recentemente estudaram o papel dos canais de HCN 2 em modelo de inflamação adjuvante completo de Freund refletindo condições de dor crônica. Para o experimento, os cientistas usaram neurônios sensoriais específicos, bem como neurônios com canais HCN 2 bloqueados, e também neurônios que foram tiveram a expressão de HCN nocauteadas.

Os pesquisadores concluíram que a ausência de HCN2 em neurônios sensoriais primários reduz a hipersensibilidade tátil em condições inflamatórias crônicas, e também influência na hipersensibilidade térmica, além disso, o ponto mais crucial foi a conclusão que esses canais HCN 2 estão envolvidos na transmissão da dor entre sistema nervoso periférico e central.

Referência: Schnorr S, Eberhardt M, Kistner K, Rajab H, Käßer J, Hess A, Reeh P, Ludwig A, Herrmann S. HCN2 channels account for mechanical (but not heat) hyperalgesia during long-standing inflammation. *Pain*. 2014 155(6):1079-90.

## 9. A participação de microRNAs na transmissão do estímulo doloroso

MicroRNAs são pequenos fragmentos de RNA, com aproximadamente 15 a 21 pares de base, sintetizados no núcleo e transportados para o citoplasma, com função principal de repressão gênica. Cerca de 60% do genoma humano pode ser regulado por este mecanismo, o que revela sua importância tanto em condições fisiológicas, como patológicas.

Um dos primeiros microRNAs a ser descrito foi o let-7, responsável pelo controle da transição das fases larvais de um nematódeo. Mais tarde, esse microRNA foi também identificado em humanos, e sua participação na diferenciação celular e neurogênese tem sido bem estudada. Recentemente, no entanto, alguns autores mostraram que o let-7b está envolvido no



desenvolvimento da doença de Alzheimer e indução de apoptose em neurônios corticais. Esse efeito neurodegenerativo do let-7b foi associado a sua ligação em receptores do tipo Toll-like 7 em neurônios. Um pouco antes disso, um trabalho havia sido publicado mostrando que microRNAs poderiam aumentar a excitabilidade de neurônios nociceptivos e reduzir o limiar de ativação destes neurônios. Diante disso, um importante grupo de pesquisa sobre a dor, publicou recentemente um trabalho mostrando a participação do let-7b na dor.

Por meio de experimentos eletrofisiológicos, usando ferramentas genéticas e farmacológicas, bem como ensaios comportamentais, os autores mostraram que o microRNA let-7b, em ação distinta à regulação gênica, pode ser secretado pelo corpo celular do neurônio nociceptivo (no gânglio da raiz dorsal) mediante estímulo periférico. Uma vez liberado, ele ativa receptores do tipo Toll-like 7 na membrana de neurônios do próprio GRD, promovendo a transativação de canais TRPA1, e o conseqüente aumento do influxo de íons positivos para o interior do neurônio, aumentando a excitabilidade e reduzindo o limiar de ativação deste neurônio, causando dor espontânea e favorecendo sua ativação diante de diversos estímulos inflamatórios. Este trabalho mostrou pela primeira vez que os receptores Toll-like 7 estão também expressos na membrana do neurônio, e não apenas nos endossomos, como se conhecia até então.

Por hora, pode-se dizer que mais um mecanismo fisiopatológico da dor foi descrito, mas da maneira como os estudos relacionados aos microRNAs vem avançando, bem como sua relevância aumentando, pode-se dizer que estas pequenas estruturas serão em breve desvendadas, podendo servir como novos alvos terapêuticos no tratamento de dores agudas e crônicas.

#### Referências:

- Park CK, Xu ZZ, Berta T, Han Q, Chen G, Liu XJ, Ji RR. Extracellular microRNAs activate nociceptor neurons to elicit pain via TLR7 and TRPA1. *Neuron* 2014 82(1):47-54.
- Fabbri M, Paone A, Calore F, Galli R, Gaudio E, Santhanam R, Lovat F, Fadda P, Mao C, Nuovo GJ, Zanesi N, Crawford M, Ozer GH, Wernicke D, Alder H, Caligiuri MA, Nana-Sinkam P, Perrotti D, Croce CM. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 109(31):E2110-6.
- Lehmann SM, Krüger C, Park B, Derkow K, Rosenberger K, Baumgart J, Trimbuch T, Eom G, Hinz M, Kaul D, Habel P, Kälin R, Franzoni E, Rybak A, Nguyen D, Veh R, Ninnemann O, Peters O, Nitsch R, Heppner FL, Golenbock D, Schott E, Ploegh HL, Wulczyn FG, Lehnardt S. An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2012 15(6):827-35.
- Zhao J, Lee MC, Momin A, Cendan CM, Shepherd ST, Baker MD, Asante C, Bee L, Bethry A, Perkins JR, Nassar MA, Abrahamsen B, Dickenson A, Cobb BS, Merckenschlager M, Wood JN. Small RNAs control sodium channel expression, nociceptor excitability, and pain thresholds. *J Neurosci*. 2010 30(32):10860-71.
- Winkler CW, Taylor KG, Peterson KE. Location is everything: let-7b microRNA and TLR7 signaling results in a painful TRP. *Sci Signal*. 2014 7(327):pe14.

#### [10. Sistema descendente facilitatório serotoninérgico, interação neuro-imune e dor persistente](#)

Estudos recentes indicam que a hipersensibilidade comportamental e hiperexcitabilidade neuronal no sistema nervoso central em modelos animais de dor persistente estão intimamente ligadas à ativação de longo prazo de circuitos moduladores descendentes envolvendo a facilitação descendente. O sistema descendente serotoninérgico (5-HT) originado da medula ventro-medial rostral (RVM) do tronco cerebral (estrutura rica em serotonina), está envolvido na modulação da transmissão nociceptiva espinal. Estes efeitos

do sistema descendente serotoninérgico resultam da ativação de diversos subtipos de receptores para serotonina, dentre eles o 5-HT<sub>3</sub>, o único canal iônico operado por ligante com funções excitatórias expressos em neurônios do corno dorsal e nos terminais centrais dos neurônios aferentes primários. A ativação dessa via está envolvida no desenvolvimento de dor inflamatória e neuropática.

Neste sentido, o presente estudo investigou a cascata de sinalização e os mecanismos envolvidos na facilitação descendente de dor induzida pela ativação espinal de receptores 5-HT<sub>3</sub>, que até o momento permaneciam pouco compreendidos.

Os autores observaram que a ativação de receptores 5-HT<sub>3</sub> induziu hipersensibilidade nociceptiva (térmica e mecânica), e que esta ativação resultou em hiperatividade ou reatividade funcional de micróglia e astrócitos no corno dorsal da medula espinal. Entretanto, foi observado que os receptores 5-HT<sub>3</sub> são expressos principalmente em alguns somas e terminais neuronais, mas não em células da glia na medula espinal. Não obstante, o trabalho demonstrou que a ativação de receptores 5-HT<sub>3</sub> libera a quimiocina fractalcina dos neurônios, agindo em receptores expressos na micróglia (CX3CR1), e que esta interação fractalcina (neurônio)-CX3CR1 (micróglia) contribui para hiperatividade glial, bem como para hipersensibilidade térmica e mecânica. Dando sequência a cascata de sinalização, a ativação de receptores 5-HT<sub>3</sub> leva a liberação de IL18 da micróglia e conseqüentemente ativa o seu receptor expresso nos astrócitos, resultando no aumento da expressão da citocina IL-1 $\beta$  nessas mesmas células.

Uma vez que receptores NMDA são amplamente expressos em neurônios do corno dorsal e tem sua expressão aumentada, bem como são fosforilados pela sinalização de citocinas pró-inflamatórias liberadas localmente após lesão, contribuindo para hipersensibilidade nociceptiva, os autores demonstraram que a IL-1 $\beta$ , através de seu receptor (IL1R) e respectivas quinases é responsável pela fosforilação da subunidade NR1 do receptor NMDA (serina 896) em neurônios da medula espinal, resultando em excitabilidade neuronal e hipersensibilidade nociceptiva mecânica e térmica.

Finalmente, esses mecanismos podem contribuir para facilitação descendente envolvida na manutenção da dor persistente durante processos de dor crônica inflamatória e neuropática, através das projeções do bulbo RVM que liberam serotonina no corno dorsal da medula espinal, ativando receptores 5-HT<sub>3</sub>.

A figura ao lado ilustra esquematicamente os mecanismos e a cascata de sinalização (neurônio-micróglia-astrócito-neurônio) envolvida nesse processo.

Referência: Guo W, Miyoshi K, Dubner R, Gu M, Li M, Liu J, Yang J, Zou S, Ren K, Noguchi K, Wei F. Spinal 5-HT<sub>3</sub> receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glia signaling cascade. *Mol Pain*. 2014 10:35.

