

Trabalhos apresentados na "36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society", realizada em Pittsburgh, Pennsylvania, USA, de 17 a 20 de maio de 2017

1. Os efeitos da raça e sexo na hiperalgesia induzida por interrupção experimental do sono

Diferenças em ambos, sensibilidade a dor e qualidade do sono, vem sendo atribuídas a diferenças de sexo e raça. Em geral, indivíduos do sexo feminino e não-caucasianos parecem apresentar maior sensibilidade a dor e pior qualidade de sono que indivíduos do sexo masculino e caucasianos. A interrupção do sono parece levar a um aumento da sensibilidade dolorosa, mas os efeitos da raça e sexo sobre esta piora são ainda desconhecidos.

Utilizando-se de um design cruzado, 77 indivíduos (33 do sexo masculino e 44 do sexo feminino, 33 caucasianos, 26 americano-africanos, 10 asiáticos, e 7 outros) com boa qualidade de sono foram escolhidos aleatoriamente para serem expostos a duas noites de sono sem interrupções (totalizando um período de sono de 280 min) ou duas noites de sono com situações de interrupções forçadas (totalizando um período de sono de 480 min). Após estas duas noites foram avaliadas nestes indivíduos os limiares de dor frente a estímulo térmico e mecânico, aplicados nos antebraços e articulações falangeanas dos dedos das mãos.

Foi observado que entre os caucasianos houve piora na sensibilidade dolorosa térmica após a interrupção do sono, se comparados a caucasianos com sono sem interrupção. Foi ainda observado que indivíduos do sexo masculino e não caucasianos tiveram maior sensibilidade dolorosa mecânica quando comparados a indivíduos caucasianos. Entre os indivíduos do sexo feminino não foi observada diferenças entre as raças.

Estes resultados estão de acordo com a literatura, que relata que a privação de sono leva ao aumento da sensibilidade dolorosa. Além disso, este estudo forneceu a primeira evidencia de diferenças entre raças e sexo quanto a sensibilidade a dor modulada por interrupções do sono.

Referência: K. Gonzalez, P. Finan, B. Remeniuk, J. Tremblay, A. Pressman, C. Whitman, M. Smith. The effects of race and sex on experimental sleep disruption-induced hyperalgesia. 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.

2. Inibição da via de sinalização da proteína Ouriço Sonic (Sonic Hedgehog) previne a tolerância

Morfina é o padrão ouro para o tratamento da dor crônica. Contudo, após repetidas doses o seu efeito analgésico é perdido. Os mecanismos envolvidos nesta tolerância

permanecem pobremente entendidos. Recentemente os autores fizeram uma descoberta inovadora, demonstrando que Clílopamina, um inibidor da via de sinalização da proteína Sonic Hedgehog (SHh) pode bloquear o desenvolvimento da tolerância a morfina centralmente e periféricamente. Devido a Clílopamina ser conhecida por ter vários efeitos colaterais, não derivados de seu alvo principal, este estudo objetivou confirmar a expressão dos efetores da via de sinalização do SHh em estruturas de processamento da dor, e seu envolvimento no desenvolvimento da tolerância a morfina. Ratos machos Sprague Dawley receberam morfina em combinação com inibidores específicos da via de sinalização da proteína SHh por via intratecal (Robotnikinin: inibidor de SHh, Vismodegib: inibidor Smoothened, ou GANT58: inibidor de Gli). O desenvolvimento da tolerância a morfina foi acessado pela quantificação da latência térmica por 5 dias consecutivos. Usando imunohistofluorescência acoplado ao microscópio confocal, foram definidos também os tipos específicos de células expressando o receptor Smoothened no gânglio da raiz dorsal e na substância gelatinosa em condições basais. Os autores demonstram que inibindo SHh, Smoothened ou Gli individualmente, podem eliminar completamente a tolerância a morfina. Eles também descobriram que a Smoothened é expressa em estruturas relacionadas ao processamento da dor, as quais também expressam receptores μ -opiodes. Análises de imunohistoquímica e bioquímicas estão em andamento para determinar os tipos de modificações post-traslacionais induzidas pela morfina na via de sinalização da SHh que poderiam estar envolvidas no desenvolvimento da tolerância analgésica da morfina. Os autores esperam que os avanços gerados por este estudo possam impactar não apenas no entendimento dos mecanismos moleculares e celulares com relação a tolerância aos opioides, mas também para o tratamento da dor crônica.

Referência: S. Puig, H. Gutstein. Inhibition of the Sonic Hedgehog pathway prevents morphine tolerance. 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.

3. Kinesio tape para redução da dor: mais do que um efeito placebo?

Kinesio tape ou Fita de Kinesio consiste na aplicação de fitas elásticas adesivas em diversas regiões do corpo, com o intuito de auxiliar no tratamento de lesões traumáticas e melhorar a funcionalidade dos músculos. Atletas, treinadores de atletismo, quiropráticos e muitas outras pessoas usam o Kinesio tape para ajudar a aliviar os sintomas de dor. Atualmente, não existe uma explicação clara de como a dor é aliviada com o uso do Kinesio tape e se o efeito analgésico é simplesmente um efeito placebo. Além disso, o parâmetro de utilização do Kinesio tape (tensão da fita) mais efetivo para redução da dor permanece desconhecido. O objetivo deste estudo foi determinar se o Kinesio tape aplicado em várias tensões é efetivo na redução da sensibilidade à dor a pressão e ao calor em comparação com uma condição sem fita adesiva (placebo). O estudo foi realizado com nove adultos saudáveis, que utilizando quatro sessões de Kinesio tape. Em cada sessão, foram avaliados os limiares de dor a pressão (LDP) e os limiares de dor ao calor (LDC).

Estes limiares foram avaliados no antebraço direito dos participantes sem fita de Kinesio (pré-teste). Cinco minutos após o teste do LDP e do LDC, um avaliador treinado colocou a fita de Kinesio no antebraço avaliado com as seguintes tensões: 0% (placebo), 25% (baixa tensão), 75% (alta tensão) ou nenhuma fita. Este processo foi realizado em todos os participantes. Após mais cinco minutos, o LDP e o LDC foram avaliados novamente no antebraço direito enquanto a fita estava no lugar (pós-teste). Para analisar os dados, foi utilizado o teste t pareado para comparar as medidas pré-teste e pós-teste. Para o LDP, a condição de alta tensão aumentou. Já para o LDC, as condições de baixa tensão e alta tensão aumentaram o LDC ($p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas nas outras condições. Esses resultados sugerem que o efeito analgésico do Kinesio tape não é apenas um placebo, pois foi observado um efeito de redução da dor que depende parcialmente da tensão da fita.

Referência: D. Aqeel, J. Hackett, T. Ohlman, Keith Naugle, Kelly Naugle. Kinesio Tape for Pain Reduction: More than a Placebo Effect? 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.

4. Neuralgia do trigêmeo: farmacoterapia e tratamento cirúrgico padrão nos Estados Unidos

A neuralgia do trigêmeo (NT) caracteriza-se por dor severa, unilateral e paroxística na região de inervação do nervo trigêmeo. O tratamento farmacológico inclui a carbamazepina (único aprovado pelo FDA) e a oxcarbamazepina como primeira linha terapêutica. A evidência da efetividade de outras drogas como toxina botulínica ou procedimentos neurocirúrgicos é limitada. Foi realizado um estudo de coorte em 3.685 pacientes com NT acima de 18 anos com seguimento durante 3 anos após o diagnóstico.

Foi avaliado o tratamento farmacológico (carbamazepina, oxcarbamazepina, pregabalina, gabapentina, baclofeno, duloxetina e topiramato) bem como procedimentos cirúrgicos realizados. Os resultados mostraram que os pacientes receberam diferentes drogas: carbamazepina (38% dos pacientes), gabapentina (35%), pregabalina (17%) ou oxcarbamazepina (15%). Também 18% foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, recebendo outras drogas analgésicas após a cirurgia.

Esse estudo identificou que existe uma ampla variedade de drogas utilizadas nos EUA para o tratamento da NT, apesar da carbamazepina ser a única droga aprovada pelo FDA para esta doença. Metade dos pacientes receberam 3 tipos diferentes de tratamentos nos 3 anos de seguimento, sugerindo ineficácia terapêutica ou tolerância. Além disso, os procedimentos cirúrgicos em muitos casos não cessaram a utilização de drogas analgésicas. Portanto, o tratamento atual para a dor dos pacientes com NT é insatisfatório e requer mais estudos para novas terapias.

Referência: N. Wu, J. Lee, J. Zakrzewska, B. Werneburg, D. Hoffman, Y. Liu. Trigeminal neuralgia: pharmacotherapy and surgical treatment patterns in the

United States. 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.

5. Ansiedade e desempenho relacionados à dor medidos por um programa interdisciplinar

Existe uma variedade de dados que correlacionam ansiedade à dor e desempenho medidos pela "Avaliação da Capacidade Funcional" (FCE). Mesmo assim, nenhum estudo esclareceu a relação entre a ansiedade relacionada à dor avaliada pela escala de sintomas de ansiedade da dor (PASS-20) com desempenho FCE. Este estudo exploratório utilizou um programa de dor interdisciplinar, no qual submeteram-se 36 pacientes com dor crônica (idade média = 43 e duração média da dor = 33,17 meses). Os resultados demonstraram reduções significativas nos escores de PASS e incapacidade percebida, embora a força de preensão tenha aumentado para ambas as mãos, esses aumentos não foram reais. Assim o objetivo principal do estudo foi investigar se a ansiedade inicial relacionada à dor se correlacionaria com o desempenho físico no programa de dor. As relações entre o escore PASS inicial, as mudanças na força de aderência e no nível de força do FCE foram avaliadas. As correlações não foram significantes. Por isso, foi observado se as reduções na ansiedade relacionada à dor seriam associadas com melhorias na força de aderência, deficiência percebida e desempenho no FCE. As reduções na ansiedade relacionada à dor não foram associadas com as melhorias na força de aderência ou nível de força do FCE, no entanto, as reduções na ansiedade relacionada à dor correlacionaram com as reduções na incapacidade percebida. Assim, o nível inicial de ansiedade relacionada à dor foi menos preditivo do que as reduções dos pacientes em sua ansiedade, através do efeito do programa de dor.

Referência: C. Gagnon, J. Jaros, J. Atchison. Pain-related anxiety and performance in an interdisciplinary pain management program. 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.

6. Tratamento intratecal com opioides na dor crônica refratária associada à esclerose mesentérica

A esclerose mesentérica (EM) ou paniculite mesentérica é uma doença rara caracterizada por uma fibrose inflamatória crônica mesentérica abdominal. Mais de 250 casos foram relatados e o diagnóstico geralmente ocorre de forma acidental. O achado clínico em EM se dá pelo efeito da compressão da massa fibrosa nos vasos mesentéricos e lúmen gastrointestinal. Embora o conhecimento clínico limitado sobre EM sugira um curso geralmente benigno, estável ou progressivo, existem relatos de casos de fatalidades e outros fenótipos de formas agressivas da doença. Vários casos relatam uma taxa de mortalidade de 20%, sendo 17% dessas mortes secundárias a EM ou em complicações do tratamento.

Com a dor crônica abdominal, sintoma mais comum, é uma suposição razoável que os pacientes possam ser tratados com opioides, terapia que é cada vez mais comum em síndromes de dor crônica sem câncer. Esse tipo de estratégia de

tratamento de dor para doenças que incluem obstrução intestinal e risco de perfuração, pode aumentar o risco de morbidade e mortalidade. Embora a EM seja uma doença rara, recentemente, duas pacientes do sexo feminino foram tratadas em longo prazo com opioides orais para tratamento da dor apresentando complicações no tratamento devido aos efeitos colaterais adversos relacionados com opioides, incluindo: prurido e disfunção gastrointestinal incluindo história de íleo, constipação e obstrução intestinal. Uma vez iniciado o tratamento da dor com opioides intratecal, as pacientes apresentaram melhoras significativas em relação aos sintomas, efeitos adversos e as funções físicas e emocionais. Assim, os autores defendem que, mesmo que a EM seja uma condição que não envolve câncer, ainda deve ser considerada uma doença crônica potencialmente maligna. Deste modo, o uso de uma terapia que melhora os sintomas da dor e diminua os efeitos colaterais representa uma visão nova e importante no tratamento da dor crônica associada à EM.

Referência: A. Nicol, M. McKittrick, M. Tollele and S. Manion. Treatment of refractory chronic pain associated with sclerosing mesenteritis with intrathecal opioids. 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.

7. Identificando potenciais pacientes com fibromialgia: um novo plano de triagem e diagnóstico usando dados do mundo real

A fibromialgia é a condição de dor generalizada crônica mais comum nos EUA. No entanto, o reconhecimento e o diagnóstico são geralmente lentos, resultando em alta utilização e custos de saúde. A análise da prática atual em uma clínica para dor revelou que os registros médicos eletrônicos não estavam sendo efetivos para identificar potenciais pacientes com fibromialgia. Este trabalho mostrou a implementação um programa para identificar eletronicamente preditores de diagnóstico de fibromialgia antes da visita clínica, usando oito variáveis. Os pacientes recebem um iPad que é automaticamente marcada no ponto de atendimento e transferida para o registro médico. Isso é usado em conjunto com um exame clínico para confirmar o diagnóstico. A análise de resultados inclui: prevalência de fibromialgia, padrões de utilização de medicamentos e utilização de recursos pré / pós-implementação do projeto. O criador usa dados do mundo real para identificar potenciais pacientes, então eletronicamente captura os índices para ajudar a fazer um diagnóstico clínico. Este trabalho será o primeiro a avaliar a eficácia de um teste eletrônico para identificar fibromialgia.

Referência: C. Bernstein, N. Ansani, K. Nolen, A. Wasan. Identifying potential fibromyalgia patients: a novel screening and diagnostic plan using real world data. 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.

8. A citocina IL-27 protege o desenvolvimento de dor neuropática por meio do aumento da expressão da proteína anti-inflamatória IL-10

Durante algumas condições inflamatórias no sistema nervoso central (SNC), a interleucina IL-27 (formada pelas subunidades p28 e EBI3) é produzida e promove a proteção do SNC ao regular a resposta inflamatória exacerbada. Dessa forma, a citocina IL-27 pode ser um alvo interessante para a resolução da dor neuropática. Com base nisso, o objetivo do trabalho foi avaliar o papel da IL-27 na medula espinal (ME) e nos gânglios da raiz dorsal (GRDs) durante a gênese e manutenção da dor neuropática. Inicialmente, foi visto que após a lesão de ramificações do nervo squiático pelo modelo de SNI (Spared Nerve Injury), houve aumento nas expressões gênicas de p28 e EBI3 na ME e nos GRDs. Além disso, foi observado aumento na expressão da subunidade específica do receptor para a IL-27 (WSX-1), nos dois tecidos. Ao avaliar em quais células a IL-27 poderia atuar, foi observado que os macrófagos nos GRDs, bem como os astrócitos e as células micrógliais na ME expressam essa subunidade do receptor após a lesão de nervos. Após SNI, foi observado que os animais deficientes para IL-27EBI3 (IL-27EBI3^{-/-}) apresentaram maior hipersensibilidade mecânica e térmica, quando comparados aos animais selvagens, indicando um importante papel protetor endógeno da IL-27. Além disso, nos GRDs e na ME de animais IL-27EBI3^{-/-} foi observada uma menor expressão gênica e liberação de IL-10, assim como aumento nas expressões gênicas de IL-1 β e TNF- α na ME após a lesão de nervos. Para avaliar o efeito farmacológico dessa citocina, a IL-27 recombinante (IL-27r) foi administrada por via intratecal (i.t) antes ou após a lesão de nervos periféricos, sendo observado que a IL-27r não teve efeito sobre a hipersensibilidade mecânica na fase inicial do processo neuropático. No entanto, durante a fase intermediária (do 7^o ao 14^o dia após SNI), o tratamento com IL-27r teve efeito antinociceptivo, promovendo aumento no limiar mecânico dos animais. Ao avaliar por quais mediadores a IL-27r poderia estar controlando o processo nociceptivo, foram observados aumentos nas expressões gênicas de mediadores anti-inflamatórios como TGF- β e dos supressores de sinalização de citocinas (SOCS1 e SOCS3) nos GRDs e na ME após lesão de nervos. Apesar de ter sido observado aumento na expressão desses outros mediadores anti-inflamatórios/antinociceptivos, nossos dados indicam que a IL-10 é a principal molécula que atua no controle neuroimune e nociceptivo exercido pela IL-27, principalmente nos GRDs. Para confirmar essa participação, foi observado que a IL-27r não teve efeito sobre a nocicepção em animais IL-10^{-/-} submetidos à lesão de nervos. A IL-27 reduziu a nocicepção, por meio da síntese e ação da citocina anti-inflamatória IL-10 nos GRDs e na ME. Dessa forma, a IL-27 pode ser inserida na importante classe dos mediadores antinociceptivos/anti-inflamatórios que podem regular a resposta neuro-imune durante a neuropatia.

Referência: M. Mendes Fonseca, F. Santa-Cecilia, R. Kusuda, D. Ferreira, F. Bezerra, M. Ferreira, R. Guimarães, F. Cunha, T. Cunha. The interleukin 27 (IL-27) protects mice from neuropathic pain development through up-regulation of anti-



Dor On Line

www.dol.inf.br

inflammatory cytokine IL-10. 36th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society Pittsburgh, Pennsylvania. May 17-20, 2017.