

### Divulgação Científica

#### **1. Vinte e cinco anos de pesquisa em educação sobre dor – o que descobrimos?**

O ano de 2018 foi considerado pela International Association for the Study of Pain (IASP) como de excelência para o ensino da dor. Devido a isto, a presente revisão objetivou sintetizar os achados de pesquisas sobre a educação da dor de estudantes na área de saúde.

Foram incluídos 56 estudos nesta revisão, na qual foram divididos pelos seus objetivos, sendo estes: 1) O conhecimento, habilidades, atitudes e crenças dos alunos em relação à dor: Identificados como negativos quando não tem ensino de dor na graduação; 2) Análise curricular: Padrões mínimos de ensino da dor (baixo quantitativo no número de horas de ensino e pouco conteúdo), além do currículo proposto pela IASP com pouca ou nenhuma cobertura; 3) Desenvolvimento de currículos com ensino de dor: Evidenciam o estudo interdisciplinar e o desenvolvimento de competências para a educação da dor; 4) Perspectiva do aluno sobre a educação da dor: Percebe que a educação sobre dor é mínima e defendem a inclusão adicional de ensino da dor; 5) Outros fatores relevantes no ensino da dor: características pessoais de docentes, necessidade de desenvolvimento emocional e habilidade de comunicação, experiências prévias e fatores pessoais, sexo e raça.

Apesar do avanço de pesquisas sobre ensino da dor nos últimos anos, esta revisão demonstrou uma lacuna no conhecimento de futuros profissionais de saúde sobre a dor (ausência e/ou padrões mínimos de ensino na graduação), sendo necessário melhorar o ensino de dor e inclui-la na graduação. Esta revisão identificou que faltam estudos que abordam a eficácia da educação da dor nos resultados de pacientes e o envolvimento de pacientes nas pesquisas de ensino da dor, uma vez que os artigos focam apenas nos profissionais de saúde e docentes.

Referência: Thompson K, Johnson MI, Milligan J, Briggs M. Twenty-five years of pain education research-what have we learned? Findings from a comprehensive scoping review of research into pre-registration pain education for health professionals. Pain. 2018, 159(11):2146-2158.

Alerta submetido em 13/12/2018 e aceito em 13/12/2018.

#### **2. O doce e a dor**

Um estudo recente demonstrou a capacidade do consumo de açúcar em diminuir a dor em animais de experimentação. O açúcar já é utilizado em recém-nascidos para gerar este efeito, além disso, em adultos, o açúcar se mantém como uma motivação para alimentação, mesmo com riscos no processo (Imagine um urso e

---

uma colmeia de abelhas...). A relação entre a dor e a recompensa ainda é um assunto explorado e o estudo deste alerta mostra um modelo experimental em ratos onde o consumo de bebidas açucaradas se associa a um efeito inibitório do comportamento destes animais à dor induzida por calor. Este efeito foi diferente da analgesia em recém-nascidos por não depender do sistema opioide e da via descendente inibitória (sistemas fisiológicos que promovem analgesia). O estudo encontrou o efeito associado ao sistema endocanabinoide supraespinal, explorando uma nova perspectiva do controle da dor pelo apetite e recompensa.

Referência: Davies AJ, Kim D, Park J, Lee JY, Vang H, Pickering AE, Oh SB. Hedonic drinking engages a supra-spinal inhibition of thermal nociception in adult rats. *Pain*. 2019 Jan 11 [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 19/02/2019 e aceito em 19/02/2019.

### **3. Condições inflamatórias e neuropáticas não evocam comportamentos semelhantes à ansiedade em animais**

Dor crônica é geralmente acompanhada por comorbidades tais como ansiedade ou depressão e a inter-relação entre essas condições tem sido alvo de debates. As correlações temporais assim como os mecanismos subjacentes dessas correlações recíprocas ainda não estão claras. Ademais, estudos pré-clínicos que examinam o comportamento emocional são controversos e a análise cronológica de comportamento tipo ansioso, em modelos murinos, que consideram as diferenças sexuais, não são reportados. Este estudo fez uso de diversos testes comportamentais para averiguar e validar comportamentos tipo-depressivos em modelos experimentais de dor inflamatória (CFA) e neuropática (SNI) em camundongos C57BL6. Além desses testes, o labirinto em cruz elevada, campo aberto e teste de referência ao claro ou escuro foram executados. Para completar o conjunto de testes realizados, os autores também realizaram o teste do nado forçado para avaliação de estágio tardio do comportamento tipo-depressivo. Nessa avaliação, ambos os gêneros foram estudados. Os resultados obtidos mostraram que a validade das condições teste foi confirmada pelo uso de drogas ansiogênicas ioimbina e pentilenotetrazol. Comportamento tipo-ansioso foi analisado ao longo do tempo quando os animais testados mostraram hipersensibilidade a estímulos mecânicos. Nenhuma diferença consistente em comportamento tipo-ansioso em nenhum dos pontos investigados entre 1 e 14 dias após dor inflamatória induzida por CFA na pata ou 3 e 84 dias após a indução do modelo de dor neuropática SNI. Nesse sentido, nem condições dolorosas inflamatórias e tampouco neuropáticas evocaram comportamentos do tipo ansioso ou depressivo dentro do período investigado.

Referência: Pitzer C, La Porta C, Treede RD, Tappe-Theodor A. Inflammatory and neuropathic pain conditions do not primarily evoke anxiety-like behaviours in C57BL/6 mice. *Eur J Pain*. 2019, 23(2):285-306.

Alerta submetido em 19/02/2019 e aceito em 20/02/2019.

---

#### **4. A regulação de gene presente em neurônios contribui para o desenvolvimento da dor neuropática causada pelo uso de quimioterápico**

Fármacos antineoplásicos são usados amplamente na clínica para o tratamento de diversos tipos de câncer. Apesar da resposta positiva do câncer a esses medicamentos, o uso desses fármacos pode levar ao desenvolvimento de diversos efeitos colaterais. O Paclitaxel é um exemplo, esse medicamento é usado no mundo todo no tratamento de diversas neoplasias, porém seu uso está associado ao desenvolvimento da dor neuropática periférica, entre outros sintomas.

A dor neuropática pode ser definida como é um tipo de sensação dolorosa que ocorre em uma ou mais partes do corpo e é associada a doenças que afetam o Sistema Nervoso Central, ou seja, os nervos periféricos, a medula espinhal ou o cérebro, como também ao uso de quimioterápicos. Apesar dos avanços recentes na área, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática periférica, causada por quimioterápicos, ainda permanecem desconhecidos.

Uma pesquisa publicada recentemente por pesquisadores da Escola de Medicina de Nova Jersey- EUA mostra que o controle molecular de um determinado gene presente nos neurônios que estão na medula espinhal e nos gânglios periféricos, atenua os sintomas da dor causada pelo uso do Paclitaxel. Os camundongos que eram somente tratados sistemicamente com o Paclitaxel apresentavam diversos sinais e sintomas da dor neuropática, entre eles a sensibilidade aumentada a estímulos nocivos e estímulos térmicos, enquanto os camundongos tratados pelo fármaco, porém que tiveram o controle do gene presente nas células neuronais apresentavam redução nesses sinais. A pesquisa é inovadora e abre ideias para o desenvolvimento de estudos na área e promete desvendar os mecanismos envolvidos na dor desenvolvida pelo uso de quimioterápicos e assim possibilitar o tratamento para esse efeito colateral.

Referência: Mao Q, Wu S, Gu X, Du S, Mo K, Sun L, Cao J, Bekker A, Chen L, Tao YX. DNMT3a-triggered downregulation of K2p 1.1 gene in primary sensory neurons contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain. *Int J Cancer*. 2019 [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 19/02/2019 e aceito em 20/02/2019.

### **Ciência e Tecnologia**

#### **5. Eletrofisiologia mostra nociceptores diferentes na dor neuropática**

A dor contínua é frequentemente a pior queixa nas condições de dor neuropática e inflamatória. Entretanto, os mecanismos dela não são bem esclarecidos, e pouco se sabe sobre como a atividade contínua de nociceptores é gerada.

De todo modo, a atividade contínua gerada na ausência de potenciais geradores sensoriais ou potenciais sinápticos poderia, em princípio, ser impulsionada por 3

aspectos funcionais do potencial de membrana: (1) despolarização prolongada do potencial de membrana em repouso, (2) uma mudança hiperpolarizante na voltagem do limiar para a geração de potencial de ação, e (3) um aumento nas flutuações espontâneas despolarizantes transitórias.

Visando elucidar tais mecanismos, pesquisadores do Department of Integrative Biology and Pharmacology da McGovern Medical School, em Houston, Estados Unidos, utilizou um modelo de dor neuropática, e descobriu que cada um desses fatores intrínsecos muda para promover a atividade contínua dentro de um tipo distinto de nociceptores, demonstrando que há especializações de nociceptores para gerar a atividade contínua, e que estas podem promover dor contínua em condições crônicas e agudas.

Referência: Odem MA, Bavencoffe AG, Cassidy RM, Lopez ER, Tian J, Dessauer CW, et al. Isolated nociceptors reveal multiple specializations for generating irregular ongoing activity associated with ongoing pain. *Pain*. 2018, 159(11): 2347–62

Alerta submetido em 13/12/2018 e aceito em 13/12/2018.

## **6. Envolvimento da ativação de astrócitos induzida por ácido lisofosfatídico (LPA) na manutenção da dor neuropática induzida por lesão parcial do nervo ciático**

A dor neuropática (NeuP) é caracterizada frequentemente pela percepção sensorial anormalmente hipersensível, denominada também hiperalgesia ou alodinia, na qual estímulos inócuos, táteis, causam dor intensa. Algumas evidências sugerem que os mecanismos da medula espinhal subjacentes a NeuP ocorrem pela ativação temporal da microglia, ocorrendo em alguns dias, e ativação tardia de astrócitos que ocorrem dentro de semanas.

Sob condições de lesão nervosa, a microglia produz vários mediadores inflamatórios e induzem a produção de quimiocinas em astrócitos, os quais estão relacionados à sensação dolorosa. Outros estudos relataram que o ácido lisofosfatídico (LPA) produzido por ligação parcial do nervo ciático (pSNL) inicia a hiperalgesia e alodinia através de mecanismos anormais de receptores de LPA.

Ocorrem achados de que a microglia, mas não os astrócitos, estão envolvidos na produção de LPA no estágio tardio, assim como no estágio inicial / inicial, e esta produção leva a ativação de astrócitos, no estágio tardio, por LPA, que podem estar relacionado a manutenção de NeuP, possivelmente através da liberação de quimiocinas e suas atividades.

Portanto, a produção de LPA e a ativação do receptor LPA 1/3, através de mecanismos gliais diferenciados, desempenham papéis-chave na manutenção, devido a ativação tardia de astrócitos, bem como nos mecanismos de iniciação em NeuP, na estimulação de microglia no seu início.

Referência: Ueda, H., Neyama, H., Nagai, J., Matsushita, Y., Tsukahara, T., Tsukahara, R. Involvement of lysophosphatidic acid-induced astrocyte activation underlying the maintenance of partial sciatic nerve injury-induced neuropathic pain. *Pain*, 159(11), 2170-2178 (2018).

---

Alerta submetido em 13/12/2018 e aceito em 13/12/2018.

### **7. A interação de receptores de orexina 1 e canabinoides aumenta a expressão de c-fos na vIPAG**

Os neuropeptídeos orexina-A e -B são expressos exclusivamente por neurônios hipotalâmicos e ativam suas células-alvo por meio de dois receptores acoplados à proteína G, os receptores orexina 1 e 2 (OX1R e OX2R, respectivamente); que por sua vez, são expressos em diversas regiões centrais, incluindo a amígdala, núcleos do tronco cerebral, hipocampo, hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal (PAG), áreas envolvidas nas respostas emocionais e nociceptivas. A PAG é subdividida em partes funcionais e anatômicas distintas, incluindo colunas dorso-medial, lateral, dorsolateral e ventrolateral. As porções dorsais coordenam o sistema autonômico e ativam comportamentos defensivos, enquanto a parte ventrolateral do PAG (vIPAG) provoca respostas de enfrentamento passivo, incluindo ansiedade e nocicepção. Além disso, os OXIRs são co-expressos com receptores canabinoides 1 (CB1) na PAG. Portanto, o objetivo do estudo foi investigar o possível envolvimento do OX1R na vIPAG e a interação com receptores canabinoides (CB1) na modulação de respostas nociceptivas e comportamentos semelhantes à ansiedade em um modelo animal de nocicepção pulpar induzida por capsaicina.

Inicialmente, os ratos foram canulados na vIPAG e a orexina-A foi administrada antes da administração na polpa dentária de capsaicina. A hiperalgesia foi avaliada mediante um score predeterminado onde foram registrados os parâmetros de grooming facial, movimento da cabeça atípico ou colocação contínua da mandíbula no chão da caixa e fricção contínua da boca perto do local da injeção. O comportamento do tipo ansioso foi avaliado com os testes de labirinto em cruz elevado (EPM) e campo aberto (OP). Os resultados demonstraram que os ratos tratados com capsaicina exibiram comportamento ansiogênico significativamente maior nos testes EPM e OF, e o pré-tratamento com orexina-A atenuou a nocicepção mediada pela capsaicina, enquanto que aumentou as respostas ansiogênicas. Adicionalmente, os efeitos da orexina-A foram reduzidos pela administração de antagonistas dos receptores OX1R e canabinoide 1.

A capsaicina intradental induziu um aumento significativo da expressão de c-fos na vIPAG, que foi aumentada pela orexina-A, enquanto que o bloqueio dos receptores OX1R e CB1 atenuou o efeito da orexina-A na expressão de c-fos em ratos tratados com capsaicina. Em conclusão, os dados sugerem que os receptores OX1R e CB1 na vIPAG participam do comportamento do tipo ansioso induzido pela capsaicina.

Referência: Pourrahimi AM, Abbasnejad M, Esmaeili-Mahani S, Kooshki R, Raouf M. Intra-periaqueductal gray matter administration of orexin-A exaggerates pulpitis-induced anxiogenic responses and c-fos expression mainly through the interaction with orexin 1 and cannabinoid 1 receptors in rats. *Neuropeptides*. 2019;73:25-33.

Alerta submetido em 19/02/2019 e aceito em 20/02/2019.

---

## **8. Neurônios sensoriais apresentam respostas transcricionais distintas em diferentes modelos de dor crônica**

A dor crônica afeta aproximadamente 20% da população, sendo um grande problema clínico e ainda pouco tratada efetivamente pelos analgésicos presentes no mercado. Nos últimos anos, vários grupos de pesquisa têm tentado elucidar os possíveis mecanismos envolvidos nos diferentes tipos de dores crônicas. Interessantemente, os neurônios sensoriais do Gânglio da Raiz Dorsal (GRD) são alvos particularmente importantes, já que estas células são essenciais em conduzir a sensação dolorosa ao sistema nervoso central (SNC). Deste modo, o grupo de pesquisa liderado por John Wood na Inglaterra, decidiu investigar alterações na expressão de genes no GRD através do uso da técnica de microarray, após a indução de seis diferentes tipos de modelos murinos relacionados a dor crônica em humanos. Todos os modelos foram induzidos em camundongos machos, sendo eles: 1) dor do câncer ósseo; 2) dor neuropática por lesão de nervo; 3) osteoartrite; 4) dor induzida por quimioterápico; 5) dor muscular crônica e 6) dor inflamatória. Os pesquisadores isolaram RNA do GRD de camundongos no pico de desenvolvimento de cada um dos seis modelos de dor crônica e fizeram análises de "microarray" e compararam com RNA de animais controle (sem doença). Foi possível identificar genes diferencialmente expressos (GDE), alguns já conhecidos e outros não relatados previamente, que foram desregulados em cada modelo de dor. Os perfis transcriptômicos de cada modelo foram comparados e os perfis de expressão de GDEs dentro de subgrupos de populações neuronais do GRD também foram analisados para determinar se um subgrupo neuronal específico poderia estar relacionado a cada um dos modelos de dor analisados. Interessantemente, cada modelo de dor exibe um conjunto único de transcrições alteradas, o que implica em respostas celulares distintas a diferentes estímulos dolorosos. Contudo, os autores concluem que nenhum link direto entre os conjuntos geneticamente distintos de neurônios e modelos específicos de dor pode ser descoberto. Os resultados provenientes desse estudo destacam a complexidade dos tipos de células neuronais sensoriais envolvidos nas respostas nociceptivas. Ainda que a expressão gênica alterada no GRD pode não necessariamente desempenhar um papel causal na dor, alguns genes desregulados podem ser potenciais alvos farmacológicos analgésicos. Referência: Bangash MA, Alles SRA, Santana-Varela S, Millet Q, Sikandar S, de Clauser L, Ter Heegde F, Habib AM, Pereira V, Sexton JE, Emery EC, Li S, Luiz AP, Erdos J, Gossage SJ, Zhao J, Cox JJ, Wood JN. Distinct transcriptional responses of mouse sensory neurons in models of human chronic pain conditions. Wellcome Open Res. 2018, 25,3:78.

Alerta submetido em 06/09/2018 e aceito em 11/09/2018.

## **9. Conjunto de neurônios da amígdala codifica a sensação desagradável da dor**

Pacientes com dor crônica sofrem frequentemente com alodinia, um estado patológico em que uma sensação não dolorosa passa a ser percebida como

intensamente desagradável. A dor tem dois componentes principais: um sensorial e outro emocional. Estudos tem reportado que a amígdala contribui com respostas emocionais relacionadas a dor, e que a amígdala basolateral apresenta uma atividade aumentada durante a dor crônica. Contudo, pouco se sabe sobre como a amígdala basolateral influencia os aspectos desagradáveis de percepção da dor aguda inata e da crônica. Para tentar esclarecer isso, um grupo de pesquisadores utilizou técnicas de imagem de cálcio in vivo e manipulação da atividade neuronal em animais acordados e com comportamento livre frente a estímulos nocivos, e observaram um conjunto neuronal distinto na amígdala basolateral responsável por codificar o componente afetivo negativo da dor. Ainda, o silenciamento deste conjunto específico de neurônios foi capaz de aliviar os comportamentos afetivo-emocionais da dor sem alterar a detecção de estímulos nocivos, reflexos de retirada, ansiedade ou recompensa nestes animais. Interessantemente, no modelo de lesão do nervo periférico, estímulos inócuos foram capazes de ativar este conjunto de neurônios e conduzir alterações perceptivas disfuncionais associadas à dor neuropática, como por exemplo, a aversão ao toque leve (alodinia). Os dados deste estudo podem levar ao desenvolvimento de terapias para dor crônica com o intuito de diminuir a sensação desagradável da dor, independente da etiologia, sem influenciar respostas de recompensa e o mais importante, preservando reflexos e processos sensoriais discriminativos necessários para a detecção e localização de estímulos nocivos.

Referência: Corder G, Ahanonu B, Grewe BF, Wang D, Schnitzer MJ, Scherrer G. An amygdalar neural ensemble that encodes the unpleasantness of pain. *Science*. 2019, 363(6424):276-281.

Alerta submetido em 23/01/2019 e aceito em 23/01/2019.