

Divulgação Científica**1. Estudo mostra que praticar corrida reduz dor muscular em idosos**

Estudo realizado por americanos acompanhou durante 14 anos um grupo de membros idosos de uma associação de corredores e um grupo de idosos não-corredores. Apesar dos indivíduos que corriam apresentarem mais fraturas, o índice de dor músculo-esquelética apresentado durante todo o período foi 25% menor no grupo de corredores do que no grupo-controle, que era composto por pessoas mais sedentárias. A diferença entre os grupos aumentou com o decorrer do tempo, ou seja, quanto maior a idade do indivíduo, maior a diferença entre a dor relatada pelos corredores e pelos controles.

Autores e procedência: Bonnie Bruce¹, James Fries¹ and Deborah Lubeck² - ¹Stanford University, Department of Immunology/Rheumatology, Palo Alto, USA; ²Health Economics, Genentech/MS 241A, South San Francisco, USA.

Nota da redação: O estudo não discute outros tipos de exercício, como a caminhada, por exemplo, que tem a vantagem de causar menos impacto que a corrida e apresentar os mesmos benefícios.

Referência: Bruce, B; Fries, JF, Lubeck, DP (2005). *Aerobic exercise and its impact on musculoskeletal pain in older adults: a 14 year prospective, longitudinal study. Arthritis Research & Therapy.* 6(6):1263-1270.

Ciência e Tecnologia**2. Droga opióide com ação apenas em heterodímeros apresenta efeito analgésico espinal, mas não supra-espinal: seria esta uma alternativa para diminuição dos efeitos adversos da terapia opióide?**

Waldhoer e cols. demonstraram que a droga agonista de receptores opióides 6'-guanidinonaltrindol (6'-GNTI) possui seletividade para heterodímeros compostos por receptores opióides dos tipos kappa (k) e delta (δ), porém, não é seletiva para homodímeros. Além disso, o 6'-GNTI possui efeito analgésico, sugerindo que heterodímeros apresentam relevância *in vivo*. Interessantemente, a droga só apresentou efeito analgésico quando foi administrada por via intratecal, e não quando foi administrada via intracerebroventricular. Esse resultado indica que a organização dos heterodímeros é tecido-específica. Os autores sugerem, ainda, que tal organização tecidual seletiva de heterodímeros pode ser uma alternativa para a redução dos efeitos adversos da terapia opióide.

Autores e procedência: Maria Waldhoer*, Jamie Fong*, Robert M. Jones[†], Mary M. Lunzer[‡], Shiv K. Sharma[‡], Evi Kostenis[§], Philip S. Portoghese[‡], and Jennifer L. Whistler* - *Ernest Gallo Clinic and Research Center, University of California, San Francisco; [‡]Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, University of Minnesota, Minneapolis; [†]Department of Medicinal Chemistry, Arena Pharmaceuticals, San Diego; and [§]7TM Pharma, Denmark;

Nota da redação: Durante os anos 80, vários grupos de pesquisa estudaram a possibilidade dos receptores opióides possuírem diferentes distribuições e funções, de modo que efeitos analgésicos e efeitos adversos poderiam ser dissociados. Entretanto, isto não foi possível. Em 1999, Jordan e Devi (*Nature*, vol 399, 1999) publicaram artigo na revista *Nature* demonstrando a formação de heterodímeros funcionais de receptores k e δ *in vitro*. Este trabalho trás novamente a possibilidade de dissociação dos efeitos dos opióides por meio da distribuição tecidual seletiva, porém não utilizando subtipos de receptores, mas, sim, a

formação de heterodímeros de subtipos de receptores (veja também o artigo publicado na revista *Nature* por Jordan e Devi).

Referência: Waldhoer et al. *A heterodimer-selective agonist shows in vivo relevance of G protein-coupled receptor dimmers*. PNAS, June 2005; vol.102, no. 25;

3. Modelo animal de neuralgia pós-herpética permite avaliar as alterações em canais e neurotransmissores no gânglio da raiz dorsal decorrentes desta patologia

Trabalho apresentado por Garry e cols., desenvolveu um modelo de neuralgia pós-herpética em ratos, por meio de injeção do vírus *varicella zoster* na pata destes animais. Os animais desenvolveram hipernocicepção térmica e mecânica, a qual não foi revertida por diclofenaco, mas foi reduzida por gabapentina e pelos inibidores não-seletivos de canais de sódio mexiletina e lamotrigina. O modelo permitiu avaliar o aumento na expressão de canais de sódio dos tipos Nav 1.3 e Nav 1.8, e do canal de cálcio $\alpha 2\delta 1$ em neurônios do gânglio da raiz dorsal. Também foi observado aumento na expressão de neuropeptídeo Y em fibras do tipo C e do tipo A nos animais com neuralgia.

Autores e procedência: Emer M. Garrya, Ada Delaney, Heather A. Andersona, Eva C. Sirinathsinghji, Rachel H. Clappa, William J. Martinb, Paul R. Kinchingtonc, David L. Krahd, Catherine Abbadieb, Susan M. Fleetwood-Walkera,* - aDivision of Veterinary Biomedical Sciences, Centre for Neuroscience Research, University of Edinburgh, UK; bDepartment of Pharmacology, Merck Research Laboratories, USA; cDepartments of Ophthalmology and Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA; dVaccine and Biologics Research, Merck Research Laboratories, USA.

Nota da redação: Um modelo animal de neuralgia pós-herpética é um passo importante para a compreensão da patologia e desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

Referência: Garry EM, Delaney A, Anderson HA, Sirinathsinghji EC, Clapp RH, Martin WJ, Kinchington PR, Krah DL, Abbadie C, Fleetwood-Walker SM. (2005) *Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitisation that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs*. Pain.118(1-2):97-111.

4. Combinação de droga com ação em receptores canabinóides e antiinflamatórios não-esteroidais pode ser opção interessante para o alívio da dor neuropática

O sistema canabinóide é composto pelos receptores CB1 e CB2, e por ligantes endógenos não-seletivos, como a anandamida, a qual é sintetizada por clivagem mediada pela enzima fosfolipase D, estocada em vesículas, e metabolizada pela enzima amido hidrolase de ácidos graxos (FAAH). Estudos demonstraram que a administração intraperitoneal de agonistas canabinóides não-seletivos reduz a alodinia mecânica e a hipernocicepção térmica em modelo de dor neuropática em ratos. Além disso, dados da literatura mostram que antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) como o ibuprofeno (inibidor não-seletivo da enzima ciclooxigenase (COX)) e o rofecoxib (inibidor seletivo da enzima COX-2) podem atuar inibindo a FAAH, causando aumento da concentração endógena de anandamida, que, por sua vez, ativaria receptores canabinóides, resultando em analgesia. Assim, o objetivo dos pesquisadores Josée Guindon e Pierre Beaulieu foi investigar os efeitos anti-hipernociceptivos da anandamida, do ibuprofeno e do rofecoxib, e suas combinações, administrados localmente, em modelo de dor neuropática, assim como os mecanismos pelos quais a associação de anandamida com AINEs atuam para promover seus efeitos. A neuropatia foi induzida por ligadura parcial do nervo ciático em ratos e a hipernocicepção foi avaliada por filamentos de von Frey (mecânica) e pelo método de Hargreaves (térmica). Os resultados obtidos demonstraram que a anandamida (0,01 μ g), o ibuprofeno (0,1 μ g) e o rofecoxib (0,1 μ g) reduzem a hipernocicepção mecânica e térmica, tanto quando administrados isoladamente quanto quando associados, sendo estes efeitos revertidos por antagonista de receptores CB1, mas não por antagonista CB2. A partir destes resultados, os autores

sugerem que a associação dessas drogas pode ser um opção interessante para o tratamento de dores neuropáticas.

Autores e procedência: José Guindon a, Pierre Beaulieu a,b,* - a Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Université de Montreal e CHUM, Canada; b Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Université de Montreal e CHUM, Canada;

Referência: José Guindon, Pierre Beaulieu. *Antihyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain.* Neuropharmacology, article in press (2006).

5. Atividade analgésica do paracetamol é mediada por receptores canabinóides CB1

O paracetamol é uma das drogas mais usadas para o tratamento da dor e febre. Dados da literatura sugerem que seu efeito antinociceptivo ocorre por ação no sistema nervoso central (SNC). Entretanto, se por um lado o efeito antinociceptivo central do paracetamol é considerado ser mediado pela ativação do controle descendente serotoninérgico, por outro lado, uma ação sobre o sistema opióide não está excluída. Apesar disso, seu exato mecanismo de ação ainda permanece desconhecido. Da mesma maneira, drogas como os canabinóides também parecem induzir antinocicepção por ação central e inibição do controle descendente espinal. Assim, pesquisadores da Universidade de Modena, na Itália, avaliaram o possível envolvimento do sistema endocanabinóide no efeito antinociceptivo do paracetamol. Os resultados mostraram que o paracetamol (500mg/kg, via oral) e o agonista seletivo CB1 aumentaram o limiar de nocicepção no modelo de placa quente, sendo que estes efeitos foram inibidos pela administração dos antagonistas seletivo para receptores CB1 AM281 e SR141716A. Com base nestes dados, os autores sugerem que o efeito do paracetamol pode ser de fato mediado pela ativação dos receptores canabinóides CB1.

Autores e procedência: Alessandra Ottani a, Sheila Leone b, Maurizio Sandrini a, Anna Ferrari b, Alfio Bertolini b,* - a Department of Biomedical Sciences, Section of Pharmacology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; b Department of Laboratory Services, Section of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italy;

Referência: A. Ottani et al.. *The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors.* European Journal of Pharmacology 531 (2006) 280-281.

6. Efeito sinérgico produzido por interação entre drogas pode aumentar a eficácia de tratamentos para a dor inflamatória

Dados da literatura demonstram que drogas como a duloxetina, inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina, e o ibuprofeno, droga antiinflamatória não-esteroidal, são eficazes em promover alívio da dor inflamatória avaliada em vários modelos experimentais. Baseados nesses dados, pesquisadores americanos testaram a interação entre essas duas drogas, observando se o efeito da mesma seria aditivo ou sinérgico. Para isso, utilizaram modelos de dor visceral e inflamatória, nos quais a combinação das duas drogas demonstrou um significativo sinergismo, reduzindo tanto as contorções abdominais induzidas por ácido acético quanto a hiperalgesia térmica induzida por carragenina, sendo que esta interação demonstrou-se aditiva para a alodinia mecânica. Esses resultados sugerem que a duloxetina e o ibuprofeno apresentam eficácia sinérgica em ambos os modelos de dor visceral e inflamatória, de modo que essa combinação poderia ser utilizada clinicamente para o tratamento da dor inflamatória.

Autores e procedência: Carrie K. Jones, Steven C. Peters, Harlan E. Shannon* - Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center, Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA;

Referência: Carrie K. Jones, Steven C. Peters, Harlan E. Shannon. *Synergistic interactions between the dual serotonergic, noradrenergic reuptake inhibitor duloxetine and the non-*

steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen in inflammatory pain in rodents. European Journal of Pain xxx (2006) article in press (2006).

7. As ações analgésicas de agonistas beta seriam mediadas por mecanismos exclusivamente medulares?

Considera-se que a noradrenalina (Noa) possui ações analgésicas ao nível da medula espinal ao ser liberada de projeções do bulbo espinal e agir, via ativação de receptores adrenérgicos dos subtipos alfa1, alfa2 e beta, em neurônios da superfície do corno dorsal da medula. Entretanto, a correta localização destes receptores, se pré- ou pós-sinápticos, e o(s) subtipo(s) de adrenoreceptor(es) responsável(is) por essa modulação ainda é motivo de controvérsia. A partir disso, Nicholson e cols., da Universidade de Warwick, na Inglaterra, investigaram a expressão de cada subtipo de receptor adrenérgico tanto nas camadas superficiais do corno dorsal da medula quanto no gânglio da raiz dorsal de ratos adultos, utilizando técnica de hibridização *in situ*. Os resultados mostraram a presença de RNAmensageiro para receptores tipo alfa1a, alfa1b, alfa2b, beta1 e beta2 nos neurônios das lâminas superficiais do corno dorsal da medula, e de alfa1a, alfa1b e alfa2c nos neurônios do gânglio da raiz dorsal, o que sugere que as ações analgésicas de agonistas beta são mediadas por mecanismos exclusivamente medulares. Estes dados auxiliam a compreensão do papel dos adrenoreceptores espinais no processamento sensorial.

Autores e procedência: R. Nicholson, A.K. Dixon, D. Spanswick, K. Lee - Department of Biological Sciences, University of Warwick, UK;

Nota da redação: Interessantemente, embora este estudo não tenha demonstrado a presença de receptores tipo beta nos neurônios do gânglio da raiz dorsal, outros trabalhos demonstraram que antagonistas específicos de receptores beta administrados na pata de ratos inibem a hiperalgesia induzida pela injeção intraplantar de epinefrina, o que pode ser interpretado, então, como a ação da mesma sobre estruturas diferentes do neurônio.

Referência: R. Nicholson et al. *Noradrenergic receptor mRNA expression in adult rat superficial dorsal horn and dorsal root ganglion neurons*. Neuroscience Letters 380 (2005) 316–321.

Alertando

8. Diário da dor preenchido pelo paciente pode auxiliar o diagnóstico e tratamento da dor

Freqüentemente os pacientes ficam confusos ao relatar seus sintomas aos médicos, o que muitas vezes torna difícil o diagnóstico por parte do profissional. Com base nisto, o site pain.com sugeriu o preenchimento de um pequeno diário no qual o paciente poderia anotar informações importantes sobre os sintomas de modo a facilitar o relato ao médico. O diário ajudaria o paciente a lembrar os eventos relevantes, como horário, duração, os fatores que causam a dor e as medidas tomadas pelo próprio paciente para aliviá-la. Além disso, as perguntas que porventura o paciente tiver que fazer ao profissional poderão ser anotadas. Este simples procedimento certamente tem seu valor, já que o profissional poderá direcionar seus questionamentos para facilitar o diagnóstico, enquanto que, para o paciente, informações importantes estarão devidamente anotadas. Aproveitando este recurso proposto, convidamos os leitores a enviarem sugestões de questões que possam ser incluídas no questionário, para que possamos completá-lo e tornar mais fácil ainda a conversa entre o paciente e o profissional.

Fonte: www.pain.com . A daily diary to help you and your doctor identify episodes of Breakthrough Pain