

Divulgação Científica**1. Fêmeas são mais vulneráveis à artrite reumatóide - estudo feito em camundongos transgênicos que desenvolvem artrite reumatóide de maneira semelhante aos humanos mostra diferença sexual na incidência da doença**

A artrite reumatóide (AR) é uma doença complexa com características autoimunes caracterizada pela inflamação crônica do tecido sinovial com conseqüente erosão da cartilagem e ossos e, eventualmente, destruição das articulações. Sua causa tem sido associada a fatores genéticos e ambientais, entretanto, embora estudos clínicos tenham mostrado maior freqüência de incidência em mulheres que em homens, a investigação desta provável tendência sexual sempre esbarrou na falta de métodos experimentais animais (como, por exemplo, modelos de pesquisa usados em ratos e camundongos) que mimetizassem a AR humana, o que poderia facilitar o entendimento dos mecanismos biológicos envolvidos na doença.

Recentemente, pesquisadores da clínica Mayo, nos EUA, produziram uma nova raça de camundongos transgênicos com resposta autoimune semelhante à observada em pacientes humanos com AR. Interessantemente, os autores do estudo também verificaram incidência de AR aumentada nas fêmeas. O estudo, publicado em janeiro de 2007 no periódico *Arthritis & Rheumatism*, aborda este "modelo animal humanizado", enfatizando sua utilidade não só para estudar as diferenças sexuais na AR, mas também para compreender por que as mulheres são aparentemente mais vulneráveis à autoimunidade que os homens e auxiliar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas no futuro.

No experimento original, os camundongos tiveram um gene classicamente associado à AR modificado pelos pesquisadores. Assim, após a indução de AR por injeção de colágeno tipo II na articulação, os camundongos transgênicos foram avaliados quanto à incidência e severidade dos sintomas da artrite e suas diferenças entre os sexos. Todos os animais que desenvolveram artrite produziram fatores associados à doença extremamente similares aos humanos, como anticorpos contra o colágeno tipo II, aumento na expressão gênica da molécula de classe II de células T e na produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a artrite desenvolvida nas fêmeas foi maior do que nos machos em uma proporção de 3 para 1, sendo que as fêmeas exibiam características mais marcantes de AR severa.

Um dos autores do artigo, Maurício Cutolo, comenta a importância deste estudo para a futura compreensão e tratamento da AR considerando sua potencialidade de esclarecer o papel dos estrógenos e andrógenos na doença, já que foi observado que o equilíbrio dos hormônios sexuais pode ser fundamental na regulação da resposta tanto imune quanto inflamatória, dois fatores bastante associados à doença. "A modulação deste balanço hormonal representaria uma parte do avanço no tratamento biológico da AR", completa. Ainda sobre os animais transgênicos produzidos, além de possibilitar a observação dos efeitos dos hormônios sexuais na doença, o novo tipo de camundongo é uma ferramenta de grande valia para a pesquisa da patogênese e tratamento da AR.

Referência: *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 26(1): 69-78.

2. Emplastro de capsaicina reduz consumo de opióides durante o período pós-operatório - crianças recém-operadas que utilizaram o emplastro tiveram menos dor e menor necessidade de uso de analgésicos

Um estudo recente feito em crianças que haviam sido submetidas à cirurgia de hérnia inguinal mostrou que o uso de um emplastro de capsaicina (substância responsável pela característica ardida das pimentas vermelhas) no ponto de acupuntura chamado *Zusanli* (em

uma área próxima ao joelho) diminui a necessidade de uso de analgésicos opióides (do tipo da morfina) no período pós-operatório. Realizado em Seul, na Coréia, o trabalho envolveu 108 crianças com idades entre 4 meses e nove anos que haviam sido operadas unilateralmente de hérnia inguinal. As crianças haviam sido distribuídas aleatoriamente em grupos submetidos ao uso do emplastro de capsaicina ou ao uso de emplastro placebo 30 minutos antes da indução da anestesia, os quais foram mantidos por 8 horas após a cirurgia. Fatores como choro, agitação e postura foram observados 10 e 60 minutos e 6 e 24 horas pós-operatórias. Para que as crianças não tivessem nenhum desconforto devido ao método de pesquisa, uma enfermeira, alheia aos tratamentos, sempre ministrava anestésicos por via intramuscular quando o índice usado para avaliar a dor atingia o valor 6, indicativo de dor. O que foi observado foi um consumo total de anestésico (meperidina) significativamente menor no grupo que havia recebido o emplastro com capsaicina, da mesma forma como os índices de avaliação da intensidade da dor também foram menores na 6ª e na 24ª hora após a cirurgia. Entretanto, no período pós-operatório imediato (10 e 60 minutos) não foram observadas diferenças nestes índices. De acordo com os dados, terapias alternativas como essa podem ser eficazes não somente para diminuir a dor pós-operatória, mas também para diminuir o uso de medicamentos opióides em crianças e, conseqüentemente, o risco de ocorrência de efeitos adversos colaterais. Contudo, outras pesquisas são necessárias para determinar quais mecanismos biológicos estão envolvidos neste efeito.

Autores e procedência do estudo: KYO S. KIM, DONG W. KIM AND YEON K. YU - *Department of Anesthesiology, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea;*

Referência: *The effect of capsicum plaster in pain after inguinal hernia repair in children. Paediatr Anaesth, City, v. 16, p. 1036-41, Oct, 2006. n. 10.*

Ciência e Tecnologia

3. Mulheres sofrem mais de dores músculo-esqueléticas crônicas do que homens

Dois estudos publicados recentemente na Holanda abordaram a prevalência de dores músculo-esqueléticas crônicas (DMC) em um grupo populacional composto por 909 homens e 1178 mulheres, com idades variando entre 25 a 65 anos. As dores com duração de mais de 3 meses foram definidas como DMC, e cerca de 45% das mulheres entrevistadas queixaram-se de algum tipo de DMC, contra 39% dos homens. Um dos estudos, realizado por meio de questionários, avaliou dez locais anatômicos (pescoço, ombros, parte superior e inferior das costas, pulso/mão, cotovelo, quadril, tornozelo, joelhos e pés) e mostrou que as DMC no sexo feminino ocorrem com maior frequência nos quadris e nos pulsos/mãos, enquanto que dores nos joelhos e na parte inferior das costas acometem ambos os sexos sem diferenças significativas. Contudo, segundo os autores discutiram em outro artigo, as diferenças sexuais nas DMC não podem ser explicadas pela idade, uso de tabaco, excesso de peso, nível educacional, atividades físicas ou catastrofização da dor. Muito embora a atividade profissional possa explicar algumas das diferenças entre a prevalência das DMC entre os sexos, o papel do trabalho na DMC aparentemente é muito mais complexo. Alguns fatores de risco como peso e idade estão associados às DMC somente nas mulheres, enquanto que a catastrofização da dor está muito mais fortemente associada às DMC nos homens. Esses estudos vêm se somar às várias linhas de pesquisa que objetivam compreender as diferenças gênero-dependentes na ocorrência de dores crônicas e o desenvolvimento de estratégias sexo-específicas de prevenção e recuperação dos pacientes.

Autores e procedência do estudo: Hanneke A.H. Wijnhoven (a,b); Henrica C.W. de Vet (b); Susan J. Picavet (a,*) - (a) *National Institute of Public Health and the Environment, Center for Prevention and Health Services Research, The Netherlands;* (b) *EMGO Institute, VU University Medical Center, The Netherlands;*

Referências: 1) Wijnhoven, HA; De Vet, HC; Picavet, HS. *Prevalence of Musculoskeletal Disorders Is Systematically Higher in Women Than in Men*. Clinical Journal of Pain. 22(8):717-724, October 2006; 2) Wijnhoven, HA; De Vet, HC; Picavet HS. *Explaining sex differences in chronic musculoskeletal pain in a general population*. Pain, City, v. 124, p. 158-66, Sep, 2006^a, n1-2.

4. Demonstração da ação seletiva de triptanos sobre subtipos específicos de receptores serotoninérgicos presentes no tálamo somatosensorial pode auxiliar o desenvolvimento de novas drogas anti-migrâneas

A literatura científica tem sugerido que os medicamentos triptanos, os quais são agonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B/1D} e são efetivos em aliviar migrâneas agudas, podem atuar diretamente sobre o sistema trigeminovascular. Utilizando um modelo de nocicepção trigeminovascular in vivo, os pesquisadores Kevin Shields e Peter Goadsby observaram pela primeira vez um efeito dos triptanos no tálamo somatosensorial por mecanismos envolvendo receptores serotoninérgicos dos tipos 5-HT_{1A/1B/1D}, o que fornece novas pistas para a compreensão dos efeitos dos medicamentos usados para o tratamento de migrâneas.

Autores e procedência do estudo: Kevin G. Shields and Peter J. Goadsby - *Headache Group, Institute of Neurology and The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK;*

Referência: *Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target?* Neurobiol Dis. 2006 Sep;23(3):491-501.

5. Trabalho mostra inibição da hiperalgesia induzida por estreptozotocina por inibidores seletivos para a ciclooxygenase-2 (COX-2) – haveria participação da via eicosanóide na neuropatia diabética?

Uma das complicações mais comuns associadas à diabetes é a neuropatia diabética. Seu tratamento é extremamente difícil e normalmente é resistente a analgésicos e drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINES) e opióides, comumente usados no tratamento da dor aguda. Recentemente foi demonstrado que a proteína responsável pela expressão genética da enzima ciclooxygenase-2 (COX-2) na medula espinal apresenta-se aumentada em ratos tratados com estreptozotocina, os quais desenvolvem neuropatia diabética, em comparação com a expressão da forma constitutiva desta enzima (a COX-1). Pesquisadores da Universidade de Hiroshima, no Japão, avaliaram quais isoformas de COX estariam envolvidas na hiperalgesia mecânica induzida pela injeção intraperitoneal de estreptozotocina (75 mg/kg). Quatro semanas após esse tratamento, inibidores seletivos para a COX-1, COX-2 e COX-3, foram administrados por via intratecal. Foi observado que os inibidores seletivos da COX-2 SC-58125 e NS-398 reduziram, de forma significativa, a hiperalgesia mecânica, ao contrário do inibidor de COX-1 SC-560 e do inibidor de COX-3 acetaminofeno. Estes resultados indicam que a administração intratecal de inibidores seletivos para COX-2 tem efeito anti-hiperalgésico na sensibilização mecânica induzida por estreptozotocina, o que pode ser interpretado como um papel fundamental desta isoforma da COX neste modelo de hiperalgesia associado à neuropatia diabética, levantando novas possibilidades para desenvolvimento de terapias para a patologia.

Nota da redação: Trabalhos têm demonstrado que a administração intradérmica do inibidor não-seletivo de COX indometacina, nas doses de 1 a 10000 ng, não afetam a hiperalgesia induzida pela injeção de estreptozotocina (Ahlgren e Levine, 1993). Além disso, a administração intratecal de ceterolaco, outro inibidor não-seletivo de COX, na dose de 100 µg, não apresenta efeito na alodinia táctil induzida por estreptozotocina em ratos (Calcutt e Chapan, 1997). Com base nestes estudos anteriores e nos dados demonstrados no presente

trabalho, podemos sugerir que o efeito anti-hiperalgésico demonstrado aqui não seria devido à inibição da COX-2 mas, sim, à ativação da via arginina/óxido nítrico (NO)/cGMP.

Autores e procedência do estudo: Aki Matsunaga, Masashi Kawamoto, Seiji Shiraishi, Toshimichi Yasuda, Seiji Kajiyama, Shigeaki Kurita, Osafumi Yuge - *Department of Anesthesiology and Critical Care, Division of Clinical Medical Science, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University.*

Referência: *Intrathecaly administered COX-2 but not COX-1 or COX-3 inhibitors attenuate streptozotocin-induced mechanical hyperalgesia in rats.* European Journal of Pharmacology xx (2006) xxx-xxx.

6. Descoberto um novo modulador endógeno das vias opióides – a opiorfina

Pesquisadores franceses isolaram e caracterizaram uma molécula encontrada na saliva de humanos que tem efeito modulatório sobre a via opioidegica. Batizada de opiorfina, essa molécula modula a ativação das vias opióides por inibir as ectopeptidases responsáveis pela degradação da encefalina. Por meio desse mecanismo, esse mediador é capaz de potenciar a analgesia induzida pelos opióides endógenos. Em modelo de dor induzida por estímulos mecânicos em ratos, a opiorfina apresentou efeito analgésico com potência semelhante à da morfina. Esta descoberta poderá levar ao desenvolvimento de uma nova classe de analgésicos, que devem atuar potenciando as vias opióides endógenas.

Autores e procedência do estudo: Anne Wisner(*), Evelyne Dufour(*), Michaël Messaoudi(†), Amine Nejd(†), Audrey Marcel(*), Marie-Noelle Ungeheuer(‡) and Catherine Rougeot(*) (§) – (*)*Laboratoire de Pharmacologie des Regulations Neuroendocrines, Institut Pasteur, Paris, France;* (†)*ETAP-Ethologie Appliquée, Vandoeuvre-lès-Nancy, France;* (‡)*Investigation Clinique et Appui à la Recherche (ICARe), Centre Médicale, Institut Pasteur, Paris, France;*

Referência: *Human Opiorphin, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Nov 21;103(47):17979-84.

7. Estimulação elétrica transcutânea (TENS) reduz hiperálgia por ativar receptores GABAA na medula espinal

Embora vários sejam os mecanismos propostos para explicar a analgesia provocada pelo método de estimulação elétrica transcutânea (TENS), poucos estudos têm utilizado abordagens farmacológicas associadas a métodos bioquímicos para explicar tal fenômeno. Em um trabalho publicado recentemente, pesquisadores americanos associaram estas ferramentas experimentais para demonstrar que receptores GABAérgicos do tipo A (GABAA) presentes na medula espinal teriam extrema importância na analgesia induzida pelo TENS. Apesar de já ter sido sugerida anteriormente a participação destes receptores em seu efeito, esta foi a primeira vez que se quantificou os níveis de liberação de GABA na medula espinal após a utilização de TENS. De fato, demonstrou-se que o TENS de alta intensidade provoca uma liberação significativa de GABA na medula espinal, o que não foi observado com o TENS de baixa intensidade. No entanto, tanto a analgesia provocada pela estimulação de alta quanto de baixa intensidade foram antagonizadas pelo antagonista de receptores GABAA bicuculina. Este resultado contraditório pode estar associado a uma limitação no método utilizado para se quantificar o GABA na medula. Em conclusão, os resultados obtidos sugerem fortemente que a liberação espinal de GABA e ativação de receptores GABAA na medula espinal é o mecanismo pelo qual o TENS reduz a hiperálgia.

Autores e procedência do estudo: Y. Maeda, T.L. Lisi, C.G.T. Vance, K.A. Sluka - *Physical Therapy and Rehabilitation Science Graduate Program, Neuroscience Graduate Program, Pain Research Program, University of Iowa, Iowa City, USA;*

Referência: *Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats.* Brain Res. 2007 Mar 9;1136(1):43-50.

8. Participação de adrenoceptores do tipo β_2 na sintomatologia causada por distúrbios temporomandibulares pode explicar porque alguns casos são pouco responsivos ao tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)

As distúrbios temporomandibulares (DTMs) são condições dolorosas que envolvem os músculos da mastigação e a articulação temporomandibular (ATM) e afetam cerca de 12% da população. Uma vez que nem todos os pacientes portadores de DTMs são responsivos ao tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), drogas com ação em outros sistemas envolvidos na etiologia da dor poderiam ser eficazes para tratar as distúrbios sintomáticas. Dessa maneira, trabalho realizado por Rodrigues e cols., da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, teve como objetivo validar o modelo animal (em ratos) de hiperalgesia na ATM induzida por carragenina e investigar o envolvimento da norepinefrina e dos adrenoceptores β neste fenômeno. A hiperalgesia foi induzida por injeção de serotonina (5-HT) 1 hora após a injeção de carragenina na ATM. Tanto a administração sistêmica quanto local de indometacina (um AINEs não-seletivo) atenuou significativamente a hiperalgesia na ATM, avaliada pelo comportamento de sacudidas e inclinação da cabeça do animal para o lado onde foram administrados os estímulos inflamatórios. Além disso, a depleção de norepinefrina ou o bloqueio dos adrenoceptores β_2 , promovidos pela administração de guanetidina ou ICI118.55 respectivamente, também foi capaz de reduzir a hiperalgesia na ATM. O estudo em questão, portanto, demonstra a validade do modelo animal de hiperalgesia na ATM induzida por carragenina, possibilitando a investigação dos mecanismos participantes da dor temporomandibular de origem inflamatória e o teste de diferentes tipos de analgésicos com ação periférica. Ainda, também sugere que a ativação dos adrenoceptores do tipo β_2 locais contribui para a hiperalgesia inflamatória na ATM, o que pode ter relevância clínica para o tratamento das DTMs dolorosas pouco responsivas aos AINEs.

Autores e procedência do estudo: Rodrigues LL, Oliveira MC, Pelegrini-da-Silva A, de Arruda Veiga MC, Parada CA, Tambeli CH. - *Department of Physiology, Laboratory of Orofacial Pain, Faculty of Dentistry of Piracicaba, University of Campinas-UNICAMP, Sao Paulo, Brazil;*

Referência: *Peripheral sympathetic component of the temporomandibular joint inflammatory pain in rats.* J Pain. 2006 Dec;7(12):929-36.

Revisão do Mês

9. Seria a enzima Prostaglandina E sintase-1 um novo alvo para o tratamento da dor?

A enzima prostaglandina E sintase-1 microsomal (mPGES-1) é a responsável pela síntese de prostaglandina E2 (PGE2) a partir da PGH2 formada pela ação das ciclooxigenases (COX). O uso terapêutico de inibidores da COX é limitado pelos seus efeitos adversos, muito comentados recentemente. Já que a PGE2 é um dos principais mediadores responsáveis pela hiperalgesia inflamatória, a indústria farmacêutica atualmente busca o desenvolvimento de um inibidor seletivo para a enzima mPGES-1. A esperança é que este tipo de droga possa ter um efeito analgésico semelhante ao dos inibidores da COX, porém com menos efeitos adversos. Esse é o assunto de uma recente revisão publicada no periódico *Trends in Pharmacological Sciences*, na qual os autores questionam a possível eficiência deste tipo de droga, com base nos experimentos realizados até o momento. Enquanto não existem inibidores seletivos para a mPGES-1, os estudos desta enzima têm sido realizados usando camundongos geneticamente modificados que tiveram o gene para a mPGES-1 inativado. O que tem sido observado nestes estudos é que a PGH2 formada pela ativação da COX, não sendo usada pela mPGES-1, acaba sendo metabolizada por outras enzimas do tipo prostaglandina-sintases. Há, portanto, um desvio no destino da PGH2, que passará a servir para a síntese de outros eicosanóides, como tromboxanas e prostaciclina. A principal

questão levantada no artigo é que este redirecionamento da produção de mediadores varia conforme o tecido, ou mesmo conforme a linhagem dos camundongos utilizados. Se o mesmo ocorrer na inibição da mPGES-1 por inibidores seletivos, ficará muito difícil prever os efeitos adversos, já que estes podem variar conforme o indivíduo ou conforme o estado metabólico do tecido.

Autores e procedência do estudo: Klaus Scholich and Gerd Geisslinger - *Pharmazentrum Frankfurt, ZAFES, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Germany;*

Referência: *Is mPGES-1 a promising target for pain therapy?* TRENDS in Pharmacological Sciences (2006) Vol.27 No.8; 399-401.