

## Divulgação Científica

### [1. Doses homeopáticas de hormônios ajudam a aliviar dores de difícil tratamento](#)

De acordo com resultados de um estudo anunciado por pesquisadores americanos do Instituto Roby, doses homeopáticas (ou seja, em quantidades bastante diluídas) do hormônio progesterona apresentam bons resultados no alívio da tensão pré-menstrual (TPM), de sintomas de fibromialgia, da dor "fantasma", ansiedade e perda de memória. Além disso, resultados positivos foram observados também em casos de doenças como diabetes, artrite, endometriose, entre outras. Segundo o cientista Russell Roby, esse tipo de tratamento "reduz a concentração de adrenalina corporal capaz de ativar vários problemas, entre os quais a dor "fantasma", que é uma exacerbação da dor causada pelo excesso desse hormônio no organismo". O tratamento proposto "reduz a dor exarcebada pela adrenalina, uma vez que age na região da dor no cérebro", completa. O uso da terapia hormonal, que foi patenteada pelos pesquisadores do Instituto, auxilia até mesmo a terapia de síndromes difíceis de tratar, como a fibromialgia, a qual atinge mais de 4 milhões de pessoas no Brasil, sendo que 90% destes pacientes são mulheres acima dos 40 anos de idade.

### [2. Primeira droga específica para o tratamento da fibromialgia é aprovada nos EUA](#)

O órgão responsável pela avaliação e aprovação de drogas nos Estados Unidos, a FDA (de *Food and Drug Administration*), aprovou recentemente a droga Lyrica (ou pregabalina), a primeira droga específica para o tratamento da fibromialgia, uma desordem caracterizada por dor, fadiga e problemas do sono. A eficácia do medicamento foi testada em um estudo do tipo "duplo-cego" (no qual nem os pacientes nem os pesquisadores sabiam que medicamento estava sendo administrado), envolvendo cerca de 1800 pacientes, que mostrou que doses de 300 a 450 mg/dia do Lyrica reduziram a dor melhorando, assim, as funções diárias de alguns pacientes com essa doença. No entanto, pouco se sabe ainda sobre os mecanismos pelos quais ela produz estes efeitos.

### [3. Dor do crescimento: guia \*on line\* pode ajudar a tranquilizar os pais](#)

As dores de crescimento são um dos mais freqüentes motivos de reclamação de desconforto nos membros inferiores das crianças. Esta denominação, apesar do fato de essas dores não terem relação com o crescimento, teve seu uso consagrado na literatura além de deixar implícito seu caráter benigno e transitório. Sem ter sua causa determinada nem explicação para sua origem, sua presença pode trazer preocupações para os pais. Neste sentido, um pequeno guia sobre as dores do crescimento foi publicado *on line* pelo Serviço de Pediatria do Hospital de São Marcos de Braga, em Portugal. Confira o material completo no link abaixo.

### [4. Base de dados para pesquisa de genes envolvidos na dor está disponível na internet – site direcionado para interessados na área auxilia pesquisadores](#)

Pesquisadores canadenses disponibilizaram na internet um banco de dados dos genes relacionados à dor. Este banco foi confeccionado com base em estudos publicados no site "Medline" realizados com animais transgênicos, nos quais um gene de interesse era deletado (animais "knockout") e, as conseqüências sobre a dor, observadas. A página é semanalmente atualizada e, até o momento, o banco de dados já conta com mais de 200 genes, que foram identificados em estudos realizados com modelos experimentais de dor, hipernocicepção ou analgesia. As ferramentas de busca e as informações disponibilizadas são

bastante úteis para os pesquisadores da área de dor e o banco pode ser acessado através do site: [http://paingeneticslab.ca/4105/06\\_02\\_pain\\_genetics\\_database.asp](http://paingeneticslab.ca/4105/06_02_pain_genetics_database.asp)

**Referência:** Lacroix-Fralish ML, Ledoux JB, Mogil JS (2007). *The Pain Genes Database: An interactive web browser of pain-related transgenic knockout studies*. Pain. 2007 Sep;131(1-2):3.e1-4.

## 5. Empresa Eli Lilly pede liberação de medicamento antidepressivo para tratamento de casos de fibromialgia

A empresa Eli Lilly encaminhou pedido de liberação do medicamento Cymbalta para tratamento de casos de fibromialgia. Este medicamento possui como princípio ativo a Duloxetina, um antidepressivo que tem sido sugerido possuir ação sobre casos de dores de difícil tratamento. Publicado pelo site [www.farmacia.com.pt](http://www.farmacia.com.pt), a matéria exposta no *link* abaixo aborda com ênfase essa nova opção para alívio dos sintomas associados à fibromialgia.

### Ciência e Tecnologia

## 6. Quanto os genes influenciam nossa sensibilidade à dor?

Existe uma grande variação individual na sensibilidade à dor. Esta variação dificulta o diagnóstico médico e também pode ser importante no desenvolvimento ou não de dores crônicas. Embora se saiba que parte desta variação depende de fatores genéticos, não se conhece em que grau estes fatores influenciam essa variabilidade. Para tentar determinar a influência do genótipo na sensibilidade à dor, pesquisadores da Noruega avaliaram a sensibilidade a estímulos dolorosos de calor ou de frio em 53 pares de gêmeos idênticos e 39 pares de gêmeos fraternos. Os gêmeos fraternos sofreriam influência dos mesmos fatores ambientais, assim como os gêmeos idênticos, porém, estes últimos teriam também influência dos mesmos fatores genéticos. A análise estatística dos resultados obtidos permitiu sugerir que aproximadamente 60% da variação individual na sensibilidade aos estímulos dolorosos frios seria mediada por fatores genéticos, enquanto que apenas 26% da variação na sensibilidade observada após aplicação de estímulos dolorosos quentes teria influência genética. Os fatores ambientais explicariam 5% da variação na sensibilidade aos estímulos frios e 8% em relação aos estímulos quentes. A correlação entre as sensibilidades aos dois tipos de estímulos dolorosos é pequena, o que significa que uma pessoa pode ser mais sensível a um tipo de estímulo, sem necessariamente ser mais sensível aos demais. Portanto, além de determinados tipos de estímulos, como o frio por exemplo, serem mais influenciados pelo genótipo que outros estímulos, os genes que determinam uma maior sensibilidade a um tipo de estímulo podem não alterar a sensibilidade a outros tipos.

**Autores e procedência do estudo:** Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR.

**Referência:** (2007) *Individual differences in pain sensitivity: Genetic and environmental contributions*. Pain. Aug 8; article in press.

## 7. Estudo desvenda novos fatos sobre o efeito placebo e sua relação com a atividade opióide durante a dor

Pesquisadores norte-americanos investigaram o efeito placebo durante a percepção dolorosa provocada por calor. O placebo (palavra derivada da primeira pessoa do singular no futuro do indicativo do verbo latino *placere*, que significa literalmente "agradarei") é um tratamento inerte, que pode, inclusive, ser administrado na forma de um fármaco, e que apresenta efeitos terapêuticos devido aos efeitos fisiológicos da crença do paciente de que está sendo tratado. Tal efeito, no que se refere à percepção dolorosa, foi demonstrado ser passível de reversão pela administração de naloxone - um fármaco usado em casos de overdose de

opioides para evitar depressão respiratória fatal -, o que indica que seu mecanismo é dependente da liberação de fatores opioides endógenos.

Os autores do estudo, utilizando tomografia de emissão de pósitrons (PET) e um agonista de receptores  $\mu$ -opioides radiomarcado administrado em doses sub-farmacológicas, exploraram a liberação de opioides endógenos no cérebro de pacientes saudáveis submetidos à aplicação tópica de um creme placebo antes da exposição a estímulos quentes dolorosos ou não-dolorosos, assim como a influência da antecipação ao estímulo.

O estudo foi capaz de determinar áreas ricas em receptores opioides no cérebro, além de também mostrar o aumento e diminuição da conectividade destas áreas durante a experiência dolorosa, permitindo a identificação das áreas mais importantes para o efeito placebo.

Este fenômeno pode levar à analgesia por três principais mecanismos, segundo o trabalho: 1) por meio da potencialização da liberação de opioides endógenos no momento do estímulo; 2) pelo aumento da liberação inespecífica após o estímulo; e 3) pela diminuição de liberação de opioides durante a antecipação ao estímulo e conseqüente maior liberação durante o estímulo.

Um aspecto interessante mostrado pelo estudo é que os indivíduos com maior nível de liberação de opioides endógenos devido ao efeito placebo não foram os que reportaram maior analgesia, o que indica que diferenças individuais são importantes para o efeito. Mais ainda, se cogita que, em futuros estudos, a caracterização dos sujeitos responsivos a placebo por via opioide pode ser interessante.

**Autores e procedência do estudo:** Tor D. Wager (\*†); David J. Scott (‡) and Jon-Kar Zubieta (‡§) – (\*) *Department of Psychology, Columbia University, 1190 Amsterdam Avenue, New York, NY 10027; and Departments of (§) Radiology and (‡) Psychiatry and Molecular and Behavioral Neuroscience Institute, University of Michigan, 205 Zina Pitcher Place, Ann Arbor, MI 48109-0720;*

**Referência:** *Placebo effects on human  $\mu$ -opioid activity during pain.* PNAS. June 26, 2007 - vol. 104 - no. 26, 11056–11061.

#### 8. Descoberto receptor relacionado com a transmissão da sensação da coceira

A coceira ou prurido é a percepção de uma sensação que, da mesma maneira que a dor, protege o indivíduo do contato com agentes potencialmente nocivos. No entanto, existem patologias em que a coceira se torna um problema, como a dermatite atópica e outros problemas de pele, por exemplo. Embora os mediadores responsáveis pelo desencadeamento da coceira sejam conhecidos, ainda pouco se sabe sobre a transmissão desta sensação no nível do sistema nervoso central. Em um estudo publicado na conceituada revista *Nature*, os autores verificaram que o receptor para o peptídeo liberador de gastrina, em inglês "*gastrin-releasing peptide receptor*", possui papel importante na transmissão na medula espinal da sensação de coceira. Esse peptídeo foi encontrado em neurônios sensoriais primários e seu receptor está presente nas sinapses com os neurônios secundários no corno dorsal da medula espinal. Os resultados obtidos mostraram que animais geneticamente modificados para não expressarem o receptor citado apresentavam respostas nociceptivas normais, tanto à estimulação térmica quanto mecânica em condições normais ou de inflamação e neuropatia. No entanto, estes animais apresentaram redução no comportamento de coceira induzido pela administração de um agente que degranula mastócitos (composto 48/80), liberando histamina e serotonina. Esta é a primeira descrição de uma via responsável pela transmissão da coceira que difere das vias nociceptivas.

**Autores e procedência do estudo:** Yan-Gang Sun(1) & Zhou-Feng Chen(1,2,3) – (1) *Department of Anesthesiology; (2) Department of Molecular Biology and Pharmacology; (3) Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine Pain Center, St Louis, Missouri 63110, USA;*

---

**Referência:** *A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord.* Nature. 2007 Aug 9;448(7154):700-3.

#### 9. Relação entre o fator do sistema complemento C5a e dores neuropáticas: um novo papel para um velho ator

O sistema complemento foi reconhecido como tendo importante papel no sistema imune inato, principalmente no que diz respeito ao controle das infecções. Um dos mais importantes integrantes deste sistema é o C5a. No entanto, recentemente, o C5a tem sido relacionado à patogênese de várias doenças inflamatórias, como a artrite reumatóide, a sepse, entre outras. A principal função descrita para o C5a é sua capacidade de recrutar e ativar neutrófilos, os quais, embora sejam indispensáveis no controle de certas infecções, também são os responsáveis pelas lesões observadas nas doenças inflamatórias mencionadas. Estudo apresentado por Griffin e cols. demonstrou que, após a lesão de nervos periféricos, ocorre aumento na síntese de componentes do sistema complemento no corno da raiz dorsal, e que este aumento pode estar relacionado com um papel inflamatório destes mediadores no local, sendo então responsáveis pelo aumento da sensibilização dos neurônios nociceptivos. Reforçando esta hipótese, os autores observaram que animais deficientes para o C5, o peptídeo que dá origem ao C5a, não apresentavam sinais de neuropatia (alodinia térmica ao frio). Além disto, também foi observado que a injeção intratecal de um antagonista seletivo do receptor para C5a também foi capaz de reduzir este sintoma. Estes achados levaram os autores a sugerir que drogas que inibem a ação do C5a podem ser ferramentas terapêuticas interessantes para o controle das dores de origem neuropática.

**Autores e procedência do estudo:** Robert S. Griffin (1\*), Michael Costigan (1\*), Gary J. Brenner (1), Chi Him Eddie Ma (1), Joachim Scholz (1), Andrew Moss (1), Andrew J. Allchorne (1), Gregory L. Stahl (2) and Clifford J. Woolf (1) – (1) *Neural Plasticity Research Group, Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts 02129;* (2) *Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115;*

**Referência:** *Complement Induction in Spinal Cord Microglia Results in Anaphylatoxin C5a-Mediated Pain Hypersensitivity.* The Journal of Neuroscience, August 8, 2007 • 27(32):8699–8708.

#### 10. Pesquisadores americanos propõem modelo experimental químico de alodinia que permitiria a avaliação da ação de drogas sem influência de processos inflamatórios presentes em modelos cirúrgicos

Um grupo de pesquisadores americanos liderados por DW Gil propôs, em um recente artigo publicado no periódico *British Journal of Pharmacology*, um novo modelo experimental de alodinia, provocado pela administração intraperitoneal ou intratecal, em camundongos, de doses crescentes de três diferentes agonistas de receptores presentes em neurônios (N-metil-D-Aspartato [NMDA], um agonista de receptores prostanóides do tipo EP1/EP3, e um agonista de receptores adrenérgicos do tipo  $\alpha 1$ ). Para avaliar a alodinia utiliza-se um teste de toque com uma escova, sendo que o comportamento nociceptivo é graduado em uma escala arbitrária, variando de 0 a 2. Também são utilizados filamentos de von Frey nesta avaliação.

Diferentes fármacos com ação demonstrada sobre estados de alodinia (como a gabapentina, a amitriptilina, a clonidina e a morfina) também foram explorados no artigo, com o objetivo de validar o modelo proposto.

De acordo com os autores, este modelo visa substituir modelos cirúrgicos de indução de alodinia, como por exemplo, o modelo de ligadura do nervo ciático, já que estes métodos



Dor On Line

www.dol.inf.br

---

sabidamente possuem componentes inflamatórios, que podem influenciar no resultado final, de modo que provavelmente não mimetizam totalmente um estado patológico alodínico, no qual estímulos não-nocivos passam a ser interpretados como estímulos nocivos. Assim, os autores propõem que o modelo desenvolvido pode ser utilizado para o *screening* de novos fármacos que atuem neste tipo de dor.

**Autores e procedência do estudo:** DW Gil, CV Cheevers and JE Donello - *Department of Biological Sciences, Allergan Inc., Irvine, CA, USA;*

**Referência:** *Transient allodynia pain models in mice for early assessment of analgesic activity.* British Journal of Pharmacology (2007), 1–6.