

Divulgação Científica**1. O uso de animais em experiências científicas: o desencontro de informações e equívocos da opinião pública são comentados em artigo escrito por Professor da UNESP**

O Professor Roelf Rizzolo, da UNESP de Araçatuba, publicou um artigo no jornal Folha da Região no qual aborda o tema de nossos dois últimos Editoriais, o uso de animais em experimentos. Comentando os desencontros entre informações veiculadas e atitudes descabidas de políticos que assinam decretos sem perceber as conseqüências de seus atos, apresenta justificativas bastante claras para a manutenção do uso de animais em pesquisas científicas. Em suas próprias palavras, afirma corretamente que "(...) Das atividades humanas que utilizam animais (alimentação, vestiário, trabalho, diversão, etc.) nenhuma têm tantos códigos de ética quanto a boa ciência...". Levando em consideração que é fácil aderir à opinião pública contra o uso de animais em laboratório, textos esclarecedores como este devem ser cada vez mais divulgados, para que a hipocrisia entre aqueles que se beneficiam dos bons resultados da Ciência de laboratório deixe de justificar suas críticas, e que compreendam de verdade as necessidades da Ciência bem realizada.

2. Situações de stress aliviam a dor: como isso funciona?

Como explicar o alívio imediato da dor de uma pancada no dedo do pé se você se deparar com um leão ou um urso faminto? Bem, este é um mecanismo bem conhecido chamado "analgesia induzida por stress". A novidade é que pesquisadores parecem finalmente ter elucidado, pelo menos em parte, como ele funciona: o lançamento na corrente sanguínea de noradrenalina durante situações estressantes afetaria nosso cérebro.

Sah Pankaj e colegas estudaram determinadas regiões do cérebro chamadas amígdala e região parabraquial pontina (PB) e analisaram os efeitos da estimulação elétrica nestes locais. A observação de uma potente ação supressora da transmissão entre os neurônios pela noradrenalina ao atuar em receptores específicos, chamados adrenoreceptores, na região PB, intrigou os pesquisadores, que mostraram, ainda, que a noradrenalina reduziu o número de sítios que liberam os neurotransmissores.

A partir destas observações, os autores do estudo concluíram que um importante mediador da analgesia induzida por stress, no caso a noradrenalina, poderia ser potente na modulação da dor quando os estímulos causados por doenças fossem processados na região PB e transmitidos para a região da amígdala.

Referência do estudo original: Andrew J. Delaney, James W. Crane and Pankaj Sah. *Noradrenaline Modulates Transmission at a Central Synapse by a Presynaptic Mechanism.* Neuron 56, 880-892; 2007.

Fonte: http://www.pain.com/sections/pain_resources/news/news.cfm?id=670

3. Mais um motivo para parar de fumar: vício diminui a eficácia de tratamentos para dores crônicas

O tabagismo é um hábito comum em todas as populações, independente do sexo e idade. Muitos pacientes que sofrem de dor crônica fumam. Entretanto, ainda é desconhecida a influência do fumo diante das medidas para tentar aliviar a dor. Um grupo de pesquisadores americanos buscou verificar qual é a relação entre cigarros e terapia para dor crônica, além da relação entre trabalho, fumo e dor. Para isto, avaliaram durante 2 anos pacientes fumantes e não-fumantes que apresentavam dor na coluna vertebral e eram tratados com diferentes técnicas para aliviar a dor. A conclusão que chegaram foi a de que o fumo prejudicava a eficácia dos tratamentos para controle da dor. Também observaram que os

pacientes que retornavam ao trabalho sem fumar tinham melhor capacidade de lidar com as dores, o que, conseqüentemente, aumentava as possibilidades de ganhos profissionais. Considerando os malefícios causados pelo hábito de fumar, a busca pela melhora na qualidade de vida pelos pacientes com dores crônicas acabou de se tornar mais um motivo para os adeptos da política antitabagista. A matéria original foi publicada no site do Observatório Brasileiro de Informações Sobre Drogas (OBID).

Fonte: site OBID - Observatório Brasileiro de Informações Sobre Drogas;

http://www2.obid.senad.gov.br/portais/OBID/conteudo/web/noticia/ler_noticia.php?id_noticia=11997

4. Universidade americana cria instituto para pesquisar exclusivamente as diferenças entre homens e mulheres

Diversos institutos de pesquisa e hospitais têm se preocupado com as diferenças médicas observadas entre os sexos, sendo estas diferenças bem maiores que simplesmente no que diz respeito ao sistema reprodutivo. A Escola de Medicina Feinberg, da Universidade de Northwestern, em Chicago, EUA, criou o Instituto para Saúde da Mulher na tentativa de incentivar mais pesquisas neste sentido, já que a maioria dos estudos é realizada em homens ou em modelos experimentais executados em animais machos. Tais pesquisas envolvem estudos sobre o câncer, doenças autoimunes, anestesia, doenças cardiovasculares, depressão, distúrbios do sono, osteoporose, osteoartrite e menopausa. Os pesquisadores admitem que o que há de diferente entre homens e mulheres necessita exploração futura, com verificação da influência dos hormônios. Contudo, até o momento, há mais perguntas do que respostas concretas. Por meio do mapeamento diferenciado pelo sexo, os cientistas procuram aprofundar e melhorar os conhecimentos adquiridos pela pesquisa fundamental, direcionando-os para o cuidado clínico específico. Para isto, um registro está sendo elaborado com 12.000 mulheres por ano, atendidas no hospital para mulheres *Prentice*. A partir dos resultados obtidos até o momento, os pesquisadores já concluem que:

- o câncer de pulmão é a maior causa de morte nas mulheres, sendo elas mais susceptíveis ao efeito carcinogênico do tabaco que os homens;
- as mulheres são de duas a sete vezes mais propensas a desenvolver doenças autoimunes que os homens;
- o lúpus afeta nove vezes mais as mulheres;
- em relação à anestesia, as mulheres normalmente se recuperam mais cedo, experimentam mais náuseas e respondem a medicamentos para a dor de maneira diferente dos homens;
- as mulheres têm menos sintomas familiares de doenças cardiovasculares;
- as mulheres são de duas a três vezes mais propensas à depressão e duas vezes mais propensas a distúrbios do sono que os homens.

Estudos desse tipo são de extrema importância, já que podem não somente direcionar procedimentos terapêuticos a serem aplicados com mais chance de sucesso dependendo do sexo do paciente, mas explicar as diferenças observadas no funcionamento e comportamento de homens e mulheres.

Fonte: www.pain.com – “*Women aren't men*”, artigo escrito por Teresa Woodruff, diretora executiva do *Institute for Women's Health Research*, e Thomas J. Watkins, Professor de Obstetrícia e Ginecologia da *Feinberg School of Medicine*, em Chicago, EUA.

5. Pesquisadores americanos usam terapia gênica para diminuir a dor – resultados promissores podem levar ao desenvolvimento de droga eficaz para aliviar dores crônicas intratáveis com medicamentos convencionais

Um grupo de cientistas americanos anunciou recentemente o desenvolvimento de uma terapia com base genética que pode revolucionar o tratamento da dor. Primeiramente, os

resultados divulgados foram obtidos em laboratório, e mostraram que ratos que receberam a injeção de um gene que aumentava a liberação de endorfinas, uma substância natural do corpo que diminui a dor, não apresentavam dor por até três meses. Mais importante, apesar deste vírus ter sido injetado na medula espinal dos animais, não houve influência no resto do sistema nervoso, mostrando que a terapia possui baixo risco de causar efeitos colaterais. O estudo foi publicado na conceituada revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), e, embora "ainda esteja nos estágios iniciais, o conceito do uso de terapia gênica para proporcionar alívio da dor é interessante, pois pode potencialmente causar menores efeitos colaterais que os tratamentos convencionais", relata Josephine Querido, do centro de pesquisas *Cancer Research UK*. Ela diz isso com base no fato de que em cerca de 66% dos casos de câncer os tratamentos para alívio das dores não apresentam efeito. Além dos pacientes oncológicos, outros pacientes com dores crônicas também não conseguem alívio da dor satisfatório a partir dos tratamentos atualmente disponíveis, principalmente pela baixa eficácia ou efeitos colaterais como sono intenso, confusão mental e alucinações, completa Andreas Beutler, participante do estudo conduzido na *Mount Sinai School of Medicine*, em Nova York. Entretanto, apesar dos resultados promissores e animadores, ainda é cedo para saber a real significância dos dados para seres humanos, pois o uso de modelos experimentais animais não necessariamente reflete o que se pode observar em pessoas.

Referência do estudo original: Storek B, Reinhardt M, Wang C, Janssen WG, Harder NM, Banck MS, Morrison JH, Beutler AS. Sensory neuron targeting by self-complementary AAV8 via lumbar puncture for chronic pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Jan 22;105(3):1055-60.

Fonte: BBC NEWS; <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7200858.stm>

6. Estudo relaciona a enxaqueca a diferenças na estrutura do cérebro

Um estudo publicado na revista *Neurology* avaliou 24 pessoas com histórico de enxaqueca - com frequência de no mínimo 4 episódios por mês durante 20 anos - e 12 pessoas que não tinham a doença, e mostrou que pessoas que sofrem de enxaquecas possuem diferenças na estrutura de seu cérebro, bastante evidentes na região conhecida como córtex cerebral. Nestes pacientes, o córtex se apresentava cerca de 21% mais espesso que no cérebro dos pacientes normais. Apesar destes dados serem interessantes, outros estudos deverão ser feitos para verificar se essas diferenças causam ou são causadas pelos episódios de enxaqueca. De qualquer maneira, os autores do estudo salientam que este é mais um motivo para considerar a seriedade da doença, já que existe a possibilidade de ela induzir mudanças significativas no cérebro das pessoas acometidas.

Referência do estudo original: DaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology*. 2007 Nov 20;69(21):1990-5.

7. Medicamento Celebrex (celecoxib) pode causar arritmia cardíaca

O uso de medicamentos conhecidos como inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase(COX)-2 tem sido amplamente discutido por causa de efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular (veja nossos Editoriais e matérias no BAÚ do DOL sobre a retirada do VIOXX® do mercado e sobre os efeitos deletérios dos inibidores de COX). Estes efeitos têm sido atribuídos à inibição da produção de um mediador biológico chamado prostaciclina pelo bloqueio da enzima COX-2, sem que ocorra a inibição da produção de tromboxano, um agente com ação pró-trombótico (ou seja, que estimula a formação de coágulos) produzido pela ação da enzima COX-1. Agora, um novo estudo sugere que, além desses efeitos, o medicamento celecoxib (comercialmente conhecido como Celebrex®) pode atuar sobre o sistema cardiovascular de modo independente da inibição da COX-2. Esse efeito foi inicialmente observado em células do músculo cardíaco de moscas *Drosophila*, que naturalmente não possuem as enzimas COX, mas também foi observado em células de ratos

e de seres humanos. Além disso, o ácido acetilsalicílico (AAS), que é um inibidor potente tanto de COX-1 quanto de COX-2, não causou efeito semelhante. Os resultados do estudo indicam que o efeito se deve ao bloqueio de um canal de potássio conhecido como retificador tardio, ou Kv2. Um dos dados mais importantes deste estudo é que, já que este efeito observado não depende da inibição da COX-2, é possível que este ocorra apenas com o celecoxib, e não com outros medicamentos inibidores seletivos da COX-2. Contudo, será importante avaliar também os outros medicamentos. O efeito do celecoxib sobre o músculo cardíaco pode contribuir para o aumento do risco de alterações no sistema cardiovascular, observado com o uso desta droga.

Referência do estudo original: Roman V. Frolov, Ilya G. Berim, and Satpal Singh. *Inhibition of Delayed Rectifier Potassium Channels and Induction of Arrhythmia - A NOVEL EFFECT OF CELECOXIB AND THE MECHANISM UNDERLYING IT*. The Journal of Biological Chemistry Vol. 283, Nº. 3, pp. 1518–1524, January 18, 2008.

Ciência e Tecnologia

8. Receptores GABAA espinais: um novo alvo para o controle da dor

O sistema GABAérgico parece ter papel bastante importante na modulação da dor, devido à sua ação inibitória sobre a transmissão sináptica, ao atuar em receptores específicos. Em um estudo publicado na revista Nature, Knabl e cols, de Erlangen, na Alemanha, mostraram que a administração espinal de um agonista de receptores GABA tem efeito analgésico tanto em modelo experimental de dor inflamatória quanto de dor neuropática. Os autores observaram também que as subunidades $\alpha 2$ e $\alpha 3$ do receptor GABAA são essenciais para o efeito analgésico do diazepam. Ao que parece, este efeito se dá tanto por ação em neurônios secundários quanto em neurônios de primeira ordem. De forma geral, os autores sugerem que a utilização de agonistas GABAérgicos seletivos para estas subunidades seria efetiva para o tratamento de diferentes tipos de dor com efeitos colaterais reduzidos.

Autores e procedência do estudo: Knabl J, Witschi R, Hösl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, Brockhaus J, Sergejeva M, Hess A, Brune K, Fritschy JM, Rudolph U, Möhler H, Zeilhofer HU - *Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany*;

Referência: *Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes*. Nature. 2008 Jan 17;451(7176):330-4.

9. Analgesia espinal induzida pela anandamida é resultado de co-ativação de receptores canabinóides e vanilóides

Está bem demonstrado que a anandamida, um ligante endógeno de receptores canabinóides, também ativa receptores vanilóides do tipo TRPV1. Estudos *in vitro* indicam a participação desses receptores no efeito antinociceptivo espinal da anandamida. Contudo, considerando que não há estudos que demonstrem esse efeito *in vivo*, Horvath e cols., da Universidade de Szeged, na Hungria, avaliaram o efeito da inibição dos receptores TRPV1 na potência antinociceptiva da anandamida administrada por via intratecal em ratos. A inibição dos receptores TRPV1 foi realizada utilizando-se capsazepina, a qual, por si só, não provocou alteração na resposta dolorosa. Porém, quando administrada em baixas doses, aumentou o efeito antinociceptivo da anandamida, ocorrendo o contrário quando administrado em doses altas. Além disso, foi observado que tanto as doses altas quanto baixas de capsazepina diminuíram a eficácia de altas doses de anandamida. Estes resultados sugerem que a ativação dos receptores TRPV1 possui importante papel no efeito antinociceptivo espinal da anandamida, sendo que, dependendo da dose de capsazepina aplicada, o efeito de inibição dos receptores TRPV1 pode ser diferente. Os autores ainda sugerem que a co-ativação dos



Dor On Line

www.dol.inf.br

receptores canabinóides e TRPV1 pela anandamida contribui para o aumento da antinocicepção por meio da liberação de ligantes endógenos na medula espinal.

Autores e procedência do estudo: Horvath G, Kekesi G, Nagy E, Benedek G. - Departamento de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Szeged, Hungria;

Referência: *The role of TRPV1 receptors in the antinociceptive effect of anandamide at spinal level.* Pain. 2008 Feb;134(3):277-84. Epub 2007 May 29.