

Divulgação Científica**1. Dores nas pernas**

Segundo o reumatologista Dr. Jose Knoplich, as pessoas que têm sintomas de cansaço e dores nas pernas podem apresentar problemas nas artérias e nervos das pernas, problemas na coluna lombar, colesterol alto, diabetes e pressão alta. Podem apresentar, também, Doença Arterial Periférica (DAP), que se caracteriza pelo estreitamento e trombose das artérias que irrigam os membros inferiores. A DAP tem predominância em idosos, atingindo cerca de 10% da população acima de 50 anos e tem como principal consequência a necrose do membro afetado.

Um estudo com 940 pacientes feito por cirurgiões vasculares da *Universidade de Toulouse*, França, observou que 27,4% dos sujeitos apresentavam claudicação intermitente, 54% ulceração ou gangrena, 9,3% dor isquêmica de repouso e 9,3% isquemia de um membro.

Os pacientes com claudicação intermitente eram, em sua maioria, homens jovens, com histórico de tabagismo e/ou doença pulmonar obstrutiva crônica, sendo que alguns tiveram que fazer cirurgia para superar a obstrução da trombose e outros foram tratados por angioplastia percutânea (*stents*). A taxa de mortalidade associada à claudicação intermitente foi de 5,7%; para os sujeitos com dor isquêmica de repouso foi de 23,1%; para os sujeitos com perda de tecido foi de 28,7%; e para aqueles com isquemia aguda a taxa foi de 23%.

Referência: Cambou JP, Aboyans V, Constans J, Lacroix P, Dentans C, Bura A. *Characteristics and Outcome of Patients Hospitalised for Lower Extremity Peripheral Artery Disease in France: The Copart Registry*. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Mar 18. [Epub ahead of print]

2. Ensinando uma máquina a sentir dor

A ressonância magnética funcional, juntamente com técnicas digitais de classificação e regressão, pode discernir padrões de ativação cerebral e distinguir nocicepção em um indivíduo.

Sabe-se que a percepção da dor é bastante subjetiva e as impressões dos pacientes algumas vezes são colocadas em dúvida. Pesquisadores da *Stanford University*, na Califórnia, testaram um meio de determinar objetivamente se um paciente está experimentando nocicepção através de análise de imagens do funcionamento cerebral.

Neste estudo, os pesquisadores objetivaram determinar se os padrões de atividade neural podem fornecer um biomarcador da presença ou ausência de dor.

A metodologia do estudo utilizou dezesseis indivíduos saudáveis. Cada um recebeu um estímulo nociceptivo quente por trinta segundos, acompanhado por um período de descanso de quarenta segundos. Então, cada um deles recebeu um estímulo térmico não doloroso. O mapeamento dos estímulos foi feito com o auxílio de ressonância magnética funcional (RMF). Os indivíduos foram divididos em dois grupos: de treinamento e de testes. Mapas da atividade cerebral dos indivíduos do grupo de treinamento foram analisados por uma "máquina de vetor de suporte". Esta técnica analisa os dados através da construção de um hiperplano ou conjunto de hiperplanos em um espaço dimensional de alta grandeza, ou de dimensão infinita. Intuitivamente, uma boa separação é alcançada pelo hiperplano que tem a maior distância para a formação de pontos de dados mais próxima de qualquer classe (chamada margem funcional), pois em geral, quanto maior a margem de erro, pior é a generalização do classificador.

A técnica criou uma linha divisória entre as duas condições (propriocepção e nocicepção). Tais dados foram utilizados como parâmetros para a análise dos mapas do grupo de testes.

A máquina de vetor de suporte identificou 83% dos estímulos dolorosos e 90% dos estímulos não dolorosos.

Os pesquisadores também utilizaram a mesma metodologia para testar regiões do cérebro que poderiam identificar independentemente os tipos de estímulo. Apenas o córtex sensorial secundário foi capaz de fazê-lo com mais precisão do que o acaso, enquanto o córtex cingulado anterior glandular, o córtex insular e o córtex sensorial primário não foram capazes de realizar a identificação independentemente.

Fonte: <http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=25300>

Referência: *American Academy of Pain Medicine (AAPN) 26th Annual Meeting: Abstract 179.* Presented February 4, 2010.

3. Roedores de laboratório metabolicamente mórbidos

De acordo com o estudo, camundongos e ratos sedentários e acima do peso, correspondentes à maioria das cobaias criadas hoje, seriam péssimos análogos do organismo humano normal, o que poderia atrapalhar testes de medicamentos e terapias.

O alerta partiu de cientistas liderados por Mark Mattson, do Instituto Nacional de Pesquisas sobre Envelhecimento (EUA). Muitos ratos e camundongos usados em investigações biomédicas são sedentários, obesos, apresentam intolerância à glicose, com uma tendência à morte prematura, o que pode confundir a interpretação dos dados e resultados de estudos em seres humanos. Aspectos fundamentais da fisiologia celular, como a vulnerabilidade ao estresse oxidativo e a inflamação, dentre outros, são associados a muitos processos biológicos afetados pelo balanço energético entre a ingestão de alimentos e exercícios. Roedores sedentários que recebem alimento *ad libitum* podem ser modelos razoáveis para o estudo da obesidade em humanos. Entretanto, os tratamentos eficazes nestes modelos animais podem revelar-se ineficazes ou apresentar efeitos colaterais em sujeitos ativos, com peso normal.

A obesidade é um fator de risco para uma variedade de condições crônicas como diabetes, hipertensão, colesterol alto, acidente vascular cerebral, doença cardíaca, certos tipos de câncer e artrite. Graus mais elevados de obesidade estão associados com elevada mortalidade, principalmente por doenças cardiovasculares, diabetes e certos cânceres. Não podemos deixar de ressaltar aqui um fato que pode contrastar com as declarações dos pesquisadores, pois a prevalência de obesidade nos Estados Unidos continua a ser elevada, superior a 30% na maioria dos sexos e faixas etárias.

Referências: Martin B, Ji S, Maudsley S, Mattson MP. "Control" laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Apr 6;107(14):6127-33; Katherine M. Flegal, Margaret D. Carroll, Cynthia L. Ogden, Lester R. Curtin. *Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008 JAMA.* 2010; 303(3):235-241.

4. Durma bem!

Um estudo realizado na Alemanha e publicado na revista *Pain*, mostra o impacto da restrição do sono sobre a percepção da dor e do potencial evocado por laser (LEPs). A metodologia experimental constitui-se de 10 voluntários saudáveis, com boa qualidade de sono, que foram avaliados duas vezes na parte da manhã, uma após o sono habitual e uma vez após a restrição do sono parcial. Além disso, foi estudado o impacto da atenção centrada na dor com LEPs, dirigindo a atenção para o estímulo ou distraindo dele (através de discriminação de intensidade e aritmética mental). Estímulos laser direcionados para o dorso da mão foram classificados como 30% mais dolorosos depois da restrição de sono. A avaliação subjetiva da dor e os parâmetros de processamento nociceptivo foram diferencialmente modulados pela restrição do sono.

Os pesquisadores sugerem que a restrição do sono pode levar a uma redução da capacidade de controle da dor acompanhada de uma redução atencional.

Referência: Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U, Durrer B, Ehlert U, Treede RD. *Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers*. Pain. 2010 148(1):36-42.

5. Praticar ioga reduz níveis de substância inflamatória

Investigadores da *Ohio State University*, nos EUA, evidenciaram alguns dos benefícios da prática de ioga. Neste estudo, publicado na revista *Psychosomatic Medicine*, foram selecionadas 50 mulheres com idade média de 41 anos. Destas, 25 mulheres foram classificadas como iniciantes na prática de ioga e 25 como avançadas e que nos últimos dois anos faziam aulas duas vezes por semana. Os pesquisadores realizaram testes para simular situações de estresse e testes psicológicos em três condições: exercícios convencionais em esteira rolante (controle), assistindo filme (controle) e na sessão de ioga. Em todas as condições, amostras de sangue foram retiradas através de um cateter heparinizado, com o intuito de determinar os níveis de estresse (catecolaminas e cortisol) e interleucina-6 (substância associada a processos inflamatórios). Os estudiosos verificaram que a prática de ioga reduz os níveis da interleucina-6, além de constatarem, também, que a vulnerabilidade ao estresse é menor.

Referência: Kiecolt-Glaser JK, Christian L, Preston H, Houts CR, Malarkey WB, Emery CF, Glaser R. *Stress, Inflammation, and Yoga Practice Psychosom Med*. 2010, 72(2):113-121.

Ciência e Tecnologia

6. Bradicinina induz nocicepção aguda em ratos através da modulação de canais iônicos

A Bradicinina (BK) é um importante mediador inflamatório que causa dor espontânea aguda e hiperalgesia através da ativação de dois tipos de receptores de membrana acoplados a proteína G, os receptores B1 e B2. Trabalhos da literatura demonstraram que a administração de BK, através dos receptores B2, causa hipernocicepção mediada pela PKC ϵ , a qual induz a sensibilização do canal iônico TRPV1. Uma vez que os mecanismos pelos quais a BK induz nocicepção espontânea aguda são pouco compreendidos, um grupo de pesquisadores da China e do Reino Unido estudou este efeito e publicou recentemente um trabalho no *The Journal of Clinical Investigation*. Neste estudo, Liu e colaboradores observaram que o efeito da BK na excitabilidade dos nociceptores do gânglio da raiz dorsal, agindo através do receptor B2, são mediados pela PLC (fosfolipase C), liberação de cálcio dos estoques intracelulares a qual inibe canais de potássio do tipo M e por estimular a abertura de canais de cloro ativados por cálcio. Estes dois efeitos contribuem para a despolarização da membrana do neurônio aferente primário. Além disso, foi observado que a administração local de inibidores destes canais iônicos reduz o efeito nociceptivo causado pela BK em ratos. Deste modo, os resultados deste trabalho contribuíram para uma melhor compreensão dos eventos moleculares da nocicepção aguda induzida pela BK e sugerem alvos para novas drogas utilizadas no tratamento da dor inflamatória.

Referência: Liu B, Linley JE, Du X, Zhang X, Ooi L, Zhang H, Gamper N. *The acute nociceptive signals induced by bradykinin in rat sensory neurons are mediated by inhibition of M-type K⁺ channels and activation of Ca²⁺-activated Cl⁻ channels*. J Clin Invest. 2010 Apr;120(4):1240-52. doi: 10.1172/JCI41084. Epub 2010 Mar 24.

Este alerta foi elaborado a partir de uma colaboração do Prof. Fernando de Queiróz Cunha, docente do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.

7. Estimulação elétrica medular e dor visceral

É sabido que dor é a sensação mais desagradável que um ser pode sentir. Há diversos tipos de dores e alguns desses tipos são de difícil manejo (por exemplo: neuropatias, dor

abdominal visceral). Felizmente, pesquisadores do mundo inteiro têm se mobilizado para encontrar tratamentos para tais anomalias não-responsivas a terapias convencionais.

Um método que ultimamente tem sido bastante estudado é a Estimulação da Medula Espinal (SCS, do inglês *Spinal Cord Stimulation*), que consiste em estimular partes específicas da medula espinal via eletrodos implantados no espaço epidural da medula.

Os primeiros experimentos realizados nessa área foram comandados por Shealey em 1967 e posteriormente por Cook em 1976, onde era feita a implantação de eletrodos de estimulação medular em pacientes com vasculopatias periféricas incapacitantes. Foi verificado algum controle da dor e melhora nas úlceras isquêmicas.

Experimentos publicados no 26º encontro anual da *American Academy of Pain Medicine* e comandados por pesquisadores da *Cleveland Clinic*, em Ohio, mostram que a SCS leva a bons resultados no alívio da dor visceral em pacientes com pancreatite crônica. O experimento foi composto por 30 pacientes que consecutivamente precisavam de tratamento para alívio da dor. Estes foram divididos em grupos em que um deles recebia a estimulação SCS nas extremidades das derivações em T5, outro grupo em T6 e outro em T4.

Foi observado que, dentre os grupos, houve redução drástica no uso de opióides a longo prazo, de modo que o escore médio da escala visual analógica de dor, que era de 8, caiu para 3,7.

Os resultados do experimento foram bastante satisfatórios, o que teoricamente estimularia o intenso estudo nesse método, já que é uma alternativa para quem sofre de estímulos dolorosos e não consegue melhorar com tratamentos convencionais.

Referência: *American Academy of Pain Medicine (AAPM) 26th Annual Meeting: Abstract 143. Presented February 4, 2010.*

8. Efeitos antinociceptivos da inibição espinal da ciclooxigenase durante a inflamação

As ciclooxigenases 1 e 2 são expressas na medula espinal e um de seus produtos é a prostaglandina E2 (PGE2), que contribui para a geração de sensibilização central por inflamação periférica. A inibição da COX espinal é considerada um importante mecanismo de tratamento da dor hiperalgésica.

Recentemente, a COX-2 mostrou-se também envolvida no metabolismo dos endocanabinóides. A inibição da COX espinal produz analgesia, não só pela inibição da síntese de PGE2, mas também pela inibição da degradação endocanabinóide.

No presente estudo, o registro da atividade de neurônios da medula espinal ativados pela inflamação da articulação do joelho foi utilizado para demonstrar este envolvimento. A liberação espinal de PGE2 e 2-Araquidonoilglicerol (2-AG) foi medida *in vivo*. Inibidores seletivos para COX-1, COX-2 e não-seletivos atenuaram a geração de hiperexcitabilidade espinal quando aplicado antes e durante o desenvolvimento da inflamação, mas, quando a inflamação e a hiperexcitabilidade espinal foram estabelecidas, apenas inibidores seletivos da COX-2 reverteram a hiperexcitabilidade espinal.

A hiperexcitabilidade espinal por inibidores COX-2 foi impedida ou parcialmente revertida pela AM-251, um antagonista (sic) do receptor canabinóide-1.

Paralelo a isso, existem controvérsias. Existe um mecanismo que pode levar a um estado ativo na ausência de ligante, por exemplo, o receptor CB1 exibe um alto nível de atividade constitutiva e, portanto, pode espontaneamente, adotar um estado ativo conformacional.

O Rimonabant é um precursor de seu análogo AM-251 com relatos de se comportar como um agonista inverso, e não como um antagonista, sendo provável sua ligação preferencialmente para o estado inativo do receptor CB1.

Outros estudos mostram a produção de algumas variedades de metabólitos de 2-AG *in vitro* com a indução das isoformas de COX, sendo uma delas um éster glicerol-prostaglandina E2 (PGE2-G) pró-nociceptivo. A PGE2-G seria um pró-farmaco da COX-2 ao converter o endocanabinóide 2-AG *in vivo* em um composto pró-nociceptivo. Vale destacar que os

inibidores da COX reduzem níveis de PGE2 endógeno e PGE2-G, indicando que esses produtos sejam da COX-2, mas a sua inibição não causa acúmulo de 2-AG. O 2-AG é substrato de outras enzimas, como a monoacilglicerol lipase.

Em níveis fisiológicos, além da conversão de 2-AG, a COX-2 participaria de um mecanismo de regulação dos efeitos da ativação de receptores canabinóides, pois a PGE2-G não é ligante de receptores canabinóides.

Referências: Telleria-Diaz A, Schmidt M, Kreuzsch S, Neubert AK, Schache F, Vazquez E, Vanegas H, Schaible HG, Ebersberger A. *Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids*. Pain 2010 48(1):26-35; Hu SS, Bradshaw HB, Chen JS, Tan B, Walker JM. *Prostaglandin E2 glycerol ester, an endogenous COX-2 metabolite of 2-arachidonoylglycerol, induces hyperalgesia and modulates NFkappaB activity*. Br J Pharmacol. 2008 153(7):1538-49.

9. Receptor P2X envolvido no mecanismo antinociceptivo da eletroacupuntura

O ATP extracelular facilita a transmissão da dor em locais periféricos e de medula espinal através dos receptores P2X e o subtipo P2X3 é um candidato importante para mediar este efeito.

Este estudo utilizou ratos *Sprague-Dawley* (SD) para desenvolver modelo de dor neuropática tratável por eletroacupuntura (EA), técnica utilizada clinicamente para controlar dores crônicas. O nível de proteína do receptor P2X3 e a expressão no mesencéfalo (substância cinza periaquedutal, PAG) foi avaliado por *Western blotting* e imunohistoquímica. A expressão do receptor P2X3 foi regulada na PAG lateral (IPAG) quando ocorreu a dor neuropática e os resultados mostraram que o limiar da dor diminuiu com a EA. Múltiplos tratamentos EA geraram aumento do limiar da dor e aumento da imunorreatividade de receptores P2X3 na IPAG em ratos neuropáticos. A inibição por oligodeoxinucleotídeo antisense da expressão do receptor P2X3 diminuiu significativamente o efeito antinociceptivo do tratamento EA. Em conclusão, os receptores P2X3 da IPAG estão envolvidos no efeito antinociceptivo supra-espinal do tratamento com EA.

Referência: Xiao Z, Ou S, He WJ, Zhao YD, Liu XH, Ruan HZ. *Role of midbrain periaqueductal gray P2X3 receptors in electroacupuncture-mediated endogenous pain modulatory systems*. Brain Res. 2010 Mar 17. [Epub ahead of print]

10. Mais um mediador da dor articular na osteoartrite

A osteoartrite é uma doença degenerativa das articulações que atinge em torno de 50% da população com mais de 65 anos de idade. Esta doença é caracterizada por degradação da cartilagem e osso, dor articular e rigidez. Um estudo recentemente publicado no periódico *Pain* demonstrou em um modelo de osteoartrite murina que os níveis de RNAm do NGF estavam aumentados nas articulações dos animais 3 dias e 16 semanas após a cirurgia. O NGF é um fator de crescimento, manutenção e sobrevivência de neurônios que exerce seus efeitos por atuar nos receptores TrKA e p75, os quais estão expressos em alguns tipos de neurônios nociceptivos. Neste estudo, os autores observaram que o tratamento dos animais com o receptor solúvel do NGF, o TrkAd5, foi capaz de inibir a dor nas fases pós-operatória e osteoartrite (16 semanas após a cirurgia). Além disso, foi demonstrado que o NGF possui mecanismos distintos na gênese da dor articular neste modelo, sendo que na fase aguda (pós-operatória) o aumento na expressão de NGF foi relacionado a uma maior liberação de TNF- α e presença de neutrófilos, o que não foi observado em uma fase mais tardia (osteoartrite). Assim, este trabalho mostra um importante papel do NGF como um mediador da dor osteoartrítica tanto em uma fase aguda como em uma fase crônica podendo ser um alvo farmacológico para o desenvolvimento de drogas analgésicas.

Referência: McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, Dawbarn D, Vincent TL, Inglis JJ. *Treatment of murine osteoarthritis with TrkAd5 reveals a*



Dor On Line

www.dol.inf.br

pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. Pain. 2010 Mar 27. [Epub ahead of print]