

## Divulgação Científica

### 1. Terapia contra a dor

Um procedimento baseado em terapia gênica, feito pelos cientistas do Departamento de Neurologia da Universidade de Michigan, está tendo bons resultados: dez pacientes que sofrem de dores moderadas causadas por câncer tiveram redução da dor em até 80%.

Estão sendo aplicadas nos pacientes injeções sob a pele baseadas em um composto contendo um gene (PENK) responsável pela produção de encefalina, um opióide endógeno, naturalmente fabricado pelo nosso organismo, e que tem efeito analgésico. Os indivíduos que receberam doses baixas relataram que não houve mudança na intensidade da dor. Já nos grupos que receberam dose média ou alta tiveram alívio da dor. Não houve grupo controle neste estudo, mas os efeitos dose-reposta sugerem eficácia, merecendo maior investigação.

Segundo o presidente da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor, João Batista Garcia, esses resultados trazem esperanças para pessoas com dores mais difíceis de tratar, como as portadoras de dor de origem neurológica, pois o método elimina a administração de analgésicos os quais, quando tomados com frequência, tem efeitos colaterais.

Com a terapia gênica, o gene é levado até a origem da dor por um vírus (herpes), que infecta somente as células nervosas, atingindo somente o alvo. Parte do material genético do vírus é retirada, tornando-o não patogênico, e o gene PENK é adicionado em seu lugar, tornando o vírus um veículo transportador sem nenhuma ameaça à saúde, levando à produção de encefalina.

Testes feitos em animais mostraram que este método é bastante eficaz nos casos de dor crônica causada por lesão dos nervos e inflamações. No Brasil, uma em cada três pessoas tem dor crônica, a qual é tratada com doses altas de analgésicos, anticonvulsivantes e antidepressivos. Esta nova terapia é esperança de mais qualidade de vida.

Evidências pré-clínicas indicam que a transferência de genes para o gânglio da raiz dorsal (DRG) utilizando replicação do vírus (HSV) baseado em vetores pode reduzir a dor. Este teste foi realizado para avaliar a segurança e explorar a eficácia desta abordagem em humanos. Neste ensaio clínico, o mecanismo de ação do vetor não foi diretamente confirmado, mas em estudos com animais o efeito analgésico obtido foi bloqueado por antagonistas dos receptores opióides, naloxona e naltrexona.

Fontes:

- ISTO É | + Notícias
- [http://www.consulfarma.com/detalhes\\_noticias.php?id=130170](http://www.consulfarma.com/detalhes_noticias.php?id=130170)
- Wolfe D, Wechuck J, Krisky D, Mata M, Fink DJ *A clinical trial of gene therapy for chronic pain.* Pain Med. 2009 10(7):1325-30.

### 2. ANVISA aumenta o controle sobre a prescrição e uso da Talidomida

O uso e a história da talidomida já estiveram presentes em alguns de nossos boletins mensais (41 e 85) e foram tema do editorial do mês de maio do ano passado.

A talidomida, inicialmente utilizada como sedativa e antiemética, foi retirada do mercado mundial em 1961, após a descoberta da relação do uso desse medicamento com a má formação de fetos. No entanto, em 1965 foi descoberto o seu efeito benéfico no tratamento de estados reacionais (ex.: dor) em Hanseníase (antigamente conhecida como lepra), e não para tratar a doença propriamente dita, o que gerou a sua reintrodução no mercado brasileiro com essa finalidade específica. A partir daí, muitos estudos foram conduzidos e inúmeras utilizações para a droga foram descobertas: câncer, AIDS (úlceras aftóides idiopáticas), lúpus eritematoso sistêmico e hanseníase.

O uso da talidomida no Brasil é regulamentado pela Portaria SVS/MS nº 354, de 15/08/1997. Em data anterior (04 de julho de 1994), a Portaria 63 já havia proibido o uso da Talidomida por mulheres em idade fértil. Em 2003, foi sancionada a Lei nº 10.651 de 16 de abril de 2003 que dispõe sobre o controle do uso da talidomida. Mesmo assim, a utilização indiscriminada e a total falta de informação sobre o medicamento, infelizmente continua fazendo vítimas em nosso país, como mostra a reportagem publicada em [http://www.estadao.com.br/estadaodehoje/20110323/not\\_imp695888,0.php](http://www.estadao.com.br/estadaodehoje/20110323/not_imp695888,0.php) No dia 24 de março de 2011, o Diário Oficial da União publicou a resolução da ANVISA, que vai garantir maior controle no uso da talidomida. De acordo com a resolução, a notificação de casos de reações adversas ao medicamento passará a ser obrigatória. O texto determina que a embalagem apresente a fotografia de uma criança com deficiência física provocada pelo remédio. A norma da ANVISA também estabelece critérios para a devolução e o descarte do remédio e detalha a responsabilidade criminal pelo uso indevido. A mudança vai possibilitar mais controle sobre a entrega do medicamento aos usuários.

O Ministério da Saúde, em parceria com a ANVISA, vai preparar cartilhas, a fim de orientar os municípios onde foram registrados mais casos, sobre o risco do uso indiscriminado do fármaco. A resolução entrará em vigor no prazo de 90 dias contados a partir da data de publicação no Diário Oficial (24/03/2011). Em conclusão, este alerta tem o objetivo de “alertar” e informar nossos leitores sobre o uso indiscriminado e as novas resoluções a respeito do uso da talidomida no Brasil. Logicamente, fica a critério dos médicos avaliarem as vantagens e benefícios do uso do medicamento de acordo com o estado do paciente. É importante, também, que haja seriedade na fiscalização por parte das agências reguladoras e dos profissionais de saúde para que, enfim, o Brasil seja um país livre do “fantasma” da talidomida.

Fontes:

- <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/900134-anvisa-vai-limitar-uso-da-talidomida-a-partir-de-maio.shtml>
- [http://www.estadao.com.br/estadaodehoje/20110323/not\\_imp695888,0.php](http://www.estadao.com.br/estadaodehoje/20110323/not_imp695888,0.php)
- <http://www.anvisa.gov.br>
- <http://www.talidomida.org.br/>

### 3. Dor crônica e o cérebro

Conviver com a dor diariamente é uma tarefa árdua mas real para cerca de 30% da população mundial, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa é a quantidade estimada de indivíduos que sofrem de desconfortos intensos, constantes e incuráveis em diversas partes do corpo, como fibromialgia, artrites e neuropatias. Embora seja possível controlar a dor crônica por meio de medicamentos e outras terapias, não existe cura para o mal, pelo simples fato de que nem mesmo os médicos conseguem explicar a origem do problema. Cada vez mais, porém, os cientistas se aproximam dos mecanismos cerebrais escondidos por trás da dor crônica, o que, potencialmente, poderá colocar fim ao sofrimento diário de 2,6 bilhões de pessoas.

Acredita-se que com o entendimento dos mecanismos que dão origem à dor crônica será possível chegar à cura, daí a importância dos estudos conduzidos por Vania Apkarian, pesquisadora e professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Feinberg, em Chicago, e que há duas décadas estuda o assunto. Utilizando recursos de ressonância magnética (RM), Apkarian comparou os cérebros de pacientes com dores crônicas ao de indivíduos saudáveis, em repouso e durante atividades que exigem atenção. Todos os voluntários do primeiro grupo sofriam de dores incessantes há mais de um ano, principalmente na região lombossacral, incluindo nádegas e coxas. Embora os estudos tenham apontado que não há diferença de eficácia entre as tarefas desempenhadas por

peças de ambos os grupos, as imagens dos cérebros revelam funções cerebrais bastante distintas.

Pacientes que sofriam dores crônicas apresentaram alterações significativas em diversas regiões do cérebro que não estão ligadas à dor, ou seja, há impacto na função cerebral como um todo. Os cientistas acreditam que essas alterações fazem parte de um processo de reorganização anatômica que o cérebro utiliza como estratégia para que o paciente possa conviver com uma dor constante. Assim, ocorre uma perda de densidade do cérebro que está relacionada diretamente com a duração da dor, mais especificamente, 1,3 centímetros cúbicos de massa cinzenta, a parte do cérebro que processa as informações e memórias, são perdidos a cada ano pelos pacientes que sofrem de dor crônica.

Ressalta-se que, ao longo do tempo, essas alterações podem resultar na atrofia cerebral e causar deficiências cognitivas. É possível que a diminuição da massa cinzenta seja provocada pela retração do tecido cerebral, sem perda significativa de neurônios. A atrofia também pode ser atribuída a processos irreversíveis, como a neurodegeneração. Outra pesquisa da equipe constatou que os neurônios da medula espinal sofrem apoptose em ratos com dor neuropática, o que explicaria a diminuição do tamanho do cérebro.

Referência e fonte:

- Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. *Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain*. *Pain* 152 2011 S49-S64.
- [http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2011/04/24/interna\\_ciencia\\_saude,249289/dor-chronica-provoca-mudancas-cerebrais-revela-pesquisador-norte-americano.shtml](http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2011/04/24/interna_ciencia_saude,249289/dor-chronica-provoca-mudancas-cerebrais-revela-pesquisador-norte-americano.shtml)

#### 4. A incapacidade gerada pela dor crônica é causada por componentes emocionais

Diversas doenças causadoras de dor crônica culminam em incapacitação e perda funcional no paciente, com conseqüente redução da qualidade de vida e produção no trabalho. Os mecanismos pelos quais isso se dá ainda são desconhecidos, mas tem se relatado que alterações psicológicas ligadas à dor podem estar relacionadas ao surgimento dessa incapacitação (ver alerta "Dor crônica e o cérebro", nesta edição).

Um grupo de pesquisadores quantificou essa influência em um trabalho publicado esse mês na revista *Pain*. O estudo procurou identificar a relação causal entre a dor e a incapacitação, observadas paralelamente as mudanças psicológicas ocorridas durante o tempo em que o paciente convive com uma dor, como stress, ansiedade e depressão. A pesquisa incluiu 231 pacientes com dor lombar subaguda (6 a 12 semanas de duração).

Foi encontrada uma relação de aproximadamente 30% entre o surgimento de incapacidade e a coexistência de alterações psicológicas geradas pela dor crônica, ou seja, o stress e a depressão são os responsáveis por 30% da incapacidade presente nos pacientes. Isso é bastante importante, especialmente se pudermos fazer um acompanhamento desse paciente e reduzir os componentes emocionais que aumentam a sensação dolorosa e promovem a incapacidade.

No entanto, o fato dessa relação ser de apenas 30% indica que outros fatores também devem ser explorados e o paciente olhado sempre como um todo.

Referência: Hall AM, Kamper SJ, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML, Nicholas MK. *Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability*. *Pain* 2011 (5):1044-51.

#### 5. Medicamento a base de maconha é eficaz para tratamento de dores crônicas

Uma droga a base de maconha, desenvolvida pela *GW Pharma*, que será comercializada por uma das maiores indústrias farmacêutica do mundo, a Novartis, alcança aprovação e licença para a venda em alguns países, principalmente da América do Norte e Europa. Desde o final de 2010, a droga encontra-se em fase de negociação com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comercialização no Brasil, onde até o momento não houve qualquer

manifestação sobre o assunto. De acordo a legislação brasileira, medicamentos que contenham em sua composição extratos de maconha são proibidos, mas a lei também prevê a hipótese de autorização para casos específicos.

Trata-se da droga Sativex®, comercializada na forma farmacêutica de *spray* bucal, composta principalmente pelos princípios ativos delta-9-tetraidrocanabinol ( $\Delta 9$ -THC, 27mg/mL) e canabidiol (CBD, 25mg/mL), sendo indicado no alívio dos sintomas de esclerose múltipla com espasticidade e tratamento da dor neuropática relacionada ao câncer.

Seu mecanismo de ação envolve receptores canabinóides CB1 e CB2, cujo ligante endógeno conhecido é a anandamida, que sustenta uma atividade farmacológica similar ao  $\Delta 9$ -THC, atuando como agonista parcial de receptores CB1. De modo contrário, o CBD tem pouca atividade sobre CB1, porém uma maior atividade sobre CB2. Além disso, recentemente foi demonstrado que CBD também estimula receptores vanilóides (VR1), inibe a captação celular e a degradação enzimática do endocanabinóide anandamida. A combinação de  $\Delta 9$ -THC, CBD e óleos essenciais em extratos medicinais à base de *Cannabis sativa*, apresentam benefícios terapêuticos que são maiores do que a soma de suas partes.

Dados demonstram ainda que, Sativex® produz efeitos farmacológicos acima dos obtidos com os medicamentos já existentes, visto que em relação à dor neuropática, evidências sugerem que nenhuma outra droga disponível atualmente é eficaz em mais de 50% dos pacientes, confirmando que esta droga é clinicamente eficaz no tratamento de dor crônica, uma vez que não há uma classe terapêutica específica bem como um fármaco específico para tratar esse tipo de patologia que acomete milhões de pessoas no mundo.

Fontes:

- <http://www.gwpharm.com/mechanism-action.aspx>
- <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/sativex/>
- <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/novartis-vai-comercializar-remedio-feito-a-base-de-maconha>

## Ciência e Tecnologia

### 6. Acupuntura: será que alivia a dor e há sérios riscos?

A acupuntura é largamente utilizada para controlar a dor, mas dúvidas sobre sua eficácia e segurança ainda permanecem. Este tema tem sido discutido pela equipe do DOL em vários boletins (ver boletins 104, 119 e 121). Este trabalho, publicado na *Pain* por Ernst e cols., teve como objetivo avaliar criticamente revisões sistemáticas da acupuntura no tratamento da dor e de resumir os relatórios de efeitos adversos graves, publicados desde 2000.

A pesquisa da literatura foi realizada em 11 bancos de dados, sem restrições de idioma. As revisões sistemáticas foram consideradas para a avaliação dos relatórios de efetividade e casos em séries de eventos adversos. Os dados foram extraídos de acordo com critérios pré-definidos. Analisaram 57 revisões de estudos feitas na Europa, Ásia, nos EUA e no Canadá sobre a eficácia da acupuntura contra dores de cabeça, ombros, coluna ou causadas por fibromialgia, câncer, artrite reumatóide e cirurgias. Quatro eram de excelente qualidade metodológica.

Numerosas contradições e oposições emergiram. Por unanimidade, conclusões positivas de mais de uma revisão sistemática de alta qualidade só existiam para dor de garganta. Isso sugere, segundo a pesquisa, que a melhora observada se deve a "efeitos não específicos", ou placebo, como convicção ou persuasão do terapeuta ou entusiasmo dos pacientes. Noventa e cinco casos de efeitos adversos graves, incluindo cinco mortes foram incluídos. A maioria deles foi decorrente de infecções bacterianas por agulhas contaminadas, tratadas com antibióticos. Mas quatro pacientes tiveram seus pulmões perfurados e morreram.

Em conclusão, várias revisões sistemáticas têm gerado pouca evidência verdadeiramente convincente que a acupuntura é eficaz na redução da dor. Efeitos adversos graves continuam

a ser relatados. Inúmeras opiniões produziram provas convincentes de que a acupuntura é pouco eficaz na redução da dor. Eventos adversos graves, incluindo mortes, continuam a ser relatados.

Acreditando que seus achados contrariavam todos os trabalhos que demonstram a eficácia da acupuntura, Ernst, em uma carta para o editor do periódico *Pain*, ainda critica a visão, segundo ele, baseada nas crenças, experiências e julgamentos do próprio autor do artigo *Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy*, o prof. Ji-Sheng Han, publicado recentemente no mesmo periódico, baseado em anos de experiências e estudos sobre acupuntura e, ainda, tema central de uma palestra proferida por Han no último congresso da IASP no Canadá.

Na resposta do prof. Han ao comentário de Ernst, ele cita que a acupuntura já demonstrou que seus efeitos vão além da estimulação local e produzem respostas sistêmicas que utilizam diversos tipos de neuromediadores. Cita também o recente estudo publicado na *Nature Neuroscience* (boletim DOL 119) que demonstra a co-localização de receptores para adenosina nos chamados "acupontos" e explica que os estudos dos mecanismos de analgesia por acupuntura continuam a ser uma importante área de exploração e representa uma ponte vital entre a medicina ocidental e a oriental.

Fica claro que novamente a acupuntura volta a ser alvo de dúvidas. E que a quantidade e a qualidade dos artigos a respeito da eficácia da acupuntura como tratamento analgésico esbarram na metodologia pela qual os trabalhos são controlados. Ou seja, o controle não estimulado nos trabalhos de acupuntura em humanos ainda deve ser mais bem delineado.

Referência: Ernst E, Lee MS, Choi TY. *Acupuncture: Does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews*. *Pain*. 2011 152(4):755-64.

#### 7. Ativação local de receptores Kappa opióide diminui inflamação da articulação temporomandibular

Dentre as condições dolorosas na região orofacial está a dor proveniente da articulação temporomandibular (ATM), que vem se destacando nos avanços terapêuticos. No intuito de buscar alternativas para a utilização dos opióides em regimes terapêuticos para a dor, a estimulação periférica de receptores Kappa opióide (KOR) tem sido promissora ao demonstrar efeitos analgésicos em processos inflamatórios crônicos mais vantajosos que a utilização de opióides sistêmicos que apresentam efeitos adversos e centrais.

No presente estudo foi avaliado que a ativação periférica dos receptores Kappa opióide diminui a nocicepção induzida pela injeção de Formalina na ATM de ratos. A realização do teste nociceptivo utiliza uma câmara espelhada por 45 minutos, onde é registrada a resposta nociceptiva, determinada pelo número de segundos que o animal coça a região orofacial com a frente ou pata ipsilateral e/ou recua a cabeça de forma reflexiva caracterizada por balançar a cabeça.

Foi observado que o U50.488, um agonista dos receptores KORs, reduz o extravasamento plasmático e a migração de neutrófilos induzida pela Formalina na ATM de ratos de maneira dose-dependente. Neste mesmo ponto, foi observada a reversão do efeito antiinflamatório pelo nor-BNI, considerado um antagonista de receptores Kappa opióide.

Diante dos dados demonstrados, os autores consideram o importante papel dos efeitos antinociceptivos e antiinflamatórios encontrados no estudo dos KORs como uma opção terapêutica periférica e alternativas para o tratamento das desordens craniofaciais.

Referência: Chigre-Alcântara TC, Torres-Chávez KE, Fischer L, Clemente-Napimoga JT, Melo V, Parada CA, Tambeli CH. *Local Kappa Opioid Receptor Activation Decreases Temporomandibular Joint Inflammation*. *Inflammation*. 2011 Apr 12. [Epub ahead of print]

## 8. Investigação do mecanismo do efeito antinociceptivo de dois constituintes da *Pterodon pubescens*

A *Pterodon pubescens* Benth é uma árvore típica do cerrado brasileiro, popularmente conhecida como Sucupira-branca ou Faveiro. Esta árvore possui porte mediano e sua madeira é muito maciça, sendo muito utilizada na construção civil. Na medicina popular, o óleo extraído da semente e da casca é tradicionalmente utilizado contra o reumatismo.

Um estudo mostrou que dois constituintes isolados das suas sementes possuem um efeito antinociceptivo com ação sinérgica com o envolvimento do sistema serotoninérgico. Estes constituintes pertencem à família dos diterpenos e são o Geranylgeraniol (C1) e o 6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihidroxyvouacapan-17 $\beta$ -oato metilester (C2), sendo que este último possui um furanoditerpeno com núcleo vouacapano.

Os resultados deste estudo mostraram que o efeito destes constituintes pode estar associado ao sistema serotoninérgico. O efeito antinociceptivo do constituinte C2 foi abolido pelo inibidor da síntese de serotonina (5HT). Já o antagonista do receptor serotoninérgico 5HT3 (Ondansetron) inibiu o efeito antinociceptivo do constituinte C1. Além disso, o constituinte C1 induziu um efeito antinociceptivo na dor inflamatória induzida por carragenina.

O efeito antinociceptivo dos constituintes não foram associados a outros sistemas ou mediadores relacionados a dor, tais como o sistema muscarínico e nicotínico, o óxido nítrico (NO), o GABA, e a acetilcolina. O efeito central semelhante aos opióides foi excluído devido à ausência de efeito no teste da placa quente.

A serotonina é um neurotransmissor que está associado na transmissão da dor da medula até o cérebro, atuando no sistema inibitório descendente. Uma droga que atua sobre o sistema serotoninérgico e apresenta efeito analgésico é a Duloxetine que também é utilizada no tratamento da depressão, pois aumenta os níveis de serotonina por inibir a recaptação deste neurotransmissor na fenda sináptica.

Portanto, o trabalho sugere que o efeito analgésico da *Pterodon pubescens* Benth, como o uso tradicional desta planta para o reumatismo, pode estar associado à ação destes constituintes no sistema serotoninérgico.

Referência: Spindola HM, Servat L, Rodrigues RA, Sousa IM, Carvalho JE, Foglio MA. *Geranylgeraniol and 6 $\alpha$ ,7 $\beta$ -dihydroxyvouacapan-17 $\beta$ -oate methyl ester isolated from Pterodon pubescens Benth.: Further investigation on the antinociceptive mechanisms of action.* Eur J Pharmacol. 2011 656(1-3):45-51.

## 9. Atividade física pode reduzir dor aguda

A atividade física promove muitos benefícios para a saúde física e mental. Ela pode reduzir a incidência de várias doenças, promover neuroproteção e neuroplasticidade, aumentar a cognição e, também, tem efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Além de todas essas vantagens, tem sido demonstrado que o exercício físico altera o limiar nociceptivo.

O assunto é bastante discutido e já foi comentado em edições anteriores do DOL, que podem ser encontrados em nosso Baú de Edições Anteriores (boletins: 6, 20, 107, 122).

Nos últimos 20 anos uma série de estudos tem verificado se realmente ocorre analgesia após o exercício. Exercícios envolvendo corrida e ciclismo são observados mais frequentemente em pesquisas clínicas; em pesquisas pré-clínicas, a natação tem sido mais utilizada. O limiar da dor e a tolerância a um estímulo doloroso são encontrados aumentados após o exercício. Além disso, a intensidade de estímulos dolorosos (térmico, elétrico, mecânico) é bem menor, quando aplicada após ou durante o exercício.

O estudo realizado por Mazzardo-Martins, L. e colaboradores, utilizou o exercício de nado prolongado e de alta intensidade em um modelo experimental de nocicepção química, onde os animais foram submetidos a sessões de 30 minutos de natação, durante cinco dias, com período de 24h de descanso entre as sessões de treino. Esse modelo de exercício é considerado um treino de resistência de carga constante, de acordo com as concentrações

plasmáticas de lactato, quantificadas logo após as sessões de treino. Após 24h do último treino, os animais foram submetidos ao teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético.

O exercício de natação intensa reduziu a resposta nociceptiva induzida pelo ácido acético e esse efeito hiponociceptivo do exercício foi revertido pelo tratamento intraperitoneal dos animais com naloxona (um antagonista não seletivo de receptores opioides), PCPA (inibidor da triptofano hidroxilase; triptofano é precursor da 5-HT) ou adrenalectomia bilateral (alguns opióides endógenos são estocados em células cromafins na medula adrenal). Esses dados sugerem que exercícios de alta intensidade reduzem a dor aguda através de sistemas opióide e serotoninérgico.

Tem sido demonstrado que a natação (em particular em água fria) produz o conhecido fenômeno da antinocicepção induzida por estresse (SIA), a qual é mediada por mecanismos opióides e não-opióides. Um mecanismo não opióide inclui a liberação de corticosteróides, que desempenham um papel crítico na regulação da resposta inflamatória, de modo que eles podem suprimir a inflamação, em parte, pela redução do infiltrado celular e extravasamento de proteínas plasmáticas. O exercício intenso de natação, em níveis que causam hiponocicepção, não reduziu a infiltração de leucócitos e extravasamento de proteínas plasmáticas induzida por ácido acético. Além disso, o período de descanso de 24h também evita a indução de analgesia pós-estresse, que normalmente ocorre dentro de minutos.

Em suma, esses dados fornecem evidências convincentes de que exercícios de alta intensidade exercem um efeito hiponociceptivo pronunciado, como revelado pela supressão de respostas nociceptivas geradas pelo ácido acético em camundongos.

Referências:

- Mazzardo-Martins L, Martins DF, Marcon R, Santos UD, Speckhann B, Gadotti VM, Sigwalt AR, Guglielmo LGA, Santos ARS. *High-Intensity Extended Swimming Exercise Reduces Pain-Related Behavior in Mice: Involvement of Endogenous Opioids and the Serotonergic System*. Journal of Pain, 11 (12): 1384-1393, 2010;
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA: *Exercise builds brain health: Key roles of grown factor cascades and inflammation*. Trends Neurosci 30:467-472, 2007;
- Davranche K, McMorris T: *Specific effects of acute moderate exercise on cognitive control*. Brain Cogn 69:565-570, 2009;
- Greenwood BN, Fleshner M: *Exercise, learned helplessness and the stress-resistant brain*. Neuromol Med 10:81-98, 2008;
- Hayes K, Sprague S, Guo M, Davis W, Friedman A, Kumar A, Jimenez DF, Ding Y: *Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke*. Acta Neuropathol 115:289-296, 2008.

#### 10. O Córtex Insular Caudal Granular é suficiente e necessário para a manutenção em longo prazo do comportamento antialodínico no rato neuropático

Evidências recentes apontam a estimulação cortical como alternativa para o tratamento da dor crônica (Xie et al., 2009). De fato, o córtex cerebral ocupa relevante posição no processamento de estímulos nociceptivos e na ativação de vias descendentes que podem regular a entrada de novos estímulos nociceptivos pela medula espinal. Dentre as áreas corticais envolvidas em modulação da nocicepção, destaca-se o córtex insular rostral agranular (CIRA). Segundo Jasmin et al., (2003) a lesão do CIRA em ratos produz analgesia, indicando que o córtex insular produz hiperalgesia tonicamente. Estes autores utilizaram inibidor da enzima GABA-aminotransferase, que promoveu a ativação seletiva de receptores GABAB de neurônios do córtex insular produzindo hiperalgesia via projeções para a amígdala, área envolvida em sensações de dor e medo.

Além disso, os autores sugeriram que o CIRA modula o limiar nociceptivo agindo em, pelo menos, dois sistemas subcorticais independentes: o córtex insular para a amígdala (via

modulada predominantemente por receptores GABAB), e desta região cortical para o *locus coeruleus* (via influenciada por projeções noradrenérgicas bulbo-espinais, predominantemente modulada por receptores GABAA). Em estudo anterior, Burkey et al., (1996) demonstraram que a administração de morfina reduz a atividade do córtex insular e produz analgesia.

A manipulação da porção granular do córtex insular não parece ser importante na modulação da nocicepção em modelos de dor aguda. No entanto, em estudo recente Benison et al.(2011) demonstraram que a lesão do córtex insular granular caudal reduz o comportamento alodínico decorrente de neuropatia em ratos. Tanto a lesão realizada antes ou após a constrição de nervo ciático promove os mesmos efeitos antinociceptivos. Estes resultados sugerem que a porção granular do córtex insular produz hipernocicepção em modelo de dor crônica.

Uma possível hipótese é que estímulos nociceptivos agudos não sejam suficientes para ativar a porção granular do córtex insular. Entretanto, a neuropatia induzida pela ligadura de nervo pode ativar a plasticidade neuronal, sendo capaz de ativar esta região cortical, e desta forma, induzir a alodinia característica da dor neuropática.

#### Referências:

- Benison, AM; Chumachenko, S.; Harrison, JA; Maier, S.F.; Falci, S.; Watkins, LR; Barth, DS. Caudal Granular Insular Cortex is sufficient and necessary for the long-term maintenance of allodynic behavior in the rat attributable to mononeuropathy. *J Neurosci.* 2011 31(17):6317-28;
- Burkey, AR; Carstens, E; Wenniger, JJ; Tang, J; Yasmin, L. An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception. *J. Neurosci.* 1996 (16), 6612-23;
- Jasmin, L. Rabkin, SD; Granato,A; Boudah, A & Ohara, PT. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature* 2003 424, 316-20;
- Xie, Y; Huo, F; Tang, J. Cerebral córtex modulation of pain. *Acta Pharmacol. Sin.* 2009 30 31-41.