

Divulgação Científica

1. Roupas funcionais que agem como analgésico

A Invel, uma empresa brasileira que desenvolve, fabrica e exporta produtos para saúde contendo o mineral MIG3®, patrocinou junto ao Grupo de Dor do Hospital das Clínicas da FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), coordenado pelo Prof. Dr. Manoel Jacobsen, os estudos clínicos de eficácia e segurança dos produtos desenvolvidos pela marca, para o tratamento coadjuvante no alívio da dor. O mineral, em contato com o calor do corpo, irradia raios infravermelhos longos que, por sua vez, produzem um efeito térmico capaz de ativar o metabolismo celular, melhorar a microcirculação sanguínea periférica e a oxigenação local, trazendo uma série de benefícios para a aparência, o bem-estar e a saúde.

Foram pesquisados dois produtos: a camiseta e a luva.

Segundo os resultados dessa pesquisa, a camiseta e a luva com o mineral MIG3 seriam uma terapia coadjuvante do tratamento para alívio da dor. Com base nestes estudos, a ANVISA concedeu seu registro para a camiseta e a luva, respectivamente.

No estudo da camiseta, o grupo de Dor do Hospital das Clínicas, realizou a pesquisa duplo cego aleatório com 54 voluntários que utilizaram a peça por 14 dias, 8 horas diárias, e os dados obtidos demonstram a eficácia no tratamento complementar da lombalgia crônica melhorando a dor em 45%.

Segundo o trabalho ocorre aumento da perfusão tecidual promovida pelo calor, auxiliando a remoção de substâncias que causam dor e aumento do suprimento de oxigênio local. No entanto, o trabalho, apresentado sob a forma de painel somente, demonstra a melhora da dor em questionários de dor. Não houve demonstração alguma a respeito da perfusão local ou sequer o aumento da temperatura, que poderia ser facilmente detectado por uma termografia. O Grupo de Dor da FMUSP foi responsável, também, pela pesquisa duplo cego aleatório com a luva, que contou com a participação de 60 pacientes portadores da Síndrome Dolorosa Miofascial dos membros superiores. A luva foi usada diariamente por 6 horas, durante 28 dias no mínimo. O estudo ocorreu por 56 dias – 28 dias com o produto, 28 dias sem o produto. Observou-se uma melhora significativa e progressiva da dor muscular no cotovelo e punho ao longo do tempo de uso, que persistiu mesmo após a descontinuação de uso do produto melhorando, assim, a funcionalidade dos membros. A porcentagem média da ausência de dor no punho foi de 55,55% no grupo que fez uso da luva.

É importante salientar que estas afirmações são derivadas de dois estudos realizados pelo mesmo grupo, com patrocínio da empresa fabricante do produto testado. Sendo assim, resta agora serem demonstrados em modelos animais e humanos, para descartar possíveis vieses de interpretação e o efeito placebo.

Fontes

- <http://www.novafisio.com.br/luciene/grupo-de-dor-do-hc-comprova-o-alivio-da-dor/>
- http://noticias.uol.com.br/ultnot/cienciaesaude/album/1106_roupasparasaude_album.jhtm?abrefoto=1#fotoNav=2
- <http://www.invel.com.br/invel-active-glove.php>
- <http://www.4shared.com/photo/ueElbej/banner-glove.html>

2. Moxabustão para relaxar e aliviar as dores

O nosso corpo reflete cansaço e sinais incômodos de dor após uma rotina exaustiva de trabalho, que podem evidenciar uma sobrecarga e desarmonia da nossa qualidade de vida e bem-estar. Essas dores podem ser de origem muscular, tensional e, até mesmo, advindas de cervicalgias, osteoartrite, reumatismo, depressão, entre outros.

Diante de uma síndrome dolorosa proveniente do nosso cotidiano hostil, diversas terapias alternativas têm sido utilizadas para se obter alívio e tratamento, tais como: técnicas shiatsu, acupuntura, homeopatia, pilates e psicoterapias. Vale destacar que essas modalidades de tratamento somente terão resultados quando são individualizadas, visando a necessidade de cada um e intervindo na origem do problema, além de associar os usuais analgésicos e AINES, que contribuem no alívio da dor. O objetivo é restabelecer um padrão de saúde adequado, devolvendo aspectos positivos ao paciente. Evidências clínicas de qualidade variável têm demonstrado que o emprego de terapias orientais tem sido muito aceitas e vem ganhando mérito no que diz respeito a melhorias das condições dolorosas. A moxabustão é uma técnica terapêutica da medicina tradicional chinesa, a qual utiliza o princípio do calor, pela queima de um bastão (moxa) contendo extrato de artemísia (*artemisia vulgaris* ou *artemisia sinensis*). Essa técnica milenar - também conhecida como Jiú (pinyin), que significa literalmente, "longo tempo de aplicação do fogo" - vem sendo considerada nos dias de hoje uma espécie de acupuntura térmica.

Acredita-se que a moxabustão possa ter efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios contra síndromes dolorosas de caráter crônico. Além disso, o tratamento pelo calor da moxa promove penetração térmica profunda, melhorando a vascularização da região submetida à aplicação. Vale destacar que esses achados são evidências empíricas clínicas utilizadas de forma terapêutica visando uma nova possibilidade de tratamentos, associado à terapia medicamentosa. Essa alternativa vem para somar aos tratamentos primários, não excluindo a indicação correta do tratamento acompanhado de um especialista.

Referência: Chen R, Chen M, Kang M, Xiong J, Chi Z, Zhang B, Fu Y. The design and protocol of heat-sensitive moxibustion for knee osteoarthritis: a multicenter randomized controlled trial on the rules of selecting moxibustion location. BMC Complement Altern Med. 2010;10:32.

Fontes

- <http://oglobo.globo.com/vivermelhor/mulher/mat/2011/04/15/nos-testamos-moxabustao-para-relaxar-aliviar-as-dores-924248336.asp>
- <http://www.nugabest.dk/en/principles/74-moxibustion.html>

3. Tratamentos para dor na neuropatia diabética baseada em evidências

A dor neuropática diabética é uma das principais complicações da evolução da diabetes *mellitus* (afeta aproximadamente 16% dos pacientes diabéticos) e parece ser causada pela degeneração progressiva dos axônios das fibras nervosas. A causa dessa degeneração não foi totalmente elucidada, mas provavelmente se deve à formação de radicais livres e posterior estresse oxidativo destas fibras. O tratamento desta patologia, assim como em quaisquer outros tipos de neuropatia, é complexo e, muitas vezes, ineficaz. O tratamento farmacológico desta condição dolorosa pode contar com anticonvulsivantes, antidepressivos, opióides, antiarrítmicos, canabinóides, inibidores da aldose redutase, inibidores da proteína quinase C beta, antioxidantes, ativadores da transquelotase, além de medicamentos tópicos, como a capsaicina. Tratamentos não farmacológicos têm efeitos surpreendentes em uma porção considerável de pacientes e englobam terapia infravermelha, acupuntura, estimulação da medula espinal ou até mesmo descompressão cirúrgica do nervo.

Com o intuito de colaborar para a conduta mais adequada no tratamento da dor neuropática diabética, a Academia Americana de Neurologia desenvolveu um guia baseado em evidências clínicas. Este guia foi desenvolvido com embasamento em revisões publicadas entre 1960 e 2008, onde estes estudos foram classificados de acordo com as evidências terapêuticas. Este guia adotou o critério de abandono do tratamento de um determinado medicamento por mais de 20% dos pacientes o suficiente para reduzir a indicação desta droga em um nível.

O estudo apontou que a pregabalina é eficaz e pode ser oferecida para o alívio deste tipo de dor. Velafaxina, duloxetine, amitriptilina, valproato, opióides (sulfato de morfina, tramadol e

oxicodona de liberação controlada) e capsaicina são provavelmente eficazes e podem ser considerados para o alívio da dor. Outros tratamentos, de acordo com os trabalhos utilizados, possuem poucas evidências ou evidências negativas quanto à eficácia.

Tratamentos não farmacológicos eficazes, de acordo com evidências, foram identificados em apenas 11 artigos que contêm técnicas de estimulação elétrica, terapia de Reiki, terapia com laser de baixa intensidade e palmilhas magnetizadas.

Ressalta-se que é de extrema importância que o tratamento, seja ele farmacológico ou não, deve ser precedido de uma avaliação bastante rigorosa e complexa pelo seu médico para identificação de possíveis causas e agravantes da dor.

Referência: Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. *Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. PM R. 2011 Apr;3(4):345-52, 352.e1-1.

Fonte: <http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=29734>

4. A perda de peso após cirurgia bariátrica ajuda na redução da enxaqueca em pacientes obesos

A revista *Nature Neurology* publicou recentemente um artigo mostrando que a redução de peso após a cirurgia bariátrica reduz a incidência de enxaqueca em pacientes obesos.

O estudo acompanhou 24 pacientes que sofriam de enxaqueca por um período de 6 meses antes e depois da cirurgia. O peso corporal, bem como a frequência e a intensidade da dor foram acompanhados todo o tempo com a ajuda de questionários específicos.

Um total de 88% dos pacientes eram mulheres, em idade média de 39 anos e índice de massa corporal médio de 46,6. Após a cirurgia e consequente perda de peso houve redução de cerca de 50% na frequência das crises de enxaqueca, dores de média ou severa intensidade caíram de 50% para apenas 12% dos eventos dolorosos.

A influência da obesidade na intensidade e frequência da dor pode ser verificada pela correlação acima. Como se dá esse processo e se procedimentos menos agressivos, como uma reeducação alimentar também podem auxiliar no alívio da dor ainda precisam ser investigados. Mas por hora, podemos focar em mais um ponto para melhorar a qualidade de vida do paciente com dor crônica.

Veja mais em nosso editorial deste mês, que traz uma discussão da relação entre dor e obesidade.

Referência: Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, Thomas JG, Wing RR. *Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery*. Neurology. 2011;76(13):1135-8.

5. O Brasil tarda, mas não falha

O Botox®, toxina botulínica do tipo A (TBA), da indústria farmacêutica *Allergan*, já era aprovado e utilizado no mundo inteiro com diversas finalidades terapêuticas, as quais já foram abordadas no nosso portal (boletim 4, ano 2000; boletim 20, ano 2002; boletim 72, ano 2006; boletim 116, ano 10; boletim 124, ano 11 e o editorial publicado em fevereiro de 2011). Seu uso foi aprovado pela primeira vez há 20 anos nos Estados Unidos para tratamento do estrabismo. A partir disso, a TBA passou a ser utilizada para fins estéticos e terapêuticos, por exemplo, tratamento de rugas e sequelas de derrames, respectivamente.

Apenas os Estados Unidos e a Inglaterra tinham, até então, aprovado o uso desta toxina para o tratamento da enxaqueca crônica. Apesar de seu uso ser bastante difundido, seu

mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. Acredita-se que a TBA iniba a inflamação dos vasos sanguíneos da cabeça, reduzindo a dor da enxaqueca.

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou recentemente a utilização do Botox® para o tratamento de enxaqueca crônica, evitando possíveis crises futuras. Para esta finalidade, a TBA é aplicada em até 39 pontos distribuídos pela cabeça e pescoço. Esta aprovação se baseou em estudo com 1384 voluntários americanos e europeus. Os pacientes que foram submetidos a seis meses de tratamento com TBA apresentaram 8,6 dias a menos de enxaqueca por mês e os que receberam placebo, 6,6 dias.

Os pacientes que sofrem de enxaqueca crônica não podem esquecer de que o uso do Botox® para tratamento deste mal é temporário, necessitando de repetição das injeções a cada seis meses, o que o torna bastante dispendioso. Além disso, não é livre de efeitos colaterais, dentre eles dor no pescoço, fraqueza muscular e cefaléia. Mesmo assim, não deixa de ser uma boa alternativa aos que consideram a enxaqueca um fator debilitante em sua vida.

Fonte

- http://www.estadao.com.br/estadaodehoje/20110616/not_imp732873,0.php
- <http://g1.globo.com/videos/jornal-hoje/v/anvisa-libera-usoo-de-toxina-botulinica-em-casos-chronicos-de-enxaqueca/1538039>

6. Uso de antiinflamatórios pode aumentar o risco de arritmia cardíaca

Uma pesquisa realizada na Dinamarca, com mais de 30000 pacientes, relacionou o aparecimento de arritmia cardíaca com o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) ou inibidores da COX-2.

Apesar de ambos os tipos de drogas apresentarem comprovadamente aumento dos riscos de infartos e derrames (boletim 124, ano 11), esse estudo é o primeiro a mostrar como esses medicamentos influenciam essa incidência.

No estudo, os autores identificaram prescrições para AINEs (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexibuprofeno, piroxicam, ácido tolfenâmico) e para inibidores da COX-2 (diclofenaco, etodolac, nabumetona, meloxicam, celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe e etoricoxibe). Os pacientes diagnosticados com arritmia cardíaca pela primeira vez entre 1999 e 2008 foram selecionados aleatoriamente no Registro Nacional de Pacientes da Dinamarca.

O uso de AINEs foi associado com um risco aumentado de arritmia cardíaca. Usuários de AINEs apresentaram risco de arritmia cardíaca 40% maior quando comparado com os não usuários desses antiinflamatórios. Além disso, os pacientes que fizeram uso de inibidores COX-2 se submeteram a um risco 70% maior na mesma comparação. Os pesquisadores destacam que esse risco é maior entre os pacientes mais velhos e os que apresentavam doença crônica do rim ou artrite reumatóide, principalmente em relação aos pacientes que faziam uso de inibidores da COX-2.

Referência: Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. : *Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study*. BMJ. 2011;343:d3450.

Fonte: <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2011/07/analgesicos-comuns-podem-aumentar-riscos-de-infarto-e-derrame.html>

Ciência e Tecnologia

7. Novas possibilidades na inibição de canais de cálcio e controle da dor

A inibição de canais de cálcio, principalmente os do tipo N (Cav2.2), é uma abordagem terapêutica utilizada no controle da dor, sendo um dos principais alvos da toxina ziconotida, toxina extraída do caracol marinho *conus pannaeus*. Apesar de efetiva, esta substância causa muitos efeitos adversos que limitam seu uso a injeções subaracnóides. Um trabalho

recente publicado no *Nature Medicine* aponta um novo caminho na descoberta de uma possível droga analgésica que bloqueie este tipo de canal de cálcio sem causar efeitos adversos indesejáveis. Os pesquisadores do trabalho em questão, inclusive uma ex-integrante do DOL, a Dra. Djane Duarte, mostram que um peptídeo que interfere na interação de uma fosfoproteína (CRMP-2), importante na modulação da atividade de canais CaV2.2, promove efeito analgésico em um grande número de modelos experimentais de dor aguda, inflamatória e neuropática. O mecanismo de ação deste peptídeo parece depender de uma redução na atividade de canais CaV2.2 expressos pré-sinápticamente em neurônios nociceptivos primários, levando a inibição na liberação de neurotransmissores. O mais interessante é que este peptídeo não apresentou os efeitos colaterais característicos de outros inibidores deste tipo de canal de cálcio. Os autores sugerem que este peptídeo poderá servir de protótipo para o desenvolvimento de novos analgésicos.

Referência: Brittain JM, Duarte DB, Wilson SM, Zhu W, Ballard C, Johnson PL, Liu N, Xiong W, Ripsch MS, Wang Y, Fehrenbacher JC, Fitz SD, Khanna M, Park CK, Schmutzler BS, Cheon BM, Due MR, Brustovetsky T, Ashpole NM, Hudmon A, Meroueh SO, Hingtgen CM, Brustovetsky N, Ji RR, Hurley JH, Jin X, Shekhar A, Xu XM, Oxford GS, Vasko MR, White FA, Khanna R. *Suppression of inflammatory and neuropathic pain by uncoupling CRMP-2 from the presynaptic Ca(2+) channel complex*. Nat Med. 2011; 17(7):822-9.

8. Eletroacupuntura favorece a expressão dos receptores de potencial transitório vanilóide tipo 1

O receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) é um canal de cálcio não seletivo que pode ser ativado, por exemplo, pela capsaicina. A ativação endógena do TRPV1 em humanos se dá pela anandamida (um neurotransmissor canabinóide), altas temperaturas (acima de 42º) e prótons (pH abaixo de 5,9). Sugere-se que o TRPV1 é uma molécula-chave integradora de vários estímulos nociceptivos e que a ativação desses neurônios sensoriais por capsaicina produz sensações de dor ou irritação, ativando reflexos protetores e respostas autonômicas. A expressão de TRPV1 tem sido mostrada em nervos sensoriais cutâneos, mastócitos e células epiteliais. Esses achados sugerem que esses receptores apresentam papel importante na função epitelial e condução sensorial.

Devido à ausência de comprovação científica da existência dos canais de acupuntura, é de interesse conhecer quais os mecanismos da acupuntura nas diversas condições dolorosas e outras desordens funcionais. Pesquisadores da Califórnia investigaram se o TRPV1 apresenta ativação durante a eletro estimulação percutânea (eletroacupuntura) em comparação a um não-acuponto, localizado ao longo do canal de acupuntura e outro ponto controle, fora do canal. Todos os experimentos foram realizados em ratos. Os achados desse estudo mostraram que há uma maior expressão de TRPV1 no acuponto B40 em comparação ao ponto controle, e a eletroestimulação leva uma regulação positiva de TRPV1 nesse acuponto. Experimentos de imunohistoquímica dupla de TRPV1 e sintase neuronal do óxido nítrico (nNOS) revelaram co-localização em fibras nervosas subepidérmicas e em células dérmicas do tecido conjuntivo de ratos. Houve um aumento da expressão destas proteínas nos animais submetidos à eletroestimulação.

Assim, os pesquisadores concluíram que a maior expressão de TRPV1 nas fibras nervosas subepidérmicas e sua regulação, após a estimulação por eletroacupuntura, pode desempenhar um papel fundamental na mediação da transdução de sinais de eletroacupuntura para o sistema nervoso central, e sua expressão nas células subepidérmicas do tecido conjuntivo pode desempenhar um papel na condução do efeito local da eletroacupuntura.

Referência: *Journal of Chemical Neuroanatomy* 41 (2011) 129–136

9. Zinco produz analgesia através da ligação a subunidade NR2A de receptores NMDA

O zinco é um metal essencial para a vida e é considerado o segundo elemento mineral mais abundante no corpo, depois do ferro. O zinco está envolvido no metabolismo celular e as consequências de sua deficiência na nutrição humana são bem reconhecidas desde a década de 60.

O zinco é abundante no sistema nervoso central e regula a dor, mas os mecanismos envolvidos nesse processo ainda permanecem desconhecidos. Estudos *in vitro* demonstraram que receptores do tipo NMDA (NMDARs) são alvos potenciais para efeitos do zinco em transmissões excitatórias, contribuindo para a transmissão da dor e para o desenvolvimento de doenças crônicas.

Estes receptores são compostos por subunidades NR1 e NR2 e formam canais iônicos dependentes de glutamato, com propriedades farmacológicas determinadas pelo tipo de subunidade NR2: tipos A, B, C ou D14. A subunidade NR2A em particular é amplamente expressa no sistema nervoso e confere aos NMDARs uma alta afinidade pelo zinco extracelular.

Um trabalho recente publicado no *Nature Neuroscience* relata pela primeira vez que a interação Zn^{2+} /NR2A é o evento chave que regula os principais aspectos do processamento da dor. Os pesquisadores geraram camundongos com uma mutação NR2A-H128S, reduzindo a afinidade do Zn^{2+} pelo receptor NMDA. Estes animais mutantes desenvolveram uma maior hipersensibilidade ao calor e à capsaicina, induzindo um aumento na alodínia mecânica em modelos de dor inflamatória e neuropática em comparação com animais selvagens. Isto demonstra a importância da interação Zn^{2+} /NMDA-NR2A para a redução da excitabilidade das fibras C.

Além disso, injeções locais e sistêmicas de baixas doses de zinco produziram analgesia pronunciada em camundongos.

O conjunto destes dados demonstra pela primeira vez uma base molecular para os efeitos do alívio da dor pela suplementação de zinco na dieta, abrindo as portas para futuros estudos no tratamento de processos envolvidos com dores crônicas.

Referência: Chihiro Nozaki, Angela Maria Vergnano, Dominique Filliol, Abdel-Mouttalib Ouagazzal, Anne Le Goff, Stéphanie Carvalho, David Reiss, Claire Gaveriaux-Ruff, Jacques Neyton, Pierre Paoletti & Brigitte L Kieffer. *Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit*. *Nature Neuroscience* [Epub ahead of print].

10. Estatinas podem aliviar a dor neuropática

Além do efeito hipercolesterolemizante das estatinas, estudos recentes destacam propriedades antiinflamatórias e antioxidantes para esta classe de fármacos. Um grupo de pesquisadores avaliou o efeito de duas estatinas, rosuvastatina e sinvastatina, que diferem apenas quanto ao tempo de meia vida e a lipofilicidade, em dois modelos de dor neuropática (ligadura parcial do nervo ciático e constrição crônica do nervo mental).

Assim, a administração diária das estatinas durante 14 dias após a lesão do nervo nos animais preveniu completamente o surgimento de hipernocicepção térmica e mecânica. Além disso, a administração do 8º até o 14º dia, após a cirurgia nos animais, reverteu o processo de hipernocicepção.

Estudos prévios confirmam que os neurônios são cercados por um microambiente (microglia, astrócitos e oligodendrócitos). Após a lesão do nervo, a microglia é convertida do seu estado de repouso para o estado ativado, por mediadores inflamatórios. Estas células passam a expressar receptores de sinalização intracelular e liberam substâncias que contribuem a hipersensibilidade do corno dorsal da medula espinal. Os pesquisadores analisaram a expressão do mediador 1L- β e a ativação das células adjacentes aos neurônios. Testes de imunohistoquímica e PCR verificaram que as estatinas foram capazes de diminuir a expressão da interleucina 1L- β no nervo ciático após a ligadura do nervo, assim como na

medula espinal. Além disso, ao analisar a ativação celular usando Iba-1 para marcar microglia e GFAP para marcar astrócitos, ambas as drogas foram capazes de diminuir a ativação destes dois tipos celulares.

Entretanto, não se pode distinguir se a inibição da glia deve-se a um efeito do SNC sobre a glia ou se é consequência de um efeito neuroprotetor nos neurônios periféricos. Todavia, este trabalho mostra que as estatinas podem ser administradas após lesão do nervo para prevenir o desenvolvimento de dor neuropática e também podem ser úteis como agente terapêutico para reverter dor neuropática já estabelecida.

Outros pesquisadores vão contra esses dados, já que segundo eles, a prática clínica demonstra evidências de que pacientes que recebem terapia com estatinas tem maior probabilidade de desenvolver neuropatias. As neuropatias desenvolvidas pelas estatinas geralmente melhoram após a interrupção da terapia. As estatinas também podem causar retração dos processos oligodendrogliais, através da depleção do colesterol e morte celular por bloqueio da síntese de colesterol e isoprenóides, Interferindo no processo de reparação da mielina e sua manutenção.

Referência: Shi XQ, Lim TK, Lee S, Zhao YQ, Zhang J. *Statins alleviate experimental nerve injury-induced neuropathic pain*. Pain. 2011;152(5):1033-43; Mascitelli L, Grant WB, Goldstein MR. *Statins, vitamin D, and neuropathic pain*. Pain. 2011;152(7):1686-7.

11. GRK2: um potencial alvo farmacológico para reduzir a hiperalgesia térmica e mecânica

O sistema simpatoadrenal é responsável pela regulação da secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) pela medula supra-renal, contribuindo para várias formas de dores, tais como a dor inflamatória induzida por estresse e dor neuropática. A adrenalina exerce seu efeito através de receptores beta-adrenérgicos. Esses receptores são receptores acoplados a proteína G (GPCR) e regulados pela enzima GRK2, conhecida como a quinase do receptor beta-adrenérgico, que promove internalização e reciclagem do mesmo.

O papel da GRK2 como reguladora da duração e intensidade da hiperalgesia térmica induzida por estímulos inflamatórios já era conhecido, e o foco deste novo estudo foi demonstrar a contribuição de GRK2 na hiperalgesia mecânica induzida pela liberação do hormônio do estresse, a adrenalina, que posteriormente age em receptores beta2-adrenérgicos e consequentemente nas vias que envolvem sinalização de AMPc.

A enzima GRK2 esta diminuída em nociceptores durante inflamação crônica. O estudo utilizou camundongos GRK2+/-, que expressam menos proteína GRK2, para demonstrar que a hiperalgesia térmica e mecânica induzida pela adrenalina são prolongadas em aproximadamente 21 dias, considerando estas duram apenas 3-4 dias em camundongos selvagens (WT) machos e fêmeas. A redução na GRK2 de 50% nos mutantes é suficiente para o prolongamento máximo do estado hipernociceptivo.

Usando células deficientes de GRK2 específicas, o trabalho mostra que baixos níveis de GRK2 em neurônios sensoriais primários é crítico para o prolongamento da hiperalgesia induzida pela adrenalina. Contudo, baixos níveis de GRK2 na microglia têm apenas um pequeno efeito na hiperalgesia mecânica e térmica induzida pela mesma. Os astrócitos mutantes não alteram o tempo de hipernocicepção frente a todos os estímulos testados, inclusive a induzida pela adrenalina.

A via de sinalização da adrenalina é inibida em camundongos selvagens usando um inibidor de PKA (H-89), mas a hipernocicepção mecânica não é inibida em neurônios sensoriais específicos com baixos níveis de GRK2 (SNS-GRK2-/+). A administração de inibidor intraplantar de PKCε (TAT-PKCEv1-2) inibe a hipernocicepção em camundongos SNS-GRK2-/+ mas não em camundongos selvagens.

Estes resultados também indicam que baixos níveis de GRK2 em neurônios sensoriais primários alteram a sinalização induzida pela adrenalina de uma via dependente de PKA em

direção a uma via dependente de PKCE, via ativação de EPAC, que em última instância medeia o prolongamento da hipernocicepção induzida pela adrenalina.

Outra rota importante, que predomina em condições de níveis normais ou baixos de GRK2, é a ativação induzida pela adrenalina da via MEK/ERK. Ambas as vias MEK/ERK e PKCE também são requeridas para o desenvolvimento do prolongamento da hipernocicepção em camundongos com baixos níveis de GRK2. Todavia, ainda permanece incerto se é mediante um complexo da via (EPAC- PKCE e MEK/ERK) ou uma sinalização distinta que este efeito ocorre.

Diante disso, este estudo faz com que surja o conceito de que GRK2 seja uma molécula pivô na transição da hiperalgisia aguda à prolongada na inflamação e/ou estresse crônico.

Referência: Wang H, Heijnen CJ, Eijkelkamp N, Carbajal AG, Schedlowski M, Kelley KW, Dantzer R, Kavelaars A. *GRK2 in sensory neurons regulates epinephrine-induced signalling and duration of mechanical hyperalgisia*. Pain. 2011;152(7):1649-58.