

**Divulgação Científica****1. Diferenças socioeconômicas e dor**

Com as constantes mudanças climáticas, os níveis elevados de calor podem preocupar pessoas que sofrem de enxaquecas crônicas. Recentemente, pesquisadores publicaram na revista *Neurology* que a incidência de pessoas que sofrem de enxaquecas aumenta em torno de 8% a cada elevação de 9°C na temperatura. O achado preocupa os cientistas, devido ao desenfreado desequilíbrio térmico das condições climáticas. Eles recomendam a ingestão de bastante água, um ato simples que pode reduzir a frequência das enxaquecas, especialmente em climas quentes.

Nesse contexto a água pode ser considerada como um dos recursos essenciais para o bom desempenho das funções biológicas do nosso organismo. Ela compõe em média 70% do corpo humano. Sendo assim, beber bastante água diariamente permite que nosso organismo mantenha-se em constante equilíbrio, hidratado, mais resistente e funcionando melhor em todas suas funções necessárias.

Segundo os pesquisadores, a desidratação faz com que se reduza o volume de sangue, resultando em menor fluxo sanguíneo e menores níveis de oxigênio disponíveis ao cérebro e aos vasos sanguíneos dilatados. Há, ainda, a hipótese de que a perda de eletrólitos possa proporcionar estímulos nervosos no cérebro, produzindo sinais de dor.

Profissionais de saúde recomendam que para uma pessoa manter-se adequadamente hidratada, homens precisam ingerir cerca de 13 copos de líquido por dia, seja água, suco ou outras fontes e as mulheres bebam cerca de 9 copos de líquido por dia, viabilizando a manutenção e o equilíbrio de uma boa qualidade de vida, longe das enxaquecas.

Referências e fonte:

- Mukamal KJ, Wellenius GA, Suh HH, Mittleman MA. *Weather and air pollution as triggers of severe headaches*. *Neurology*. 2009;72(10):922-7;
- Blau JN, Kell CA, Sperling JM. *Water-deprivation headache: a new headache with two variants*. *Headache*. 2004 44(1):79-83;
- Wöber C, Wöber-Bingöl C. *Triggers of migraine and tension-type headache*. *Handb Clin Neurol*. 2010 97:161-72.
- <http://well.blogs.nytimes.com/2011/08/15/really-the-claim-to-prevent-migraines-drink-more-water/?partner=rss&emc=rss>

**2. Ouvir música pode aliviar a dor?**

A sensação dolorosa, por definição, envolve componentes afetivo-emocionais. Acredita-se que quanto mais grave a doença associada à referida dor, mais extensa é a participação do componente emocional.

Diversos estudos têm sido publicados abordando a musicoterapia. Esta terapia está relacionada à utilização da música em um processo destinado a facilitar e/ou promover a comunicação, aprendizado, etc. Além disso, temos os objetivos terapêuticos, os quais são destinados a atender as necessidades físicas, emocionais, mentais, sociais e cognitivas do indivíduo. Pesquisadores da Universidade de Drexel, na Filadélfia, combinaram dados de 30 estudos aleatórios de música no tratamento da dor e da ansiedade de pacientes com câncer, os quais somam a participação de 1.891 participantes.

Os resultados desta revisão apontaram que a musicoterapia, aplicadas por musicoterapeutas capacitados, bem como intervenções de ouvir música pré-estabelecida, conduzidas pela equipe médica, foram igualmente eficazes. Estes procedimentos musicais demonstraram efeitos benéficos, com uma redução significativa, na ansiedade dos pacientes com câncer. Além disso, também foi encontrada uma leve redução na frequência cardíaca, na frequência

respiratória e na pressão sanguínea. Quanto à dor, houve uma redução moderada, entretanto, nenhuma evidência pode ser relacionada ao estado físico ou à fadiga.

Esta revisão não pôde atribuir nenhuma conclusão no que tange ao efeito das intervenções musicais sob a angústia, o nível de saturação de oxigênio, o sistema imunológico, espiritualidade, depressão, dentre outros.

É importante ressaltar que entre os estudos analisados há diferenças entre os estilos de música utilizados. Entretanto, o viés da pessoa não gostar da música utilizada no estudo é evidente. Apesar disso, todo esforço para reduzir a condição dolorosa de pacientes com câncer é válido e a musicoterapia parece ser promissora nesse ramo.

Referência: Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H. *Music for pain relief*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004843. DOI: 10.1002/14651858.CD004843.pub2

### [3. Em cartaz, "Cortina de Fumaça" debate sobre o uso medicinal da maconha](#)

Num mundo contemporâneo, diversas opiniões tem ganhado destaque no que diz respeito a utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos. A maconha entra em cena novamente para chamar a atenção da população e de pesquisadores acerca dos benefícios e malefícios que pode proporcionar, seja ela para sua utilização como medicamento ou como uma droga recreacional. Nesse aspecto, esse tema tem ganhado força no cenário político, étnico e cultural. A maconha é conhecida cientificamente como *Cannabis sativa*, e tem sido bem aceita pelo seu real potencial analgésico podendo assim demonstrar sua capacidade de aliviar sintomas relacionados com doenças do sistema nervoso central. Porém, a maconha, por ser a mais popular das drogas ilegais conhecidas em todo o mundo, gera preconceito tanto entre os leigos como entre profissionais que atuam na área da saúde, aquecendo assim um debate com divergência de opiniões.

Os estudos relacionados à *Cannabis sativa* e seus efeitos começaram a ganhar legitimidade com a identificação da sua estrutura química, a possibilidade da obtenção de seus componentes isolados e de como poderiam funcionar no organismo. Além do seu princípio ativo, o delta-9-tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), a *Cannabis sativa* contém outras 65 substâncias chamadas fitocanabinóides. Com o avanço nos estudos, foram identificados os receptores canabinóides CB1 e CB2. É conhecido que os receptores CB1 estão localizados no sistema nervoso central, em regiões que modulam as funções cognitivas, dor e memória de curto prazo (hipocampo, córtex cerebral), controle e coordenação motora (gânglios da base e cerebelo), hipotálamo, além da medula espinal e gânglio da raiz dorsal. Por outro lado, os receptores CB2 estão presentes no sistema periférico, e se relacionam com o sistema imunológico, células T, células B, baço, amígdalas e células microgliais ativadas.

Nos últimos anos, foram sintetizados vários compostos canabinóides. A primeira medicação oriunda diretamente da planta *Cannabis sativa* foi obtida a partir dos princípios ativos  $\Delta^9$ -THC e canabidiol, um canabinóide sem efeito psicotrópico. Pacientes com dor oncológica, neuropática e esclerose múltipla são submetidos a essa prescrição em países que tem sua liberação autorizada (ex: Canadá). Testes com nabilona, outro canabinóide sintético, foram realizados para avaliar a eficácia terapêutica por vias oral e sublingual em pacientes com dor secundária a esclerose múltipla, lesão do plexo braquial, dor ciática, neuralgia do trigêmeo, dor orofacial e neuropatia periférica. Podem ser observados efeitos em 30% dos pacientes que melhoraram na qualidade do sono, ansiedade e espasmos musculares; 25% não toleraram o tratamento devido a efeitos indesejáveis ("Um alerta ao uso medicinal da maconha" – boletim DOL no. 129). Como indicação para alívio da dor neuropática crônica, refratária a tratamentos analgésicos convencionais, ainda apresenta efeito antiemético em pacientes oncológicos.

A partir dos resultados de investigações experimentais e estudos clínicos é consenso que a maconha oferece benefícios aos pacientes. Para se utilizar os canabinóides como analgésicos,

devem ser consideradas as limitações que essa alternativa terapêutica apresenta. Além da variedade dos compostos existentes e sua aplicação em cada estudo, é necessário dispor de questões e respostas para o debate que não é apenas médico, mas também ideológico, político e econômico.

O uso de canabinóides na dor aguda, em especial na dor pós-operatória, vem despertando interesse de pesquisadores que relatam resultados promissores em mulheres submetidas à histerectomia abdominal, que foram mantidas com analgesia por meio de analgesia controlada pelo paciente (ACP) com morfina nas primeiras 24 horas e, subsequentemente, após a descontinuação da infusão, foram utilizadas cápsulas de THC (5 mg) ou placebo. Não se encontraram diferenças significativas entre a necessidade de analgésicos de resgate ou na avaliação da dor nas primeiras seis horas de avaliação entre os dois grupos (THC e placebo). A conclusão obtida por esses últimos estudos publicados mostra que os canabinóides ainda não se mostraram eficientes para o combate da dor pós-operatória.

A maconha ao longo de sua história sempre suscitou e ainda suscitará muitas discussões. No Brasil ela é considerada droga ilícita e os dados mundiais não afastam e nem dão suporte efetivo para o uso medicinal, talvez pelo temor de estimular o uso ilegal da droga. A tensão gerada entre aqueles que defendem sua proibição, legalização ou o consumo com finalidades medicinais não chegou ao fim. Certamente, dentro de mais alguns anos essas respostas aparecerão. Perspectivas científicas apontam a substância como opção de tratamento, proporcionando finais de vida mais dignos para alguns pacientes.

Visto que o assunto no Brasil permanece alvo de um grande debate, principalmente pela mobilização do ex-presidente Fernando Henrique Cardoso (FHC) em defesa da regulamentação da droga, o tema reabre espaço para a estréia no Rio de Janeiro do documentário "Cortina de Fumaça", de Rodrigo Mac Niven, que traz 34 depoimentos de médicos, pesquisadores, advogados, policiais e representantes de movimentos civis, que debatem a legalização das drogas e os efeitos da proibição para a sociedade. Entre os entrevistados estão FHC - que também participou de "Quebrando o Tabu", de Fernando Grostein Andrade - e estudiosos, como Elisaldo Carlini - do Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas (CEBRID) - Renato Malcher - da Universidade de Brasília - e Sidarta Ribeiro - professor titular do Instituto do Cérebro da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. O documentário convida a todos a uma reflexão de forma crítica e audaciosa frente a decisões que podem mudar a perspectiva de pacientes com síndromes dolorosas em busca de uma melhor qualidade de vida.

Referência e fonte:

- Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain*. 2003 106(1-2):169-72.
- <http://oglobo.globo.com/vivermelhor/mat/2011/09/01/filme-estreia-nesta-sexta-no-rio-reabre-debate-sobre-uso-medicinal-da-maconha-925270200.asp>

#### 4. Vitamina D melhora a dor causada por uso de inibidores da aromatase

Uma classe de medicamentos muito utilizados no tratamento do câncer de mama são os inibidores da aromatase, que impedem a conversão do andrógeno em estrógenos nos tecidos periféricos. Porém, esses medicamentos têm efeitos colaterais relevantes. Há relatos de que a dor musculoesquelética ocorre em até 50% das pacientes que utilizam estes medicamentos e esta é a razão mais comum para a interrupção do tratamento. A suplementação tradicional para amenizar tal efeito colateral consiste na ingestão diária de baixas doses de vitamina D2 (400 UI) e cálcio (1000mg). A prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D em mulheres com câncer de mama implica, mesmo com este tratamento, em nenhuma melhora significativa. Contudo, há relatos na literatura de que altas doses de vitamina D podem melhorar dores crônicas associadas à artrite, fibromialgia, fadigas crônicas, dentre outras.

Assim, pesquisadores selecionaram pacientes com câncer de mama, que faziam uso de inibidor de aromatase, e administraram uma dose elevada de vitamina D2 (50.000 UI cápsula) semanalmente. A dor foi avaliada no início e em intervalos de oito semanas, por até seis meses. A suplementação de vitamina D em altas doses diminuiu significativamente a dor musculoesquelética e o desconforto causado pelos inibidores da aromatase, além de poder ter um efeito positivo sobre a saúde óssea. Entretanto, o efeito positivo da suplementação com doses elevadas de vitamina D não foi mantida na avaliação com quatro e seis meses, após as pacientes terem passado a receber uma dose menos freqüente (50.000 UI, uma vez por mês). É incerto o modo como a vitamina D é útil para essas pacientes. Além disso, não está clara a patogênese dos sintomas musculoesqueléticos induzidos por inibidores da aromatase e o porquê elas podem responder à vitamina D.

Referência: Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, Armamento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N, Ellis MJ. *Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial*. Breast Cancer Res Treat. 2011 129(1):107-16.

#### 5. Recém-nascidos são capazes de reconhecer estímulos nocivos e diferenciá-los de estímulos inócuos?

Uma importante questão para a neurociência sempre foi descobrir a partir de qual momento crianças recém-nascidas conseguem discriminar estímulos nociceptivos (dolorosos) de um estímulo inócuo. Recentemente, um grupo de pesquisa liderado pela professora Maria Fitzgerald demonstrou a mudança temporal nos padrões de atividade neuronal de reconhecimento e discriminação de estímulos nociceptivos e do toque em recém-nascidos pré-termos. Utilizando um método não invasivo de eletroencefalografia, eles avaliaram a atividade neuronal cerebral de bebês com idade gestacional variando entre 28-45 semanas (calculada a partir do primeiro dia após a última menstruação materna). O teste foi realizado quatro semanas após o nascimento, sendo os bebês submetidos ao famoso teste do pezinho ou simples toque plantar. Desta forma, eles identificaram uma transição temporal entre 35 e 37 semanas de idade gestacional da resposta cerebral após o estímulo tátil ou nocivo. Antes deste período, as duas formas de estímulo desencadeiam uma mesma resposta inespecífica com ativação neuronal dispersa. Os autores demonstraram que, após 35-37 semanas já é possível detectar uma atividade neuronal localizada com potenciais neuronais evocados diferentemente por estímulos nociceptivos dos potenciais evocados pelo simples toque. Estes resultados sugerem que em humanos os circuitos neurais específicos necessários para discriminação de um estímulo nociceptivo do toque surgem entre 35-37 semanas de gestação.

Referência e fonte:

- Lorenzo Fabrizi, Rebecca Slater, Alan Worley, Judith Meek, Stewart Boyd, Sofia Olhede, Maria Fitzgerald. *A Shift in Sensory Processing that Enables the Developing Human Brain to Discriminate Touch from Pain*. Curr Biol. 2011 Sep 7. Epub ahead of print
- <http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822%2811%2900885-2>

### Ciência e Tecnologia

#### 6. Analgesia moderna durante o parto

O parto é um momento muito importante na vida das mulheres. Um conjunto de emoções e mudanças fisiológicas marca esse momento, que às vezes é aguardado com ansiedade por ser um momento de muita dor, tanto no parto normal, como no pós-operatório da cesariana. Um conjunto de informações acerca das técnicas analgésicas que podem ser aplicadas durante o parto pode não ser transmitido de modo correto, o que leva as mulheres a

---

encararem a analgesia durante o parto como uma prática negativa, marcada por seus efeitos adversos e pelo fato de que o parto deixaria de ser um momento “natural”. O que muitas mulheres não sabem é que a utilização de técnicas analgésicas durante o parto é muito recomendada, já que a dor extrema pode levar ao desenvolvimento de sérias consequências, tanto para a mãe quanto para o bebê. Problemas como depressão pós-parto e desnaturação de hemoglobina estão relacionados com dor extrema durante o parto, afetando mãe e bebê respectivamente. A utilização de técnicas analgésicas durante o parto tem se aperfeiçoado cada vez mais para que os efeitos adversos sejam mínimos. As vantagens de tal prática são sem dúvidas muito maiores, evitando o sofrimento e garantindo a segurança. Um exemplo de técnica analgésica durante o parto envolve a administração de uma combinação de analgésicos locais com a analgesia peridural, que são aplicadas em doses ultra baixas durante o procedimento, minimizando os efeitos adversos dos analgésicos na mãe e no bebê, tornando o procedimento seguro e sem dor extrema.

Fonte: International Association for the Study of Pain – IASP

<http://www.iasp->

[pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2016](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2016)

## 7. O papel da subunidade NR2B do receptor N-metil-D-aspartato na medula espinal para a dor oncológica

Os avanços na detecção e no tratamento do câncer têm aumentado a sobrevivência dos pacientes, portanto é primordial a busca pela qualidade de vida do paciente oncológico. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, quase metade dos pacientes com câncer apresentam controle inadequado da dor. A dor oncológica é caracterizada por sintomas patológicos como hiperalgesia mecânica e térmica, assim como dor espontânea. A sensibilização do sistema nervoso central, em particular o corno dorsal da medula espinal, tem um papel importante no desenvolvimento da hiperalgesia.

Estudos usando diferentes modelos de dor oncológica óssea demonstraram mudanças neuroquímicas no corno dorsal consistentes com sensibilização central. Existem demonstrações do envolvimento de uma ampla gama de nociceptores do corno dorsal, responsáveis pela sensibilização a estímulos mecânicos, térmicos e hiperalgesia evocada por tumor.

O glutamato é conhecido por ser o transmissor “chave” nos circuitos de sensibilização nociceptiva e, conseqüentemente, o receptor NMDA apresenta papel fundamental nesse processo. Este receptor de glutamato apresenta importância na transmissão sináptica, plasticidade neuronal e dano neuronal excitatório. NMDA é um complexo hetero-oligomérico com diversas subunidades de receptor (NR1, NR2A-D e NR3A-B) e a composição da subunidade é que determina as propriedades farmacológicas e fisiológicas ao receptor. A subunidade NR2B é expressa predominantemente na superfície do corno dorsal em especial na lâmina u: I-III e exerce papel na nocicepção.

Já foi demonstrado que a presença dessa subunidade NR2B do receptor NMDA no cordão espinal está envolvida no processo de dor crônica inflamatória e neuropática, porém ainda não havia nenhum estudo avaliando o papel dessa subunidade relacionada especificamente à dor oncológica. Partindo desta premissa, o Departamento de Anestesiologia do Hospital Universitário de Nanjing, China, realizou um estudo aleatório com modelo animal, onde 40 ratos receberam implante de células tumorais de osteossarcoma no espaço intramedular do fêmur e outro grupo com 16 ratos recebeu implante com células não tumorais. Os ratos que faziam parte do grupo de células tumorais desenvolveram comportamento doloroso a partir do 14º dia (avaliado por levantamento da pata acometida de forma espontânea, pelo teste de Filamentos de Von Frey e por teste de hiperalgesia térmica guiada pelo protocolo de Hargreaves e submetida ao teste estatístico ANOVA).

Após identificação desse comportamento doloroso no grupo de células tumorais, os pesquisadores submeteram cinco ratos de cada grupo à biópsia de segmentos de coluna dorsal nos níveis L3-L5, e desta amostra realizaram estudo imunohistoquímico e análise de RT-PCR, comprovando por análise estatística que o grupo receptor das células tumorais apresentava NR2B mRNA significativamente elevado, no corno dorsal da medula, ipsilateral ao implante das células. Após comprovada a ligação da subunidade NR2B na medula espinal dos ratos com dor oncológica, os pesquisadores partiram para a segunda fase do experimento que consistiu na avaliação dos efeitos da injeção intratecal de ifenprodil (antagonista específico da subunidade NR2B do receptor NMDA) para explorar o papel desse subreceptor no tratamento da dor induzida pelo câncer. Os ratos com dor oncológica foram subdivididos em três grupos (2,5ug, 5ug, 10ug). Após injeção intratecal, foi avaliada a eficácia da droga, ou seja, a melhora da dor que foi testada pelos mesmos métodos utilizados na 1ª fase do experimento às 2, 12 e 24 horas após a injeção. O comportamento devido à dor óssea foi significativamente reduzido pela injeção intratecal de 5ug e 10ug de ifenprodil. A dose de 2,5ug foi ineficaz em reduzir o comportamento doloroso. A dor óssea relacionada ao câncer apresenta alívio dose-dependente com ifenprodil por até 24 horas após injeção intratecal, sendo desprovido dos efeitos colaterais típicos dos antagonistas dos receptores NMDA.

Fazem-se necessários novos estudos a respeito do uso de ifenprodil, pois já está comprovado o papel da subunidade NR2B do receptor NMDA na fisiopatologia da dor óssea oncológica, mas esta não é a única via. O importante agora seria estudar novas rotas de administração da droga, possibilitando seu uso de maneira mais confortável e segura ao paciente.

Referência: Gu X, Zhang J, Ma Z, Wang J, Zhou X, Jin Y, Xia X, Gao Q, Mei F. *The role of N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B in spinal cord in cancer pain*. Eur J Pain. 2010 14(5):496-502.

#### 8. Envolvimento da mitocôndria com dor

Disfunções mitocondriais têm sido associadas ao estado da dor neuropática, inclusive as associadas à diabetes ou como efeito colateral de drogas utilizadas no tratamento do câncer (exemplo, os antitumorais cisplatina e oxaliplatina) e antirretrovirais (como nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa). Estas disfunções levam ao aumento na produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) na mitocôndria, gerando estresse oxidativo, resultando em distúrbios na dinâmica mitocondrial (mecanismos de biossíntese, transporte, fusão e fissão). Neste trabalho, os autores mostram o envolvimento de uma proteína regulatória do processo de fissão mitocondrial, a Drp1 (Proteína Relacionada à Dinamina-1) com a dor neuropática associada à utilização de drogas antitumorais e antirretrovirais, evidenciando que a inibição da atividade desta proteína reduz significativamente a hiperalgesia mecânica no modelo experimental utilizado. Um inibidor altamente seletivo da Drp1, o mdivi-1, foi administrado no local de testes nociceptivos, o dorso da pata traseira do rato. O mdivi-1 atenuou as formas de dor neuropática. Para avaliar o papel da Drp1 na hiperalgesia induzida por ROS foi demonstrado que o peróxido de hidrogênio intradérmico produz hiperalgesia dose-dependente, inibida por mdivi-1. A hiperalgesia mecânica induzida por diversos mediadores pró-nociceptivos, envolvidos na dor inflamatória e na dor neuropática (TNF- $\alpha$ , o fator GDNF e NO) também foi inibida por mdivi-1. Estes estudos oferecem suporte para um papel substancial da fissão mitocondrial em modelos pré-clínicos de dor inflamatória e neuropática.

Referência: Ferrari LF, Chum A, Bogen O, Reichling DB, Levine JD. *Role of Drp1, a key mitochondrial fission protein, in neuropathic pain*. J Neurosci. 2011 31(31):11404-10.

### 9. $\beta$ 2-nAChR e sua modulação na informação nociceptiva

Os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) são amplamente expressos nos sistemas nervosos central e periférico, contribuindo para várias funções neuronais, bem como no processo de dor e nocicepção. A maioria das subunidades desses receptores são expressos no corno dorsal da medula espinal, apresentando predominância das subunidades  $\alpha$ 4,  $\beta$ 2 e  $\alpha$ 7 e localizados em terminais aferentes primários e interneurônios espinais intrínsecos.

Logo, o estudo investigou o papel da subunidade  $\beta$ 2-nAChR espinal no controle da sensibilidade nociceptiva aguda, demonstrando sua importância para estabelecer o limiar nociceptivo térmico e mecânico através das redes colinérgicas e GABAérgicas endógenas.

Com base nesse propósito, os autores observaram que o limiar nociceptivo mecânico e a sensibilidade térmica (teste de placa quente dinâmico) estavam significativamente menor em camundongos  $\beta$ 2-nAChR KO (nocautes) comparado aos animais WT (selvagens). Ainda, hexametônio (antagonista de receptores nicotínicos) intraperitoneal induziu alodinia mecânica em ambos os camundongos WT e  $\beta$ 2-nAChR KO, indicando que periféricamente outros receptores estão envolvidos no estabelecimento do limiar nociceptivo mecânico. A administração intratecal de hexametônio induziu alodinia mecânica em camundongos WT, mas não em  $\beta$ 2-nAChR KO, evidenciando a importância do  $\beta$ 2-nAChR espinal no estabelecimento do limiar nociceptivo mecânico.

Experimentos adicionais confirmam que, na medula espinal,  $\beta$ 2-nAChR (mas não  $\alpha$ 7-nAChRs) são críticos para o controle nicotínico tônico do limiar mecânico nociceptivo sob condições basais.

No intuito de investigar se a transmissão GABAérgica a nível espinal está envolvida no controle do limiar nociceptivo mecânico, foi administrado bicuculina intratecal (antagonista dos receptores GABAA), notando uma diminuição do limiar mecânico nos camundongos WT, mas não em  $\beta$ 2-nAChR KO, sugerindo assim que o controle tônico GABAérgico do limiar nociceptivo é deficiente em camundongos  $\beta$ 2-nAChR KO. Para demonstrar a funcionalidade do receptor GABAA nos animais  $\beta$ 2-nAChR KO, foi administrado muscimol intratecal (agonista dos receptores GABAA), o qual induziu analgesia com limiar mecânico nociceptivo similar aos camundongos WT, concluindo que  $\beta$ 2-nAChR são necessários para o controle GABAérgico da informação nociceptiva.

Evidenciando os achados anteriores, uma dose sublimiar de capsaicina em camundongos WT causa um aumento na alodinia mecânica em  $\beta$ 2-nAChR KO (redução de 90% no limiar nociceptivo), sugerindo que estímulos sublimiares nos nociceptores periféricos já não eram filtrados a nível espinal nesses camundongos.

Em modelos de dor inflamatória (24 horas após o estímulo) houve uma diminuição relativa do limiar mecânico e em modelos de neuropatia (7 dias após a cirurgia) houve alodinia mecânica potencializada em modelos com camundongos  $\beta$ 2-nAChR KO comparados aos WT. Dispondo de uma técnica não invasiva - estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta frequência - para estimular fibras A $\beta$  (ação analgésica através do recrutamento do controle inibitório), não houve efeito em camundongos  $\beta$ 2-nAChR KO comparados aos WT, demonstrando que a falta de  $\beta$ 2-nAChR resultam em déficit no recrutamento do controle inibitório da informação nociceptiva.

Por fim, a participação de  $\beta$ 2-nAChR na modulação da transmissão nociceptiva sugere que estes sejam um alvo de interesse para desenvolver compostos farmacológicos seletivos no contexto do tratamento da dor.

Referência: Yalcin I, Charlet A, Cordero-Erausquin M, Tessier LH, Picciotto MR, Schlichter R, Poisbeau P, Freund-Mercier MJ, Barrot M. *Nociceptive thresholds are controlled through spinal  $\beta$ (2)-subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors*. Pain. 2011 152(9):2131-7.

## 10. Avaliação através de imagem de drogas com efeito analgésico

A identificação de drogas efetivas para o tratamento da dor é extremamente difícil, já que para avaliar o efeito analgésico de um componente farmacológico, as ferramentas disponíveis são relativamente limitadas. Modelos comportamentais, dosagens de substâncias, e avaliação de ativação celular de marcadores conhecidos na patologia da dor são insuficientes para elucidar o efeito de algumas drogas no sistema nervoso central (SNC). Diante disso, pesquisadores americanos sugeriram um modelo de avaliação de fármacos no SNC com a utilização de imagens obtidas através de Ressonância Magnética, onde áreas do SNC já relacionadas com o circuito da hiperalgesia foram estudadas com a administração de fármacos analgésicos, na tentativa de elucidar o efeito da droga no SNC, bem como a relação com a presença de receptores e ativação de uma possível conexão entre as áreas cerebrais relacionadas com desenvolvimento algico. O nível de oxigenação do sangue revela as estruturas envolvidas.

O estudo analisou um agonista  $\mu$  opióide e um antagonista de receptores de NK1. As duas drogas mostraram efeito no SNC e sua atividade está presente nas áreas com de maior densidade de receptores  $\mu$  e NK1, respectivamente. A primeira droga também apresentou uma comunicação entre estruturas envolvidas com o circuito da dor, o que não foi observado com a segunda droga.

O estudo revela uma nova ferramenta de estudo farmacológico da dor para ser usada em conjunto com as técnicas já disponíveis, acrescentando dados importantes com relação ao efeito de drogas com ação no SNC.

Referência: Upadhyay J, Anderson J, Schwarz AJ, Coimbra A, Baumgartner R, Pendse G, George E, Nutile L, Wallin D, Bishop J, Neni S, Maier G, Iyengar S, Evelhoch JL, Bleakman D, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. *Imaging Drugs with and without Clinical Analgesic Efficacy*. Neuropsychopharmacology. 2011 Aug 17. Epub ahead of print