

Divulgação Científica**1. Ciclo menstrual e dor na perna**

Dores crônicas e/ou incessantes são sempre foco de uma atenção especial por parte do clínico a fim de determinar sua causa com o máximo de exatidão possível e proporcionar ao paciente o tratamento correto. Mas e quando os sintomas parecem não fazer muito sentido? Trazemos hoje para leitura o caso de uma paciente jovem, de 26 anos, que sofria desde o final da adolescência com dores intensas na perna direita. Durante seu ciclo menstrual, essa dor piorava e a cada ciclo aumentava a intensidade, mas nenhum médico parecia aceitar essa relação aparentemente não importante. Ao se casar, a paciente não conseguiu engravidar e iniciou um tratamento com estrógenos exógenos para fertilidade, o que acentuou bastante a dor. A partir daí, mesmo com a interrupção da administração de hormônios, o quadro doloroso se tornou incessante, os episódios de dor ainda mais frequentes, duradouros e intensos, até que a função da perna ficou comprometida e a paciente já não podia mais caminhar. Em busca de muitos especialistas, um fisiatra identificou através de uma ressonância magnética, uma massa em torno do nervo ciático da paciente e o exame anatomopatológico revelou que eram células endometriais normais.

A endometriose é uma doença na qual as células do endométrio se proliferam em locais que não a cavidade uterina, como peritônio, tubas e até mesmo pulmão e cérebro. O caso desta jovem foi que essas células se proliferaram em torno de seu nervo ciático, crescendo a cada ciclo menstrual e piorando com a administração de estrógenos exógenos. A dor era causada não somente pela compressão do nervo, mas também por pequenas hemorragias "menstruais" que aconteciam a cada ciclo sobre ele. A endometriose no nervo ciático é uma manifestação bastante rara, com menos de 100 casos reportados até agora no mundo. Mas vale a pena ficar atento a qualquer sinal e sintoma que pareça não ter relação. O tratamento se dá a partir de antagonistas de estrógeno e quando necessário, pela remoção cirúrgica.

Referência e fontes:

- Canal Discovery Home&Healthy
- Teixeira AB, Martins WA, d'Ávila R, Stochero L, Alberton L, Bezerra S, Romero AC, Freitas PE, Silva CE. *Endometriosis of the sciatic nerve*. Arq Neuropsiquiatr. 2011, 69(6):995-6.

2. Quem sente mais dor, os homens ou as mulheres?

Um estudo atual indica que quando uma mulher adoecer, sua dor pode ser mais intensa que a do homem. Através de um número de diferentes doenças, incluindo artrite, diabetes e certos tipos de infecções respiratórias, as mulheres relataram sentir mais dor do que os homens.

De acordo com o *My Health News Daily*, pesquisas anteriores já haviam demonstrado este fato e revelam que as diferenças sexuais na sensibilidade à dor podem estar presentes em muitas outras doenças que antes não estavam confirmadas.

Este estudo foi publicado na revista *Journal of Pain* na edição de março. A nova pesquisa trás informações de mais de 11.000 pacientes e o nível de dor foi registrado em um prontuário eletrônico entre os anos de 2007 a 2010. Os pacientes tiveram que classificar sua dor em uma escala de zero (sem dor) a 10 (muita dor). Os pesquisadores relataram mais de 250 dores e condições. As mulheres relataram pontuação mais elevada, em média 20% maior, que a dos homens para quase todos os diagnósticos.

Dados relacionados à dor no pescoço e nos seios (durante sinusite) também foram reportados os quais não apareciam em pesquisas anteriores. Todos os dados obtidos neste estudo vão de encontro a resultados já obtidos em estudos anteriores.

Pesquisas futuras são necessárias para descobrir as causas exatas das diferenças na percepção da dor e qual seria o controle mais eficaz dela. Encontrar marcadores biológicos para a dor, tais como genes ou proteínas, também ajudaria a tirar um pouco da subjetividade de avaliar a experiência da dor.

Referência: Ruau D, Liu LY, Clark JD, Angst MS, Butte AJ. *Sex differences in reported pain across 11,000 patients captured in electronic medical records*. J Pain. 2012, 13(3):228-34.

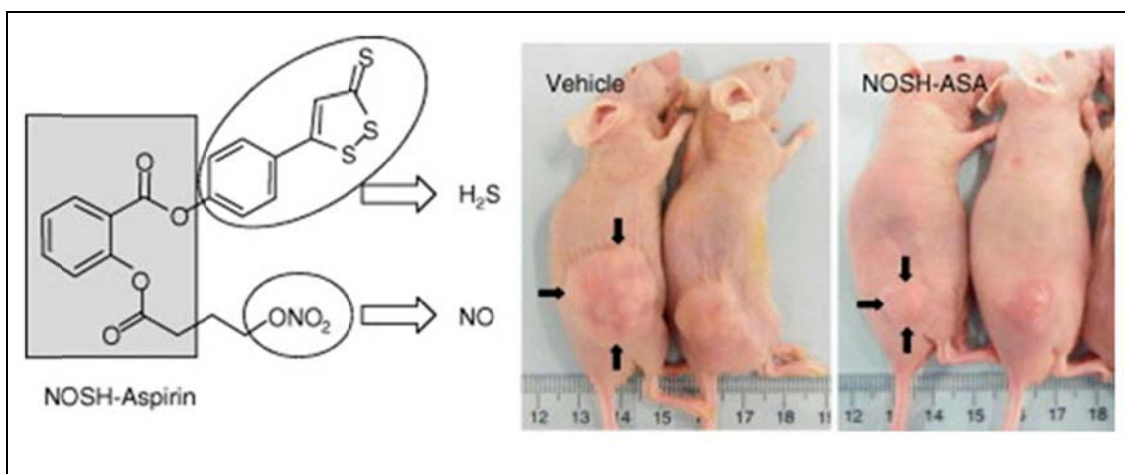
3. Nova molécula da aspirina pode combater 11 tipos de cânceres

Divulgada recentemente uma nova molécula da aspirina que pode diminuir os tumores e atacar pelo menos onze tipos diferentes de câncer, de acordo com pesquisa publicada na revista *Biochemical and Biophysical Research Communications*, edição de fevereiro. A nova formulação apresentada é mais segura do que a encontrada nas farmácias atualmente, que tem hemorragia, úlcera e insuficiência renal na sua lista de efeitos colaterais.

A nova aspirina é mais potente do que a antiga, de modo que requer doses inferiores para ser eficaz, minimizando os efeitos secundários causados pelo medicamento. Os pesquisadores descobriram que a fórmula pode reduzir o crescimento de 11 diferentes tipos de células cancerígenas - que provocam a doença no pâncreas, cólon, próstata, mama e leucemia - sem prejudicar as células normais.

Até o momento, a droga, nomeada como NOSH-Aspirina, só foi testada em animais. Neles, o medicamento mostrou 85% de eficácia no combate ao câncer, sem causar prejuízos para o organismo. O grande diferencial da nova droga é o composto mais potente com o mínimo de toxicidade para as células. Ela é baseada em um híbrido de duas formulações anteriores.

A NOSH-Aspirina poderia ser utilizada em conjunto com outros remédios para diminuir tumores antes de cirurgias ou sessões de quimioterapia. Uma pesquisa anterior mostrou que a aspirina antiga pode reduzir o tamanho de tumores em até 50%. Porém o uso da velha formulação apresenta efeitos colaterais graves. O pesquisador relatou que os próximos passos serão estudos de toxicidade e ensaios clínicos antes do novo medicamento ser liberado para o consumo.



Referência e fonte:

- <http://saude.terra.com.br/noticias/0,,OI5577570-EI16560,Estudo+indica+que+mulheres+sentem+mais+dor+que+homens.html>
- Chattopadhyay M, Kodela R, Olson KR, Kashfi K. NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide- and hydrogen sulfide-releasing hybrid is a potent inhibitor of colon

cancer cell growth in vitro and in a xenograft mouse model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012, 16;419(3):523-8.

4. Ruivos sentem dor de maneira diferente

Uma nova pesquisa realizada na Universidade de Aalborg, na Dinamarca, mostra que ruivos naturais sentem menos dor na pele. Para testar isso, os pesquisadores injetaram uma quantidade de capsaicina, substância causadora de dor encontrada nas pimentas, na pele dos indivíduos. Os ruivos apresentaram uma menor sensibilidade em relação à ardência e à picada do que outras pessoas, o que também mostra que eles são mais resistentes a alimentos apimentados.

Esse novo estudo dá mais peso à teoria de que ruivos sentem a dor de forma diferente, e nem sempre mais agradável. Trabalhos anteriores já demonstraram que eles são mais sensíveis ao calor e ao frio e requerem uma quantidade maior de anestesia para serem sedados (em torno de 19% a mais de anestesia para atingir os mesmos resultados de indivíduos morenos).

De acordo com os pesquisadores, a resposta está na mutação do gene que codifica o receptor 1 da melanocortina (MC1R), que é responsável pela produção de melanina, pigmento que dá cor à pele e aos cabelos, além dos subgrupos MC2R, MC3R e MC4R, que estão diretamente ligados às funções centrais do cérebro. Eles acreditam que essa pode ser a chave para explicar porque os ruivos são um pouco diferentes das outras pessoas.

Referência e fontes:

- <http://revistagalileu.globo.com/Revista/Common/0,,EMI297705-17770,00RUIVOS+SENTEM+DOR+DE+FORMA+DIFERENTE.html>
- <http://www.webpronews.com/gingers-feel-a-different-kind-of-pain-2012-03>
- Andresen T, Lunden D, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. *Pain sensitivity and experimentally induced sensitisation in red haired females.* *Scandinavian Journal of Pain*, 2011, v.2, p.3-6.

5. Aspirina pode ajudar a reduzir risco de câncer e metástase

Um estudo recentemente publicado na conceituada revista científica *The Lancet* apontou que o consumo regular de ácido acetilsalicílico (a popular aspirina) é capaz de reduzir o risco de desenvolver certos tipos comuns de tumor e, também, evitar que células cancerosas se espalhem pelo corpo.

O trabalho, baseado em uma análise de dados de 51 estudos envolvendo mais de 77 mil pacientes, mostrou que baixas doses de aspirina (75mg), consumidas diariamente por pelo menos três anos, podem reduzir o risco de câncer em cerca de um quarto (23% para os homens e 25% para as mulheres). A chance de morrer pela doença também pode cair 15% caso o remédio seja consumido por pelo menos cinco anos e 37% se o consumo for por um período superior a cinco anos. Doses baixas de aspirina também parecem reduzir a probabilidade do câncer se espalhar para outras partes do corpo (metástase), principalmente no intestino, em até 50% dos casos.

Estudos anteriores já haviam relacionado à aspirina a um risco menor de câncer, particularmente o de intestino. Porém, este trabalho sugeria que as pessoas precisavam tomar a droga por mais de dez anos para haver alguma proteção.

Apesar das convincentes evidências dos benefícios da aspirina na prevenção do câncer, é importante ressaltar que ainda não é recomendado que as pessoas utilizem medicamentos sem indicação médica. A aspirina apresenta diversos efeitos colaterais, e, mesmo em doses baixas, pode provocar sangramentos gástricos e outros problemas. Além disso, especialistas apontam a necessidade da realização de mais estudos antes da recomendação diária.

Referência e fonte:

- Rothwell PM, Wilson M, Price, JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. *Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials*. The Lancet, 2012, Mar 20. [Epub ahead of print]
- http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2012/03/120321_aspirina_estudo_rw.shtml
- <http://noticias.uol.com.br/ultnot/cienciaesaude/ultimas-noticias/2012/03/30/ainda-e-cedo-para-usar-aspirina-contra-o-cancer-dizem-especialistas.jhtm>
- <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/aspirina-previne-o-cancer-afirmam-estudos>

6. Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) no tratamento da dor crônica

A dor crônica neuropática é uma patologia debilitante que atinge milhões de pessoas em todo o mundo, e apenas uma pequena parcela está submetida a um tratamento adequado. A dor crônica ou persistente pode durar meses ou anos. Conviver com essa sensação não leva apenas ao desconforto - compromete o bem-estar social e emocional do indivíduo, além de afetar a produtividade no trabalho, o apetite e o sono. Há vários medicamentos utilizados na terapia da dor crônica neuropática, mas muitos pacientes apresentam efeitos colaterais e adversos, assim como não tem uma resposta adequada com as medicações normalmente empregadas. Neste contexto, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) trouxe grande avanço, pois consegue tratar as áreas específicas do cérebro relacionadas à sensibilização central. Trata-se de um procedimento médico, que utiliza estímulos elétricos e magnéticos excitatórios ou inibitórios para reestabelecer o funcionamento cerebral. Atualmente, este procedimento vem sendo amplamente estudado e utilizado em diversas outras doenças, tais como: tratamento da depressão, fibromialgia, dor crônica, ansiedade, esquizofrenia, síndrome do pânico, epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, dentre outras. Para o tratamento de dores crônicas, os resultados já publicados apresentam um embasamento mais consistente, com excelentes resultados, assim como para o tratamento da depressão.

O interesse pela EMT no tratamento da dor crônica começou em meados de 1990 após um estudo feito por Tsubokawa, no qual ele demonstrou alívio significativo da dor crônica após implante cirúrgico de eletrodos no espaço epidural motor (área próxima ao córtex motor do cérebro). A partir daí, pesquisadores demonstraram interesse pelo uso da EMT no tratamento da dor, já que a EMT pode estimular o córtex motor sem a necessidade de cirurgia, sendo uma técnica não invasiva para estimular tecidos cerebrais como método diagnóstico e/ou terapêutico.

A EMT parece ser uma técnica muito promissora no auxílio de muitos estados debilitantes, como a dor crônica. Entretanto, assim como muitos procedimentos terapêuticos, não se sabe o mecanismo exato pelo qual ela exerce seu efeito. Além disso, existem algumas contraindicações: pacientes que fazem uso de marca-passo, usuários de bomba de infusão medicamentosa, portadores de cardiopatias grave, hipertensão intracraniana, gravidez e em crianças.

Referência e fonte:

- Para complementar essas informações, veja o vídeo esclarecedor feito pela Band News e publicado no site da UOL: <http://noticias.uol.com.br/ultnot/cienciaesaude/ultnot/multi/?hashId=descobertas-na-medicina-mudam-tratamentos-neurologicos-04020C1A3064E0A92326&mediaId=12582040>
- <http://www.estimulacaoneurologica.com.br/Noticias.aspx?cod=16-icia=Estimula%C3%A7%C3%A3o%20Magn%C3%A9tica%20Transcraniana%20do%20tratamento%20da%20dor%20cr%C3%B4nica>
- Lefaucheur JP. *The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain*. Neurophysiol Clin. 2006, 36(3):117-24.

Ciência e Tecnologia**7. Bloqueio da ativação da PDGFR- β elimina a tolerância analgésica da morfina**

Os opioides têm sido utilizados no tratamento da dor crônica por séculos. Contudo, ao longo do tratamento, estas drogas perdem seu poder analgésico por um fenômeno denominado tolerância. Neste estudo, Wang e colaboradores mostram o possível mecanismo que medeia este fenômeno indesejado. Inicialmente transfectaram células C6 de glioma com receptores μ opioides e testaram diferentes concentrações de morfina, em vários tempos, quantificando a fosforilação de Receptores do Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGFR- β). Os resultados mostraram fosforilação do PDGFR- β logo após 40 minutos na presença da morfina, em concentrações variando de 1nM a 1 μ M. Estes dados foram confirmados em modelos *in vivo*, no qual a morfina aumentou em cerca de 50% a fosforilação de PDGFR- β , bloqueada por imatinib (inibidor da proteína tirosino-quinase) ou naloxona. A coadministração de morfina por sete dias e imatinib no 1º, 3º e 5º dia, por via intratecal (i.t.) tiveram os seguintes efeitos: no primeiro dia, não houve alteração da potência da morfina. Nos dias 3 e 5, o imatinib reverteu a tolerância já estabelecida. No sétimo dia foi administrada a morfina sozinha, e os ratos apresentaram tolerância, mostrando o efeito temporário do imatinib. Mostraram também que o imatinib sozinho não interfere na analgesia provocada pela morfina. Então, construíram uma molécula fusionando a subunidade B do PDGFR com a porção Fc do anticorpo para capturar o PDGF liberado. A administração da morfina com este PDGFR-B-Fc reverteu completamente a tolerância sem afetar o efeito analgésico. PDGFR-B-Fc e veículo, não causou analgesia. Estes dados sugerem que a fosforilação do PDGFR- β é causada pela atuação direta de PDGF homodimérica para subunidade B (PDGF-BB), que teria sua liberação induzida pela morfina. A administração de PDGF-BB não alterou a resposta basal pelo teste *tail-flick*, porém após quatro dias de sua administração os ratos foram tratados com morfina e mesmo sem nunca terem recebido opioides, foram tolerantes a primeira dose, indicando que a ativação da PDGFR-B por PDGF-BB pode diretamente causar tolerância a morfina. A ativação de PDGFR- β também inibe os receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR), descrito anteriormente em outros trabalhos como envolvido no fenômeno de tolerância mediado por opioides, no qual a inibição dos receptores NMDAR impede a tolerância causada pela morfina, porém seus inibidores são neurotóxicos ou inefetivos. Além disso, inibidores dos NMDAR alteram a analgesia causada pela morfina, enquanto a inibição da atividade do PDGFR- β não altera. Então, com base nos achados, os autores propõem que os inibidores da PDGFR-B atuam por dois mecanismos para bloqueio da tolerância: um efeito rápido, causando a maioria da reversão, e um processo mais lento que restaura completamente a analgesia. Esses processos podem ser mediados por moléculas de sinalização comuns, como PI3K, PLC- γ , PKC, AP-1, STAT e NF- κ B, pelas quais pode haver uma modulação transcricional ou translacional das vias envolvidas, atrasando ou revertendo os efeitos de tolerância.

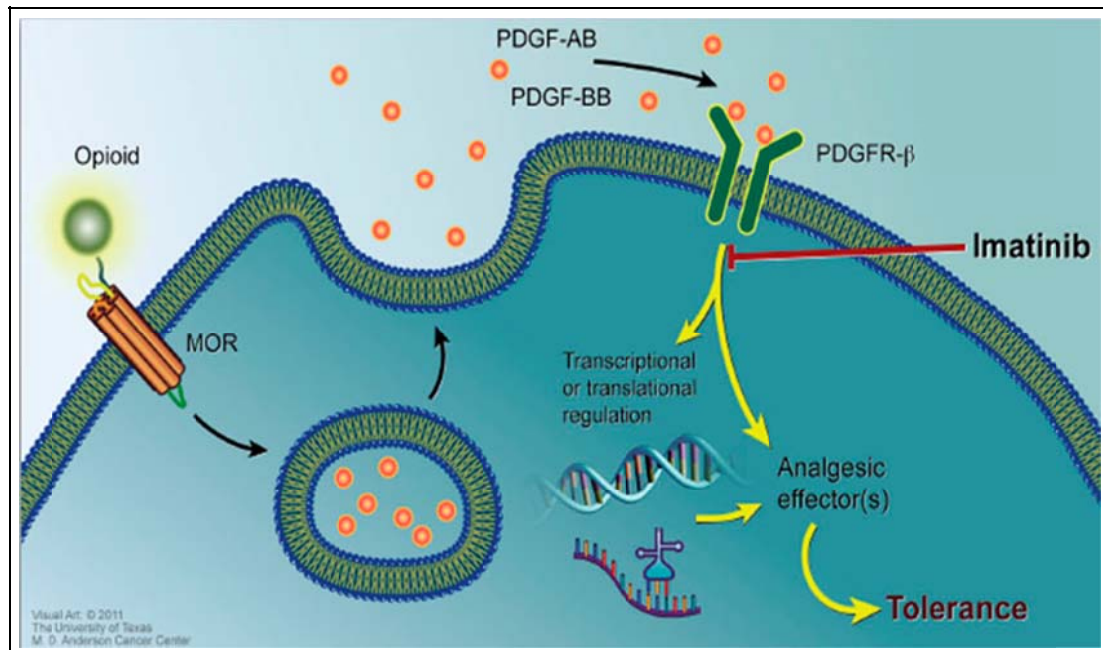


Figura 1: Ativação de receptores μ -opioides por agonistas, como fentanil ou morfina, gera a liberação do Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta homodimero para subunidade B (PDGF-BB), que atua sobre seu receptor PDGFR- β , fosforilando-o pelo qual, por mecanismos traslacionais e transcrpcionais, induzem a tolerância. Imatinib, atua inibindo domínio tirosina kinase do PDGFR- β impedindo o desencadeamento do fenômeno de tolerância.

Referência: Wang Y, Barker K, Shi S, Diaz M, Mo B, Gutstein HB. *Blockade of PDGFR- β activation eliminates morphine analgesic tolerance.* Nat Med. 2012, 18(3):385-7.

8. Mercado de medicamentos para dor neuropática

Um dos principais mercados para a indústria farmacêutica é o de medicamentos para dor. Neste artigo a autora descreve quais são os medicamentos líderes do mercado, além de mostrar uma projeção e o *Market Share* dos produtos até o ano de 2020.

O artigo comenta a importância do desenvolvimento de drogas neste setor, principalmente para medicamentos de drogas para dor neuropática. Um dos medicamentos líderes deste mercado é o anticonvulsivante pregabalina, que se tornou um sucesso apesar dos efeitos colaterais e adversos. Entretanto, nas projeções descritas no artigo, o tapentadol poderá ultrapassar a pregabalina no posto de líder de mercado. O tapentadol é uma droga que atua em dois mecanismos de ação, como agonista dos receptores μ -opioides e inibindo a recaptação de noradrenalina.

O artigo também mostra uma tabela com um resumo do pipeline das drogas em desenvolvimento para dor neuropática. Um dos pontos interessantes de notar é a utilização da via de administração tópica como alternativa de desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de dor neuropática.

É importante destacar que o artigo avalia apenas os sete principais mercados farmacêuticos (EUA, Japão, Alemanha, Itália, Espanha, França e Reino Unido).

Desta forma, os números do mercado de medicamentos para dor neuropática pode ser significativamente maior se considerarmos os países em desenvolvimento. Desta forma, a relevância do mercado e a necessidade de novas drogas para dor neuropática que atuem em novos mecanismos de ação, proporcionando maior eficácia e segurança, podem ser um dos pontos centrais para os projetos de P&D&I da indústria farmacêutica.

Referência: Nightingale S. *The neuropathic pain market*. Nat Rev Drug Discov. 2012, 11(2):101-2.

9. Modulação da nocicepção basal pela glia e seus transmissores

Embora tenhamos a dor como algo negativo, ela nos serve como proteção e, em situações nas quais ainda não há dano tecidual, ela é um importante componente sensitivo que alerta quando algo pode nos prejudicar. Essa resposta segue um limiar basal de ativação de nociceptores, normalmente alto, que pode ser reduzido em quadros inflamatórios, neuropáticos, etc. Ainda não estão bem claros quais são os mecanismos que mantêm o limiar basal de nocicepção e cada vez mais possibilidades estão sendo sugeridas pela literatura. Uma delas, bastante interessante e digna de ser avaliada é a participação das células da glia.

Um trabalho publicado no final de 2011 na *Molecular Pain* trata esta possibilidade quando faz o estudo da participação dos mediadores gliais na nocicepção basal. As células da glia liberam alguns transmissores como ATP, D-serina e glutamato através do clássico processo de liberação vesicular, no qual as proteínas SNAREs são fundamentais. Este trabalho usa camundongos nocaute para estas proteínas e marcações específicas para os diferentes componentes da glia (GFAP: astrócito, Iba-1: micróglia) e conclui que tanto no teste mecânico com filamentos de von Frey, como na neuropatia, essa gliotransmissão participa de maneira importante na manutenção do alto limiar de ativação basal. Os animais nocaute mostraram um limiar nociceptivo significativamente menor que os animais normais.

A glia participa de modo efetivo na manutenção do limiar protetor de dor, mas certamente não sozinha. Muitos mecanismos têm sido sugeridos e alguns deles bem fundamentados. Estes precisam ser avaliados como um todo e seguidos de mais testes, a fim de que entendamos como esse processo funciona e talvez possamos modulá-lo em situações patológicas.

Referência: Foley JC, McIver SR, Haydon PG. *Gliotransmission modulates baseline mechanical nociception*. Mol Pain. 2011, 7:93.

10. Uso de IL-1Ra para processo inflamatório agudo articular decorrente de trauma mecânico

IL-1 ou interleucina 1 é uma citocina que exerce papel central na hipernocicepção inflamatória, não só por promover a liberação de outras citocinas e da migração de células inflamatórias, como por ativar a ciclooxigenase (COX) e a consequente liberação de prostaglandinas, que sensibilizam os nociceptores e desencadeiam a hiperalgesia e a alodinia.

IL-1Ra é um antagonista endógeno dos receptores de IL-1 já bem descrito na literatura e agora sintetizado como um recombinante não glicosilado da versão endógena que leva o nome de anakinra. Essa droga já está aprovada pelo FDA para tratamento da artrite reumatóide (100 mg/dia via subcutânea), mas apresenta alguns efeitos colaterais. A fim de reduzir essas reações não desejadas e potencializar seus efeitos, sugere-se seu uso intra-articular, o que já tem sido feito para alguns casos de osteoartrite.

Um trabalho recentemente publicado avaliou o uso de anakinra para casos de ruptura do ligamento cruzado anterior em 11 pacientes. Esse tipo de lesão provoca uma intensa resposta inflamatória e sensibilizante nos primeiros dias. Embora a dor seja intensa, a cirurgia corretiva é feita após algum tempo. Nesse intervalo, o paciente precisa ser tratado com drogas que aliviem a dor e reduzam a perda de função. Todos os casos de ruptura avaliados neste trabalho ocorreram durante práticas esportivas e o diagnóstico confirmatório foi feito através de ressonância magnética. Aproximadamente duas semanas após o trauma, seis desses pacientes receberam uma injeção intra-articular única de anakinra 150 mg/1mL e cinco receberam placebo no mesmo volume. O tratamento foi duplo cego. Imediatamente antes do tratamento e logo antes da cirurgia corretiva (35 dias após a lesão), foi mensurada

a concentração de ácido hialurônico no soro (marcador de inflamação articular) e a de IL-1 α e β , bem como a concentração de IL-1Ra no líquido sinovial. Com a ajuda de um questionário padrão, foram também avaliadas a dor, as atividades diárias, a prática esportiva e a qualidade de vida.

Houve substancial melhora desses escores, com melhor pontuação quatro dias após a injeção de anakinra e mantendo-se por até um mês. Não foram observados quaisquer efeitos colaterais no grupo testado. Houve redução de IL-1 α no líquido sinovial e de ácido hialurônico no soro. Entretanto, os níveis de IL-1 β não se alteraram, uma vez que o IL-1Ra endógeno e o anakinra têm maior afinidade por receptores de IL-1 do tipo 1, que reconhecem a IL-1 α e menor por receptores do tipo 2, que reconhecem a IL-1 β .

Apesar de claros, esses resultados devem ser avaliados com cuidado, uma vez que o número de sujeitos do estudo foi bastante pequeno. Outro ponto a considerar é a baixa meia vida do fármaco, em torno de 4 a 6 horas, sendo eliminado completamente após 3 dias. Apesar de mostrar que o IL-1Ra está interferindo em algum processo inicial do processo inflamatório articular, drogas com maior tempo de meia-vida podem oferecer um benefício maior ao paciente, como o rilonacept ($t_{1/2}$ = 7 dias) ou o canakinumab ($t_{1/2}$ = 30 dias), ambos anticorpos monoclonais anti-IL-1 e que já estão liberados pelo FDA para uso em algumas criopirinopatias autoimunes.

Referência: Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, Feng S, Taylor DC, Moorman CT 3rd, Garrett WE, Toth AP. *Effects of intraarticular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial (NCT00332254)*. *Osteoarthritis Cartilage*. 201,220(4):271-8.