

Divulgação Científica**1. Novos fármacos em estudo contra a artrite reumatoide**

Os anticorpos são como soldados em defesa do bom funcionamento do organismo, e sua principal característica é a especificidade com que neutralizam um agente agressor. A tecnologia farmacêutica, usando este princípio, desenvolveu fármacos que são anticorpos contra proteínas do sistema imunológico que em algumas doenças atuam como agentes nocivos. Estes fármacos são chamados de imunobiológicos (veja mais sobre esses fármacos em nosso editorial "Imunobiológicos: uma nova era na terapêutica", publicado em julho de 2010).

Na artrite reumatoide, por exemplo, várias dessas proteínas participam de uma maneira importante, causando dor articular e potencializando o processo inflamatório característico da doença. Exemplos deles são a IL-1, IL-6, TNF e mais recentemente identificadas, as células Th17 e seu produto, a IL-17.

Hoje, a artrite é tratada com alguns desses fármacos. O anakinra, análogo do antagonista endógeno de IL-1 já foi usado, mas substituído pelo infliximab, antagonista de TNF, que é um dos principais fármacos atualmente no tratamento da doença resistente a metotrexato. Existem outras opções, como o adalimumab (anticorpo totalmente humanizado anti TNF), o etanercept (anticorpo anti receptor solúvel de TNF), o tocilizumab (anti IL-6), rituximab (anti CD20) e abatacept (análogo de CTLA4), todos em uso clínico, com boa atividade antinociceptiva e alguns até fornecidos pelo SUS.

Mas a partir de 2010 começaram a surgir moléculas ainda mais específicas para doenças autoimunes, entre as quais se inclui a artrite reumatoide. São os imunobiológicos anti IL-17 e Th17, que estão em fase clínica de testes e devem entrar no mercado em breve. São eles:

- Ixekizumab: anti IL-17 parcialmente humanizado;
- Secukinumab: anti IL-17 totalmente humanizado;
- Brodalumab: anti IL-17;
- Ustekinumab: anti subunidade p40 (IL-12 e 23);
- Briakinumab: anti subunidade p40 (IL-12 e 23).

Outros fármacos já conhecidos, não proteicos, também estão em teste clínico, como a digoxina e o ácido ursólico, que inibem seletivamente o desenvolvimento das células Th17 (ROR γ t).

Todos os novos fármacos acima citados tem tido ótimos resultados não só na progressão da doença, como no alívio de seus principais sintomas, especialmente a dor e a incapacitação.

Resta-nos esperar que os testes sejam concluídos e que estes novos medicamentos cheguem ao mercado em breve e a preços acessíveis ou que sejam integrados na distribuição pelo SUS como outros já em uso.

Referência: Miossec P, Kolls JK. *Targeting IL-17 and T(H)17 cells in chronic inflammation*. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11(10):763-76.

2. Fatores maternos e a resposta à dor e ao estresse de prematuros

A posição canguru ou o contato materno pele a pele é comprovadamente uma estratégia que ajuda a diminuir a dor de bebês prematuros submetidos à punção de calcâneo, conforme já foi publicado aqui no DOL (boletim 122, ano 2010).

A posição canguru consiste em manter o recém-nascido ligeiramente vestido (apenas com a fralda), em decúbito de prona e na posição vertical, contra o peito despido da mãe (ou outro adulto que tenha vínculo com o bebê), pelo tempo em que ambos acharem prazeroso. O uso da posição canguru promove atenção adequada e humanizada ao recém-nascido, incentiva o

apego e o aleitamento materno, melhora o desenvolvimento do bebê, a segurança dos pais para o cuidado e o relacionamento familiar.

Assim, a posição canguru exige uma proximidade na relação mãe-filho, e quando usada para alívio da dor do prematuro, podem existir alguns fatores que influenciam a capacidade de mãe e bebê se regularem.

Esses fatores maternos foram estudados pela Profa. Dra. Thaíla Corrêa Castral, da Universidade Federal de Goiás, e colaboradores, que investigaram a associação entre comportamento, depressão e/ou ansiedade e estresse materno e a resposta à dor e ao estresse de prematuros submetidos à punção de calcâneo para exame de triagem neonatal (teste do pezinho) em posição canguru.

Para isso, o estudo mensurou a mímica facial, estado de sono e vigília, choro, frequência cardíaca e cortisol salivar (marcador de estresse) dos prematuros e comportamento, cortisol salivar e depressão e/ou ansiedade maternas. As autoras apontam que o comportamento e a depressão e/ou ansiedade materna não influenciaram na resposta de dor e estresse do prematuro, no entanto, houve associação entre o cortisol salivar materno e diversas variáveis neonatais, o que sugere a existência de uma correção entre mãe e filho no contexto da dor e estresse neonatal, em posição canguru.

Nesse estudo reconhece-se a importância do papel materno na regulação à dor e ao estresse dos prematuros, assim as autoras ressaltam a contribuição do estudo para a elaboração de protocolos de manejo da dor em unidades neonatais, no sentido de uma assistência integral e humanizada envolvendo a participação ativa da mãe.

Referência: CASTRAL, T.C, et al. *Fatores maternos influenciam a resposta à dor e ao estresse do neonato em posição canguru*. Rev. Latino-Am. Enfermagem [online]. 2012; 20(3):435-443.

3. Veneno de cobra é analgésico tão potente quanto morfina

Pesquisadores franceses descobriram que o veneno de uma das cobras mais venenosas e rápidas do mundo, a mamba-negra (*Dendroaspis polylepis pcylylepis*), pode agir como um analgésico tão forte quanto morfina, sem seus efeitos colaterais. O estudo mostrou que o veneno dessa cobra contém peptídeos denominados mambalginas que, quando injetados em camundongos, produzem potente analgesia.

Em testes laboratoriais, os roedores tratados com mambalgina apresentaram um comportamento noceptivo reduzido após aplicação de estímulos térmicos tanto no rabo como na pata dos animais. A mambalgina foi capaz de anestésiar os canais de íon sensíveis ao ácido (ASICs), importantes no processo de transmissão da dor. Esses canais são ativados sempre quando há uma baixa de pH no organismo, que pode ser provocada, por exemplo, por uma inflamação dolorosa. Além disso, a substância testada não provocou problemas respiratórios nos animais testados e nem levou a tolerância, efeitos colaterais observados em opioides.

É importante ressaltar que os cientistas pesquisaram 50 espécies de cobras diferentes até encontrarem o que buscavam na mamba-negra. Os resultados são promissores e apontam para uma nova ferramenta terapêutica no tratamento da dor, porém outros estudos são necessários antes da substância se tornar um analgésico comercial.

Referência e fonte:

- <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/veneno-da-cobra-mamba-negra-tem-analgésico-melhor-do-que-a-morfina>
- Diochot S, Baron A, Salinas M, Douguet D, Scarzello S, Dabert-Gay AS, Debayle D, Friend V, Alloui A, Lazdunski M, Lingueglia E. *Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain*. Nature. 2012. doi: 10.1038/nature11494. [Epub ahead of print]

4. Gastos com dor crônica nos EUA são exorbitantes

Até o presente momento não se pode dimensionar o impacto dos gastos com a dor crônica sobre a saúde e sobre o mercado de trabalho. Entretanto, pesquisadores da Universidade Johns Hopkins calcularam os custos econômicos anualmente gastos no tratamento da dor crônica nos EUA, avaliando os custos incrementais de cuidados com a saúde devido à dor e os custos indiretos devido a menor produtividade no trabalho. Eles compararam os custos de cuidados com a saúde das pessoas que sofrem com dor crônica, com aqueles que não relatam sofrer de tal patologia.

Os autores definiram pessoas com dor como sendo aquelas que têm sua capacidade limitada para o trabalho, como as diagnosticadas com dor nas articulações ou artrite, ou que possuem alguma outra patologia que se caracteriza pela dor crônica. Para medir os custos indiretos, eles usaram um modelo que prevê os custos dos cuidados em saúde. Assim, se o paciente teve qualquer tipo de custos no tratamento da dor e com a saúde, esse valor foi subtraído dos gastos com pessoas que não têm dor. Os impactos dos custos incrementais de condições de dor foram calculados para os contribuintes sobre vários serviços de saúde.

Os resultados mostraram que os gastos médios de cuidados com a saúde para os adultos foram 4.475 dólares. Estimativas de prevalência de condições de dor foram de 10% para a dor moderada, 11% para dor severa, 33% para dor comum, 25% para a artrite e 12% para aqueles que possuem incapacidade funcional devido à dor. Pessoas com dor moderada tiveram gastos com saúde maior do que pessoas sem nenhuma dor, e os portadores de dor intensa tiveram um custo mais elevado do que aqueles com dor moderada. Além disso, os adultos com dor perderam mais dias de trabalho do que as pessoas sem dor. A dor impacta negativamente três componentes da produtividade: dias de trabalho perdido, número de horas anuais trabalhadas e perda de salário por hora.

Com base na análise dos dados, os autores determinaram que o custo total para a dor nos Estados Unidos variou de 560 a 635 bilhões de dólares. O total de custos incrementais de cuidados de saúde devido à dor variou de 261 a 300 bilhões de dólares e o valor da perda de produtividade variou de 299 a 334 bilhões de dólares. Em comparação com outras doenças graves, o custo por pessoa com dor é menor, mas o custo total é mais elevado.

O que se deve levar em conta além dos gastos com a dor em si são os gastos com as doenças adjacentes ao processo doloroso. É muito difícil desvincular um processo do outro, já que na maioria das vezes os pacientes que sofrem de dores crônicas também sofrem de outras enfermidades. Além disso, esta estimativa no Brasil ainda não pode ser relatada, porque existem controvérsias quanto ao número de portadores de dores crônicas, além de existir poucos centros especializados no tratamento da dor.

Referência: Gaskin, D.J., Richard, P. *The Economic Costs of Pain in the United States*. The Journal of Pain 2012; 13(8):715-724

5. Esclerose múltipla: pacientes que sofrem de dor neuropática apresentam piores sintomas

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica, autoimune, na qual o sistema imunológico começa a agredir a bainha de mielina que recobre os neurônios e isso compromete a função do sistema nervoso. Muitas pessoas com esclerose múltipla podem ativamente tomar medidas para controlar a sua doença e viver tão bem quanto possível. No entanto, ainda estão suscetíveis a outras condições médicas que podem piorar a doença ou limitar suas atividades de vida diária.

Nesse sentido, uma pesquisa conduzida na Itália pela pesquisadora Andrea Truini e publicada na revista *Pain*, demonstrou que pacientes que sofrem de dor neuropática apresentam piores sintomas de esclerose múltipla do que aqueles sem dor. Através da avaliação de potenciais evocados por estímulos sensoriais mediados por fibras nervosas não-nociceptivas e potenciais evocados por estimulação com laser, mediados por fibras nociceptivas, 302 pacientes foram avaliados e 92 (30%) apresentavam dor e 42 (14%) apresentavam dor

neuropática. Enquanto pacientes com dor neuropática apresentavam piores resultados com potenciais evocados por laser do que evocados por estímulos sensoriais, o oposto foi encontrado em pacientes com o fenômeno de Lhermitte, caracterizado por formigamento no pescoço e membros quando se dobra a cabeça para frente, um sinal de desmielinização do corno posterior da medula cervical. Estes resultados podem ser úteis na elaboração de uma nova abordagem terapêutica para dor neuropática relacionada à esclerose múltipla.

Referência: Truini A, Galeotti F, La Cesa S, Di Rezze S, Biasiotta A, Di Stefano G, Tinelli E, Millefiorini E, Gatti A, Cruccu G. *Mechanisms of pain in multiple sclerosis: A combined clinical and neurophysiological study*. Pain. 2012; 153(10):2048-54.

6. Pacientes com dor neuropática passarão a contar com novo medicamento oferecido pelo SUS

O tratamento da dor neuropática permanece um grande desafio clínico devido a uma inadequada compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática e uma relativa ausência de tratamentos clinicamente efetivos. Atualmente, o tratamento oferecido na prática clínica inclui o uso de fármacos que não foram originalmente desenvolvidos para o tratamento da dor.

A partir deste mês, pacientes que fazem tratamento para dor crônica passarão a contar com mais um tipo de medicamento, a gabapentina, no Sistema Único de Saúde (SUS), após atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica (cuja primeira versão é de 2002). A Portaria nº 1.083, de 02 de outubro de 2012, que aprova este protocolo e diretrizes traz a inclusão do medicamento gabapentina, além de orientações aos profissionais quanto ao seu uso, critérios de diagnósticos, tratamento, controle e avaliação.

De acordo com a portaria, a base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos, sendo os opioides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária. A primeira escolha, portanto, para os casos de dor neuropática, são os medicamentos antidepressivos tricíclicos. Se não houver resposta ao tratamento, devem ser associados antiepilépticos tradicionais (como a gabapentina) e morfina, obedecendo à seguinte sequência:

1. Antidepressivos tricíclicos;
2. Antidepressivos tricíclicos + antiepilépticos tradicionais;
3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina;
4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina.

A inclusão da gabapentina fornecerá ao médico maior flexibilidade terapêutica, melhores resultados clínicos e, o mais importante, contribuirá para melhoria da qualidade de vida de todas as classes sociais que sofrem com essa situação debilitante, a dor neuropática.

Fontes:

- <http://www.brasil.gov.br/noticias/arquivos/2012/10/05/novo-medicamento-e-incorporado-no-protocolo-de-tratamento-da-dor-cronica>
- http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf (Portaria, nº 1.083, de 02 de outubro de 2012 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica).

Ciência e Tecnologia

7. Receptor canabinoide tipo-1 reduz dor e neurotoxicidade produzida por quimioterápico

A cisplatina é um quimioterápico usado no tratamento de vários tipos de câncer. Seu mecanismo de ação baseia-se no estabelecimento de ligações cruzadas com bases nitrogenadas do DNA, resultando em lesão do DNA e indução de apoptose. Infelizmente, o uso da cisplatina é acompanhado por uma série de efeitos secundários que diminuem a eficácia do tratamento e podem afetar a sobrevivência.

Uma vez que a cisplatina em doses farmacológicas não atravessa a barreira hematoencefálica, esta quase que exclusivamente danifica os tecidos periféricos do sistema nervoso, incluindo os gânglios de raiz dorsal (DRGs) e fibras sensoriais. Clinicamente, já foi mostrado o efeito do nabilone (agonista de receptor canabinoide) no tratamento da neuropatia induzida por quimioterápicos. Neste estudo, Khasabova e colaboradores mostram que a anandamida (canabinoide endógeno) atenua a hiperalgesia induzida por cisplatina, num tratamento único, um dia após sete dias de tratamento com cisplatina em camundongos. Repetidas administrações de URB597 (inibidor da hidrólise de anandamida) atenuam o desenvolvimento de hiperalgesia induzida por cisplatina. A cisplatina aumenta a expressão de TRPV1 em neurônios sensoriais, que é reduzida pelo tratamento com URB597. Khasabova et al. também demonstram que o efeito neurotóxico da cisplatina, avaliado pelo aumento da expressão de ATF-3 (Fator de Ativação Transcricional-3) e utilizado como marcador de neurotoxicidade, é atenuado pelo tratamento com URB597. Além disso, URB597 também reduziu o efeito neurotóxico da cisplatina em gânglios da raiz dorsal *in vitro*, e bloqueou os efeitos da cisplatina na redução da velocidade de condução em grandes fibras mielinizadas (A- α e A- β). Estes resultados apontam que a inibição da degradação endógena da anandamida pela FAAH (Ácido Graxo Amida Hidroxilase), pode ser um excelente alvo farmacológico para o tratamento da dor e neurotoxicidade induzida por quimioterápicos.

Referência: Khasabova IA, Khasabov S, Paz J, Harding-Rose C, Simone DA, Seybold VS. *Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy*. J Neurosci. 2012; 32(20):7091-101.

[8. Envolvimento da cascata P2X7R-IL18-D-serina-PKCy na tolerância analgésica induzida pela morfina](#)

O papel das células da glia no mecanismo de tolerância induzida pela morfina tem sido bastante explorado, porém alguns aspectos deste mecanismo ainda são desconhecidos. Chen et al., demonstraram um provável envolvimento de receptores P2X7, IL-18R e a quinase PKCY com a tolerância induzida pela morfina em ratos. Esses autores verificaram que após a pré-administração de um antagonista bem como de um RNA de interferência para os receptores P2X7 ocorre uma redução na tolerância à morfina, associada a uma redução na expressão de IL-18 em micróglia, IL-18R em astrócitos e PKCY em neurônios do corno dorsal da medula. Além disso, o tratamento crônico com morfina induziu um aumento na liberação de D-serina em astrócitos da medula espinal, aumentando a excitabilidade neuronal. Desse modo, esse estudo foi importante por demonstrar um provável mecanismo envolvido na tolerância à morfina, onde seu tratamento crônico provoca interações entre neurônios e células da glia, na medula espinal, através da cascata: P2X7R-IL-18-D-serina-PKCY, que pode representar um novo alvo terapêutico para a prevenção da tolerância analgésica pela morfina durante tratamento da dor crônica.

Referência: Chen ML, Cao H, Chu YX, Cheng LZ, Liang LL, Zhang YQ, Zhao ZQ. *Role of P2X7 Receptor-Mediated IL-18/IL-18R Signaling in Morphine Tolerance: Multiple Glial-Neuronal Dialogues in the Rat Spinal Cord*. J Pain. 2012; 13(10):945-58.

[9. Capsaicina para tratamento da dor crônica: importância do canal TRPV1](#)

A dor crônica é um grande desafio à medicina e o uso em longo prazo de opioides no seu tratamento está aumentando, assim como o abuso da prescrição de opioides e a dependência química são um problema de saúde pública importante. Dessa forma, alternativas que minimizem o uso de opioides são importantes no contexto clínico. Para explorar novas alternativas, um estudo americano conduzido pelo Dr. Michael J. Iadarolade investigou a potencialização do canal de cátions TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) para fins de analgesia. Este canal é altamente expresso em subpopulações de aferentes primários amielínicos (fibras C) e levemente mielinizados (fibras A-delta) que detectam baixa

e alta taxas de aquecimento nocivo, respectivamente, e que é também ativado por agonistas vaniloides e pH baixo. Doses suficientes de agonistas vaniloides exógenos, tais como a capsaicina ou resiniferatoxina (RTX) podem inativar/desativar terminais aferentes primários, devido a uma sobrecarga de cálcio. A hipótese dos autores é que a modulação alostérica positiva de agonistas TRPV1 poderia produzir uma inativação seletiva temporária de terminais nervosos nociceptivos *in vivo*.

A droga experimental MRS1477 foi identificada previamente, uma 1,4-di-hidropiridina que potencializa a ativação vaniloide e por pH de TRPV1 *in vitro*, mas não exibe atividade agonista intrínseca detectável. Para estudar o efeito *in vivo* de MRS1477, este foi administrado nas patas traseiras de ratos em combinação com uma sub-dose de capsaicina, incapaz de desativar TRPV1 com MRS1477, ou cada uma das drogas isoladamente. Um laser de diodo infravermelho foi utilizado para estimular os terminais nervosos que expressam TRPV1 e a latência e a intensidade das respostas de retirada da pata foram registados. Experimentos de RT-PCR e imunohistoquímica foram realizados em gânglios da raiz dorsal para examinar as alterações na expressão de genes e a especificidade celular de tais alterações após o tratamento. As respostas de retirada das patas tratadas com capsaicina ou apenas MRS1477 não foram significativamente diferentes das patas contralaterais não tratadas. No entanto, animais tratados com a combinação de capsaicina e MRS1477 exibiram latências de retirada aumentada ou intensidades de respostas diminuída de acordo com a potenciação do agonista ou inativação ou lesão dos terminais nervosos contendo TRPV1 por RTX. A perda de terminações nervosas foi demonstrada por um aumento dos níveis de marcadores de axotomia avaliada por qRT-PCR e co-localização de ATF3/TRPV1 em células visualizadas por imunohistoquímica. Estas observações sugerem uma nova abordagem, seletiva, de longa duração baseada na potencialização alostérica do TRPV1 para analgesia, que pode ser eficaz em distúrbios de dor aguda, persistente ou crônica.

Referência: Lebovitz EE, Keller JM, Kominsky H, Kaszas K, Maric D, Iadarola MJ. *Positive allosteric modulation of TRPV1 as a novel analgesic mechanism*. Mol Pain. 2012; 8(1):70.

[10. Citocromo P450 participa do metabolismo do ácido linoleico na nocicepção inflamatória periférica](#)

Recentemente foi demonstrado que uma família de metabólitos do ácido linoleico oxidado endogenamente (OLAMs) ativa especificamente o canal TRPV1 em neurônios nociceptivo, em resposta a um estímulo térmico agudo ou a hiperalgesia induzida por CFA. Estes metabólitos foram identificados como uma nova família de agonistas endógenos do receptor TRPV1. No entanto, os mecanismos envolvidos na síntese de OLAMs nos neurônios sensoriais ainda não eram conhecidos até o momento. Ruparel e colaboradores publicaram recentemente no periódico *Pain* um estudo demonstrando que enzimas do citocromo P450 estão envolvidas na oxidação do ácido linoleico. De fato, foi observado que inibidores da enzima citocromo P450 bloqueiam a ativação neuronal induzida pelo ácido linoleico. Estudos prévios já tinham demonstrado no modelo de inflamação induzida por CFA na vibrissa de camundongos (com intuito de avaliar o nervo trigeminal) que a aplicação de ácido linoleico aumenta as correntes de cálcio mediadas por TRPV1 em culturas de neurônios do gânglio trigeminal. No presente estudo, os autores observaram neste mesmo modelo de inflamação facial, através da utilização de diferentes técnicas, uma expressão aumentada das isoformas da citocromo P450, CYP3A23/3A1 e CYP2J4 no gânglio trigeminal. Ainda, foi observado que as isoformas CYP3A23/3A1 e CYP2J4 estão colocalizadas com TRPV1 nos neurônios do gânglio trigeminal. Em conjunto, estes resultados demonstram que as enzimas CYP desempenham um papel primordial em mediar a ativação induzida pelo ácido linoleico nos neurônios sensoriais e, também, o envolvimento de CYPs específicas na formação de OLAMs que agem como agonistas de TRPV1 nesta subpopulação de nociceptores. Ainda, este estudo proporciona



Dor On Line

www.dol.inf.br

mais evidências para uma relação mecânica entre o aumento da disponibilidade de OLAMs e a ativação do receptor TRPV1 na patofisiologia da dor inflamatória crônica.

Referência: Ruparel S, Henry MA, Akopian A, Patil M, Zeldin DC, Roman L, Hargreaves KM. Plasticity of cytochrome P450 isozyme expression in rat trigeminal ganglia neurons during inflammation. *Pain*. 2012; 153(10):2031-9.