

Divulgação Científica**1. Enxaqueca com aura pode estar associada com coágulos sanguíneos ou doenças cardíacas em mulheres**

De acordo com dois novos estudos apresentados pela Academia Americana de Neurologia, mulheres que sofrem de enxaqueca com aura, isto é, uma dor de cabeça intensa geralmente precedida por sintomas visuais (pontos de luz), podem estar mais propensas a desenvolver coágulos sanguíneos, ataques cardíacos e doenças cardíacas e cardiovasculares.

Um dos estudos avaliou quase 30.000 mulheres, com idade mínima de 45 anos, com o objetivo de pesquisar se a migrânea com aura tem contribuição nas doenças cardíacas comparada com outros fatores de riscos mais conhecidos. Os pesquisadores observaram que depois da pressão arterial alta, a enxaqueca com aura foi o segundo mais forte contribuinte para o risco de ataques cardíacos e derrames.

O segundo estudo investigou a relação entre migrânea com aura, coágulos sanguíneos e contraceptivos hormonais. Esse estudo, baseado em dados pré-existentes, examinou o histórico médico de aproximadamente dois milhões de mulheres entre 2001-2012 para ver se há qualquer correlação entre pacientes com migrânea, com e sem aura, que tomam contraceptivos hormonais e eventos trombóticos. Eles observaram que as mulheres com enxaqueca com aura tinham maior probabilidade de apresentar complicações relacionadas a coágulos sanguíneos, como a trombose venosa profunda, com todos os tipos de contraceptivos, do que mulheres com enxaqueca sem aura. Além disso, o grupo de pesquisadores relata que mulheres que usam contraceptivos hormonais, como os adesivos (patch) e anéis, têm maiores chances de desenvolver coágulos sanguíneos.

Fontes:

- <http://news.medill.northwestern.edu/chicago/news.aspx?id=214220>
- <http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?id=40440>

2. Efeito da estimulação cerebral profunda subtalâmica na dor na doença de Parkinson

Estudos epidemiológicos demonstram que 70 a 80% de pacientes com a doença de Parkinson experimentaram sensações dolorosas, sendo muitas delas correspondentes a dor neuropática e possivelmente relacionadas a alterações no processamento da dor. A estimulação profunda cerebral no subtálamo já é uma ferramenta utilizada nesses pacientes a fim de melhorar a função motora dos mesmos; desse modo, pesquisadores franceses sugeriram uma atuação dessa estimulação na modificação da percepção da dor. Para comprovar tal hipótese, testes de limiar subjetivo de dor e atividade cerebral durante estimulação nociceptiva foram realizados em dois grupos de pacientes com a doença de Parkinson: um grupo com dor neuropática – caracterizada e avaliada por questionários específicos, e outro grupo de pacientes sem dor. Os grupos foram avaliados nos parâmetros descritos em condições denominadas ON, isto é, quando a estimulação cerebral estava acontecendo, e OFF, quando a estimulação havia sido interrompida há pelo menos 3 horas. Os resultados demonstraram que o procedimento foi satisfatório apenas para o grupo de pacientes com dor neuropática, os quais apresentaram uma elevação no limiar da dor e diminuição da ativação cerebral, principalmente em áreas envolvidas com o componente discriminativo da dor; ao passo que os pacientes sem dor não obtiveram resultados significativos em nenhum dos testes avaliados. A eficácia demonstrada indica que tal tratamento pode ser uma opção a dor neuropática em pacientes com Parkinson e que, apesar de não ter efeito significativo em pacientes sem dor, também não representa risco para os mesmos quando utilizado para outras finalidades.

Referência: Dellapina E, Ory-Magne F, Reagraui W, Thalamas C, Lazorthes Y, Rascol O, Payoux P, Brefel-Courbon C. *Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease*. Pain. 2012 153(11):2267-73.

3. O uso de paracetamol pode reduzir a dose de morfina nas cirurgias infantis

A administração contínua de morfina para aliviar a dor no período pós-operatório, em crianças, está associada com efeitos adversos indesejáveis como a depressão respiratória. Assim, pesquisadores avaliaram se o uso do paracetamol (acetaminofeno) poderia substituir ou reduzir o uso da morfina nas cirurgias de grande porte (torácica ou cardíaca) em crianças com até um ano de idade.

Todos os bebês receberam uma dose de morfina meia hora antes do término da cirurgia e, em seguida, foram administrados morfina contínua ou paracetamol intravenoso intermitente por até dois dias. Os bebês que receberam paracetamol também poderiam receber morfina após a cirurgia, se necessário.

Os pesquisadores relataram que não encontraram diferenças na avaliação de dor entre os dois grupos. A dose total de morfina foi de 121 µg/kg no grupo de paracetamol e 357 µg/kg no grupo de morfina. Essa redução foi significativa e resultou em uma menor dose de morfina acumulada ao longo de 48 horas.

Referência: Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MM, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, de Leeuw TG, Mathôt R, Knibbe CA, Tibboel D. *Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. JAMA. 2013 309(2):149-54.

4. Substância presente na maconha, delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC), torna a dor mais suportável

Um estudo publicado na revista *Pain* por pesquisadores da Universidade de Oxford descobriram que a substância delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC) não reduz a intensidade da dor, mas a torna mais suportável. Neste estudo, foram recrutados 12 voluntários saudáveis, com idade entre 24 e 34 anos, e investigou-se utilizando imagens de ressonância magnética, o efeito de Δ9-THC, substância psicoativa da maconha, sobre a atividade cerebral relacionada à sensibilização cutânea induzida por capsaicina.

Os mesmos foram submetidos a quatro sessões experimentais no estudo cruzado, em que o Δ9-THC (15 mg) ou placebo foram administrados por via oral seguida da aplicação tópica do creme de capsaicina 1% (que causa sensação de queimação) ou placebo. Comparado ao placebo, o Δ9-THC não alterou a intensidade de dor provocada por estímulo mecânico, mas sim, reduziu significativamente o desconforto da dor percebida durante ou após a sensibilização por capsaicina. Além disso, a ativação do córtex cingulado anterior relacionado com a hiperalgesia induzida pela capsaicina foi diminuída com o tratamento de Δ9-THC quando comparado com o placebo. Ainda neste contexto, foi observado também que o efeito específico de Δ9-THC sobre a amígdala contribui para o efeito analgésico da droga relatado pelos voluntários saudáveis. Isso acontece porque, em muitos casos, o Δ9-THC reduz as atividades em áreas do cérebro ligadas aos aspectos emocionais da dor, mas o alívio não acontece com todos os pacientes.

Embora o alívio da dor com medicamentos a base de maconha permanece desafiador, o estudo indica que o uso da ressonância magnética funcional para este propósito merece uma investigação mais aprofundada.

Referência e fonte:

- Lee MC, Ploner M, Wiech K, Bingel U, Wanigasekera V, Brooks J, Menon DK, Tracey I. (2013). *Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception*. Pain ;154(1):124-34.

- <http://saude.terra.com.br/bem-estar/maconha-torna-a-dor-mais-suportavel-dizem-cientistas,a5038735e2cdb310VgnVCM5000009ccceb0aRCRD.html>

Ciência e Tecnologia

5. Um papel para a NT-3 na hiperinervação de pele neonatal ferida

Neurotrofina-3 (NT-3) é responsável por regular o crescimento e sobrevivência neuronal sensorial, onde está classicamente associada com a sobrevivência de proprioceptores e inervação sensorial das articulações e músculos. Ela pode ser produzida por queratinócitos e fibroblastos da pele *in vitro*, e desempenha um papel importante na inervação da pele e sobrevivência de neurônio sensorial mecanoreceptor. É de conhecimento que os níveis de NT-3 na pele de um adulto aumentam após danos nos tecidos, tais como irritação da pele ou neuropatia diabética, mas pouco se sabe sobre a extensão e padrão de lesão induzida pelo aumento na regulação de NT-3 na pele. O estudo testa a hipótese de que NT-3 desempenha papel fundamental na regulação da inervação cutânea após dano na pele na vida pós-natal precoce, onde o ferimento da pele no momento do nascimento provoca uma surpreendente e prolongada hiperinervação em torno do local ferido.

Foram realizados testes em ratos e camundongos, onde foi relatada uma maior inervação de pele neonatal após essa ter sofrido algum dano. A fonte de NT-3 nos ensaios poderiam ser queratinócitos da pele, fibroblastos, melanócitos, mastócitos ou melhorada pelo amontoado de epiderme adjacente acima da área danificada. O papel crítico e permissivo de NT-3 na resposta da lesão foi confirmado, pois o bloqueio funcional de NT-3 na atividade *in vitro* e *in vivo* previne esta hiperinervação. Camundongos deficientes em NT-3 foram obtidos, porém os homocigotos nulos morrem no período perinatal, assim foram utilizados heterocigotos, que demonstraram hiperinervação bastante reduzida se comparados aos não deficientes em NT-3. Os pesquisadores realizaram os testes em dias (após o nascimento) pré-determinados, para que a pele dos ratos e camundongos fosse o mais semelhante possível à pele pós-natal de uma criança. Os autores ainda se referem à importância de se obter novos estudos que possam trazer os danos ou consequências futuras dessa hiperinervação de pele neonatal ferida.

Referência: Beggs S., Alvares D., Moss A., Currie G., Middleton J., Salter M.W., Fitzgerald M. *A role for NT-3 in the hyperinnervation of neonatally wounded skin*. Pain. 2012; 153: 2133-39.

6. Alta atividade espontânea de nociceptores-C em polineuropatia dolorosa

Considerando que a dor espontânea contínua é um dos sintomas mais comuns na dor neuropática periférica e tendo a hipótese de que a dor é causada pela atividade espontânea em nociceptores aferentes primários, um estudo europeu avaliou atividade espontânea em nociceptores C de pacientes com polineuropatia com e sem dor espontânea. Utilizando microneurografia, potenciais de ação de fibras C foram registrados, de modo que em pacientes com dor observou-se maior porcentagem de nociceptores C mecanoinsensíveis com atividade espontânea, além de que tais nociceptores apresentaram maior sensibilização por estimulação mecânica e também taxa média de recuperação mais rápida, o que, segundo os autores poderia indicar hiperexcitabilidade axonal, possibilitando que potenciais de ação sejam gerados com maior frequência. Kleggertveit et al. mencionam que nociceptores mecanoinsensíveis podem contribuir para dor clínica, hiperalgesia mecânica primária e secundária e ainda para indução de sensibilização central.

Jordi Serra, na mesma edição, comenta que a hiperexcitabilidade em nociceptores C pode ser reconhecida como um possível biomarcador de dor espontânea em avaliações por microneurografia. Serra apresenta que a maioria dos estudos sobre dor neuropática utilizam modelos animais experimentais de dor evocada que avaliam alodinia e hiperalgesia, mas não

atividade espontânea. Sendo assim, sugere-se lançar mão de outras ferramentas, entre elas, a microneurografia que permite acesso a fibras C, podendo ser útil para monitorar tais fibras em quadros associados à dor espontânea e ainda em testes farmacológicos de compostos que atuam na hiperexcitabilidade. No estudo de Kleggetveit et al. a dor foi descrita pela maioria dos pacientes como ardente ou profunda o que, de acordo com estudos prévios e segundo Serra, pode evidenciar o efeito da atividade espontânea em nociceptores periféricos. O autor do comentário aponta ainda o uso de anticorpos anti-NGF no tratamento de dor neuropática espontânea, justificado por motivo de os nociceptores C mecanoinsensíveis provavelmente corresponderem a nociceptores C dependentes de NGF (Fator de Crescimento Neural).

Referências:

- Kleggetveit IP, Namer B, Schmidt R, Helås T, Rückel M, Ørstavik K, Schmelz M, Jørum E. *High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy*. Pain. 2012 153(10):2040-7;
- Serra J. *Microneurography: towards a biomarker of spontaneous pain*. Pain. 2012 153(10):1989-90.

[7. Efeitos dos hormônios gonadais sobre o receptor canabinoide periférico 1 \(CB1R\), sistema sob uma condição de miosite em ratos](#)

Os canabinoides vêm surgindo nos últimos anos como atraentes alternativas e/ou adjuntos para o tratamento de algumas doenças, assim como dor e inflamação, porém a dificuldade de se introduzir esses canabinoides está relacionada ao fato de que esses causam efeitos psicotrópicos mediados por receptores canabinoides centrais, o que dificulta seu uso como analgésico. Esta ação central em estudos traz efeitos motores e analgésicos mais pronunciados em fêmeas, em resposta a estímulos mecânicos e térmicos.

O estudo utilizou adjuvante completo de Freund (CFA) para induzir hipersensibilidade mecânica em músculo masseter de ratos. Foram utilizados ratos machos e fêmeas, já que outros estudos mostram respostas diferentes dependendo do sexo. Administrou-se periféricamente um agonista específico de receptor CB1R, o araquidonilciclopropilamida (ACPA), que foi capaz de atenuar a ação de hipersensibilidade ocasionada pelo uso de CFA. Após testes realizados os pesquisadores conseguiram identificar a atuação de ACPA estritamente relacionada à concentração de receptores CB1R presentes. Os pesquisadores também aplicaram ACPA no masseter contralateral, a fim de descobrir se na dose aplicada de agonista haveria ação sistêmica e com esse teste os mesmos descobriram que havia apenas ação local na concentração utilizada.

Algumas citocinas inflamatórias estão envolvidas na expressão de mRNA de CB1R, e os pesquisadores conseguiram comprovar que com a aplicação de IL-6 e uma fração do seu receptor (IL-6R), IL-1b e a combinação de IL-6R + fator de necrose tumoral- α (TNF- α), ocorreu um aumento expressivo na concentração de mRNA de CB1R em relação a ratos naive, e quando antagonistas destes fatores foram utilizados, a concentração de mRNA para CB1R se manteve próxima aos níveis naive (os testes foram realizados após a aplicação do CFA), em machos.

Para se descobrir se hormônios gonadais também estão envolvidos na expressão de mRNA de CB1R, foram utilizados ratos que passaram por procedimento cirúrgico para retirada das gônadas. Estes ratos receberam então aplicações com as citocinas anteriormente descritas, mas o efeito observado foi diferente. Aquelas citocinas que anteriormente se mostraram envolvidas no aumento da concentração de mRNA de CB1R, agora não produziram diferenças na expressão de CB1R quando comparados com ratos que receberam apenas veículo. Quando os ratos operados receberam as citocinas com o acréscimo de testosterona, se pode observar grande diferença na expressão de mRNA em relação aqueles que receberam apenas veículo ou apenas testosterona. O curioso é que os mesmos testes foram

realizados com fêmeas, porém com o uso de estradiol e não se conseguiu observar os mesmos efeitos vistos em machos, nem mesmo quando se utilizou um antagonista de receptores de estrogênio.

Os pesquisadores sugerem que esta regulação na expressão de CB1R esta relacionada à testosterona e então a testaram também em fêmeas, porém não conseguiram observar uma mudança significativa na expressão de receptores canabinoides.

Referência: Niu K.Y., Zhang Y., Ro J.Y. *Effects of gonadal hormones on the peripheral cannabinoid receptor 1 (CB1R) system under a myositis condition in rats*. Pain. 2012; 153: 2283-91.

8. Hiperalgisia mecânica exacerbada em ratos com predisposição genética ao comportamento depressivo

A correlação entre a dor e a depressão é apontada em inúmeras condições clínicas, sendo que ambas compartilham alguns preditores. Mais ainda, há evidências de que uma condição pode contribuir, inclusive, no aumento da outra. Entretanto, os mecanismos dessa interação ainda não claramente descritos. Um grupo de pesquisadores que já havia avaliado, previamente, a relação entre depressão e alodinia em ratos com lesão do nervo ciático, demonstrando que corticosteroides e antagonistas de interleucina 1 foram capazes de diminuir tanto a alodinia quanto o comportamento depressivo; estudou agora a ação da melatonina e receptores NMDa ensta temática.

A melatonina, hormônio secretado principalmente na glândula pineal, possui funções diversas que variam desde a regulação do ritmo circadiano, sono e humor, até efeito nociceptivo, modulação de hiperalgisia induzida por lipopolissacarídeo e interação com antinocicepção opioide. Diante disso, os autores avaliaram o papel da melatonina em ratos Wistar (WKY), predispostos geneticamente ao comportamento depressivo, com inflamação da articulação temporomandibular comparado com ratos normais submetidos à mesma inflamação. A avaliação tinha como objetivo descrever as diferenças entre os ratos com e sem comportamento depressivo, avaliando a concentração de melatonina, dos receptores melatoninérgicos e NMDA e também o efeito da melatonina e seus análogos sobre as condições estudadas.

Os resultados demonstraram que os ratos predispostos geneticamente ao comportamento depressivo tiveram uma piora tanto na dor (redução do limiar de nocicepção mecânica) quanto na depressão (maior tempo de imobilidade no teste do nado forçado) após a inflamação. Além disso, nesses mesmos ratos, os níveis séricos basais de melatonina eram diminuídos em comparação aos ratos normais e decaíram ainda mais durante a inflamação. Quando administrada melatonina, esta foi capaz de reverter tanto o comportamento depressivo quanto a hiperalgisia, entretanto seus antagonistas foram inertes, não impedindo a manifestação do seu efeito.

A melatonina e seus análogos foram ainda capazes de reduzir a condução de corrente nos receptores NMDA.

Desse modo, é possível identificar um papel crucial da melatonina nessas condições que não está relacionado ao seu agonismo em receptores, sugerindo um mecanismo alternativo de atuação. Apesar de boas conclusões, o estudo apresentou limitações significativas, principalmente quanto ao tamanho reduzido da amostra e aos poucos testes com as drogas avaliadas – principalmente dos antagonistas melatoninérgicos, que foram utilizados em concentrações limitadas, sem uma curva de dose-resposta que determinasse sua dose efetiva para antagonizar a atuação da melatonina.

Referência: Wang S, Tian Y, Song L, Lim G, Tan Y, You Z, Chen L, Mao J. *Exacerbated mechanical hyperalgisia in rats with genetically predisposed depressive behavior: role of melatonin and NMDA receptors*. Pain. 2012 153(12):2448-57.

9. Atenuação da expressão e da função de TRPV1 e TRPV4 pela EA em modelos de dor inflamatória

A dor afeta mais de 20% da população mundial e é um desafio terapêutico complexo com mecanismos que não são completamente compreendidos. TRPV1 (receptor vaniloide de potencial transitório do subtipo 1) e TRPV4 são dois receptores cruciais envolvidos na dor inflamatória, mas seu papel na analgesia mediada por eletroacupuntura (EA) são desconhecidos. Para esclarecer o possível papel destes receptores no efeito analgésico da EA, foram utilizados camundongos injetados com carragenina (Cg) ou adjuvante completo de Freund (CFA) para induzir a dor inflamatória e se investigou o efeito analgésico da EA de dois Hz utilizando testes de comportamento animal, imunomarcção, *Western blotting* e a técnica de *whole cell patch clamp*. Os ratos que receberam administração dos agentes indutores de dor inflamatória desenvolveram hiperalgesia mecânica e térmica. Notavelmente, a EA no acuponto ST36 reverteu esses fenômenos, indicando o seu efeito na dor inflamatória. Os níveis de proteína de TRPV1 e TRPV4 nos neurônios do GRD (gânglio da raiz dorsal) foram aumentados no dia 4 após o início da dor inflamatória e foram atenuadas pela EA, como demonstrado por imunomarcção e análise de *Western blot*. As propriedades eletrofisiológicas dos GRD foram verificadas para confirmar que a EA diminuiu a hiperexcitação dos nervos periféricos. Os resultados indicam que o limiar do potencial de ação, tempo de subida, tempo de descida e a percentagem e amplitude de TRPV1 e TRPV4 foram alterados pela EA, indicando que a EA tem um papel antinociceptivo na dor inflamatória modulando a ação destes receptores. Os resultados demonstram um novo papel para EA na regulação da expressão de TRPV1 e TRPV4 e na excitação do neurônio em modelos de dor inflamatória.

Referência: Chen WH, Tzen JT, Hsieh CL, Chen YH, Lin TJ, Chen SY, Lin YW. *Attenuation of TRPV1 and TRPV4 Expression and Function in Mouse Inflammatory Pain Models Using Electroacupuncture*. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:636848.

10. IL-17 na dor inflamatória persistente

A interleucina (IL)-17 tem sido associada a diversas patologias, dentre elas psoríase, artrite reumatoide, asma, alergias, dor neuropática, encefalomielite, portanto, esta interleucina parece ser um alvo terapêutico bastante promissor. Um grupo de pesquisadores dos Estados Unidos avaliou a participação da IL-17 no modelo de dor inflamatória induzida por Adjuvante Completo de Freud (CFA, 0.08 ml, 40 µg de *Mycobacterium tuberculosis*; intraplantar), bem como o envolvimento da fosforilação da subunidade NR1 dos receptores glutamatérgicos NMDA. Estudos anteriores apontam esta fosforilação (p-NR1) como preditivo do aumento da hipernocicepção e presença de sensibilização central. A hipernocicepção térmica foi avaliada de acordo com a latência de retirada da pata (PWL) antes (48 horas) e 2 e 24 horas após a injeção de CFA. Foi também feita a injeção intratecal de anticorpo anti-IL-17 (0,2 – 2 µg) 24 horas antes a injeção de CFA para reduzir os efeitos basais da IL-17 e 2 horas antes a cada uma das duas avaliações de hipernocicepção térmica. Ainda, foi avaliado o efeito da administração intratecal de IL-17 recombinante em ratos naives (100 – 400 ng/pata). Segmentos das medulas espinhais foram retirados para imunofluorescência, que foi verificado que células marcadas com IL-17 estavam colocalizadas com os astrócitos ativados e não ativados. Além disso, foi mostrado que os principais receptores da IL-17, os IL-17RA, estão em neurônios colocalizados com a subunidade NR1 dos receptores NMDA. Ainda, o tratamento com anticorpo anti-IL-17 na maior dose testada aumentou a PWL e reduziu a expressão de p-NR1 e IL-17RA comparados aos ratos injetados com CFA e IL-17 controles. Diante destes resultados, os autores do referido trabalho sugerem que a IL-17 espinal é produzida pelos astrócitos e desencadeia a fosforilação da subunidade NR1 dos receptores NMDA, facilitando a hipernocicepção.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referência: Meng X, Zhang Y, Lao L, Saito R, Li A, Bäckman CM, Berman BM, Ren K, Wei PK, Zhang RX. *Spinal interleukin-17 promotes thermal hyperalgesia and NMDA NR1 phosphorylation in an inflammatory pain rat model.* Pain. 2013 Feb;154(2):294-305.