

Divulgação Científica**1. Ligação entre obesidade e osteoartrite**

A obesidade é uma doença crônica multifatorial, onde o excesso de peso predispõe o organismo a uma série de doenças, tais como, doença cardiovascular, diabetes mellitus, apneia do sono e osteoartrite. O excesso de peso aumentou nos últimos seis anos no Brasil, segundo levantamento realizado pelo Ministério da Saúde.

A osteoartrite (AO) é uma inflamação relacionada com desgaste das articulações causada por sobrecarga, ou seja, excesso de peso e se trata de uma doença crônica que causa dor, limitação funcional e incapacidade, ocasionando perda da qualidade de vida. Apesar de ser uma condição clínica individual é também um crescente problema de saúde pública pelo impacto socioeconômico, gerando altos custos com tratamento cirúrgico nas formas avançadas.

Segundo o cirurgião ortopédico Ryan C. Koonce, um dos autores de um artigo no *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (JAAOS)*, metade dos casos de osteoartrite do joelho poderia ser evitada nos EUA se a obesidade fosse removida, não só como tratamento, mas para a prevenção da doença. Relações entre metabolismo lipídico e osteoartrite estão sendo investigadas na literatura ortopédica e viu-se que um maior peso na articulação leva a um maior desgaste. O tecido adiposo encontrado em excesso em obesos pode provocar inflamação e um forte fator de risco independente para a dor, especialmente em estruturas de tecidos moles, como tendões.

O controle do peso pode melhorar a qualidade de vida diminuindo a dor ocasionada pela inflamação e evitar cerca de 100 mil substituições de joelhos por ano.

Referência: Koonce RC, Bravman JT. *Obesity and osteoarthritis: more than just wear and tear*. Medical News Today J Am Acad Orthop Surg. 2013 21(3):161-9.

2. Analgésicos já matam mais mulheres que os acidentes de carro nos EUA

Comumente quando nos referimos ao termo "abuso de drogas" nos vem à mente o uso de drogas de rua como o crack, a cocaína e a maconha, entretanto, recentemente foi noticiado o aumento número de indivíduos que abusam de drogas prescritas. Em 2007, 2,5 milhões de americanos abusaram de drogas prescritas pela primeira vez, comparados com os 2,1 milhões que consumiram marijuana pela primeira vez.

Recentemente foi noticiado pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) americano que "as mulheres norte-americanas estão morrendo por overdose de analgésicos controlados a um ritmo alarmante". Em 1999, 1.287 mulheres faleceram pelo uso de analgésicos controlados, já em 2010, 6.631 mulheres morreram devido ao consumo de remédios como Vicodin e Oxycontin. Embora mais homens morram todos os anos por overdose destes analgésicos que mulheres, a taxa de crescimento é muito maior entre elas (aumento de 151%) do que entre eles (crescimento de 85% entre 1999 e 2010), totalizando mais de 40 mil mulheres mortas entre 1999 e 2010.

Sabe-se que as overdoses por medicamentos matam mais mulheres que acidentes de carro, que as falecidas por consumo de heroína e cocaína juntas, e as mulheres com a faixa etária entre 18 e 54 anos são as mais com maior risco. Estudiosos apontam que o principal motivo do aumento das mortes por overdose pode ser o fato de as mulheres sentirem dores crônicas com mais frequência do que os homens e se tornarem dependentes destes remédios mais rapidamente do que eles. No entanto, será que as mulheres estão morrendo mais de overdose de medicamentos porque elas se automedicam com mais frequência ou será que os médicos estão prescrevendo esses fármacos de maneira incorreta?

Fonte:

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6226a3.htm?s_cid=mm6226a3_w

3. Estudo fornece evidências das possíveis causas de fibromialgia

A fibromialgia é uma síndrome comum caracterizada por dor crônica generalizada, fadiga e múltiplos pontos sensíveis à pressão. As causas da fibromialgia são desconhecidas e poucos tratamentos são eficazes. As pesquisas de um estudo do *Massachusetts General Hospital* fornecem as primeiras evidências objetivas de um mecanismo por trás de alguns casos de fibromialgia. Dentre os 27 pacientes com fibromialgia que participaram do estudo, 13 apresentaram uma redução marcada na densidade de fibras nervosas, testes de funções autonômicas anormais, ou ambos, indicando a presença de uma doença chamada polineuropatia de fibras-finas (SFPN). Os participantes que preencheram os critérios para SFPN também foram submetidos a testes de sangue para as causas conhecidas da doença e, embora nenhum deles tenha apresentado resultados sugestivos de diabetes, uma causa comum para a SFPN, em dois deles foi encontrada uma infecção pelo vírus da hepatite C, a qual pôde ser tratada com sucesso, e mais da metade apresentavam evidências de algum tipo de disfunção do sistema imunológico. Os pesquisadores observaram que alguns pacientes com fibromialgia podem apresentar danos às fibras nervosas da pele além de outras evidências de polineuropatia de fibras finas.

Referência: Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. *Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia*. *Pain*. 2013 pii: S0304-3959(13)00294-7.

4. Estudo sugere causa central da dor em pacientes com Parkinson

A dor na doença de Parkinson é a maior causa de prejuízo na qualidade de vida. Aproximadamente metade dos pacientes com Parkinson apresenta dor. A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN-DBS) alivia a dor nesses pacientes e o mecanismo desse efeito não está claro. A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico é uma técnica cirúrgica amplamente usada para suprimir os sintomas motores na doença de Parkinson e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, uma pesquisa realizada na *University Clermont*, na França, revela que o alívio da dor em pacientes submetidos à STN-DBS não é simplesmente devido à melhora dos sintomas motores. Os autores relatam que a modulação central direta da percepção da dor pode explicar o alívio da dor após STN-DBS.

Referência: Marques A, Chassin O, Morand D, Pereira B, Debilly B, Derost P, Ulla M, Lemaire JJ, Durif F. *Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: A crossover randomized trial*. *Neurology*. 2013 81(7):633-40.

Ciência e Tecnologia

5. Identificação de um agonista do receptor opióide heterômero μ - δ com atividade antinociceptiva

Muitas evidências apontam para um comportamento particular de receptores acoplados a proteína G: a formação de dímeros, sendo essa dimerização necessária para a maturação, sinalização e translocação do receptor em questão. Um problema identificado nesse contexto é a dificuldade de estudar o papel fisiológico da dimerização *in vivo* devido à defasagem de modelos e ferramentas para avaliar a atuação dessas moléculas nos sistemas endógenos. A produção de anticorpos seletivos para heterômeros parece constituir uma estratégia eficaz para a análise da função farmacológica, bem como para evidenciar a sinalização desse tipo específico de receptor. Estudos prévios evidenciaram a distribuição desses heterômeros na região cerebral, sendo o seu número aumentado em resposta à administração crônica de

morfina. Assim, postulou-se que tais receptores dimerizados poderiam ser um alvo terapêutico para o tratamento da dor, principalmente por pesquisas demonstrarem uma menor incidência dos efeitos adversos associados ao uso de opioides quando utilizadas substâncias com afinidade pelos heterômeros. A associação mais frequente corresponde a uma ação agonista no receptor μ e antagonista no receptor δ , e os resultados observados demonstraram uma manutenção da atividade antinociceptiva com redução do potencial de indução de tolerância. Após extensas avaliações e buscas, foi encontrada uma molécula com afinidade pelo receptor heterômero μ - δ superior à afinidade pelos receptores μ ou δ , isoladamente. Denominada CYM51010, a substância foi capaz de se ligar ao heterômero e desencadear o evento de antinocicepção similar à morfina sem, no entanto, promover a tolerância. A seletividade pelo receptor foi avaliada através da utilização de anticorpos para o heterômero, sendo que na presença de tais anticorpos a substância CYM51010 teve sua atividade drasticamente reduzida, demonstrando ser a sua ligação ao receptor supracitado a responsável pela sua atividade antinociceptiva. Outro composto, nomeado MuDelta, já se encontra atualmente em estudos clínicos de fase II e tem como característica atividade agonista de receptores μ e antagonista de receptores δ . O desenvolvimento de fármacos com tais características representa um avanço inquestionável à terapêutica da dor, principalmente pela redução dos efeitos colaterais constatadas nos estudos iniciais a respeito da eficácia e segurança dessas substâncias. Além disso, a utilização de moléculas com essas características estruturais pode auxiliar na elucidação do papel fisiológico de receptores heterômeros μ - δ *in vivo*.

Referência: Gomes I, Fujita W, Gupta A, Saldanha AS, Negri A, Pinello CE, Roberts E, Filizola M, Hodder P, Devi LA. *Identification of a μ - δ opioid receptor heteromer-biased agonist with antinociceptive activity*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 110(29):12072-7.

6. Ácidos Graxos Omega-3 previnem inflamação e diabetes por inibir o inflamassoma NLRP3

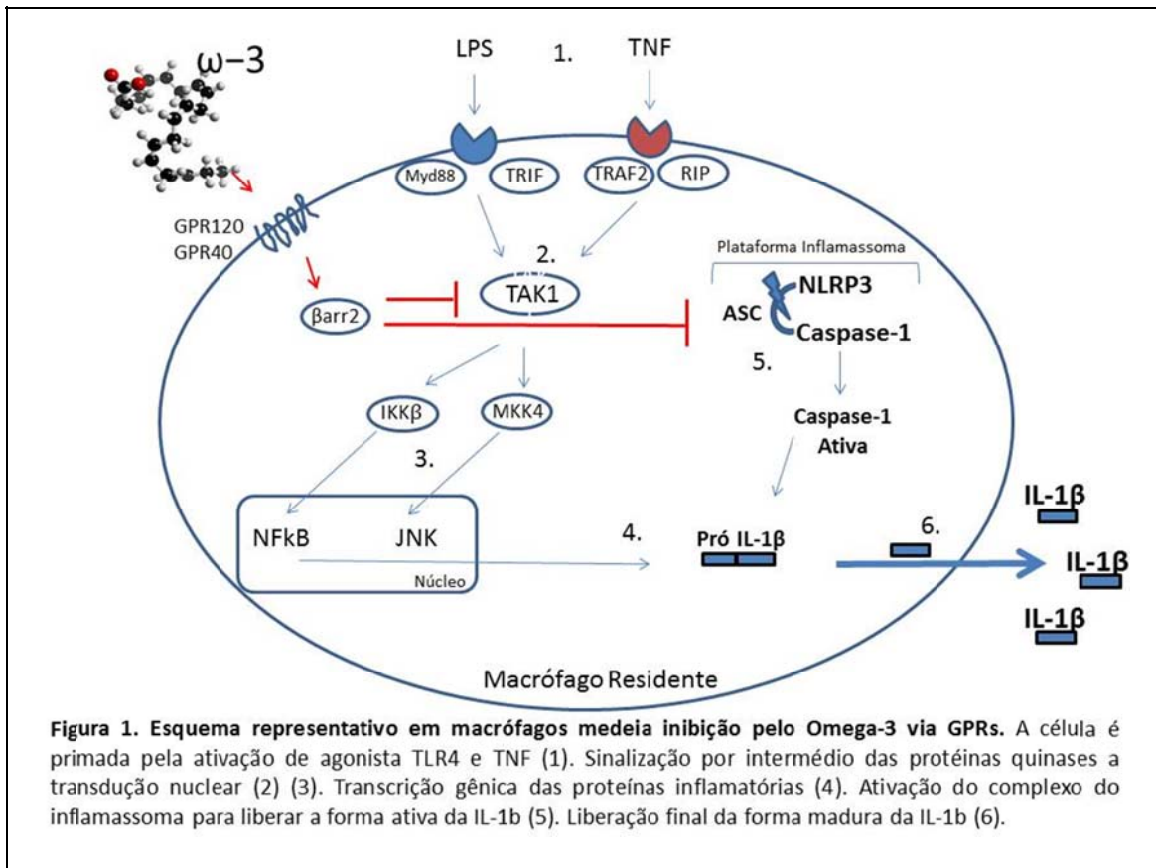
Os ácidos graxos são formados por um grupo carboxila ($-\text{COOH}$) ligados a uma longa cadeia alquílica, saturada ou insaturada. A produção dos ácidos graxos nas células animais/vegetais ocorre a partir da combinação da acetilcoenzima A, sendo assim a estrutura destas moléculas contém números pares de átomos de carbono. Tem sido descritos três principais grupos de ácidos graxos insaturados, são eles: Omega-3, Omega-6 e Omega-9.

Dentre os ácidos graxos com efeitos biológicos, o Omega-3 (ω -3) que pode ser obtido dos peixes de águas profundas com; salmão, atum, bacalhau, albacora e cação, tem sido investigado por apresentar potencial efeito anti-inflamatório numa variedade de doenças humanas, tais como gota, artrite reumatoide e colite ulcerativa. As principais gorduras de cadeia longa poli-insaturados da família do ω -3 são os ácido alfa-linolênico, ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexanoico (DHA).

Um recente estudo publicado na *Cell Imunity* fornece evidências entre obesidade e o controle do processo inflamatório que por sua vez é regulado por uma plataforma molecular chamada Inflamassoma. Foi demonstrado que a estimulação de macrófagos com ácidos graxos ω -3 (EPA) e (DHA) inibiu a ativação do inflamassoma NLRP3 (*NLR family, pyrin domain containing 3*), subsequente recrutamento da caspase-1 e por fim a liberação de IL-1 β . Sabe-se que os ácidos graxos são reconhecidos pelos receptores GPR120 e GPR40 (receptor acoplado proteína G), uma vez que esses receptores são ativados uma proteína intracelular chamada Beta-arrestina2 participa do processo de dessensibilização dos GPRs que recruta a via das MAPs quinase (*Mitogen-activated protein kinase*) levando a inibição do NF- κ B e posterior bloqueio da transcrição de citocinas inflamatórias como IL-1 β e TNF- α . Outro importante dado demonstra que o ω -3 também previne doenças metabólicas (diabete tipo2) via inflamassoma NLRP3 num modelo de diabetes induzida por dieta rica em gordura. Além disso, a ativação dos GPR120 e GPR40 exerceram potentes efeitos anti-inflamatórios que

melhoram a resistência à insulina e outros sintomas da síndrome metabólica em modelo animal.

Em conjunto, esses resultados demonstram que o ω -3 suprime inflamação, bem como previne desordens inflamatórias metabólicas por reduzir a ativação inflamassoma NLRP3 em macrófagos, proporcionando um novo mecanismo anti-inflamatório e possível alvo terapêutico específico para essas desordens.



Referência: Yan Y, Jiang W, Spinetti T, Tardivel A, Castillo R, Bourquin C, Guarda G, Tian Z, Tschopp J, Zhou R. *Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation.* Immunity. 2013 38(6):1154-63.

7. Dor inflamatória e neuropática reduz a capacidade da memória de curto prazo

Distúrbios cognitivos associados à dor persistente incluem alterações na memória, déficit de atenção e problemas na tomada de decisões. Baseado nisso, foi realizado um estudo para elucidar como a dor pode afetar a memória de curto prazo. Para isso, foi implantado multieletródos no córtex pré-frontal medial (CPFM) e no núcleo médio-dorsal do tálamo ou no CPFM e no hipocampo dorsal. Os animais foram treinados em um labirinto em que tinham de escolher entre dois caminhos alternativos, e necessitavam, depois, de relembrar o caminho escolhido. A dor foi induzida pela injeção de líquido cefalorraquidiano contendo *Mycobacterium butiricum* (dor inflamatória) e pela lesão do nervo isquiático com preservação do ramo sural (dor neuropática). Os multieletródos registraram a atividade neuronal durante a execução de uma tarefa comportamental dependente de memória espacial em animais com dor persistente. Os resultados mostraram que após a indução da dor, ocorre redução significativa da quantidade de informação que é compartilhada entre os circuitos neocórtex-

talâmico (no modelo de dor inflamatória) e neocórtex-hipocampal (no modelo de dor neuropática). Esses dados sugerem que a perda na capacidade de processar informação de memória sobre localização espacial é devido ao processamento de estímulos dolorosos que também podem ser elaboradas por esses circuitos neurais, causando, o declínio do fluxo de informação neuronal responsável pela memória. Com este trabalho, demonstra-se que a dor crônica induz alterações no funcionamento das vias córtico-talâmico e córtico-hipocampal que não estão diretamente ligados ao processamento tátil ou doloroso, mas estão envolvidas na atividade do sistema límbico das emoções e na memória.

Referências:

- Cardoso-Cruz H, Lima D, Galhardo V. *Impaired spatial memory performance in a rat model of neuropathic pain is associated with reduced hippocampus-prefrontal cortex connectivity.* J Neurosci. 2013 33(6):2465-80.
- Cardoso-Cruz H, Sousa M, Vieira J, Lima D, Galhardo V. *Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus Reduced Connectivity is Associated with Spatial Working Memory Impairment in Rats with Inflammatory Pain.* Pain. 2013 pii: S0304-3959(13)00388-6.

8. Combinação de ibuprofeno e acetaminofeno para controlar a dor pós-operatória em cirurgia bucal

A estratégia de combinar dois agentes analgésicos que possuem mecanismos ou sítios de ação distintos, como por exemplo, combinar um analgésico que age periféricamente com um analgésico cujo mecanismo age via central tem sido defendida por muitos anos. Um exemplo comum é a formulação analgésica que contém acetaminofeno ou N-acetyl-p-aminophenol (APAP) combinado com o opioide hidrocodona (por exemplo, Vicodin ou Lorcet). Esta combinação é frequentemente prescrita nos Estados Unidos. Formulações analgésicas que contém um opioide e um analgésico que age periféricamente, consistentemente proporcionam maior alívio da dor do que os fármacos administrados sozinhos. No entanto, incluir um opioide como parte de uma combinação de determinada formulação analgésica aumenta o risco dos pacientes apresentarem reações adversas e dependência. Uma revisão da literatura realizada por pesquisadores da *University of Pittsburgh* e *University of Pennsylvania*, avaliaram evidências científicas para o uso da combinação de ibuprofeno-APAP e propuseram recomendações de tratamento clínico para a sua utilização no controle da dor aguda pós-operatória em odontologia. Os resultados das avaliações indicaram que a combinação de ibuprofeno-APAP pode ser um analgésico mais eficaz e com menos efeitos indesejáveis do que o acetaminofeno combinado com opioide. Além disso, os autores encontraram vários ensaios clínicos, aleatórios, que também indicaram que a combinação de ibuprofeno-APAP proporcionou maior alívio da dor do que o ibuprofeno ou APAP sozinho após extrações do terceiro molar. Um exemplo de combinação analgésica de dose fixa e que não contém um opioide é a formulação de ibuprofeno com APAP (Maxigesic), que tem sido comercializado nos últimos cinco anos na Nova Zelândia. Os autores concluíram que a combinação do ibuprofeno com APAP fornece aos dentistas uma estratégia terapêutica adicional para controlar a dor aguda pós-operatória.

Referência: Moore PA, Hersh EV. *Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: Translating clinical research to dental practice.* J Am Dent Assoc. 2013 144(8):898-908.