

Divulgação Científica**1. Eficácia de medicamentos para a osteoartrite**

A osteoartrite é uma doença crônica degenerativa das articulações bastante frequente e comumente causa de dor e incapacidade física, atingindo principalmente trabalhadores braçais, diabéticos e obesos. O tratamento para a dor leve e moderada da osteoartrite é baseado em anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e Paracetamol, sendo que a frequência de uso do paracetamol é maior por induzir menos efeitos colaterais.

As estimativas sugerem que 26,9 milhões dos adultos só nos Estados Unidos têm a doença e é a principal causa de dor em idosos, prejudicando a atividade física e, conseqüentemente, aumentando o risco de obesidade e doenças cardiovasculares.

No estudo deste alerta foi realizada uma meta análise com dados da literatura dos últimos 35 anos, totalizando 58.556 pacientes de ensaios randomizados que utilizaram como tratamento para a dor AINEs, paracetamol ou placebo. Observaram que existe uma variedade muito grande em relação às doses utilizadas e, ao prescrever AINEs, os médicos são confrontados com essa miríade de diferentes dosagens, o que representa um desafio para a tomada de decisão clínica.

Após comparar os tratamentos com diferentes AINEs (como diclofenaco, etoricoxibe e rofecoxibe), paracetamol ou placebo, o diclofenaco pareceu ser o mais eficaz na redução da dor e melhora da função física, sendo que o paracetamol, o mais utilizado, teve um efeito quase nulo sobre os sintomas da dor em várias doses.

Embora os resultados sugiram que alguns AINEs tenham efeito relevante sobre a dor da osteoartrite, existem também a preocupação com os efeitos adversos. O diclofenaco, por exemplo, pode resultar em alterações cardiovasculares e o naproxeno, pode resultar em complicações do trato gastrointestinal superior. A eficácia do medicamento foi dependente da dose, mas não existem evidências de que as doses supramáximas dos outros AINEs aumenta a sua eficácia, uma vez que os dados de segurança foram associados a problemas gastrointestinais e danos cardiovasculares. Esse estudo pode ajudar a esclarecer os dados de segurança.

A análise sugere que o paracetamol é clinicamente ineficaz e não deve ser recomendado para o tratamento da osteoartrite, independente da dose. Já o diclofenaco é eficaz na dose máxima de 150mg/dia e superior ao outros utilizados com frequência, incluindo o ibuprofeno, naproxeno e celecoxibe. O medicamento Eterocoxibe na dose de 60mg/dia foi tão eficaz quanto o diclofenaco, mas seu efeito na incapacidade física foi impreciso e o Eterocoxibe não é tão acessível como o diclofenaco pelo fato de não ter autorização de comercialização em alguns países.

Com base nos dados disponíveis, os autores forneceram evidências favoráveis à eficácia dos medicamentos utilizados. No entanto, os médicos precisam considerar estes resultados juntamente com as informações de segurança dos AINEs e da condição de cada paciente.

Referência: da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 17. pii: S0140-6736(16)30002-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 06/04/2016 e aceito em 12/04/2016.

2. Pessoas mais sociáveis suportam melhor a dor física

O cérebro humano evoluiu para prosperar em ambientes sociais, garantindo assim poder cognitivo para lidar com situações afetivas. Diversos estudos têm demonstrado o importante

papel da atuação dos peptídeos opioides endógenos, principalmente as β -endorfinas no contexto das relações afetivas. Este neuropeptídeo é conhecido por induzir analgesia e sensação de bem-estar por estabelecer e manter laços sociais. Achados que suportam essa ideia demonstraram que existe uma correlação entre a disponibilidade do receptor μ -opioide e o estilo de vida de pessoas que praticam dança, cantam e sorriem com maior frequência. Recentemente foi realizado na Universidade de Oxford, Departamento de Psicologia Experimental, um estudo que analisou como uma rede de amigos poderia influenciar na tolerância a dor física.

Os pesquisadores hipotetizaram que as endorfinas seriam capazes de agir como analgésico natural e causar o sentimento de prazer e emoções positivas em pessoas que são mais sociáveis. Os pesquisadores queriam saber se a tolerância à dor se correlacionava com o tamanho da rede social de cada indivíduo em uma população de adultos jovens saudáveis ($n = 101$). O estudo envolveu um questionário para dois grupos distintos, um para pessoas que se relacionavam pelo menos uma vez por semana e outro para pessoas que se relacionavam pelo menos uma vez por mês. A tolerância à dor foi avaliada por meio de um teste não-invasivo de dor física. Os participantes realizaram um exercício isométrico do quadríceps que consiste em ficar de cócoras contra a parede com os joelhos em um ângulo de 90° e as costas retas. Eles foram convidados a manter esta posição e suportar o desconforto pelo maior tempo possível. O resultado demonstrou que pessoas mais sociáveis e com maiores grupos de amigos tiveram mais tolerância à dor, pois suportaram por mais tempo no teste físico.

Ainda não há provas substanciais de que os receptores μ -opioide influenciam na neurotransmissão dos aspectos emotivo-social. Este estudo contribui no avanço do entendimento do envolvimento neurobiológico das nossas vidas sociais, especialmente porque o nosso mundo é impulsionado pela tecnologia e permanece em constantes mudanças. Nesta era digital contemporânea, deficiências em nossas interações sociais podem ser um dos fatores que contribuem para o declínio da saúde e favorecimento das dores crônicas.

Referência: Johnson KV, Dunbar RI. Pain tolerance predicts human social network size. *Sci Rep.* 2016;6:25267.

Alerta submetido em 28/04/2016 e aceito em 03/05/2016.

[3. Cientistas descobrem possível novo efeito colateral do paracetamol](#)

Segundo um estudo conduzido pela Universidade de Toronto, no Canadá, a ingestão desse medicamento pode prejudicar a capacidade de identificar erros e tomar decisões dos indivíduos.

Para checar os efeitos do paracetamol, os pesquisadores conduziram um experimento com 62 voluntários. Metade do grupo ingeriu 1.000 miligramas (dose terapêutica diária máxima recomendada) do medicamento, enquanto o restante tomou apenas um placebo.

Enquanto eram monitorados por um eletroencefalograma, todos os participantes foram orientados a realizar a seguinte tarefa: apertar um botão sempre que a letra F aparecesse em uma tela. Caso o painel mostrasse a letra E, eles não deveriam pressioná-lo.

De forma surpreendente, o grupo que recebeu o paracetamol não apenas apertou mais vezes o botão diante da letra E, como também deixou passar em branco uma série de letras F. Estudos de neuroimagem funcional fornecem evidências que podem explicar tal fato. Breves lapsos de atenção em tarefas repetitivas simples estão associados com diminuições transitórias na atividade no córtex cingulado anterior, região responsável pela resposta afetiva relacionada à dor (Weissman et al., 2006), que poderia ser a região do cérebro presumivelmente afetada pelo paracetamol. No entanto, sem mais provas, esta interpretação é apenas especulativa. O mais preocupante, apontam os cientistas, é que o efeito colateral

da substância dificilmente é percebido pelos pacientes, o que pode levar a uma falsa sensação de normalidade.

Esses resultados sugerem a necessidade de uma maior consciência sobre os possíveis efeitos colaterais sobre a cognição desencadeados pelo paracetamol. Os testes foram realizados com a execução de tarefas simples, mas é necessário que se avalie o efeito de tal droga sob a realização de tarefas mais complexas, para poder verificar a magnitude do efeito de tal medicação sobre a capacidade de tomar decisões e executar tarefas que precisam de concentração.

O estudo, publicado no *Journal Social Cognitive and Affective Neuroscience*, sugere que a droga tem mais efeitos do que simplesmente combater a dor e pode ter consequências inesperadas na rotina do paciente. Entretanto, estes dados ainda são bastante preliminares, devendo ser tratados com cautela.

Referências: Randles D, Kam JW, Heine SJ, Inzlicht M, Handy TC. Acetaminophen attenuates error evaluation in cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Feb 17. pii: nsw023. [Epub ahead of print].

Alerta submetido em 12/04/2016 e aceito em 19/04/2016.

4. Afinal acupuntura melhora ou não a dor?

O serviço de saúde (NHS- National Health Service) do Reino Unido desde 2009 passou a recomendar o uso da acupuntura para o tratamento de dores nas costas. Contudo, após uma revisão das evidências científicas para saber se o procedimento proporciona alívio da dor, o setor responsável pelo guia para cuidados com os pacientes do NHS (o NICE) concluiu que o tratamento com acupuntura não é melhor que o placebo em casos de dores nas costas e de dor ciática, recomendando que as pessoas parem de usar este tipo de tratamento. O diretor de práticas clínicas do NICE Mark Baker disse que infelizmente faltam evidências convincentes da efetividade de alguns tratamentos que são amplamente utilizados, como é o caso da acupuntura. O diretor ressalta ainda que a acupuntura não deve mais ser indicada para controlar a dor lombar, uma vez que não existem provas suficientes de que este tratamento é mais eficaz que o placebo. Em outras palavras, a acupuntura não é melhor que um procedimento de simulação, que imita a terapia. Neste estudo de revisão, os autores compararam vários trabalhos olhando para a eficácia da acupuntura em ensaios clínicos, tanto quando a terapia era usada em complemento com outros tipos de tratamento, bem como sozinha. Os autores descobriram que embora muitas vezes pode parecer que a acupuntura fornece um alívio da dor para os pacientes, isto não era diferente para os pacientes que receberam placebo. Neste mesmo estudo foi observado que nem mesmo o paracetamol por conta própria traz benefícios. Em vez disso, os autores recomendam a prática de exercícios físicos regulares como a primeira opção para o tratamento da dor lombar, e que se algum medicamento for utilizado, os anti-inflamatórios não-esteroidais como o ibuprofeno, devem vir em primeiro lugar. Além disso, o médico musculoesquelético Dr. Ian Bernstein de Londres disse que o contexto, bem como o próprio ambiente é que traz o benefício, mas não a acupuntura por si própria. Para ele e seus colegas é pouco provável que a acupuntura tenha um efeito específico como um tratamento biológico, para eles este tipo de tratamento atua através de mecanismos contextuais, tais como os vistos com os cuidados que um profissional de saúde tem com o paciente, ou até mesmo a imposição das mãos. Este estudo vem em conjunto com um outro assunto que está sendo debatido pelo NHS, o da prescrição de homeopatia. O assunto é polêmico, muitos pesquisadores sugerem que o NHS não deve gastar dinheiro com tratamentos não eficazes, sendo a homeopatia um deles. Parece que o debate em torno da acupuntura e de outras terapias alternativas vai continuar, não somente no Reino Unido, mas também em diversos países que recomendam este tipo de tratamento, uma vez que isto gera um impacto nos gastos dos planos de saúde privados e nos sistemas públicos de saúde de todo mundo. Provavelmente em breve

traremos novidades sobre o assunto e continuaremos este debate na tentativa de esclarecer o efeito positivo ou a ausência de efeitos do uso da acupuntura para o tratamento de diferentes tipos de dor.

Referência: National Institute for Health and Care Excellence. Non-specific low back pain and sciatica: management, NICE guideline: short version. [Internet] London; [citado em 24 de maio de 2016]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-CGWAVE0681/documents/short-version-of-draft-guideline>.

Alerta submetido em 30/03/2016 e aceito em 26/04/2016.

5. Agência Europeia de Medicina alerta acerca dos possíveis riscos cardiovasculares associados a altas doses de anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são extensamente utilizados em diferentes patologias associadas à dor, inflamação ou febre. O mecanismo de ação desses medicamentos basicamente consiste na inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COX), impedindo, então, a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, mediadores inflamatórios. Por serem medicamentos isentos de prescrição e altamente eficazes, eles estão entre mais vendidos em todo o mundo. Obviamente, esse uso não racional dessa classe de anti-inflamatórios vem acompanhado de diferentes efeitos adversos, comumente lesões gastrintestinais. Mas é necessário sempre a farmacovigilância de todos os medicamentos, inclusive os AINEs, para que o uso seja supervisionado indicando possíveis efeitos adversos, graves ou não. E foi assim que a Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) da Agência Europeia de Medicina (EMA) relatou que altas doses de ibuprofeno, um dos AINEs mais utilizados, podem estar associadas a eventos cardiovasculares.

A EMA alerta que doses maiores ou iguais a 2.400mg por dia de ibuprofeno têm aumento ligeiro do risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, também associados ao uso de outros AINEs, como os inibidores seletivos da isoforma 2 da COX (COX-2) e diclofenaco. Consequentemente, o uso desses medicamentos deve ser com acompanhamento médico para uma avaliação dos fatores de risco cardiovasculares (como falência cardíaca, doenças cardíacas e problemas circulatórios), antes de iniciar uma terapia medicamentosa com altas doses de AINEs, evitando, assim, o uso de ibuprofeno nesses casos.

Por isso, o uso do ibuprofeno deve ser cuidadoso e a sua dose não deve ultrapassar, segundo a EMA, 1.200mg por dia. Quaisquer problemas cardíacos devem ser relatados ao médico antes do uso de medicamentos, para que seja feita uma terapia racional e eficiente.

Referência: EMA Committee. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. [Internet] London; [publicado em 13/04/2015, citado em 24 de maio de 2016].

Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/04/WC500185426.pdf.

Alerta submetido em 28/03/2016 e aceito em 07/04/2016.

Ciência e Tecnologia

6. Endovanilóides modulam a dor via RVM em modelo de neuropatia diabética

O bulbo RVM de ratos diabéticos apresenta níveis diminuídos de endovanilóides endógenos do receptor TRPV1. A administração de capsaicina no RVM diminui a resposta nociceptiva comportamental na fase inflamatória da formalina. Isto sugere que a neuropatia diabética induz alterações plásticas na sinalização de endovanilóides no RVM, indicando que o TRPV1 pode ser um alvo para a modulação da dor em condições de dor crônica.

O bulbo RVM (medula rostroventromedial) de ratos diabéticos apresenta níveis diminuídos de endovanilóides endógenos do receptor TRPV1 como anandamida (AEA), palmioiletanolamida

(PEA) e oleoiletanolamida (OEA). A administração de capsaicina no RVM diminui a resposta nociceptiva comportamental na fase inflamatória da formalina. Isto sugere que a neuropatia diabética induz alterações plásticas na sinalização de endovanilóides no RVM, indicando que o TRPV1 pode ser um alvo para a modulação da dor em condições de dor crônica.

Durante a instalação da dor crônica os circuitos facilitadores e inibidores da via descendente do tronco cerebral proporcionam mecanismos que podem proteger ou promover a cronificação da dor. A via PAG (substância cinzenta periaquedutal) - RVM desempenha um papel chave no equilíbrio entre inibição e facilitação da dor. No RVM existem duas populações de células que exercem efeitos opostos na modulação da dor: as células OFF (antinociceptivas) e as células ON (pronociceptivas). Um desequilíbrio entre estas populações de células ocorre em modelos de dor crônica. No modelo de diabetes induzido por STZ a atividade espontânea das células OFF está diminuída enquanto que a atividade ON está aumentada, o qual facilita a transmissão nociceptiva na medula espinhal. Os receptores TRPV1 jogam um papel central na transdução da dor. Foram identificados em diferentes estruturas centrais como: córtex somatossensorial e pré-frontal, amígdala, tálamo e também PAG e RVM. A ativação do TRPV1 mediada pela capsaicina no RVM ventrolateral inibe a transmissão da dor pela ativação de células OFF antinociceptivas do RVM.

O presente estudo sugere pela primeira vez que receptores TRPV1 presentes no RVM de ratos diabéticos participam na modulação da dor neuropática diabética; também mostra um aumento da expressão de mRNA para TRPV1 e proteína FAAH (amida hidroxilase de ácidos graxos), assim como uma diminuição dos níveis de ativadores endógenos do TRPV1 e substratos da FAAH no RVM de ratos com diabetes induzido por estreptozotocina (STZ) em comparação com os controle. Estas alterações na sinalização de TRPV1/endovanilóides pode ser devida à hiperalgesia de ratos-STZ, sendo que a administração intra RVM de capsaicina promove a diminuição desta hiperalgesia no teste da formalina em ratos STZ, sem efeitos nos animais controle.

Referência:Silva, M., Martins, D., Charrua, A., Piscitelli, F., Tavares, I., Morgado, C., & Di Marzo, V. (2016). Endovanilloid control of pain modulation by the rostroventromedial medulla in an animal model of diabetic neuropathy. *Neuropharmacology*, 107, 49-57.

Alerta submetido em 19/04/2016 e aceito em 28/04/2016.

7. Dose de opióides e risco de suicídio

Evidências ligam dor não oncológica crônica ao aumento do risco de suicídio, os estudos que forneceram estes dados procuravam identificar formas de dor crônica como marcadores de risco aumentado de suicídio, entretanto, nenhum deles incluíram o tratamento para dor crônica como um potencial marcador adicional, por isso a importância deste estudo que procurou evidenciar este fato em pacientes do Veterans Health Affairs (VHA).

O estudo do tipo caso-coorte, no qual o desfecho primário foi a mortalidade por suicídio e overdose intencional, contou com uma amostra de 123.946 pacientes que foram escolhidos de forma aleatória da base de dados da Veterans Health Affairs. No que se refere ao monitoramento e avaliação de suicídio em curso utilizou-se dados de diversas fontes, entre elas, da VA National Patient Care Database, VHA's Pharmacy Benefits Management Services e National Death Index (NDI), estas fontes forneceram dados como características demográficas, diagnósticos clínicos, tratamento e informações sobre data e causa da morte. O preditor de interesse do estudo foi a dose diária de morfina-opióide equivalente, que analisou doses de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, oximorfona e hidromorfona, sendo que as doses diárias foram divididas em categorias que permitem a comparação com outros trabalhos publicados: 0mg, 1 a <20mg, 20 a <50mg, 50 a <100mg, e 100mg ou mais. A prescrição para as doses citadas acima, também foram analisadas como preditores e são divididas em 3 categorias: prescrição de opióide regular, prescrição do tipo pro re nata (na qual o uso do opióide é indicado apenas em caso de necessidade) e uma combinação de

ambas prescrições. Os cálculos dos resultados seguiram o desenho para caso-coorte e as taxas resultantes são estimativas. Foram relatados 2.601 suicídios, sendo o principal método o uso da arma de fogo, seguido de overdose intencional (20,5%) e estrangulamento. As taxas de suicídio foram dadas por 100.000 pessoas/ano, e foram aplicadas em relação a dose diária de opióides, a categoria de prescrição e análises suplementar que consistiu em estudo semelhante, só que voltado para uso de paracetamol, os dados demonstraram que doses altas de opióides podem ser um marcador de risco aumentado de suicídio, mesmo quando variáveis demográficas e clínicas foram estatisticamente controladas, além disso a relação dose e risco de suicídio não foi associado com o uso de paracetamol, entretanto não se pode afirmar que o risco aumentado de suicídio se deve diretamente a dose de opióides, pois este prescritor pode ser apenas um indicador de subtratamento da dor, e aqui destaca-se a importância de se ter mecanismos mais efetivos e seguros para tratamento e controle da dor crônica. A hipótese que, com o aumento da dose de opióides haveria um aumento no risco de suicídio por se estar fornecendo aos pacientes um meio potencialmente letal de suicídio (overdose intencional) não pode ser elucidada pelo estudo, que destaca uma relação complexa entre uso de opióides e suicídio.

O trabalho relatado fornece um marcador importante para risco de suicídio, a dose de opióides diária, entretanto, como já dito, essa relação opióide e suicídio pode envolver também o mau manejo da dor crônica, em adição a isto, os resultados das taxas foram obtidos a partir da amostra de pacientes do VHA e isto pode significar que os resultados não possam ser observados da mesma maneira fora desta instituição e apesar do que foi dito, que amostra foi escolhida de forma aleatória, é perceptível que os pacientes do estudo eram em sua maioria homens o que contrasta com dados epidemiológicos da maioria dos países do mundo, em que a população feminina excede a masculina, isso talvez, se deve ao fato da amostra ter sido retirada do VHA que dentre seus departamentos, inclui o de soldados veteranos, todavia este fato não ficou claro no trabalho.

Referência: Ilgen, Mark A.; Bohnert, Amy S. B.; Ganoczy, Dara; Bair, Matthew J.; McCarthy, John F.; Blow, Frederic C. Opioid dose and risk of suicide. *Pain*. May 2016, 157 (5): 1079–1084.

Alerta submetido em 10/05/2016 e aceito em 10/05/2016.

[8. Dor de cabeça sob microgravidade simulada e a relação com o sistema endócrino, distribuição de fluídos, e as alterações nas junções ocludentes](#)

Em voos espaciais é relatado com certa frequência episódios de dores de cabeça, conhecidas no meio como dor de cabeça espacial. Esta condição possui apenas hipóteses conforme sua fisiopatologia, como: a reinicialização do sistema vestibular, da redistribuição de fluidos e a da pressão intracraniana alterada. Este estudo teve como objetivo observar a fisiopatologia destes episódios e poder potencializar o conhecimento a cerca das teorias que as cercam. O estudo se caracteriza como sendo randomizado cruzado e participante de um protocolo de estudo internacional, configurado com 12 indivíduos voluntários em 3 protocolos e 1 abandono.

Os protocolos eram todos com duração de 5 dias, e apenas diferenciavam conforme a aplicação do modelo HDTBR (Head-down-tilted bed rest - Deitado em repouso com a cabeça inclinada para baixo), no protocolo 1 foi apenas a adaptação ao modelo e coleta dos dados controle, onde os voluntários apenas a noite iam para o simulador, mas não sofriam efeito da microgravidade; no protocolo 2 os voluntários passavam por dia 30 minutos em AG1 contínua [gravidade artificial 1] ; no protocolo 3 era constituído de 6 simulações por dia com duração de 15 minutos cada em AG2 descontínua.

Os resultados foram obtidos a partir de um questionário pré-estruturado conforme a Classificação Internacional de Cefaleia, que foi aplicada em astronautas que tiveram a patologia em missões, e da coleta de amostras de urina, saliva e sangue, para a

determinação da epinefrina, cortisol, eritrócitos, hemoglobina, hematócritos, mudanças no volume plasmático, sulfato de heparano, ácido hialurônico, zonulina, assim determinando os parâmetros fisiopatológicos, houve também o monitoramento da ingestão de líquidos e diurese. O que determinou a ocorrência de 26 episódios de dores de cabeça em 7 dos 12 voluntários, os dias que continham os valores percentuais mais elevados de todos os parâmetros citados eram os dias 3 e 5 do protocolo 2. Os pacientes que tiveram episódios de dores de cabeça vs os que não tiveram, possuíram um maior aumento nos níveis de epinefrina urinária, maior redução do cortisol salivar, e um aumento na contagem de eritrócitos, em qualquer dia durante o protocolo 2. E com estes dados foram formulados conclusões e teorias conforme a fisiopatologia das dores de cabeça espaciais. Uma conclusão foi à correlação entre a epinefrina e o cortisol, em que suas mudanças seriam devido um reflexo de reestruturação do trajeto do sistema nervoso autônomo ou do balanço entre o sistema nervoso simpático e parassimpático, assim o cortisol teria diminuído devido um feed back negativo pelo aumento da epinefrina, já que o cortisol seria um estimulador para liberação da epinefrina. Outra conclusão é a da hemoconcentração, já que se foi observado uma diminuição do volume plasmático e um aumento bem acentuado dos eritrócitos, demonstrando um pico de redistribuição de fluídos no terceiro dia do protocolo 2.

As quatro teorias a serem destrinchadas são as mais importantes para desvendar essa patologia, primeiramente se tem: a teoria da reinicialização do sistema vestibular e a de redistribuição de fluidos que caminham juntas, já que a microgravidade seria responsável pela distribuição hematolinfática na região rostral, tendo assim papel essencial na ocorrência de sintomas das dores de cabeça espaciais. A terceira e quarta teoria são embasadas também na redistribuição de fluidos que aumentariam a pressão intracraniana, gerando até mesmo um edema cerebral adicional, devido os parâmetros de ácido hialurônico e sulfato de heparano, garantindo a integridade do endotélio vascular cerebral, porém os níveis de zonulina estavam elevados nos pacientes com cefaleia, o que significa uma maior permeabilidade endotelial, que seria assim, um efeito também do aumento da epinefrina já que esta substância tem ação na tonicidade vascular, o que explicaria a teoria anterior de aumento da pressão intracraniana.

O estudo em si, obteve resultados positivos, já que foi detectado aumento da redistribuição de líquidos e perturbação do sistema endócrino, hematológico e do sistema nervoso durante a execução do modelo, independente se possuía episódios de dores de cabeça, porém houve pronunciamento acentuado nos casos de cefaleia, garantindo a positividade do estudo, já que sugere uma explicação na fisiopatologia. Além disso, para se ter um maior conhecimento patológico deveria ter a determinação da pressão intracraniana nestes episódios e também analisar marcadores da barreira hemato-encefálica.

Referência: Feuerecker M, Willebrordus P.J, Feuerecker B, Matzel S, Schelling G, Rehm M, Vein A.A, Chouke A. Headache under simulated microgravity is related to endocrine, fluid distribution, and tight junction changes. *Pain*. 2016, 157 (5): 1072-1078.

Alerta submetido em 14/05/2016 e aceito em 17/05/2016.

9. Neuregulina-1 atua como mediador no reparo espontâneo após lesão medular

As lesões traumáticas na medula espinal compreendem uma série de eventos patológicos, levando além da perda da função motora e paralisia, também a incontinência urinária, distúrbios psiquiátricos e a dor crônica. Na literatura diversos trabalhos têm demonstrado que após a lesão do nervo, ocorre um processo de de-mielinização dos axônios espinais, o qual é seguido por um período de re-mielinização espontânea. Este processo de re-mielinização é mediado pelas células de Schwann, contudo o papel funcional, o controle molecular e a origem destas células de Schwann ainda não eram bem conhecidos. No estudo publicado recentemente pelo grupo britânico liderado pela pesquisadora Elizabeth Bradbury na revista *Brain* os autores descobriram que o fator de crescimento Neuregulina-1 (Nrg1),

um fator de sinalização chave no controle da mielinização no SNP, é essencial para o processo de re-mielinização no SNC, isto é, após lesão medular, sendo mediado pelas células de Schwann. Em camundongos deficientes para Nrg1 foi observado um fenótipo de demielinização persistente e profundo, além de uma falha de condução axonal após a lesão do nervo espinal. Os autores também demonstraram que a maioria das células de Schwann envolvidas neste processo de re-mielinização, derivam de células precursoras recém geradas dentro da medula espinal. Dentre os subtipos de Nrg1 foi encontrado que a isoforma III tem um papel crucial neste processo de reparação. Já as isoformas I e II apesar de não mediarem a re-mielinização, elas contribuem para a recuperação da função locomotora. Além disso, foi observado que modificações na sinalização Nrg1 reduzem significativamente o grau de recuperação locomotora espontânea após a lesão medular. Em conjunto, os dados publicados neste artigo revelam que Nrg1 é um importante mediador da reparação funcional espontânea após lesão medular e que manipulação do sistema Nrg1 pode ser explorada como uma nova estratégia terapêutica para aumentar a reparação espontânea após lesões da medula espinal e também de outras desordens do SNC com características patológicas de-mielinizantes.

Referências:

- Bartus K, Galino J, James ND, Hernandez-Miranda LR, Dawes JM, Fricker FR, Garratt AN, McMahon SB, Ramer MS, Birchmeier C, Bennett DL, Bradbury EJ. Neuregulin-1 controls an endogenous repair mechanism after spinal cord injury. *Brain*. 2016; 139(Pt 5):1394-416.
- Vídeo: <http://brain.oxfordjournals.org/content/early/2016/03/16/brain.aww039>

Alerta submetido em 30/03/2016 e aceito em 26/04/2016.

10. N-acetil-cisteína atenua dor neuropática

Na edição 178 do nosso Boletim, tivemos um alerta sobre a N-acetil-cisteína, medicamento utilizado principalmente como fluidificante de secreções do trato respiratório, onde era demonstrado um efeito analgésico relacionado com os receptores glutamatérgicos metabotrópicos mGlu2 e mGlu3. Agora, outro grupo de pesquisadores demonstrou outro mecanismo de ação também relacionado à analgesia, agora em um modelo de constrição crônica de nervo ciático em ratos. Administrado por via oral (50-200 mg/kg), a N-acetil-cisteína foi capaz de inibir a atividade de metaloproteínases de matriz, especificamente as MMP-9 e MMP-2, facilitadoras da maturação de citocinas pró-inflamatórias e indutoras da inflamação neuronal. Os efeitos desta inibição levaram à menor ativação da micróglia, menor fosforilação de segundo mensageiros como proteína quinase C γ , NMDR1 e MAPK.

Referência: Li J, Xu L, Deng X, Jiang C, Pan C, Chen L, Han Y, Dai W, Hu L, Zhang G, Cheng Z, Liu WT. N-acetyl-cysteine attenuates neuropathic pain by suppressing matrix metalloproteinases. *Pain*. 2016 Apr 8. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 18/04/2016 e aceito em 27/04/2016.