

Divulgação Científica

1. *Press Release*

Acabou de ser publicado o livro "*Pediatric Pain: biological and social context*" pela IASP Press. Embora os cientistas considerem que o contexto social, psicológico e biológico afeta a resposta individual à dor, por questões metodológicas ou por pensamentos estereotipados, se esquecem de fatores de origem familiar, cultural e étnica. Com o objetivo de preencher esta lacuna, os autores lembram que as influências contextuais na dor pediátrica merecem especial atenção, uma vez que as experiências precoces com dor afetam intensamente as experiências futuras.

Fonte: McGrath, P.J.; Finley, G.A (eds). *Pediatric Pain: Biological and Social context. Progress in pain research and management*, v26, IASP Press.

2. Eu e a artrite

A artrite é uma doença que atinge cerca de 10% da população. Apesar de ser considerada uma doença simples, possui por volta de 200 tipos diferentes. A artrite refere-se essencialmente à inflamação das articulações, o que as torna dolorosas, rígidas e com restrição à movimentação. Dois tipos principais de artrite são reconhecidos: a osteoartrite (na qual ocorre a destruição da cartilagem que protege as articulações) e a artrite reumatóide (caracterizada por inflamação do tecido que envolve as articulações). O tratamento clássico dessas doenças tem envolvido medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos, fisioterapia, etc, e seus resultados dependem muito da colaboração do paciente e da evolução da doença. Recentemente uma nova esperança surgiu no mercado de medicamentos. Os cientistas nesta última década compreenderam que entre a destruição do tecido e a inflamação existe uma "conversa" entre as células. As "palavras" desta conversação celular durante o processo de inflamação chamam-se citocinas, entre elas uma denominada TNF-a. Em 2003, um dos mais importantes prêmios científicos do mundo, o prêmio Lasker (*Albert Lasker Award for Clinical Medical Research*) foi dado a dois cientistas britânicos, Sir Ravinder "*Tiny*" Maini e Professor Marc Feldmann, pela descoberta do anti-TNF, tratamento promissor da artrite reumatóide e doenças afins. Esse medicamento já foi lançado na Europa e nos Estados Unidos e sua efetividade está sendo testada. Como sempre, como toda novidade terapêutica, o problema é o preço.

3. Pesquisadores estão transformando venenos de animais em analgésicos

Venenos extraídos do reino animal estão sendo usados por pesquisadores para desenvolver novos medicamentos para ajudar pessoas que sofrem de algum tipo de dor. Entre os animais que estão tendo seus venenos estudados estão as tarântulas (aranhas), sapos e predadores marinhos. A razão para venenos animais serem ferramentas para descoberta de novos analgésicos se baseia na sua capacidade de agir no sistema nervoso. A indústria farmacêutica do Reino Unido investe cerca de 8 milhões de libras por dia na pesquisa de novos protótipos de fármacos, sendo que o investimento na descoberta de analgésicos mais efetivos está na lista de prioridades destes investimentos. Um composto derivado de veneno de serpente marinha está em fase avançada de desenvolvimento como medicamento, sendo que ele poderá ser o primeiro de uma classe de drogas usadas na terapia de dor neuropática, a qual é de difícil tratamento.

4. Bebês submetidos a experiências dolorosas exibem antecipadamente comportamentos de dor e hiperalgesia

Pesquisadores canadenses revelaram que recém-nascidos expostos a testes invasivos dolorosos podem aprender antecipadamente a exibir comportamentos de dor e hiperalgesia. O estudo envolveu 42 recém-nascidos, sendo 50% bebês de mães com diabetes (tipo 1, 2 ou gestacional), os quais são submetidos a testes de controle da glicemia logo após o nascimento via pequenas punções na pele acima do calcanhar. Todos os 42 bebês foram submetidos à punção venosa 24 horas após o nascimento e os pesquisadores observaram que os bebês das mães diabéticas, submetidos anteriormente aos testes de glicemia, exibiram comportamentos de dor ao simples procedimento de limpeza do local a ser puncionado. Portanto, um melhor manejo da dor dos recém-nascidos submetidos a procedimentos dolorosos poderia evitar o desenvolvimento de respostas exacerbadas.

Ciência e Tecnologia

5. A ativação de receptores ET_B para endotelinas ativa cascata analgésica endógena nos sítios periféricos da injúria

Khodorova e cols., sugeriram que o receptor ET_B para endotelinas teria um efeito modulador sobre o receptor ET_A, induzindo analgesia. Os resultados indicam que a ativação de receptores ET_B em queratinócitos libera β -endorfina, que por sua vez agiria em receptores opióides μ e κ no nociceptor que, então, abriria um tipo de canal de potássio participante da modulação da excitabilidade neuronal (GIRK), induzindo hiperpolarização e conseqüente analgesia.

Referência: Khodorova et al., Endothelin-B receptor activation triggers an endogenous analgesic cascade at sites of peripheral injury. *Nature Medicine*, v. 9, n. 8, 2003.

6. Via ascendente da alodinia mecânica em modelo de dor neuropática

No presente trabalho, Back e cols., procuraram identificar a via ascendente para alodinia mecânica na cauda de ratos. Eles realizaram lesão no nervo periférico específico da cauda ao nível da coluna vertebral dorsal no lado ipsilateral e a alodinia mecânica foi medida antes e 2 semanas após a cirurgia. Antes da cirurgia foi verificado que o animal apresentava alodinia mecânica e, 2 semanas após, essa alodinia foi atenuada de modo significativo mas não completamente. Quando realizaram a hemi-seção da medula espinal, foi observado bloqueio da alodinia mecânica, mas não da alodinia térmica. Os resultados sugerem que a transmissão dos sinais da via ascendente da alodinia mecânica na cauda de ratos ocorre tanto pelo lado ipsilateral como pelo lado contralateral e que estas vias são distintas da via que transmite os sinais para a alodinia térmica.

Referência: Back, SK; Kim JS; Hong, SK; Na, HS. Ascending pathways for mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Neuroreport* 2003, 14(12), 1623-1626.

7. Opióides inibem comportamento maternal

Os peptídeos opióides que participam do sistema nociceptivo endógeno também estariam envolvidos no comportamento maternal. Pesquisadores brasileiros da Universidade de São Paulo mostraram que a injeção de morfina na substância cinzenta periaquedutal (estrutura mesencefálica também envolvida com antinocicepção) inibe o comportamento maternal e que este efeito da morfina é bloqueado pela administração de naloxone, um antagonista opióide.

Referência: *Eur J Neurosci*. 2003 Aug;18(3):667-74.

[8. Efeito analgésico produzido por agonista de receptor canabinóide decorrente do aumento de expressão de receptores](#)

Os canabinóides exógenos são efetivos no alívio da dor neuropática. Lim e cols., da *Harvard Medical School*, em Boston, EUA, avaliaram a expressão de receptores canabinóides no modelo de ligadura do nervo ciático (modelo de dor neuropática) e a relação desta expressão com os efeitos analgésicos do agonista canabinóide Win 55,212-2. Os autores verificaram que o aumento da expressão é parcialmente mediado por receptores tirosina-quinase, sendo que este aumento de expressão reduziu a alodinia mecânica e a alodinia térmica em ratos tratados com o agonista. Os autores concluíram que o aumento da expressão de receptores canabinóides no modelo de ligadura do nervo ciático pode contribuir para os efeitos analgésicos de canabinóides exógenos no tratamento da dor neuropática.

Referência: *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):275-283

[9. Farmacocinética de um bloqueador de canais de cálcio com propriedades analgésicas](#)

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do ziconotide, bloqueador de canais de cálcio tipo N, foram avaliadas em 22 pacientes com dor crônica. Amostras de plasma e líquido foram obtidas após uma única administração intratecal de ziconotide em diferentes doses. A eficácia analgésica foi avaliada por escala visual e medidas de *scores*. Os resultados mostraram analgesia dose-dependente, sendo as altas concentrações do fármaco no líquido associadas à maior analgesia. Dados sobre a meia-vida, *clearance* e volume de distribuição foram também obtidos e discutidos no trabalho.

Referência: *J Clin. Pharmacol.*, 43(6), 624-36, 2003

[10. Acupuntura também causa efeitos adversos](#)

A acupuntura, freqüentemente utilizada para o tratamento da dor crônica, também causa efeitos indesejáveis, segundo trabalho recentemente publicado. O estudo foi feito por 29 terapeutas alemãs, que avaliaram idade, indicações, métodos e efeitos adversos da acupuntura em 409 pacientes. Efeitos adversos foram observados em 11,4% dos pacientes. Os efeitos indesejáveis mais freqüentes foram hemorragia, hematoma, tontura e sintomas sistêmicos como fadiga e náusea.

Referência: *Complement Ther Med.*, 11(2), 93-7, 2003

[11. Baixa dose de diclofenaco alivia dor de cabeça](#)

Estudos clínicos demonstraram que baixas doses de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são efetivas no tratamento da dor de cabeça episódica tensional (DCET). Kubitzek e cols. avaliaram a efetividade de baixas doses de diclofenaco na DCET de 684 pacientes. Os estudos foram conduzidos em 22 centros alemães, sendo os pacientes considerados DCET segundo a classificação da *International Headache Society*. Foram delineados 4 grupos experimentais: diclofenaco 12.5mg, diclofenaco 25mg, ibuprofeno 400mg e placebo. A eficácia primária foi o alívio total da dor avaliada 3h após a administração do fármaco. Os 3 tratamentos foram mais efetivos que o placebo, e nenhuma diferença significativa entre eles foi observada. Os resultados indicam que o diclofenaco em pequena dose é tão efetivo quanto o ibuprofeno em dose alta no alívio da dor de cabeça tensional.

Referência: *Eur. J. Pain*, 7(2), 155-162, 2003

[12. Receptores ativados por proteinases: novos sinais para nervos periféricos](#)

A descoberta de receptores ativados por proteinases no sistema nervoso central tem levantado novas possibilidades para a função fisiológica dessas enzimas, que sempre foram encaradas como moléculas degradativas simplesmente. A ativação desses receptores interfere com inúmeros eventos fisiológicos que estão sob controle neural. Evidências apontam a presença desses receptores em neurônios periféricos onde desempenham funções

em eventos motores e secretórios, na inflamação neurogênica e na percepção da dor. A injeção intraplantar de agonistas para o sub-tipo 2 desses receptores provoca ativação de neurônios aferentes e hiperalgesia severa e prolongada, o que, em conjunto com outros achados, tem sugerido funções pró-nociceptivas para esses receptores. Estudos preliminares têm demonstrado também o envolvimento dos receptores para proteinases sub-tipos 1 e 4 na nocicepção.

Referência: Trends in Neurosciences, vol. 26, nº 9, Setembro de 2003.

[13. Ativação de receptores canabinóides CB2 inibe dor neuropática experimental](#)

Demonstrou-se recentemente que a administração de agonista canabinóide CB2 é eficiente em reduzir a hipersensibilidade táctil e térmica decorrente da ligação dos nervos espinais L5 e L6 de forma independente dos receptores CB1. Tal descoberta suscitou perspectivas promissoras uma vez que vários estudos não conseguiam detectar a presença desses receptores no sistema nervoso central, e, portanto, estratégias terapêuticas envolvendo tais receptores seriam desprovidas de efeitos colaterais centrais, os quais têm limitado o uso da medicação freqüentemente utilizada para o tratamento da dor neuropática. Todavia, estudo conduzido por O'Donnell e cols., mostrou a indução da expressão de RNAm para o receptor CB2 na medula espinal após lesão de nervo periférico que coincidiu temporal e regionalmente com a ativação da microglia, sugerindo a presença desses receptores nessas células. Estudos posteriores são necessários para elucidar esses mecanismos e propiciar o desenvolvimento de terapias mais eficientes para o tratamento da dor neuropática.

Referência: European Journal of Neuroscience, Vol 17, p2750-2754, 2003.