

Divulgação Científica**1. Síndrome da perna inquieta**

A síndrome da perna inquieta causa dores articulares intensas e está geralmente associada aos sintomas da fibromialgia. Nesta patologia tratada pelos reumatologistas, a dor é causada pelo movimento, muitas vezes involuntário, das pernas, o que também impede de conciliar o sono. O movimento ocorre devido a uma sensação desconfortável durante o repouso, que piora durante a noite. Em um trabalho realizado em Helsinki com 100 pacientes, nos quais 50 receberam 0,40mg de um agonista de receptores para dopamina ao deitar (grupo A) e 50 receberam placebo (grupo B), todos os pacientes do grupo A tiveram sono normal e 30 pacientes apresentaram melhora total dos sintomas da síndrome da perna inquieta contra 5 pacientes do grupo B que relataram melhora do quadro. Happe e Trenkwalder, do Departamento de Neurofisiologia Clínica da Universidade de Gottingen, na Alemanha, relatam que drogas agonistas de receptores para dopamina como ropinirola, pramipexol e cabergolina, têm sido largamente usadas neste tratamento, devido à sua efetividade e propriedade de aliviar as dores em 70-90% dos pacientes. Uma nova formulação não-oral (transdérmica) de um agonista de receptores dopaminérgicos foi recentemente desenvolvida e vem se mostrando eficaz no tratamento da síndrome da perna inquieta. As pesquisas no momento estão focalizando os efeitos a longo prazo e comparações com outros agonistas dopaminérgicos em tratamentos semelhantes deverão ser feitas em breve.

Referência: CNS Drugs. 2004; 18 (1): 27-36

2. Eficácia comprovada do Liprinol

O Liprinol é um composto natural derivado do óleo de mexilhão que tem sido usado para o tratamento de doenças inflamatórias articulares e pulmonares. Este composto vem sendo estudado há mais de 25 anos e o seu uso tem sido indicado para o alívio de dores crônicas, como as causadas pela osteoartrite. Recentemente, pesquisas clínicas demonstraram sua eficácia por meio de estudos realizados em pacientes tratados com Liprinol e pacientes tratados com placebo. O Liprinol mostrou-se significativamente mais eficaz que o placebo no alívio de dores na osteoartrite além de não induzir efeitos colaterais após uso contínuo por 6 meses, como irritação gástrica ou reações de rebote, normalmente causadas por outros medicamentos (p ex., celecoxib) aplicados com o mesmo fim.

Ciência e Tecnologia**3. Regulação da excitose por ativação da proteinoquinase C (PKC) contribui para potenciação da atividade de receptores vanilóides**

O receptor vanilóide-1 (TRPV1) é um canal catiônico sensível a capsaicina, prótons e calor, que participa da transdução periférica da dor térmica e inflamatória. A ativação da enzima PKC participa da sensibilização de nociceptores por modular as condutâncias de canais de Na⁺ e K⁺. Em trabalho realizado por Morenilla-Palao e cols., foi demonstrado que a ativação desta enzima pode também alterar a sensibilidade do nociceptor por induzir um aumento na exposição de receptores TRPV1 na membrana. Usando uma metodologia para induzir expressão de proteínas em leveduras, os autores verificaram que a porção N-terminal do TRPV1 interage com duas proteínas de vesícula (Snapina e Sinaptotagmina IX), as quais participam do controle da excitose. Verificou-se também que a expressão destas proteínas não altera a função do canal TRPV1, porém inibe a potenciação induzida por PKC neste canal. Referência: J Biol Chem (2004), abril (Epub)

4. Neurônios sensitivos primários podem responder diretamente a anticorpos (Imunoglobulina G)

Imunoglobulina G (IgG) é um anticorpo que, quando ligado especificamente a antígenos, forma um imunocomplexo e se torna capaz de ativar células do sistema imune e do sistema complemento. Até o momento, acreditava-se que estas reações imunes afetavam funções neurais apenas por meio da liberação de mediadores por células imunes. Em trabalho realizado por Andoh e Kuraishi, da *Toyama Medical and Pharmaceutical University*, em Toyama, Japão, verificou-se que estes imunocomplexos formados por IgG-antígeno podem se ligar diretamente a neurônios sensitivos primários. Esta ligação ocorre através de um receptor de alta afinidade, o FcγRI, que está presente principalmente em neurônios de pequeno diâmetro, dentre os quais estão os nociceptores. A administração de pólen a culturas de neurônios de gânglio da raiz dorsal pré-incubadas com IgG anti-pólen induziu aumento de cálcio intracelular e liberação de substância P, sendo esta liberação bloqueada por nicardipina e ω-conotoxina GVIA, inibidores de canais de cálcio do tipo L e N, respectivamente. Ainda é desconhecido o papel da IgG na indução de dor e hiperalgesia, porém, este estudo indica que pode haver participação da ligação direta de IgG com neurônios sensitivos primários no prurido e também na dor herpética, condições nas quais ocorre aumento de IgG vírus-específica.

Referência: FASEB J. 2004 Jan;18(1):182-4

5. Efeito da metilprednisolona na dor neuropática e na ativação glial espinal em ratos

A ativação da glia espinal tem sido considerada em estudos recentes como um dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática, embora tais mecanismos ainda não sejam completamente entendidos. Atualmente existem poucos dados sobre a eficácia e os mecanismos de ação dos corticosteróides na dor neuropática. Takeda e cols., da Escola de Medicina da Universidade de Tokyo, Japão, demonstraram que a administração sistêmica e intratecal do corticosteróide metilprednisolona inibe a ativação glial espinal e o desenvolvimento e manutenção da dor neuropática em modelo de ligadura de nervo espinal. Este estudo pode fornecer base para uma nova estratégia clínica para prevenção e tratamento da dor neuropática.

Referência: Anesthesiology 100(5): 1249-1257, 2004

6. Ativação do receptor espinal de adenosina reduz a hipersensibilidade pós-cirúrgica por um mecanismo diferente daquele observado após lesão de nervo

Inúmeras evidências na literatura têm relatado que agonistas de receptores para adenosina, especificamente do subtipo A1, presentes na medula espinal, produzem antinocicepção em condições de hipersensibilidade. Entretanto, a administração direta de adenosina desencadeia reações adversas por estimular todos os seus subtipos de receptores. Para resolver esse problema foi desenvolvido um modulador alostérico positivo do receptor A1 para adenosina, nomeado T62 (2-amino-3-(4-chlorobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzothiofen). Obata e cols. demonstraram que a administração intratecal de T62 é efetiva em reduzir a hipersensibilidade pós-operatória. A associação do T62 com um agonista α2-adrenérgico (clonidina) resultou em sinergismo, que foi apenas parcialmente antagonizado por idazoxano (antagonista α2-adrenérgico). Sugeriu-se, desta maneira, que, neste modelo de dor pós-operatória, o T62 não depende completamente da ativação de adrenoceptores α2.

Referência: Anesthesiology 100(5): 1258-1262, (2004)

7. Efeito antinociceptivo espinal do AA501, um novo peptídeo quimérico com atividade agonista de receptor opióide e antagonista de receptor taquicinérgico

Iwona e cols., da Academia Polonesa de Ciências, desenvolveram um novo peptídeo quimérico, com atividade agonista em receptores opióides e antagonista em receptores taquicininérgicos. A atividade antinociceptiva do novo peptídeo foi avaliada nos testes de retirada de cauda, da formalina e em modelo de dor neuropática (ligadura de nervo). Além disso, foi realizado ensaio de *binding* para confirmar a afinidade do peptídeo pelos receptores NK1 (receptor para taquicinina) e μ (receptor para opióides). O AA501 administrado intratecalmente teve atividade antinociceptiva dose-dependente no teste de retirada de cauda e no teste da formalina. No modelo de dor neuropática, o AA501 falhou em prevenir a hipernocicepção e alodinia mecânica quando administrado 30 minutos antes da ligadura de nervo, mas diferiu estatisticamente do grupo tratado 6 horas após a ligadura e do grupo tratado com salina, nos quais não se obteve efeito.

Referência: Eur J Pharmacol. 2004 Mar 19;488(1-3):91-9

8. Atividade antinociceptiva periférica do DiPOA, um novo agonista m-opióide

A inflamação leva ao aumento da expressão de receptores m-opióides no terminal periférico do neurônio aferente primário. Whiteside e cols. avaliaram a atividade antinociceptiva da DiPOA, um novo agonista m-opióide de ação restrita à periferia. Quando administrado por via intraperitoneal (ip), o DiPOA reverteu, de maneira dose-dependente e sensível à naloxona, a hipernocicepção mecânica inflamatória induzida por adjuvante completo de Freund (CFA). Além disso, promoveu antinocicepção no modelo de dor pós-cirúrgica 1 hora após sua administração ip, com porcentagem máxima de reversão de 85% e sem comprometimento motor (avaliação feita no *rota-rod*). No teste de retirada de cauda e modelo de dor neuropática de Seltzer, o DiPOA não teve efeito. A vantagem de agonistas opióides restritos à periferia é possibilitar o efeito antinociceptivo na inflamação periférica sem efeitos adversos decorrentes da ativação de receptores opióides no sistema nervoso central.

Referência: J Pharmacol Exp Ther. 2004 Mar 30 [Epub ahead of print]

9. Alteração da expressão gênica espinal após injúria do nervo ciático

A sensibilização central induzida por injúria tecidual periférica pode resultar de alterações nas propriedades bioquímicas no corno dorsal espinal. Yang e cols., da Academia Chinesa de Ciências em Shanghai, China, estudaram recentemente a expressão gênica na medula espinal dorsal após a transecção do nervo ciático em ratos. Com a utilização da técnica de *micro array*, os pesquisadores identificaram a alteração da expressão de diversas proteínas envolvidas na nocicepção, incluindo canais iônicos, receptores e moléculas relacionadas com transdução de sinais. Esses resultados demonstram que a injúria de nervos periféricos pode causar mudanças fenotípicas no corno dorsal espinal.

Referência: Eur J Neurosci. 2004 Feb;19(4):871-83

10. Bloqueio da hipernocicepção aguda e persistente pela ativação da via L-arginina/NO/GMPc/proteinoquinase dependente de GMPc/canais de potássio sensíveis ao ATP

O efeito periférico da morfina ou da dipirona tem sido associado à estimulação da via L-arginina/NO/GMPc, com conseqüente abertura de canais de K^+ sensíveis ao ATP (K^+ ATP). Os canais de K^+ ATP podem ser modulados diretamente pelo GMPc ou indiretamente, via ativação da proteinoquinase dependente de GMPc (proteinoquinase G ou quinase G). Sachs e cols., da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, investigaram a relevância da quinase G no efeito antinociceptivo da dipirona ou da morfina sobre a hipernocicepção aguda (HA), induzida por prostaglandina E2 (PGE2), e hipernocicepção persistente (HP), induzida por injeções intraplantares diárias por 14 dias de PGE2. O pré-tratamento com inibidor específico de quinase G (KT5823) inibiu o efeito antinociceptivo da morfina e da dipirona sobre a HA e da dipirona sobre a HP. Também se demonstrou que, tanto na HA como na HP,

o KT5823 preveniu o efeito antinociceptivo de um análogo do GMPc ou do SNAP (doador de NO). Entretanto, na HA o KT5823 não reverteu o efeito antinociceptivo do diazoxide (ativador de canais de K⁺ATP). O bloqueio farmacológico da HP resulta em um estado quiescente, que pode ser facilmente restaurado por pequenos estímulos. A administração de glibenclamida (bloqueador de canais de K⁺ATP) durante a fase quiescente restaurou a HP, assim como a administração de PGE2 em baixa dose. Portanto, a ativação da via L-arginina/NO/GMPc causa o bloqueio direto da HA e HP pela abertura de canais de K⁺ATP via ativação de quinase G.

Referência: Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 9;101(10):3680-5. 2004 Feb 27

[11. Relevância da proteinoquinase G na hiperalgesia inflamatória e térmica: utilização de animais nocauts](#)

A proteinoquinase dependente de GMPc-I (quinase G-I) tem sido associada à facilitação da transmissão nociceptiva na medula espinal. Entretanto, ativadores dessa quinase causam efeitos duais no comportamento nociceptivo induzido pela formalina. No estudo atual, Tegeder e cols. usaram camundongos deficientes para o gene da quinase G-I (-/-) para avaliar a relevância dessa quinase na nocicepção. Foi observada redução do comportamento nociceptivo no teste da formalina e na nocicepção induzida pela administração intraplantar de zinozam, mas não no teste da placa quente em animais deficientes para quinase G-I (-/-), quando comparados com os animais selvagens. A administração do ativador de proteinoquinase G 8-Br-GMPc (250nmol, via intratecal) causou alodinia mecânica somente nos animais selvagens. Estudos de imunofluorescência revelaram redução no tamanho das lâminas superficiais (I-III) do corno dorsal espinal nos animais deficientes para quinase G-I. Além disso, a densidade de neurônios e fibras positivas para substância P foi reduzida significativamente nesses animais. A redução da imunoreatividade para a substância P nas lâminas I-III pode contribuir para a redução da nocicepção nos animais deficientes para quinase G-I, sugerindo que essa quinase pode ser importante para a síntese desse neuropeptídeo.

Nota da redação: Em artigo recente publicado no *Neuroscience Letters* (2002 Oct 31;332(2):146-50) esses mesmos autores demonstraram que a administração intratecal (i.t.) de baixas doses de 8-Br-GMP (0.1-0.25 nmol) causa antinocicepção no teste da formalina, associada a aumento de expressão espinal de quinase G-I. Entretanto, a administração i.t de 8-Br-GMP em doses altas (2.5 nmol) causou hipernocicepção associada com aumento ainda maior da expressão espinal de quinase G-I. Está bem estabelecido que a ativação da via L-arginina/NO/GMPc, dependendo da dose e do sítio de administração, pode causar antinocicepção ou nocicepção (Prado e cols.: Eur. J Pharmacol 2002 Apr 19; 441(1-2):57-65 - Sousa & Prado: Brain Research 2001 Apr 6; 897(1-2):9-19 - Vivancos e cols.: Bras. J Pharmacol 2003 Apr; 138(7):1351-7). Esses dados poderiam explicar a aparente divergência em relação ao papel da proteinoquinase G na hipernocicepção.

Referência: Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 2;101(9):3253-7. Epub 2004 Feb 18.