

## Divulgação Científica

### 1. Dor crônica nas costas provoca encolhimento do cérebro, sugerem pesquisadores americanos

Pesquisadores da *Northwestern University* (Chicago, EUA) sugerem que a dor crônica, principalmente nas costas, reduz a densidade de algumas áreas do cérebro, diminuindo seu tamanho de forma irreversível. Uma das consequências de tal alteração seria a de tornar ineficaz o tratamento da dor crônica. Os autores fizeram scanners dos cérebros de 26 pacientes com dor e 26 pacientes saudáveis e verificaram diminuição do volume do córtex pré-frontal e tálamo na ordem de 1,3 centímetros cúbicos de massa cinzenta para cada ano de dor, relacionando essa diminuição à duração do sintoma. Em conclusão, além de demonstrar que a dor crônica pode induzir atrofia de algumas regiões do cérebro, o trabalho mostra a importância do tratamento da dor na fase inicial, a fim de evitar quaisquer alterações possivelmente irreversíveis.

Referência: *The Journal of Neuroscience*, November 17, 2004 – 24(46):10410-10415.

### 2. Estudo da atividade cerebral de pacientes submetidos à hipnose indica que alguns tipos de dor podem ter origem no cérebro

Estudo publicado na revista científica *NeuroImage* por cientistas do Colégio Universitário de Londres (Inglaterra) em conjunto com pesquisadores do Centro Médico de Pittsburgh (EUA), concluiu que alguns tipos de dor, como a lombalgia crônica e fibromialgia, podem ter origem no cérebro. Durante o estudo, voluntários submetidos à hipnose foram induzidos a sentir dor, e a atividade cerebral, observada via ressonância magnética funcional, foi semelhante àquela observada em pacientes que sentiram dor provocada por contato com calor de 48.5°C. Segundo David Oakley, um dos idealizadores do estudo, "o fato de que a hipnose foi capaz de induzir uma experiência genuinamente dolorosa sugere que algumas dores podem ter origem nas nossas mentes".

Referência: *NeuroImage* 23 (2004) 392-401.

### 3. Novo estudo revela que riscos relacionados ao Vioxx® são maiores que os imaginados

Notícia recentemente publicada relaciona mais uma vez o medicamento inibidor específico da ciclooxigenase-2 (COX-2) Vioxx® a problemas cardiovasculares. Idealizado por David Graham, da *Food and Drug Administration* (FDA), e realizado com 1,4 milhão de pessoas na Califórnia, o trabalho mostrou que indivíduos que usaram Vioxx® tinham chances até um terço mais elevadas de terem ataques cardíacos do que usuários de outro antiinflamatório. A consequência mais marcante do estudo é a demonstração, mais uma vez, de que há grandes falhas no sistema de controle de novas drogas no que diz respeito à proteção de pacientes. Além disso, médicos de diversas partes do mundo estão alertando contra o uso de outros remédios da mesma classe do Vioxx®, o que indica estar havendo uma maior conscientização quanto ao uso desse tipo de medicamento (veja o alerta 12 para saber mais sobre o mecanismo de ação do Vioxx®).

## Ciência e Tecnologia

### 4. Trabalho realizado com técnica de depleção de canais de sódio do tipo Nav 1.7 apenas em fibras sensitivas indica a participação destes canais na transmissão da dor aguda e inflamatória

Canais de sódio voltagem-dependentes (Nav) são responsáveis pela excitabilidade de nervos e músculos em mamíferos. Fibras sensitivas de pequeno diâmetro apresentam alto nível de expressão de canais Nav do tipo 1.7, o que é sugestivo da participação destes canais na transmissão da informação nociceptiva. Recentemente, Nassar e cols., do Colégio Universitário de Londres (Inglaterra), produziram animais deficientes para este tipo de canal de sódio utilizando técnica que permitiu bloquear a expressão destas estruturas apenas em fibras sensitivas nociceptivas. Tal técnica se mostrou bastante útil, uma vez que animais totalmente deficientes para canais Nav 1.7 não sobrevivem após o nascimento, impedindo seu uso experimental. Desta forma os autores demonstraram que animais nociceptor-deficientes para este tipo de canal apresentam aumento no limiar mecânico e térmico a estímulos nociceptivos. Além disso, estes animais apresentaram redução considerável na dor inflamatória em diferentes modelos (modelo de *flinchs* induzidos por formalina e modelos de hiperalgesia induzida por Adjuvante Completo de Freund - CFA - e Fator de Crescimento Neural - NGF). Os resultados sugerem o importante papel dos canais Nav 1.7 na transmissão da informação nociceptiva.

Referência: PNAS, August 24, 2004, vol. 101, no. 34, 12706-12711.

#### [5. Pesquisadores ingleses demonstram pela primeira vez a inibição por óxido nítrico da corrente iônica mediada por receptores N-metil-D-aspartato \(NMDA\) espinais](#)

O aumento de óxido nítrico (NO) tem sido associado ao aumento na corrente de entrada de íons (cálcio e sódio) por estimulação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), e a transmissão da dor na medula espinal tem sido relacionada a este efeito pós-sináptico. Neste estudo, realizado por Kevin Lee e cols., do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade de Warwick (Reino Unido), a aplicação do doador de NO SNAP (*sodium-nitroso-N-acetylpenicillamine*) em células isoladas da lâmina II da medula espinal induziu inibição na corrente excitatória pós-sináptica mediada por receptores NMDA. Este efeito inibitório foi prevenido pela aplicação do sequestrador de NO carboxi-PTIO (*2-(4-carboxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethylimidazole-1-oxyl-3-oxide*) e do inibidor da guanilato ciclase *1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one*, e mimetizado pela aplicação de dibutilil GMPc (análogo de GMPc). Os dados mostram pela primeira vez que o NO pode apresentar efeitos inibitórios na neurotransmissão mediada por receptores NMDA e que tal ação é dependente da ativação de guanilato ciclase e produção de GMPc.

**Nota da redação:** Este grupo especula que o efeito observado por eles para o NO ocorre apenas em uma subpopulação de células da lâmina II e que estas poderiam ser neurônios inibitórios, portanto o efeito nestas células contribuiria para a dor. No entanto, o grupo não discute que este mecanismo poderia explicar parte do efeito analgésico observado para drogas doadoras de NO ou que induzem analgesia via NO/GMPc (dipirona e morfina) quando administradas por via local ou por via intratecal.

Referência: Neuroscience Letters 359 (2004) 180-184.

#### [6. A modulação da resposta linfocitária pode ser um alvo terapêutico no tratamento de neuropatias](#)

A neuropatia possui um componente inflamatório que pode contribuir para a geração e manutenção do estado de dor persistente. Neste trabalho, YU e cols., pesquisadores da Universidade de Cincinnati (EUA), demonstraram a presença de infiltrado de linfócitos T em nervos injuriados (modelo de constrição crônica do nervo ciático - CCI), e redução na alodinia mecânica e hiperalgesia térmica em ratos atímicos (que não possuem células T) submetidos à CCI. Além disso, a injeção de células T1 ou T2, responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, respectivamente, induziu aumento (em animais atímicos submetidos à CCI, receptores de células T1) ou diminuição (em animais não-atímicos submetidos à CCI, receptores de células T2) na sensibilidade à dor. Dessa

forma, os autores sugerem que a modulação da resposta de células T pode ser um alvo terapêutico no tratamento das neuropatias.

Referência: Neuroscience 129 (2004) 767-777.

#### [7. Estudo clínico sugere que o papel inibitório da aspirina sobre a agregação plaquetária está relacionado à indução de síntese de 15-epi-lipoxina A4 \(ATL\) e inibição da produção de tromboxana](#)

Evidências indicam que a aspirina induz a síntese de mediadores antiinflamatórios chamados *15-epi-lipoxinas ativadas por aspirina*, as quais contribuem para sua ação antiinflamatória. Baseados neste dado, Chiang e cols., de Boston (EUA), submetem pacientes durante 8 semanas a tratamento com aspirina no intuito de avaliar se a síntese de 15-epi-lipoxina A4 (ATL) em humanos é dependente da aspirina e se participa do efeito inibitório da mesma sobre a agregação plaquetária. Foram dosados os níveis séricos de ATL e tromboxana B2, e foi verificado que a dose mais baixa de aspirina (81 mg) foi efetiva em aumentar a produção de ATL e diminuir a tromboxana B2.

**Nota da Redação:** A ATL apresenta atividade anti-agregação plaquetária e sua produção foi aumentada em 10 %; já a tromboxana B2 é pró-coagulante e sua produção foi inibida em 72 %. Contudo, é difícil atribuir o efeito anticoagulante da aspirina a um dos dois resultados ou a ambos, visto que, primeiramente, é preciso determinar a potência e a eficácia da ATL em inibir a agregação plaquetária e o mesmo para a tromboxana B2 em induzir a coagulação.

Referência: PNAS, USA, 101(42): 15178-15183, 2004.

#### [8. A hipotensão induzida por nocicepção visceral é mediada por receptores delta opióides na substância cinzenta periaquedutal](#)

Várias evidências indicam que a dor produz diferentes reações autonômicas e comportamentais, dependendo da sua localização. A dor somática e visceral, por exemplo, causa hipotensão e bradicardia e produz resposta comportamental caracterizada por quiescência, imobilidade e inatensão a estímulos ambientais. Por outro lado, a dor somática superficial e cutânea produz reações completamente diferentes, caracterizadas por hipertensão, taquicardia e ativação comportamental (a clássica resposta de luta e fuga). Estudo realizado por Millington e cols. avaliou se a coluna ventrolateral da substância cinzenta periaquedutal (vlPAG) está envolvida na hipotensão e bradicardia induzida por nocicepção visceral. Para tal, lidocaína (anestésico local) foi microinjetada bilateralmente na vlPAG dois minutos antes da indução de nocicepção visceral por injeção intraperitoneal de ácido acético 5%. Também foi avaliado o envolvimento de receptores opióides  $\mu$ , delta e  $\kappa$  da vlPAG nestas respostas autonômicas. Como resultado, a microinjeção de lidocaína ou Naltrindole (antagonista delta opióide) na vlPAG preveniu a hipotensão e bradicardia induzidas pelo ácido acético. Baseados nesses dados, os autores concluíram que a vlPAG, através de receptores delta opióides, está envolvida nas respostas depressoras induzidas por nocicepção visceral.

Referência: Brain Research 1019 (2004) 237- 245.

#### [9. Aumento da expressão de COX-2 espinal via IL-1 \$\beta\$ ocorre por ativação de mecanismos associados ao NF- \$\kappa\$ B](#)

O fator de transcrição nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) regula a expressão da enzima ciclooxigenase (COX) e outros produtos envolvidos com o processamento do estímulo nociceptivo induzido por inflamação e considera-se que a ciclooxigenase do tipo 2 (COX-2) é a principal responsável pela elevação de prostaglandina E2 na medula espinal. Lee e cols., da Coreia do Sul, mostraram que ratos pré-tratados por via intratecal (i.t.) com diferentes inibidores de NF- $\kappa$ B apresentavam significativa redução da alodinia mecânica e hiperalgesia térmica resultantes de inflamação evocada pela administração de Adjuvante Completo de Freund

(CFA) em uma das patas traseiras. Além disso, o tratamento prévio (i.t.) com antagonista de receptores de interleucinas-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) inibiu a ativação de NF- $\kappa$ B na medula espinal, o que sugere que o aumento na expressão de COX-2 espinal induzido por IL-1 $\beta$  ocorre por ativação de mecanismos associados ao NF- $\kappa$ B.

Referência: *European Journal of Neuroscience*, Vol.19, pp. 3375-3381, 2004.

#### 10. Hiperalgisia térmica induzida por capsaicina tópica ocorre via ativação de MAPK p38 em neurônios periféricos e medulares

A proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38 é considerada importante mediador da dor. Sweitzer e cols., da Stanford University School of Medicine (EUA), avaliaram recentemente o envolvimento da MAPK p38 periférica e espinal na hiperalgisia térmica induzida por capsaicina. A aplicação tópica de capsaicina na pata de ratos ativou a MAPK p38 na pele e na medula espinal, produzindo hiperalgisia térmica avaliada em modelo de calor radiante na pata. Essa hiperalgisia foi inibida pela administração sistêmica, intraplantar ou intratecal do inibidor da MAPK p38 SD-282. Os autores sugerem, a partir disso, que a MAPK p38 participa do desenvolvimento de hiperalgisia térmica exercendo efeitos em fibras sensitivas tipo-C tanto periféricas quanto medulares.

**Nota da redação:** As vias de administração utilizadas no trabalho não permitem que se afirme que os efeitos observados sejam periféricos ou centrais, uma vez que a administração intratecal de fármacos permite seu acesso tanto a sítios periféricos quanto centrais.

Referência: *Pain*, 111 (3), 278-285, 2004.

#### 11. Fisiopatologia da dor radicular está associada à ativação da proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK) no gânglio da raiz dorsal

A inflamação do neurônio aferente primário no gânglio da raiz dorsal e na porção proximal da fibra neuronal (raiz aferente) induz à chamada *dor radicular*. Obata e cols. avaliaram o comportamento indicativo de dor radicular e ativação da proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK) após inflamação próxima ao gânglio da raiz dorsal (GRD) em ratos. A inflamação das raízes dos nervos lombares L4-L5 e GDR, induzida pela administração local de Adjuvante Completo de Freund (CFA) ou Fator de Crescimento Neuronal (NGF), produziu alodinia mecânica na pata ipsilateral, ativou a ERK em neurônios sensoriais finos e aumentou a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no GRD. Além disso, foi verificado que a fosforilação da ERK induzida pelo CFA ocorre via tirosina quinase, uma vez que o inibidor de tirosina quinase K252a foi capaz de reduzi-la. No caso do NGF, a ativação da ERK e expressão de BDNF foi inibida pelo U0126, inibidor de proteína quinase. A partir destes resultados, os autores sugerem que, após uma inflamação próxima ao GDR, o NGF sintetizado pelo nervo induz a expressão de BDNF via tirosina quinase e fosforilação da ERK. A ativação dessa proteína quinase no neurônio aferente primário pode estar envolvida na fisiopatologia da dor radicular induzida por inflamação.

**Nota da redação:** Apesar dos inúmeros trabalhos evidenciando o papel da ERK nos mecanismos de hipernocicepção, a determinação de seus alvos específicos de ação e possíveis sítios de interferência farmacológica ainda necessita de mais estudos.

Referência: *Neuroscience*, 126 (4), 1011-1021, 2004

#### 12. Pesquisadores mexicanos demonstram que ação analgésica do medicamento inibidor específico de COX-2 Vioxx® também ocorre por ativação da via L-arginina / NO / GMPc / abertura de canais de potássio ATP-sensíveis

O efeito analgésico de alguns antiinflamatórios não-esteroidais, como o diclofenaco e o cetorolaco, está associado à ativação da via L-arginina / óxido nítrico (NO) / GMPc / abertura de canais de potássio ATP-sensíveis (K<sup>+</sup>ATP), além de ação inibitória sobre a enzima ciclooxigenase (COX), com conseqüente redução da produção de eicosanóides. Em artigo

---

recentemente publicado no *European Journal of Pharmacology*, os pesquisadores mexicanos López-Muñoz e Déciga-Campos, demonstraram que o efeito analgésico do rofecoxib (comercialmente conhecido como Vioxx®), em adição ao seu efeito inibitório específico sobre a COX-2, também está associado à ativação da via de L-arginina / NO / GMPc / canais K<sup>+</sup>ATP.

Referência: Eur J Pharmacol. 2004 Jan 26;484(2-3):193-9.

## Revisão do Mês

### 13. Revisão aborda a fisiopatologia da dor e os mecanismos neuronais e iônicos que levam à sensibilização

Hans-Georg Schaible e Frank Richter, do Instituto de Fisiologia da *Friedrich-Schiller-Universität Jena*, na Alemanha, sintetizam nesta revisão as vias de condução dos sinais nociceptivos, os tipos de dor e os mecanismos neuronais periféricos envolvidos na dor inflamatória e neuropática. A participação dos canais de sódio tetrodotoxina-resistentes (TTX-r) e tetrodotoxina-sensíveis (TTX-s) na dor neuropática e o importante papel das prostaglandinas E2 na sensibilização central também é abordado pelos autores, comentando os possíveis alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas drogas.

Referência: Langenbecks Arch Surg (2004) 389:237–243.