

Divulgação Científica**1. Revista eletrônica de química apresenta capítulo sobre dor**

Assim é a internet – da noite para o dia surgem *sites* sobre os mais variados temas. Com o assunto “dor” não podia ser diferente. Não que se trate de um *site* exclusivamente sobre dor, mas sim uma Revista Eletrônica de Ensino de Química (QMCWEB), produzida sob os auspícios do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), que traz em seu número 18 um capítulo sobre “Química vs. Dor”. A matéria enfoca algumas substâncias químicas analgésicas e seus mecanismos de ação. A apresentação é clara e, com certa profundidade, procura abordar, de maneira geral, os mecanismos nociceptivos e suas vias, bem como alguns dos receptores e mediadores mais importantes. Possui alguns *links* onde se pode obter informações detalhadas e hipertextos para outras matérias relacionadas. Um trabalho muito bom que vale a pena conferir.

Ciência e Tecnologia**2. O efeito analgésico do tramadol envolve abertura de canais de potássio e inibição da atividade do óxido nítrico**

Estudo realizado por Yalcin e Aksu, da Universidade de Cukurova (Turquia), avaliou o papel de canais de potássio (K⁺) e do óxido nítrico (NO) na atividade antinociceptiva do tramadol. Várias evidências experimentais indicam que o tramadol é um analgésico de ação central cujo mecanismo ainda é pouco conhecido. No entanto, sabe-se que, embora ele não possua atividade sobre receptores opióides, seu efeito analgésico parece depender da ativação de sistemas opióides, noradrenérgicos e serotoninérgicos. Outras evidências têm indicado o possível envolvimento de canais de K⁺ e sistemas nitrérgicos (NO) em seu efeito antinociceptivo. Para testar esta hipótese, os autores avaliaram o efeito de drogas que interferem na atividade desses canais e do sistema nitrérgico na ação antinociceptiva do tramadol no teste de placa quente em camundongos. Como resultado, foi observado que bloqueadores inespecíficos de canais de K⁺ voltagem-dependentes (4-aminopiridina - 4-AP – e tetraetilamônio - TEA) e o precursor do NO L-arginina reduziram o efeito antinociceptivo do tramadol. Por outro lado, o inibidor da NOSintase (enzima que converte a L-arginina em NO) L-NAME (*NG-nitro-L-arginine methyl ester*), aumentou este efeito. Além disso, o L-NAME reverteu a redução do efeito antinociceptivo produzido pela L-arginina. Com esses dados, foi possível concluir que o efeito antinociceptivo do tramadol pode decorrer, pelo menos em parte, do aumento da atividade de canais de K⁺ e redução da atividade de sistemas nitrérgicos.

Nota da redação: Um fato importante que precisa ser ressaltado é o complexo papel exercido pelos sistemas nitrérgicos centrais e periféricos na nocicepção. Várias evidências indicam que o óxido nítrico pode ter, dependendo da estrutura celular em que atua, papel pronociceptivo ou antinociceptivo. Este efeito dual torna confusa a interpretação dos mecanismos de ação de algumas drogas que, de alguma maneira, interferem na atividade do NO. Também é importante lembrar que o NO, antes de ser um agente pronociceptivo ou antinociceptivo, é um ativador da produção de GMPc, o qual pode atuar em várias vias bioquímicas. Devido à existência de complexas redes neurais existentes no sistema nervoso central, é de se esperar que o aumento dos níveis de GMPc produza efeitos tão antagônicos. Referência: Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. *Pharmacol Biochem Behav* 80(1):69-75, 2005.

3. Grupo de pesquisadores dinamarqueses caracteriza modelo animal de alodinia músculo-esquelética e sugerem seu uso para o estudo de dores crônicas humanas

A dor músculo-esquelética em humanos é freqüentemente refratária ao tratamento com analgésicos convencionais, o que reforça a necessidade do desenvolvimento de modelos animais apropriados para seu estudo. Um modelo animal de dor músculo-esquelética foi descrito e validado recentemente. Nesse estudo, ratos receberam duas injeções de salina com pH 4,0, com intervalo de 5 dias entre cada injeção, no músculo gastrocnêmio lateral. O limiar nociceptivo da pata tratada e da contralateral foi avaliado nos seguintes testes nociceptivos: alodinia mecânica (filamentos de von Frey), hiperalgesia mecânica ("pin prick") e hiperalgesia térmica (teste de Hargreaves). Após o tratamento, os animais apresentaram significativa redução do limiar de resposta a filamentos de von Frey durante quatro semanas, sem alterações nos demais testes. Além disso, analgésicos de diferentes classes administrados por via sistêmica induziram efeito antinociceptivo neste modelo em doses que não produziram alterações motoras, avaliadas no teste de *rotarod*. Os autores sugerem que este modelo pode ser útil para o estudo da fisiopatologia da dor músculo-esquelética.

Nota da redação: A correlação do fenômeno nociceptivo descrito nesse trabalho com quadros crônicos de dor músculo-esquelética observados em pacientes humanos deve ser cautelosa. A dor músculo-esquelética crônica é geralmente associada à hiperalgesia, entretanto, os autores não observaram alteração do limiar nociceptivo em modelos que avaliam a resposta a estímulos nocivos.

Referência: Pharmacological characterisation of acid-induced muscle allodynia in rats. *European Journal of Pharmacology* 487; 93- 103, 2004.

4. Ativação de receptores canabinóides CB2 produz antinocicepção por estimular a liberação periférica de opióides endógenos

A ativação de receptores CB2, os quais estão normalmente ausentes no sistema nervoso central e em neurônios periféricos, inibe a dor aguda inflamatória e neuropática. Dessa forma, Ibrahim e cols. procuraram evidenciar os mecanismos pelos quais a ativação desses receptores causam antinocicepção. A atividade antinociceptiva do agonista seletivo para receptores CB2 AM1241 foi prevenida, em ratos, quando o naloxone (antagonista opióide) ou anticorpo para β -endorfina (um peptídeo opióide endógeno) foi injetado na pata onde o estímulo térmico (teste de Hargreaves) foi aplicado. Além disso, o AM1241 não produziu efeito em camundongos deficientes para receptores μ -opióides. A injeção de β -endorfina na pata foi suficiente para produzir antinocicepção. O AM1241 estimulou a liberação de β -endorfina em tecido de pele de rato e em cultura de queratinócitos humanos. Esta estimulação foi prevenida pelo antagonista seletivo para receptores canabinóides CB2 AM630, e não foi observada em pele de camundongos deficientes para tal receptor. Desta forma, sugere-se que a ativação de receptores CB2 estimula a liberação, a partir dos queratinócitos, de β -endorfina, a qual age em receptores μ -opióides neuronais locais, inibindo a nocicepção. Corroborando esta hipótese, marcação para CB2 foi detectada em queratinócitos que contém β -endorfina no extrato granuloso da epiderme da pata de ratos.

Nota da redação: Os resultados fornecem boa hipótese para o mecanismo de ação analgésica de agonistas de receptores canabinóides CB2. A utilização destes agonistas em procedimentos terapêuticos pode ser interessante, uma vez que podem não apresentar efeitos adversos no sistema nervoso central.

Referência: CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci USA* Feb 22;102(8):3093-8, 2005.

5. O efeito antinociceptivo de antidepressivos é testado em modelos de dor persistente, aguda e neuropática

Antidepressivos como a amitriptilina e a duloxetina (inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina), a mirtazapina (droga que aumenta a atividade de neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos) e o citalopram (inibidor da recaptção de serotonina), além da ação antidepressiva, atuam, também, na indução de analgesia através de mecanismos ainda não decifrados, mas que são conhecidos por utilizarem vias (ou núcleos encefálicos) serotoninérgicas e/ou noradrenérgicas. Neste estudo, os efeitos da administração sistêmica aguda de amitriptilina, duloxetina, mirtazapina e citalopram foram comparados em modelos experimentais de dor. Nenhuma das drogas afetou as respostas nociceptivas agudas no teste de *tail-flick* (retirada de cauda). No teste de placa quente, a duloxetina e a mirtazapina aumentaram a latência de respostas nociceptivas, enquanto a amitriptilina e o citalopram foram ineficazes. No teste de formalina, a duloxetina e o citalopram atenuaram significativamente, enquanto a amitriptilina e a mirtazapina potencializaram o comportamento nociceptivo ("*flinching*") do rato. No modelo de dor neuropática por constrição crônica do nervo ciático, a hiperalgesia térmica da pata ipsilateral foi atenuada por todas as drogas. Nenhuma das drogas diminuiu a alodinia mecânica. Em contraste, a amitriptilina, a duloxetina e a mirtazapina diminuíram significativamente a hiperalgesia mecânica, enquanto o citalopram foi ineficaz. Tais resultados demonstram a dificuldade em correlacionar os efeitos antinociceptivos de drogas antidepressivas de diferentes classes e sugere que os antidepressivos que afetam tanto os níveis de serotonina quanto de adrenalina são mais potentes e eficazes que os agem somente sobre os níveis de serotonina.

Nota da redação: As várias evidências clínicas e experimentais indicando a ação antinociceptiva dos antidepressivos foram obtidas principalmente em estudos utilizando antidepressivos tricíclicos. Essas drogas têm se mostrado eficientes no controle de vários estados dolorosos clinicamente importantes. No entanto, somente limitadas evidências sugerem que antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como a fluoxetina e o citalopram, têm eficácia analgésica em pacientes com dor neuropática.

Referência: Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuro Pharm* 48: 252-263, 2005.

6. Confirmando "*in vitro*" a participação dos canais de sódio resistentes à tetrodotoxina Nav 1.9 na sensibilização do nociceptor

Vários estudos têm demonstrado a importância dos canais de sódio (Na⁺) resistentes à tetrodotoxina (TTX-r) do tipo Nav 1.8 na dor inflamatória. No entanto, os nociceptores apresentam também outro tipo de canal de Na⁺ TTX-r, o Nav 1.9. Em estudo eletrofisiológico utilizando neurônios isolados de camundongos modificados geneticamente para não expressar o canal Nav 1.8, Rush e Waxman verificaram que a prostaglandina E2 (PGE2) provoca aumento nas correntes de Na⁺ por canais Nav 1.9, e que este efeito depende da ativação de proteína Gi/0, pois é bloqueado por toxina pertussis. Portanto, além dos canais Nav 1.8, os canais Nav 1.9 também devem participar do aumento de excitabilidade do neurônio observado na dor inflamatória.

Nota da redação: Outros estudos mostram que a ativação deste canal pode alterar a condição da membrana no estado de repouso, promovendo pequenas despolarizações que facilitarão o disparo de potenciais de ação pelo neurônio. Desta forma, este canal pode ser importante para a sensibilização do nociceptor em conjunto com outros canais TTX-r (como o Nav1.8) presentes nestes neurônios.

Referência: PGE2 increases the tetrodotoxin-resistant Nav1.9 sodium current in mouse DRG neurons via G-proteins. *Brain Res* 1023:264-271, 2004.

7. Estudo sugere a utilização de complexos vitamínicos para reduzir sintomas de neuropatias

A tiamina, a piridoxina e a cianocobalamina, também conhecidas como vitaminas B1, B6 e B12, respectivamente, são clinicamente utilizadas para o tratamento de algumas dores neurológicas, tais como nevralgia do nervo trigêmeo, dores ciáticas e relacionadas à diabetes e artrite reumatóide, além de possuírem, também, efeitos antiinflamatórios. Baseados nestes fatos, Wang e cols. investigaram os efeitos analgésicos dessas vitaminas em ratos em modelos de dor neuropática causada por compressão do gânglio espinal ou ligadura do nervo ciático. Após a indução de neuropatia, os animais apresentaram diminuição significativa da latência de retirada da pata no teste de hiperalgisia térmica (teste de Hargreaves) e diminuição no limiar de retirada da pata medida no teste mecânico (estimulação com filamentos de von Frey). A injeção intraperitoneal das vitaminas B1, B6 ou B12 reduziu significativamente a hiperalgisia térmica. Além disso, a combinação das três vitaminas apresentou efeito sinérgico neste teste. A administração repetitiva do complexo de vitaminas B por uma ou duas semanas produziu inibição de longa duração da hiperalgisia induzida pela compressão e/ou ligadura. Entretanto, as vitaminas não afetaram a hiperalgisia mecânica ou a sensação normal à dor. Embora os resultados tenham mostrado maior eficácia dos tratamentos com as vitaminas no teste térmico, os autores sugerem uma possível utilidade clínica para as vitaminas B no tratamento de dores de origem neuropática após dano, inflamação, degeneração ou outras desordens no sistema nervoso de seres humanos.

Nota da redação: O estudo reforçou a que já se supunha, enfatizando a utilização conjunta das vitaminas para tais efeitos. Além disso, o autor somente destacou sua utilização clínica, não mencionando, nem supondo, os mecanismos farmacológicos pelos quais estas vitaminas poderiam estar agindo. Também seria interessante que fosse feita a injeção intratecal destas vitaminas e/ou complexos, visto que são hidrossolúveis e, portanto, incapazes de atravessar a barreira hemato-encefálica e alcançar o sistema nervoso central.

Referência: Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgisia in rats with primary sensory neuron injury. Pain 114: 266-277, 2005.

8. Erimertalgia hereditária - mutação em canais Nav 1.7 causa aumento de excitabilidade neuronal

Mutações no canal de sódio (Na⁺) sensível à tetrodotoxina (TTX-s) Nav 1.7 estão relacionadas com uma neuropatia hereditária conhecida como erimertalgia, caracterizada por vermelhidão da pele e sensações intermitentes de queimação nas extremidades. Cummins e cols., pesquisadores americanos, observaram alterações eletrofisiológicas em neurônios que expressam esses canais mutantes, as quais resultam em aumento da excitabilidade neuronal. Este efeito deve contribuir para os sintomas da erimertalgia hereditária, já que os canais Nav 1.7 são expressos preferencialmente em nociceptores e neurônios simpáticos periféricos.

Nota da redação: No boletim nº 45 (veja na seção Baú do DOL) alertamos sobre a possível participação destes canais na dor inflamatória. Neste trabalho mais recente, sugere-se que uma alteração genética nestes canais pode ser a causa de uma neuropatia hereditária.

Referência: Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. The J Neurosci 24(38):8232-8236, 2004.

9. Estudo demonstra que o efeito analgésico da fentanila depende da ativação de canais de potássio sensíveis ao ATP

A fentanila é uma droga agonista de receptores opióides (particularmente do tipo m-opióide) utilizada clinicamente para tratamento da dor. Pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) demonstraram que o efeito analgésico da mesma sobre a hipernocicepção aguda induzida por carragenina na pata de ratos é revertido pelo tratamento

dos animais com os inibidores específicos de canais de potássio (K⁺) sensíveis ao ATP (K⁺ATP) glibenclamida e tolbutamida, indicando que canais K⁺ATP participam do efeito analgésico induzido pela fentanila em ratos.

Nota da redação: A literatura recente tem demonstrado que a antinociceção periférica causada por algumas substâncias analgésicas como a morfina, a dipirona, o diclofenaco, ou o agonista κ -opióide bremazocina, é revertida pelo tratamento com inibidores específicos para canais K⁺ATP (Rodrigues e Duarte, 2000; Amarante e cols., 2004; Alves e cols., 2004 – veja referências abaixo). Como visto no resumo do artigo supracitado, a fentanila também tem sua ação analgésica mediada por esses canais. Esses dados, em suma, sugerem que os canais K⁺ATP podem participar do efeito antinociceptivo de várias outras substâncias analgésicas.

Referências:

- Rodrigues AR, Castro MS, Francischi JN, Perez AC, Duarte ID. Participation of ATP-sensitive K⁺ channels in the peripheral antinociceptive effect of fentanyl in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Jan;38(1):91-7. Epub 2005 Jan 18.
- Amarante LH, Alves DP, Duarte ID. Study of the involvement of K⁺ channels in the peripheral antinociception of the kappa-opioid receptor agonist bremazocine. *Eur J Pharmacol.* 2004 Jun 28;494(2-3):155-60.
- Alves DP, Tatsuo MA, Leite R, Duarte ID. Diclofenac-induced peripheral antinociception is associated with ATP-sensitive K⁺ channels activation. *Life Sci.* 2004 Apr 2;74(20):2577-91.
- Alves D, Duarte I. Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone. *Eur J Pharmacol.* 2002 May 24;444(1-2):47-52.
- Rodrigues AR, Duarte ID. The peripheral antinociceptive effect induced by morphine is associated with ATP-sensitive K(+) channels. *Br J Pharmacol.* 2000 Jan;129(1):110-4.

Referência: Participation of ATP-sensitive K⁺ channels in the peripheral antinociceptive effect of fentanyl in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 38:91-97, 2005.

10. Participação de mecanismo colinérgico espinal nos efeitos da aspirina e paracetamol

Têm-se demonstrado que drogas analgésicas e antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) como a aspirina e o paracetamol inibem dores de origem não-inflamatória causadas por estimulação térmica, visceral e mecânica em ratos e camundongos por atuação em mecanismos centrais como o sistema colinérgico. Em vista disso, Abelson e cols., da Universidade de Uppsala (Suécia), demonstraram que a administração subcutânea de aspirina aumenta, enquanto de paracetamol diminui, a liberação de acetilcolina na medula espinal de ratos. As mesmas drogas não alteraram a liberação espinal de acetilcolina quando administradas por via intratecal. Os resultados apontam para ação supraespinal da aspirina e do paracetamol interferindo com mecanismos descendentes capazes de alterar a liberação espinal de acetilcolina.

Referência: Spinal cholinergic involvement after treatment with aspirin and paracetamol in rats. *Neuroscience Letters* 368:116-120, 2004.