

1. A Essência da Dor: esta seção discute a essência desta sensação / percepção, considerada ao mesmo tempo uma realidade desgastante e um complexo objeto de estudo – o que é, como é gerada e a quais objetivos serve. Dois artigos podem ser destacados, escritos por influentes pesquisadores. Em **"Em Busca de novas estratégias"**, Ronald Dubner, Professor e chefe do Departamento de Ciências Biomédicas da Escola Dental da Universidade de Maryland, enfatiza o que a comunidade científica deve fazer para traduzir os avanços na pesquisa básica em novas terapias. E em **"Fé e narrativa"**, David B. Morris, Professor da Universidade de Virginia, explora o papel da cultura, contexto e experiência na elaboração central da experiência dolorosa. Para que não pareça que estamos realizando um simples exercício acadêmico, o artigo **"Habitando-se a uma vida dolorosa"** apresenta a história de uma mulher cuja vida foi totalmente reformulada pela dor crônica. Confira nos *links* abaixo.

- **1.1 Algumas palavras sobre o assunto: como estudar o que as palavras não descrevem?** - Este capítulo discute desde os aspectos econômico-sociais da dor, os mecanismos e mediadores envolvidos, as bases anatômicas, teorias, diferenças na percepção dolorosa, a importância em sentir dor e os problemas da sua cronificação, as drogas utilizadas e as perspectivas para o seu tratamento, métodos utilizados para avaliar a dor em humanos e a influência de diferenças genéticas.
- **1.2 A vida sem dor: os pais somente imaginaram que havia algo errado quando viram as feridas em seu filho** - Casos raros de neuropatia sensorial e autonômica (HSAN) hereditária são exemplos da importância da presença da sensação dolorosa para a manutenção da integridade física e controle das funções corporais.
- **1.3 Modelos animais de dor: animais são bons – mas não perfeitos – modelos para pesquisar a dor** - É comum se utilizar modelos animais nas pesquisas biomédicas. O uso de animais para avaliação da nocicepção, nos quais os sinais comportamentais são os parâmetros para determinação da dor, é uma prática bastante comum. Apesar destes modelos utilizarem principalmente ratos e camundongos, invertebrados também podem ser usados e os resultados obtidos por meio destes modelos têm sido aplicados com sucesso em estudos feitos com mamíferos.
- **1.4 Em busca de novas estratégias: melhor que uma abordagem simples, um verdadeiro arsenal deve ser utilizado para proporcionar o alívio efetivo da dor** – A pesquisa sobre dor tem promovido consideráveis descobertas. Porém, nem todas as terapias são realmente eficazes, além de promoverem, muitas vezes, efeitos adversos. Para o estudo dos mecanismos dolorosos e o desenvolvimento de tratamentos eficazes contra a dor é necessário considerar diferenças nas condições dolorosas como sinais, sintomas, mecanismos e a própria experiência multidimensional de dor. Além disso, a caracterização genética do paciente ainda pode revelar diferenças na expressão gênica e protéica que definem o nível de susceptibilidade à dor e à analgesia.

- **1.5 Fé e narrativa: o entendimento da dor desprovido de suas dimensões culturais é lamentavelmente incompleto** - David Morris discute a importância da inclusão de aspectos culturais para o completo entendimento da dor. De acordo com o texto, apenas o conhecimento sobre os mecanismos celulares e moleculares da dor é insuficiente para explicar todos os variados estados dolorosos. Desta forma, entender as características culturais, tais como a fé, os valores sociais e as formas de narrativa, pode ser tão importante quanto entender a ciência dos neurônios e da genética da dor.
- **1.6 Habitando-se a uma vida dolorosa: como uma síndrome crônica alterou uma vida e moldou uma missão** – O texto relata a vida de uma paciente com Distrofia Reflexa do Nervo Simpático (RSD), um tipo de síndrome de dor complexa regional, mostrando a difícil experiência da convivência com a dor crônica, desde problemas com o diagnóstico da doença até a incompreensão familiar.

2. As Bases da Via Dolorosa: No século XVII, René Descartes, utilizando uma de suas clássicas gravuras, forneceu uma interessante descrição do mecanismo de transmissão da dor, no qual "partículas" de fogo colocariam em movimento uma região da pele dos pés que, por meio de um "delicado filamento", abriria um "poro" na outra extremidade, como uma corda puxando um sino. Tal descrição é levada em consideração até os dias de hoje, provavelmente por se aproximar do conceito conhecido de via de sinalização da dor do sítio do estímulo até o encéfalo, no qual os nociceptores presentes nos tecidos periféricos transduzem o estímulo em sinais eletroquímicos e os transmitem para a medula espinal e o cérebro. A modulação ao longo desta via pode bloquear ou exacerbar este sinal, além de poder conduzir a estados crônicos de dor. Entretanto, como Descartes sugeriu, o cérebro é o intérprete definitivo, capaz também de modular o sinal e, até mesmo, de originar a dor sem presença de estímulo. Assim, as vias de condução e os processos envolvidos – transdução, transmissão, interpretação e modulação - são o tema principal desta seção.

- **2.1 Sinais vindos das fronteiras: pesquisadores lutam com a complexidade da percepção da dor periférica** - Pesquisadores do mundo inteiro lutam para desvendar os complexos mecanismos de percepção da dor periférica. Apesar de passado mais de um século do descobrimento das terminações especializadas na recepção de estímulos dolorosos (os nociceptores), somente na última década foram identificados canais iônicos específicos para responder aos estímulos nociceptivos e também canais responsáveis pela regulação ou sensibilização dos nociceptores. Este conhecimento trouxe significativo aumento no interesse por melhor compreensão dos mecanismos periféricos da dor, o que ajudaria no desenvolvimento de novos métodos de tratamento e controle da dor com menos efeitos colaterais.
- **2.2 Como as pimentas ajudaram David Julius a fazer conexão com os canais TRPs** - Veja como um simples produto como a pimenta levou ao estudo dos mecanismos moleculares presentes nos neurônios sensoriais envolvidos na dor.
- **2.3 A sensação mecânica está esclarecida?** - O pesquisador David Corey e colegas da Universidade de Harvard sugerem que o canal iônico do tipo TRP TRPA1 é forte candidato a mecanotransdutor em cílios presentes no ouvido interno. A partir deste dado, propõe-se que este canal poderia ser também o transdutor da informação mecânica em outros locais do sistema somatosensorial.

3. Portais para a Dor Patológica: transdução de sinal e o sistema imune - participação das MAP quinases na dor - Jill U. Adams revisa a participação das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP quinases) na hipersensibilidade nociceptiva. O enfoque é dado à proteína p38 (um tipo de MAP quinase), a qual é ativada pelo Fator de Necrose Tumoral (TNF), induzindo a síntese e liberação de citocinas.

- **3.1 Dos nervos à imunidade: como um efeito colateral quimioterápico levou a uma importante descoberta** - A demonstração de vias de gênese de dor diferentes das consideradas até agora mostra um quadro mais complexo das vias de processamento dos estímulos nocivos. Apesar disto, a compreensão de tais mecanismos nociceptivos e o desenvolvimento de novos tratamentos para neuropatias e dores crônicas têm avançado consideravelmente. Veja como o envolvimento do sistema imunológico na dor forneceu pistas para a pesquisa sobre neuropatias.
- **3.2 Hipersensibilidade à dor e tolerância à morfina: mecanismos comuns? - a influência da glia na resistência à morfina** - A administração crônica de morfina gera tolerância e hipersensibilidade à dor. Considerando que a estimulação da micróglia aumenta a sensação de dor, o texto mostra que o uso crônico deste opióide ativa a glia espinal, além de aumentar o nível de citocinas próinflamatórias. Inibidores destas citocinas restauram os efeitos da morfina, sugerindo participação das células gliais no fenômeno de tolerância aos opióides.

4. O Intérprete: o cérebro se esforça para traduzir as várias naturezas da experiência dolorosa - A dor é uma experiência que envolve componentes sensoriais, cognitivos e emocionais. O papel do cérebro como modulador e intérprete final da nocicepção tem sido estudado usando-se técnicas de análise de atividade cerebral como tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional. O desafio atual é compreender os mecanismos envolvidos no processamento dos diferentes tipos de dor, como a aguda, a crônica e a visceral.

- **4.1 Utilizando a hipnose para compreender a dor** - Embora a hipnose médica seja um método terapêutico muito questionado, resultados recentes aliados ao fato de que 85% das pessoas são susceptíveis à essa técnica podem dar relevância ao uso dessa metodologia na terapia para controle da dor.

5. Altos e Baixos no Tratamento da Dor: a compreensão mais profunda da biologia da dor precedeu uma avalanche de novas modalidades de tratamento? - Não ainda. Os tratamentos mais freqüentemente prescritos evoluíram com o progresso obtido desde as épocas nas quais não havia nenhuma concepção de via dolorosa descrita. Entretanto, tal progresso é apenas uma questão empírica ou de melhora dos compostos já existentes utilizados na pesquisa. Apesar disto, o desenvolvimento racional das drogas está se tornando um fato concreto, baseado em pesquisas direcionadas para tal. Além disso, é favorecido pela própria natureza, que continua oferecendo boas surpresas, e por drogas desenvolvidas para outras finalidades que se mostram eficazes para o tratamento da dor. Acompanhe nesta seção uma viagem pela inóspita estrada da busca pelo alívio efetivo da dor.

- **5.1 A busca pelo alívio da dor: o quanto tivemos de sucesso?** - Melhores formas de acesso pela população, racionalização da administração de drogas já existentes e a busca contínua por novas substâncias naturais analgésicas (como por

exemplo, toxinas extraídas do caramujo *Conus*) estimulam o avanço da pesquisa pelo sucesso no alívio efetivo da dor.

- **5.2 A responsabilidade do *Conus*: como este caramujo venenoso pode fornecer um peptídeo que combate a dor** - A ziconotida, versão sintética de um peptídeo obtido de um caramujo peçonhento, parece promover alívio de dores severas pelo bloqueio de canais de cálcio tipo N. Pesquisas com estes peptídeos têm revelado diferentes mecanismos de ação, potencializando sua utilidade no tratamento de outros tipos de dores.
- **5.3 Nicotina reduz a dor pós-operatória** - Estudos têm demonstrado a eficácia da nicotina para aliviar a dor e, mais importante, sem apresentar os efeitos colaterais usuais do uso deste produto, como hipertensão ou taquicardia. A ação da nicotina em receptores colinérgicos foi sugerida pelos idealizadores dos estudos, que se dizem animados em procurar por outras drogas semelhantes, porém mais fortes e seguras.
- **5.4 Maconha para dor** - Além das propriedades psicotrópicas, a maconha possui também propriedades analgésicas. Com o intuito de dissociar estas duas propriedades e oferecer mais uma alternativa terapêutica contra a dor, várias pesquisas têm sido realizadas, a despeito dos polêmicos debates em torno da legalização do uso desta substância. Neste artigo são descritas as principais linhas de investigação e as descobertas sobre o mecanismo pelo qual ocorre analgesia induzida pela ativação de receptores canabinóides ou por metabólitos canabinóides.
- **5.5 Antidepressivos tricíclicos: analgésicos complexos** - Os possíveis mecanismos de ação analgésica dos antidepressivos tricíclicos e as condições patológicas onde os mesmos possuem eficácia são apresentados no texto. Além da ativação do controle descendente da dor, tem sido sugerido que estas drogas podem atuar sobre canais de sódio voltagem-dependentes, contribuindo para a diminuição do limiar de excitabilidade de neurônios em quadros de neuropatias, por exemplo.
- **5.6 O longo caminho à procura do mecanismo de ação da gabapentina** - Medicamento muito utilizado em quadros de dor neuropática, a gabapentina ainda não tem seu mecanismo de ação totalmente conhecido. Embora alguns pesquisadores acusem a empresa responsável pela gabapentina de praticar desenvolvimento de drogas “não racional”, já que primeiramente foi apresentada a droga para depois ser demonstrado seu mecanismo de ação – como, diga-se de passagem, ocorre com a grande maioria dos medicamentos -, os estudos sobre tal substância têm ajudado muito a desvendar vários outros aspectos envolvidos nos mecanismos de ação de fármacos.

6. Um Delicado Balanço: o uso de opióides está mais comum, mas também controverso como nunca esteve - Neste artigo são revisados os principais fatos que ocorreram nos EUA nos últimos anos e opiniões de especialistas em relação ao uso de drogas opióides. O número de prescrições de analgésicos opióides, incluindo indicações para dores crônicas não-terminais, aumentou e, ao contrário dos países europeus, esta tem sido uma grande preocupação dos órgãos fiscalizadores e reguladores do uso de medicamentos.

7. Estudos Sobre a COX-2 Bloqueados: os resultados causados pela retirada do mercado do medicamento Vioxx® levantaram importantes questões sobre o rumo

da pesquisa farmacológica - Quando a Merck, Sharp & Dome retirou o Vioxx® do mercado em setembro de 2004 devido a evidências de que a droga aumentava o risco de ataques cardíacos e acidente vascular cerebral, todos os outros inibidores específicos de COX-2 (Celebra®, Bextra®, Prexige® e Arcoxia®) também foram colocados sob suspeita. No entanto, diversos pesquisadores temem que outros benefícios desta classe de drogas, como por exemplo, a prevenção do câncer de cólon, deixem de ser estudados. O futuro desta classe ainda é incerto, mas interromper as pesquisas com estas drogas pode causar prejuízo a milhares de pessoas que ainda podem se beneficiar dos efeitos destes inibidores seletivos de COX-2.

8. COX-3 em Crise de Identidade? pesquisadores se esforçam para encaixar essa variante da ciclooxigenase no contexto - Desde que as pesquisas caracterizaram esta variante da enzima ciclooxigenase, a COX-3 tem estado em evidência. Por possuir atividade produtora de prostaglandinas efetivamente inibida pelo acetoaminofeno (Paracetamol), pesquisadores tem relacionado a ação da COX-3 à atividade analgésica e antipirética desta droga. No entanto, até o momento nenhuma demonstração clara desta hipótese foi demonstrada, embora muitos estudos estejam sendo realizados neste sentido. O fato de ser um *splice* do gene da COX-1, a COX-3 é também denominada COX-1b, o que levanta debates sobre a real identidade desta enzima.

9. Benefícios Institucionais Vindos da Dor: a Universidade de McGill se firma sobre sua herança – Nos últimos anos houve uma mudança na política de investimento financeiro na pesquisa no Canadá. Essa mudança foi necessária devido ao fato de que muitos pesquisadores abandonaram esse país e passaram a viver e trabalhar em outros países onde o investimento era maior. Alterando sua política de investimento financeiro, o Canadá tornou-se extremamente atrativo para a pesquisa científica e iniciou o resgate de seus pesquisadores nativos, atraindo pesquisadores de outros países do mundo.