

**Divulgação Científica****1. Remédio para diminuir colesterol pode tratar artrite**

As estatinas, utilizadas primariamente para baixar o colesterol, também podem ajudar no tratamento de pacientes com artrite, segundo pesquisa japonesa. Testes laboratoriais mostraram que essas drogas podem induzir a morte celular programada – processo conhecido como apoptose – tanto em células normais quanto em células tumorais, de modo que poderiam interferir na superprodução de tecido sinovial, característica associada à artrite reumatóide. Entretanto, este medicamento não teve efeito nas células de pessoas com outro tipo de artrite, como, por exemplo, a osteoartropatia. Embora as concentrações de estatina usadas na pesquisa fossem bem mais altas que as normalmente prescritas, os autores sugerem que possivelmente concentrações mais baixas tenham efeito semelhante. Além disso, outros estudos, patrocinados pela Grã-Bretanha e pela Fundação Britânica do Coração, com o objetivo de ampliar o conhecimento do papel das estatinas sobre a artrite, estão sendo realizados, e devem esclarecer quais mecanismos celulares associados à artrite reumatóide são afetados pelas estatinas.

**2. Terapia com acupuntura aumenta a eficácia do tratamento médico de pacientes com dores de cabeça diárias**

Estudos estatísticos mostram que aproximadamente 4% dos adultos sofrem com dores de cabeça diárias. Artigo publicado na revista *Headache - The Journal of Head and Face Pain*, volume 46, n. 1, mostra que abordagens não-farmacológicas podem ajudar na diminuição dos episódios de dor quando o tratamento médico não apresentar sucesso. O foco do estudo foi a utilização da acupuntura no tratamento de dores de cabeça diárias e foi realizado em 74 pacientes que compararam o tratamento médico isolado ao tratamento médico associado à acupuntura. Como resultado, os pacientes submetidos à associação dos tratamentos relataram maior diminuição das dores de cabeça e melhora na qualidade de vida que os pacientes tratados apenas com medicamentos. Os autores completam ainda que este foi o primeiro estudo clínico randomizado para avaliar a eficácia da acupuntura como adjunto de tratamentos médicos para pacientes com dores de cabeça diárias, entretanto, a presença de um efeito placebo associado à acupuntura deve ser levada em consideração e os futuros estudos deverão ser planejados de maneira a avaliar a influência deste efeito nos resultados.

**Autores e procedência do estudo:** Remy R. Coeytaux<sup>1</sup>; Jay S. Kaufman<sup>2</sup>; Ted J. Kaptchuk<sup>3</sup>; Wunian Chen<sup>1</sup>; William C. Miller<sup>1</sup>; Leigh F. Callahan<sup>1</sup>; J. Douglas Mann<sup>1</sup> - 1 UNC School of Medicine, Chapel Hill, NC; 2 UNC School of Public Health, Chapel Hill, NC; 3 Harvard Medical School, Boston, MA.

**Referência:** *A Randomized, Controlled Trial of Acupuncture for Chronic Daily Headache.* Headache 2005;45(9):1113-1123.

**Ciência e Tecnologia****3. Salvinorin A, uma droga derivada de plantas, induz analgesia térmica e química via ativação de receptores kappa opióides**

Salvinorin A, um potente agonista seletivo para receptores opióides isolado da *Salvia divinorum*, planta muito utilizada por curandeiros no tratamento do reumatismo, distúrbios gastrintestinais, dores de cabeça, entre outras doenças, teve seu efeito antinociceptivo avaliado por pesquisadores americanos. Os autores utilizaram métodos nociceptivos químicos e térmicos e verificaram que tal efeito ocorria via ativação de receptores opióides

do tipo kappa. Entretanto, pela curta duração de sua ação, seu uso analgésico na prática clínica é limitado.

**Autores e procedência do estudo:** Christopher R. McCurdy a,c,d, Kenneth J. Sufka b,c,d, Grant H. Smith a, Jason E. Warnick b, Marcelo J. Nieto a - a Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, University of Mississippi, USA; b Department of Psychology, School of Pharmacy, University of Mississippi, USA; c Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Mississippi, USA; d Research Institute of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Mississippi, USA.

**Referência:** *Antinociceptive profile of Salvinorin A, a structurally unique kappa opioid receptor agonist.* Pharmacology, Biochemistry and Behavior (2005) ARTICLE IN PRESS.

#### 4. Interferência por RNA: uma ferramenta extremamente útil nas pesquisas sobre dor

O processo conhecido como *RNA interference* (RNAi) ou interferência mediada por RNA é mediado por pequenas moléculas de RNA intermediárias. O silenciamento genético nesse processo é causado por um mecanismo pós-transcricional, no qual o gene é normalmente transcrito dentro da célula, mas não consegue ser traduzido, pois o RNA mensageiro é antes degradado. Os autores deste trabalho avaliaram o emprego desta tecnologia “silenciando” o gene P2X3, o qual está relacionado a um canal de ATP, no alívio da dor crônica provocada por ligadura do nervo ciático em animais. Após administração intratecal do RNAi contra o gene, avaliou-se a hipernocicepção e constatou-se uma diminuição de cerca de 40% na resposta nociceptiva. Além de demonstrar o envolvimento do gene P2X3 na hipernocicepção, esta ferramenta mostrou ter ampla aplicabilidade, uma vez que pode ser utilizada para estudar a importância de determinados genes e suas relações com doenças, além da possibilidade de validação *in vivo* de possíveis alvos para drogas.

**Autores e procedência do estudo:** Dorn G, Patel S, Wotherspoon G, Hemmings-Mieszczak M, Barclay J, Natt FJ, Martin P, Bevan S, Fox A, Ganju P, Wishart W, Hall J.

**Referência:** *siRNA relieves chronic neuropathic pain.* Nucleic Acids Res. 2004 Mar 16; 32(5):e49.

#### 5. Células presentes na medula ventromedial rostral contribuem para a hiperalgesia secundária durante a inflamação por facilitação da transmissão nociceptiva espinal

Três classes de neurônios podem ser identificadas na medula ventromedial rostral (RVM) com base em respostas associadas a reflexos nociceptivos: células ON, células OFF e células NEUTRAL. Evidências recentes mostram que as células ON exercem efeitos facilitatórios sobre a transmissão nociceptiva espinal. Em estudo realizado por Kincaid e cols., a aplicação de óleo de mostarda na coxa de ratos levemente anestesiados aumentou a atividade das células ON na RVM e diminuiu a latência de retirada da pata (ipsilateral à aplicação do óleo) a estímulos térmicos. Mais ainda, esta hiperalgesia secundária foi inibida por aplicação de lidocaína no RVM. Estes achados apontam para um papel pronociceptivo das células ON da RVM sobre a hiperalgesia secundária inflamatória.

**Autores e procedência do estudo:** Wendy Kincaid<sup>1</sup>, Miranda J. Neubert<sup>1</sup>, Mei Xu<sup>1</sup>, Chang Jae Kim<sup>2</sup> and Mary M. Heinricher<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Department of Neurological Surgery, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon; and <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, College of Medicine, Catholic University, St. Paul's Hospital, Seoul, Korea

**Referência:** *Role for Medullary Pain Facilitating Neurons in Secondary Thermal Hyperalgesia.* J Neurophysiol. 2006 Jan; 95(1):33-41.

#### 6. Poliaminas regulam canais iônicos por ativação de receptores TRPV1

Pesquisadores da Universidade de Georgetown, EUA, enfatizam em trabalho recentemente publicado o importante papel das poliaminas como reguladores endógenos de canais iônicos, com função de modular a inflamação e a nocicepção por ativação de receptores vanilóides

TRPV1, considerados os principais canais iônicos expressos em fibras nociceptivas. O estudo destaca a poliamina denominada espermina, a qual é encontrada tanto no meio extra quanto intracelular, e tem produção aumentada em tecidos inflamados e no câncer. Por meio de testes eletrofisiológicos (*voltage-clamp*) em cultura de neurônios e oócitos que expressavam TRPV1, a corrente de influxo de cátions proporcionada pela administração de 5mM de espermina foi de cerca de 29% da induzida por 30 nM de capsaicina. Os autores sugeriram que as poliaminas representam uma nova classe de ligantes endógenos para TRPV1, e podem atuar ativando-os ou sensibilizando-os, além de penetrar nos neurônios nociceptivos através destes canais, exercendo também ação intracelular.

**Autores e procedência do estudo:** Gerard P. Ahern, Xiangbin Wang, Rosa Linda Miyares. From the Department of Pharmacology, Georgetown University, Washington DC.

**Referência:** *Polyamines are potent ligands for the capsaicin receptor TRPV1*. JBC Paper in Press. 23 de Janeiro de 2006

#### 7. Ativação da MAPK JNK no gânglio da raiz dorsal participa da hiperalgesia inflamatória

Desde 1999 têm surgido inúmeros trabalhos relacionando as proteinoquinases ativadas por mitógenos (MAPK), classe de proteínas envolvidas na sinalização intracelular de diferentes células e responsável pela transdução de diversos sinais extracelulares, com dor inflamatória e neuropática. No primeiro trabalho relacionando dor inflamatória e ativação da MAPK JNK, Doya e cols. (2005) demonstraram que a hiperalgesia térmica induzida pela administração intraplantar de adjuvante completo de Freund (CFA) ou fator de crescimento neural (NGF) resulta da ativação desta MAPK no gânglio da raiz dorsal. Além disso, estes autores demonstraram que tanto o pré-, quanto o pós-tratamento com inibidor específico da JNK reduz a hiperalgesia térmica dos agentes supracitados, sugerindo que esta poderia ser um potencial alvo terapêutico para o tratamento da dor inflamatória.

**Autores e procedência do estudo:** Hideo Doya a,b; Seiji Ohtori b; Masashi Fujitani a; Tomoko Saito a,b; Katsuhiko Hata a; Hidetoshi Ino a; Kazuhisa Takahashi b; Hideshige Moriya b; Toshihide Yamashita a - a Department of Neurobiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chuo-ku, Japan; b Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan;

**Referência:** *C-Jun N-terminal kinase activation in dorsal root ganglion contributes to pain hypersensitivity*. Biochemical and Biophysical Research Communications 335 (2005) 132–138.

**Nota da Redação:** O envolvimento de outras MAPKs (ERK 1/2 e p38) na dor inflamatória já está bem descrito e, embora este seja o primeiro trabalho relacionando ativação de JNK e dor, faz-se necessário ressaltar que ainda há de se estabelecer quais são as vias de sinalização ativadas após a fosforilação desta quinase e quais proteínas-alvo estariam sendo ativadas, levando à instalação do fenômeno de hiperalgesia térmica.

#### 8. Mastigação prolongada e rítmica de goma de mascar promove analgesia via ativação do controle descendente inibitório serotoninérgico em humanos

Pesquisa recentemente publicada na revista *Pain* mostra que a mastigação prolongada e rítmica de goma de mascar suprime a resposta nociceptiva em humanos via controle descendente inibitório serotoninérgico. Estes neurônios serotoninérgicos estão presentes na medula ventromedial rostral e são importantes na modulação espinal da transmissão nociceptiva. Além disso, alguns movimentos voluntários rítmicos, como a mastigação, locomoção e a respiração são capazes de aumentar a atividade destes neurônios. Baseando-se nisso, Mohri e cols. avaliaram se os movimentos rítmicos produzidos pela mastigação de goma de mascar poderia aumentar a atividade da via de controle inibitório serotoninérgico, suprimindo, desta forma, a resposta nociceptiva em humanos. A nocicepção foi induzida por estimulação elétrica em nove humanos saudáveis de ambos os sexos e avaliada por critérios

objetivos e subjetivos. Durante os experimentos os voluntários mascavam a goma por 20 minutos ritmicamente a uma velocidade confortável e, ao final, coletava-se sua urina para análise por HPLC. Os resultados mostraram que a mastigação prolongada da goma suprimiu a resposta nociceptiva, sendo que este efeito persistiu por 30 minutos após a mastigação ter sido cessada. Além disso, os níveis sanguíneos de serotonina encontraram-se significativamente aumentados, o que sugeriu o envolvimento de neurônios serotoninérgicos na antinocicepção induzida pela mastigação da goma.

**Autores e procedência do estudo:** Yuko Mohria b; Masaki Fumoto b; Ikuko Sato-Suzuki b; Masahiro Umino a; Hideho Aritab – a Anesthesiology and Clinical Physiology, Department of Oral Restitution, Division of Oral Health Sciences, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; b Department of Physiology, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan.

**Referência:** *Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans.* Pain 118 (2005) 35-42.

### Revisão do Mês

#### 9. Antagonistas do Fator de Crescimento Neural: uma nova opção para tratamento da dor

Moléculas específicas envolvidas na neurotransmissão têm sido estudadas exaustivamente por vários pesquisadores, com o objetivo de desenvolver drogas mais eficazes e com menos efeitos adversos. O fator de crescimento neural (NGF – do inglês *nerve growth factor*) foi primeiramente identificado como fator crescimento para neurônios simpáticos e sensoriais. Entretanto, com o passar do tempo, o mesmo passa a ter importante papel na dor aguda e crônica, uma vez que, tendo sua expressão aumentada durante a inflamação e ativando receptores tipo tirosina quinase (trkA), iniciam uma potencialização da sinalização da dor por múltiplos mecanismos. Desta forma, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-NGF, antagonistas para NGF e drogas que bloqueiam a função do receptor trkA, no sentido de intervir neste processo, produzindo alívio e redução nos efeitos adversos como os causados pela terapia convencional (AINES e opióides), pode significar uma nova tendência de medicamentos para redução da dor.

**Autores e procedência do estudo:** Franz F. Hefti 1; Arnon Rosenthal 1; Patricia A. Walicke 1; Sean Wyatt 2; German Vergara 1; David L. Shelton 1; Alun M. Davies 2 – 1 Rinat Neuroscience Corporation, 230 East Grand Avenue, South San Francisco, CA, USA; 2 Cardiff School of Biosciences, University of Cardiff, Biomedical Sciences Building 3, UK;

**Referência:** *Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF.* TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.27 No.2 February 2006.