

Divulgação Científica

1. Pesquisadores americanos reúnem em artigo as informações mais recentes sobre os avanços na pesquisa e no combate à dor

A revista *Scientific American Brasil* publicou, em julho deste ano, uma matéria escrita pelos cientistas Alan Basbaum e David Julius, na qual discutem os mecanismos biológicos que envolvem a percepção dolorosa. O artigo é objetivo e explica claramente as vias biológicas dolorosas desde o início da ativação dos nociceptores (receptores que detectam estímulos nocivos e dor) até a percepção sensorial da dor no sistema nervoso central. Também descreve as pesquisas mais recentes voltadas para a elucidação dos mecanismos envolvidos na nocicepção, além de citar os possíveis alvos terapêuticos utilizados para seu manejo, discriminando as propostas de tratamento que não obtiveram sucesso e as que podem realmente funcionar. Interessantemente, debate o uso de antiinflamatórios, incluindo os inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase (COX)-2, dos opióides, dos canabinóides, e drogas com ação em canais de cálcio, em canais do tipo TRPV1 e em canais de sódio tetrodotoxina (TTX)-resistentes, e acrescenta um *box* descrevendo os trabalhos em desenvolvimento envolvendo a ação sobre a dor da sacaca e do bálsamo, duas plantas importantes da flora brasileira. A diagramação da matéria é muito boa, com alguns esquemas explicados de maneira bastante sucinta. Embora tenha algumas pequenas falhas que podem passar despercebidas, como o uso do termo *sensitização* (*sensitization* em inglês) quando o termo mais usual seria *sensibilização*, para os que querem saber como andam as pesquisas sobre dor, é uma ótima oportunidade de atualização.

Referência: BASBAUM, A.I. e JULIUS, D. (2006). *Novos Alvos contra a Dor*. *Scientific American Brasil*, 50:76-83.

2. Amamentação ajuda a aliviar a dor em bebês

Avaliar a dor em bebês sempre foi uma das maiores preocupações dos profissionais da saúde. Um trabalho, apresentado no periódico *Cochrane Database of Systematic Reviews*, revisou os registros dos procedimentos utilizados para aliviar a dor durante intervenções realizadas em neonatos, e os autores concluíram que a amamentação é a maneira mais eficaz de minimizar a dor induzida por procedimentos doloridos, como o teste do pezinho, por exemplo. Segundo os dados coletados, a amamentação foi mais eficiente que o uso de chupetas, de placebo ou do ato de embalar os bebês durante as intervenções. Para avaliar os níveis de dor, os autores dos registros mediam os ritmos cardíaco e respiratório e a duração do choro durante e após os procedimentos. Ainda não se sabe a razão pela qual a amamentação alivia a dor, mas sugere-se que um dos fatores seja o conforto do bebê junto à mãe, ou porque o bebê está distraído enquanto é amamentado. Curiosamente, a doçura do leite também parece contribuir para o conforto dos bebês, pois alguns estudos mostram que uma solução de glicose tem o mesmo efeito da amamentação.

Referência: PS Shah, LL Aliwalas, V Shah. *Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3.

3. Estudo identifica genes implicados na artrite reumatóide – terapia genética pode ser utilizada em sua cura

A ciência continua a procurar pistas sobre as causas da artrite reumatóide (AR), uma doença inflamatória crônica que acomete as articulações, que atualmente tem sido relacionada à uma susceptibilidade hereditária. Interessantemente, apesar de seu forte componente genético, sua ocorrência entre irmãos parece ser aleatória. Na busca de padrões de

expressão gênica específicos desta doença em pacientes com AR, pesquisadores do Centro Médico da Universidade de Michigan voltaram suas atenções para uma população ideal: gêmeos idênticos, porém “discordantes” no que se refere à AR, ou seja, nos quais um deles apresentava a doença e o outro era saudável. Os resultados desta análise genética foram publicados no periódico *Arthritis & Rheumatism* de julho deste ano. O estudo, que foi realizado com os métodos de análise *microarray*, o qual pode ser usado não apenas para comparar expressão gênica em duas amostras de tecidos diferentes, mas para examinar a expressão de milhares de genes de uma só vez, imunohistoquímica e PCR em tempo real, mostrou quais genes estavam superexpressos nos tecidos sinoviais de pacientes saudáveis, com AR ou com osteoartrite (OA). Entre os gêmeos “discordantes” 3 genes se mostraram superexpressos nas células dos pacientes com AR em comparação com as células dos pacientes saudáveis: em primeiro lugar foi detectada superexpressão do gene responsável pela produção da laverina, uma enzima recém-descoberta que atua na degradação de proteínas; em segundo lugar, o gene que se apresentou com expressão mais exacerbada foi o responsável pela produção da 11beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo-2 (11 β -HSD2), uma enzima da via esteróide relacionada à inflamação e erosão óssea, o qual também foi encontrado superexpresso no tecido sinovial de pacientes com OA; finalmente, o terceiro gene mais superexpresso foi o indutor angiogênico rico em cisteína 61 (Cyr61), cujo papel na formação de novas veias sanguíneas está bem documentado.

Segundo o líder do estudo Dr. Joseph Holoshitz, “os achados fornecem a primeira evidência de que a laverina é abundantemente expressa no tecido sinovial”, e complementa dizendo que “a 11 β -HSD2 e a Cyr61 ainda não haviam sido implicadas na AR”. Ao descobrir 3 novos genes com clara abundância nos paciente com AR, este estudo, além de mostrar que a metodologia de *microarray* é eficiente para fornecer novos dados sobre componentes genéticos de diversas doenças, ajuda a identificar possíveis candidatos para intervenções terapêuticas.

Referência: Haas et al. *Identification of Genes Modulated in Rheumatoid Arthritis Using Complementary DNA Microarray Analysis of Lymphoblastoid B Cell Lines From Disease-Discordant Monozygotic Twins*. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 54, No. 7, July 2006, pp 2047–2060.

Ciência e Tecnologia

4. Bloqueio da expressão do fator de transcrição nuclear kB pode ser uma possível estratégia para aliviar dores neuropáticas

O fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) regula a expressão de diversos mediadores das respostas imune e inflamatória. Recentemente, seu envolvimento na dor de origem neuropática também foi sugerido. Desta forma, pesquisadores chineses avaliaram se o bloqueio da expressão deste fator teria efeito terapêutico na neuropatia induzida em animais. Para tal, foi administrado, via intratecal, antisense oligodeoxinucleotídeo (ODN) contra NF-kB após constrição crônica do nervo ciático (CCI) em ratos, e avaliou-se a hiperalgesia térmica, pelo teste de latência de retirada de pata, e alodinia mecânica, pelo método de filamentos de von Frey. A expressão do NF-kB, que havia se mostrado aumentada após a CCI, foi suprimida após a administração por 5 dias consecutivos do ODN. Além disso, os testes comportamentais também mostraram aumento no limiar mecânico e na latência de retirada de pata ao estímulo térmico nestes animais tratados com ODN. Sendo assim, os autores sugerem que a ativação do NF-kB pode contribuir, ao menos em parte, para a manutenção da dor neuropática após a CCI, e que o bloqueio do NF-kB pode ser uma nova estratégia para o tratamento da dor neuropática.

Autores e procedência do estudo: T. Sun (1 2), W.-G. Song (1 2), Z.-J. Fu (2), Z.-H. Liu (3), Y.-M. Liu (1) and S.-L. Yao(1*) – (1) *Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji*

Medical College, Huazhong University of Science and Technology, China; (2) Department of Pain Management, Shandong Provincial Hospital, China; (3) Department of Anesthesiology, The Second Hospital in Shenzhen, China;

Nota de redação: Embora os autores sugiram que o NF- κ B é importante para o desenvolvimento da neuropatia, não podemos deixar de lado outros fatores nucleares de transcrição como, por exemplo, a proteína ativadora-1 (AP-1) e o CREB (*cAMP Response Element – Binding Protein*), os quais já foram demonstrados estarem envolvidos nas neuropatias.

Referência: *Alleviation of neuropathic pain by intrathecal injection of antisense oligonucleotides to p65 subunit of NF- κ B.* British Journal of Anaesthesia - BJA Advance Access published August 1, 2006.

5. A via de controle descendente da dor diferencia respostas ao estímulo térmico conduzidas por fibras mielinizadas e não-mielinizadas em ratos

O controle descendente espinal da nocicepção possui papel importante tanto em casos de dores agudas quanto crônicas. Considerando que as fibras do tipo A e do tipo C conduzem diferentes tipos de informação dolorosa, o que pode influenciar no desenvolvimento e na manutenção das dores crônicas, os pesquisadores Simon McMullan e Bridget Lumb realizaram, com o objetivo de verificar se as vias de controle descendente da dor exercem efeitos diferentes sobre o processamento central das aferências conduzidas pelas fibras C e A δ , o registro eletromiográfico do bíceps femoral de ratos enquanto aplicavam estímulos térmicos sobre a superfície dorsal da pata com diferentes taxas de aquecimento, para ativar preferencialmente fibras C ou A δ . A ativação de neurônios da substância cinzenta periaquedutal pela microinjeção de ácido DL-homocistéico ou bicuculina aumentou os limiares de resposta a estímulos térmicos de aquecimento lento (que ativam preferencialmente fibras C), mas não a estímulos com taxas rápidas de aquecimento (que ativam preferencialmente fibras A δ). Estes resultados apontam para uma modulação descendente diferenciada sobre reflexos de retirada evocados por estimulação das fibras C ou A δ a partir da substância cinzenta periaquedutal.

Autores e procedência do estudo: Simon McMullan (a) & Bridget M. Lumb (b) – (a) *Hypertension and Stroke Research Laboratory, University of Sydney, Sydney, Australia;* (b) *Department of Physiology, University of Bristol, Bristol, UK;*

Referência: *Midbrain control of spinal nociception discriminates between responses evoked by myelinated and unmyelinated heat nociceptors in the rat.* Pain 124 (2006) 59–68.

6. Droga doadora de sulfeto de hidrogênio (H₂S) reduz dor e hiperalgesia em modelo animal de irritação intestinal

Diversos estudos mostram que o sulfeto de hidrogênio (H₂S) pode ser considerado um mediador endógeno, com funções neuromoduladoras e antiinflamatórias. Em recente estudo publicado por Distrutti e cols., o efeito antinociceptivo do ATB-429, uma droga doadora de H₂S, sobre a dor causada pela irritação gástrica em ratos, foi investigado. Os autores observaram que esta droga possuía efeito antinociceptivo tanto em animais normais quanto em animais que apresentavam irritação intestinal. Confirmando esse fato, também foi verificado que ela inibia a expressão de proteína Fos no corno dorsal da medula espinal. Mais ainda, seu efeito antinociceptivo pareceu ser dependente da abertura de canais de potássio ATP-sensíveis, uma vez que foi revertido pelo bloqueador deste tipo de canal de potássio glibenclamida. Finalmente, a partir destes resultados, este estudo sugere que drogas doadoras de H₂S podem ser utilizadas para tratamento de dores de origem intestinal.

Autores e procedência do estudo: Eleonora Distrutti, Luca Sediari, Andrea Mencarelli, Barbara Renga, Stefano Orlandi, Giuseppe Russo, Giuseppe Caliendo, Vincenzo Santagada, Giuseppe Cirino, John L. Wallace, Stefano Fiorucci - Dipartimento di Medicina Clinica e

Sperimentale, University of Perugia, Via Enrico Dal Pozzo, Perugia, Italy (ED, LS, AM, BR, SO, GR, SF); *Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologia e Dipartimento di Farmacologia Sperimentale, University of Naples, Via Domenico Montesano, Naples, Italy (G Cal, VS, G Cir)*; *Inflammation Research Network, Department of Pharmacology, University of Calgary, Calgary, Alberta, T2N 4N1, Canada (JLW)*;

Nota da redação: Embora o doador de H₂S tenha apresentado efeito antinociceptivo neste trabalho, outros trabalhos mostram efeitos pró-inflamatórios do H₂S. Assim, mais estudos são necessários para estabelecer tanto o real papel deste mediador quanto os benefícios desta terapia.

Referência: ATB-429, a hydrogen sulfide-releasing derivative of mesalamine, exerts antinociceptive effects in a model of post-inflammatory hypersensitivity. *JPET Fast Forward*. Published on July 19, 2006 - JPET#106435.

Revisões do Mês

[7. Como os corticosteróides controlam a inflamação - revisão aborda seus mecanismos de ação e o atual estágio das pesquisas envolvendo estas drogas](#)

Drogas corticoesteróides exercem seus efeitos antiinflamatórios atuando em várias vias de transdução de sinal. Também conhecidas como glicocorticóides, glicocorticoesteróides ou apenas esteróides, estão entre as drogas mais utilizadas no mundo, e são bastante efetivas no tratamento de doenças inflamatórias ou de origem imune. O pesquisador inglês Peter J. Barnes revisa os mecanismos moleculares antiinflamatórios destas drogas, explicando suas diferentes ações, utilizando-se, inclusive, de ilustrações didáticas, e conclui que a pesquisa sobre suas vias de ação devem continuar se desenvolvendo, o que pode levar a novas estratégias para controle de doenças inflamatórias severas.

Autores e procedência do estudo: Peter J. Barnes - *National Heart and Lung Institute, Imperial College, Section of Airway Disease, Dovehouse St, London, England*;

Referência: *How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005*. *British Journal of Pharmacology* (2006) 148, 245–254.

[8. A utilização de marcadores da atividade neuronal pode fornecer base para compreensão dos mecanismos envolvidos na cefaléia e na migrânea](#)

Das substâncias associadas à transmissão da informação sensorial pelo sistema nervoso, apenas o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) pode ser definitivamente relacionado ao grau de dor apresentado nos ataques agudos da cefaléia primária, já que o tratamento com triptanos alivia a dor e diminui a liberação de CGRP associada, supostamente via um efeito pré-sináptico sobre os nervos sensoriais. Em revisão apresentada por Lars Edvinsson, do Hospital Universitário de Lund, na Suécia, é abordado o atual estágio de conhecimento sobre os possíveis mediadores envolvidos nas migrêneas, e como tal conhecimento pode fornecer bases para terapias eficazes para as cefaléias associadas. Os estudos dos mecanismos opióides e outros neuropeptídeos sensoriais ainda são inconsistentes e requerem mais dados para serem conclusivos. Além disso, o autor comenta o fato de que os estudos sobre a participação das endotelinas e seus receptores se tornaram inconsistentes e negativos, dando lugar à investigação sobre a participação de mecanismos da via do óxido nítrico (NO) como responsáveis pelo início dos ataques ou, ainda, pelo seu desenvolvimento. Assim, Edvinsson comenta as evidências que apontam para o CGRP e o NO como peças-chave no desenvolvimento e disparo dos sinais e sintomas associados a esta doença.

Autores e procedência do estudo: Lars Edvinsson, MD - *Department of Medicine, Clinical Sciences, University Hospital, Lund, Sweden*.

Referência: *Biomarkers in Migraine - Neuronal Signal Substances as Biomarkers of Migraine. Headache. July/August 2006.*

9. Revisões Comentadas: O Papel dos Canais Iônicos na Dor – série de artigos apresentada no *The Journal of Pain* revisa o que se sabe até o momento sobre a participação destas estruturas na dor, tanto do ponto de vista experimental quanto clínico. Neste mês: Canais de cálcio e seu papel nas dores de origem neuropática

Nossa seção Revisões Comentadas apresenta um sumário da biologia da dor neuropática e do papel dos canais de cálcio na função neuronal, além da classificação atualmente usada para denominar estes canais, com foco especial sobre os canais sensíveis à voltagem, já que estes parecem ter participação importante na facilitação da dor que ocorre nas neuropatias. O influxo de cálcio, além de ativar cascatas de sinalização intracelular, também inicia a transcrição gênica. Estudos têm revelado que o bloqueio de canais do tipo N pode alterar comportamentos dolorosos. Drogas que se ligam à subunidade auxiliar destes canais $\alpha 2\delta$ diminuem a excitabilidade da membrana neuronal sem bloquear completamente a função do canal. Mais ainda, os estudos envolvendo drogas com ação sobre estes canais em modelos de dor neuropática têm fornecido evidências sobre a aplicabilidade clínica destas drogas em estados de dor.

Autores e procedência do estudo: Tony L. Yaksh - *Department of Anesthesiology, University of California, San Diego, La Jolla, California;*

Referência: *Calcium Channels as Therapeutic Targets in Neuropathic Pain. The Journal of Pain, vol 7, No 1S (January), Supplement 1, 2006: pp S13-S30. - Available online: www.sciencedirect.com*