

**Divulgação Científica****1. Diclofenacos: mais um medicamento para controle da dor e inflamação acusado de trazer riscos ao coração**

Um estudo publicado pela pesquisadora da Universidade de Newcastle (Austrália) Patricia McGettigan mostrou que o diclofenaco, um dos medicamentos antiinflamatórios mais usados do mundo, aumenta em cerca de 40% a chance de ocorrência de problemas cardiovasculares, como ataques cardíacos e morte súbita, o que o tornaria quase tão perigoso quanto o mal-afamado Vioxx®. Lembrando que este último foi retirado do mercado por esta mesma razão, este trabalho vem acirrar os debates envolvendo os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados para controlar a dor e a inflamação. O estudo em questão consiste de uma análise que reuniu e avaliou os resultados de 23 outros trabalhos, de modo que os dados refletem informações obtidas a partir de mais de 1,6 milhão de pacientes. No entanto, apesar da repercussão trazida pelo estudo, a agência americana reguladora de medicamentos (FDA – *Food and Drug Administration*) não pretende alterar a regulamentação dos antiinflamatórios no país.

**Autores e procedência do estudo:** McGettigan P, Henry D.. *Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2*. JAMA, 2006.

**2. Vilões ou mocinhos? Afinal, os “coxibs” possuem um lado bom?**

Na contramão dos trabalhos recentemente publicados que indicam a possível toxicidade dos medicamentos antiinflamatórios inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase (COX)-2, como o Vioxx®, por exemplo (veja mais sobre o caso do VIOXX® em nossas edições anteriores), um estudo realizado no Hospital do Câncer, em São Paulo, mostrou que é possível prevenir as lesões que levam ao câncer de cólon e reto com o celecoxib, outro representante desta classe de antiinflamatórios, comercialmente conhecido como Celebra®. O estudo acompanhou 1.561 pacientes e, entre os 933 que tomaram o remédio, 33,6% voltaram a apresentar as lesões. Entretanto, entre os pacientes que não tomaram o medicamento, cerca de 49% apresentaram recidivas das lesões. De maneira similar, pesquisadores do departamento de gastroenterologia do hospital da universidade chinesa de Sichuan, também observaram que o celecoxib inibe o crescimento e aumenta a morte celular – um processo conhecido como *apoptose* - de células de câncer de cólon. No entanto, especialistas acreditam que dificilmente o uso deste medicamento como rotina nestes casos acontecerá, principalmente devido ao preocupante grau de problemas cardiovasculares observados em pacientes que tomaram antiinflamatórios inibidores seletivos da COX-2.

**Autores e procedência do estudo:** Wang CH, Ouyang Q, Tang CW, Huang MH, Li X. *Effects of selective and non-selective cyclooxygenase-2 inhibitor on the growth of colon cancer cells*. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 37(4):547-50, 2006.

**3. Novo medicamento traz alívio “ardido” para dor nas juntas**

No último mês, o pedido de registro de patente de um novo medicamento para tratamento de dores articulares (causadas por lesões, osteoartrite, etc) foi apresentado no escritório de patentes europeu. O novo medicamento, utilizado na forma de injeções locais, combina as ações das glicosaminoglicanas e da capsaicina, o princípio responsável pela ardência das pimentas, para o controle da dor. Enquanto as glicosaminoglicanas, conhecidas por serem elementos constitutivos da matriz celular, aparentemente possuem a capacidade de diminuir a degradação de cartilagens, a capsaicina, um ativador de receptores do tipo vanilóides

presentes em fibras neuronais do tipo A $\delta$  e C responsáveis pela detecção de estímulos nocivos, é capaz de induzir morte neuronal, o que levaria à diminuição da dor. Esta nova invenção certamente contribuirá para os bons resultados apresentados por outras terapias para controle da dor nas articulações utilizadas rotineiramente, como a fisioterapia, o uso de anestésicos sistêmicos (AINS), a substituição da articulação e correção cirúrgica, entre outras.

[Leia mais sobre a invenção em:](#) (WO/2006/069452) *Use of a vanilloid receptor agonist together with a glycosaminoglycan or proteoglycan for producing an agent for treating articular pains and method for applying said agent.*

#### [4. Uso de analgésicos mata mais que o uso de cocaína e heroína nos EUA](#)

Desde a década de 90 do século XX o aumento da mortalidade por envenenamento por drogas vem aumentando devido à utilização de analgésicos opióides para controle da dor. Pesquisadores do *National Center for Injury Prevention and Control*, em Atlanta, EUA, verificaram que, além do número de mortes devido ao abuso de drogas para controle da dor aumentar ano a ano, tal crescimento - 91% de aumento entre 1999 e 2002 - é muito maior que as mortes causadas pelo uso "recreacional" de cocaína e heroína (12% e 22,8% respectivamente), e se equipara ao crescimento nas vendas de analgésicos opióides, de modo que pode ser considerado praticamente uma epidemia nacional de envenenamento.

[Autores e procedência do estudo:](#) Leonard J. Paulozzi, Daniel S. Budnitz and Yongli Xi. *Increasing deaths from opioid analgesics in the United States.* *Pharmacoepidemiology and drug safety* (article in press).

### Ciência e Tecnologia

#### [5. Testes comportamentais de sensibilidade à estimulação dolorosa sugerem a possível existência de empatia entre animais de um mesmo grupo](#)

Embora a empatia seja considerada uma característica exclusiva de primatas superiores como o homem, comportamentos observados por pesquisadores canadenses durante experimentos com camundongos sugeriram a existência de empatia nestes animais e, mais ainda, um possível papel desta empatia na modulação da dor. Neste caso, se realmente essa empatia existir, camundongos que observam comportamentos indicativos de dor em outros camundongos podem apresentar alterações em suas reações à estimulação dolorosa semelhantes às apresentadas pelo grupo observado. Utilizando o teste de contorções abdominais induzidas por administração intraperitoneal de ácido acético, os autores do estudo observaram que os animais que viam um animal familiar se contorcendo apresentavam comportamentos dolorosos exacerbados em relação aos animais que observavam indivíduos estranhos sendo submetidos aos testes. Embora tenham utilizado barreiras à visão, ao toque, ao cheiro e ao som, somente o bloqueio visual aboliu a hiperalgesia evocada pela observação dos companheiros. O estudo ainda sugere que a comunicação entre os animais por feromônios não pode ser descartada como causa destes comportamentos. A realização de um teste de hipernocicepção ao estímulo térmico indicou que o sistema de dor pareceu ser sensibilizado, de uma forma geral, pela simples observação da dor em um animal familiar. Os resultados obtidos nesse trabalho apontam para a possível existência de empatia entre animais familiares, mas os autores deixam claro que as observações realizadas não podem ser facilmente explicadas por estresse, imitação ou condicionamento, nem dependem, ou necessariamente indicam, a presença de simpatia, representações conscientes ou altruísmo, características essas exclusivamente humanas.

[Autores e procedência do estudo:](#) Dale J. Langford, Sara E. Crager, Zarrar Shehzad, Shad B. Smith, Susana G. Sotocinal, Jeremy S. Levenstadt, Mona Lisa Chanda, Daniel J. Levitin,

Jeffrey S. Mogil\* - *Department of Psychology and Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada.*

**Referência:** *Social modulation of pain as evidence for empathy in mice.* Science, 312: 1967-1970, 2006.

#### 6. Apipuntura, a acupuntura realizada com veneno de abelha, diminui dor articular por meio da ativação de receptores alfa-2 adrenérgicos

A medicina tradicional tem se confrontado freqüentemente com técnicas alternativas para combater a dor e inflamação. Neste sentido, terapias como o uso de veneno de abelha para trazer alívio para a dor e tratar doenças de origem inflamatória, como a artrite reumatóide, por exemplo, têm tido relativa aceitação. Pesquisadores da Coréia do Sul investigaram o efeito antinociceptivo e o mecanismo de ação da terapia de acupuntura com veneno de abelha sobre a dor inflamatória, especialmente no modelo experimental de artrite induzida por injeção de colágeno tipo II bovino na articulação. Três semanas após a primeira imunização, os animais foram submetidos à acupuntura com veneno de abelha (0,25 mg/kg) no "acuponto Zusanli" (situado na tíbia), e, por meio do teste de imersão da cauda, apresentaram analgesia, a qual foi bloqueada pelo pré-tratamento com o antagonista de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos ioimbina (2 mg/kg, i.p.), mas não pelo pré-tratamento com o antagonista de receptores opióides naloxone (2 mg/kg, i.p.). Os resultados sugerem que a acupuntura associada ao veneno de abelha, procedimento também conhecido como apipuntura, pode aliviar a dor no modelo de artrite induzida por colágeno, e que este efeito é mediado por receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos.

**Autores e procedência do estudo:** Yong Hyeon Baek (a), Jeong Eun Huh (b), Jae Dong Lee (a), Do Young Choi (a), Dong Suk Parka (a,\*) – (a) *Department of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, South Korea;* (b) *Oriental Medicine Research Center for Bone and Joint Disease, Kyung Hee University, Seoul, South Korea;*

**Referência:** *Antinociceptive effect and the mechanism of bee venom acupuncture (Apipuncture) on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: Mediation by  $\alpha$ 2-Adrenoceptors.* Brain Research 1073-1074 (2006) 305-310.

#### 7. O Fator Neurotrófico Derivado de Linhagem de Célula Glial (GDNF) participa da sensibilização dos nociceptores e do desenvolvimento da hiperalgesia térmica

A identificação dos fatores envolvidos no crescimento e desenvolvimento neuronal é o objetivo de vários estudos e suas relações com a sobrevivência e a manutenção neuronal, além da participação em processos de plasticidade e transmissão sináptica, mostram que tais fatores neurotróficos podem também estar associados aos fenômenos de hiperalgesia e hipernocicepção. Devido ao fato de que essas moléculas podem exercer efeitos tróficos em sub-populações neuronais específicas, normalmente são agrupadas e/ou classificadas em famílias de acordo com seu grupo de ação. Dois tipos de fatores neurotróficos são encontrados nos neurônios sensoriais primários de camundongos e ratos: o Fator de Crescimento Neural (NGF) e o Fator Neurotrófico Derivado de Linhagem de Célula Glial (GDNF). Atualmente sabe-se que o NGF participa do desenvolvimento da dor inflamatória por sensibilizar neurônios aferentes primários perante estímulos térmicos, mecânicos e químicos, como, por exemplo, durante a estimulação com o agonista de receptores vanilóides tipo 1 (TRPV1) capsaicina, e também por se apresentar em níveis elevados durante o processo inflamatório. Pesquisadores da Universidade de Pittsburg, na Pensilvânia, testaram a capacidade dos membros da família do GDNF (artemina, neurturina e GDNF) de potencializar a resposta da capsaicina em receptores TRPV1 e induzir hiperalgesia, comparando os resultados com os obtidos com o NGF. Utilizando técnicas de biologia celular, imunohistoquímica e o teste comportamental de aplicação de estímulo térmico na pata (teste

de Hargreaves), os autores observaram que os membros da família do GDNF, em particular a artemina, são capazes de modular a atividade do TRPV1 e causar hiperalgesia térmica quando administrados na pata de camundongos. A combinação de artemina e NGF induziu hiperalgesia prolongada. Além disso, foi observado que a expressão desses fatores estava aumentada na pata durante a inflamação, o que sugere que agem em combinação, podendo ser particularmente importantes na regulação da responsividade dos neurônios nociceptores.

**Autores e procedência do estudo:** Sacha A. Malin (1); Derek C. Molliver (1); H. Richard Koerber (2); Pamela Cornuet (1); Rebecca Frye (1); Kathryn M. Albers (1,2) and Brian M. Davis (1,2) - *Departments of 1Medicine and 2Neurobiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania;*

**Referência:** *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Members Sensitize Nociceptors In Vitro and Produce Thermal Hyperalgesia In Vivo.* The Journal of Neuroscience, August 16, 2006; 26(33):8588–8599.

#### 8. Estudo coreano mostra que o surgimento de alodinia mecânica está diretamente associado à perda de receptores $\mu$ -opioides após lesão dos nervos

Estudo realizado por Back e cols., pesquisadores do Colégio Universitário da Medicina da Coreia, mostrou, por meio de técnicas de imunohistoquímica e *western blot* que, duas semanas após a cirurgia de secção de nervos, os ratos que desenvolviam alodinia mecânica apresentavam também redução na expressão de receptores  $\mu$ -opioides quando comparados aos ratos que não desenvolviam alterações na sensibilidade à dor. Além disso, a administração do antagonista não-seletivo de receptores opioides naloxone ou de CTOP, um antagonista seletivo para receptores  $\mu$ -opioides, induziu alodinia mecânica neste segundo grupo. Por outro lado, da mesma forma como nos animais não-submetidos à secção dos nervos, não se observou nem perda de receptores  $\mu$ -opioides nem aumento na sensibilidade a estímulos mecânicos induzido por antagonista nos animais que se recuperaram da alodinia mecânica. Tais resultados são indicativos de que a perda de receptores  $\mu$ -opioides após injúria de nervos está diretamente relacionada com a alodinia mecânica observada.

**Autores e procedência do estudo:** Seung Keun Back, Jaehee Lee, Seung Kil Hong and Heung Sik Na - *Medical Science Research Center and Department of Physiology, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea;*

**Referência:** *Loss of spinal mu-opioid receptor is associated with mechanical allodynia in a rat model of peripheral neuropathy.* Pain. 23(1-2):117-26, 2006.

#### 9. Novos indícios sobre os mecanismos bioquímicos envolvidos na tolerância à morfina

Um trabalho recentemente publicado na conceituada revista *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* mostrou que o tratamento crônico com morfina envolve vias bioquímicas reguladas pelas enzimas quinase dependente de ciclina 5 (*cyclin dependent kinase 5 - CDK5*) e quinase glicogênio-sintase 3 (*glycogen synthase kinase 3 - GSK3*). Mais ainda, o estudo mostrou que a inibição destas enzimas por inibidores específicos foi capaz de prevenir a tolerância à morfina em ratos, além de também reverter, após uma única administração, a tolerância já instalada pelo tratamento crônico. Os autores sugerem que este efeito estaria relacionado à quebra da interação entre receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) e a enzima CDK5. O envolvimento de CDK5, GSK3 e a interação entre receptores opioides e glutamatérgicos no desenvolvimento da tolerância à morfina teria alguma similaridade com os efeitos postulados da cocaína na função sinalizadora da dopamina.

**Autores e procedência do estudo:** Jan Rodriguez Parkitna, Ilona Obara, Agnieszka Wawrzczak-Bargiela, Wioletta Makuch, Bárbara Przewlocka, Ryszard Przewlocki - *Department of Molecular Neuropharmacology (J.R.P., A.W.B., R.P.); Department of Pain Pharmacology, Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences, Krakow, Poland (I.O., W.M., B.P.);*

**Referência:** *Effects of GSK3 $\beta$  and Cdk5 Kinase Inhibitors on Morphine-induced Analgesia and Tolerance in Rats.* JPET Fast Forward. Published on August 10, 2006 as DOI:10.1124/jpet.106.107581.

### Revisões do Mês

#### 10. Revisão comenta os tratamentos farmacológicos utilizados para alívio das dores de origem neuropática

Pacientes que sofrem de dores de origem neuropática frequentemente são informados pelos profissionais de saúde das limitações e das dúvidas quanto ao prognóstico de bons resultados a serem obtidos pelos tratamentos propostos. Com base neste fato, Robert Helme, professor do departamento de medicina da Universidade de Melbourne, Austrália, revisa o uso clínico de drogas antidepressivas, anticonvulsivantes e opióides, assim como suas interações medicamentosas, para o tratamento de neuropatias, focalizando também a abordagem multidisciplinar para pacientes com dores neuropáticas crônicas.

**Autores e procedência do estudo:** Robert D. Helme, Professor, *Department of Medicine, Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, and Director, Department of Neurology, Western Health, Melbourne;*

**Referência:** *Drug Treatment of Neuropathic Pain.* Australian Prescriber 29 (3): 72-75(2006).

#### 11. 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: Transformando a pesquisa básica sobre canais de sódio em resultados para tratamento de dores neuropáticas em humanos

Um grande número de estudos experimentais em animais mostra que os canais de sódio ativados por voltagem participam ativamente das dores de origem neuropática. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos descritos nestes estudos são difíceis de serem transpostos para situações clínicas humanas. Assim, Nadine Attal e Didier Bouhassira comentam a importância da realização de estudos clínicos que confirmem dados da pesquisa básica, de maneira a integrar a experimentação básica com a clínica diária. Também é discutido o uso de inibidores destes canais para estudar vários sintomas clínicos associados às neuropatias, além da necessidade de desenvolvimento de inibidores mais seletivos para identificar os subtipos destes canais envolvidos nestas condições dolorosas.

**Autores e procedência do estudo:** Nadine Attal and Didier Bouhassira - *Centre d'Evaluation et de traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP and Université Versailles-Saint-Quentin, France.*

**Referência:** *Translating basic research on sodium channels in human neurophatic pain.* The Journal of Pain, vol 7, No 1S (January), Supplement 1, 2006: pp S31-S37.