

## Divulgação Científica

### 1. Pontaria contra a dor: artigo da *Scientific American Brasil* conta a história dos medicamentos antiinflamatórios e comenta o atual estágio da pesquisa de fármacos com menos efeitos colaterais

A edição de fevereiro (2007) da revista *Scientific American Brasil* apresentou o artigo "Pontaria contra a Dor", que aborda a história da descoberta e caracterização de fármacos que atuam sobre as substâncias conhecidas como prostaglandinas. Estas substâncias se mostraram extremamente importantes na fisiologia devido à sua participação em vários processos biológicos, como a dor, a febre e a inflamação. Entre os medicamentos que atuam sobre as prostaglandinas, principalmente inibindo sua síntese, se encontram a aspirina e outros fármacos conhecidos como antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs). Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio de duas enzimas que agem no início da via de produção de prostaglandinas, as ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2). Entretanto, uma vez que tais enzimas são importantes para vários processos fisiológicos (produção da camada de muco que protege o estômago, por exemplo), sua inibição causa inúmeros efeitos colaterais indesejáveis. O objetivo da reportagem foi principalmente divulgar estudos de novos fármacos seletivos para enzimas diretamente relacionadas à produção da prostaglandina responsável pela gênese da dor, como a enzima prostaglandina E sintase-1 microsossomal (mPGES-1), uma vez que tais medicamentos apresentariam menos efeitos colaterais. Contudo, embora o artigo tenha focalizado a história e a descoberta destes fármacos com ação mais específica, ficaram faltando mais informações relacionadas às novas pesquisas e achados sobre os mediadores envolvidos na gênese da dor inflamatória.

**Nota da redação:** Veja mais sobre os medicamentos com ação sobre a síntese de prostaglandinas em nossas edições passadas. Em várias ocasiões tais medicamentos foram centro de polêmicas e, nos últimos tempos, foram descobertas evidências de aumento de risco de eventos cardiovasculares deletérios por ação destas drogas antiinflamatórias não-esteroidais. Ainda, veja mais sobre a mPGES-1 em nossa edição 79.

**Referência:** *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 26(1): 69-78.

**Fonte:** *Scientific American Brasil*, 2007, fevereiro nº 57

### 2. Atirar em monstros ajuda a diminuir a dor – o mundo virtual pode ser um instrumento interessante para diminuir a dor e desconforto de pacientes vítimas de queimaduras

Uma equipe do *Adelaide's Hospital*, na Austrália, verificou que o mundo virtual pode ajudar a diminuir a dor em crianças vítimas de queimaduras. Assim, jogos eletrônicos podem se tornar um instrumento auxiliar para diminuir o sofrimento e o desconforto de pacientes internados. Sete crianças com idade entre 5 e 18 anos tiveram as roupas trocadas enquanto jogavam videogames. Embora todas as crianças avaliadas houvessem sido medicadas com drogas analgésicas, as que estavam concentradas no contexto dos jogos durante a troca de roupas registraram menor dor do que quando não estavam entretidas em atirar em monstros ou alienígenas. Para avaliar a intensidade da dor, os membros da equipe utilizaram escalas nas quais figuras representavam diferentes graus de sensação dolorosa. O equipamento utilizado consistia em fones de ouvido e duas telas de computador acopladas de modo que as crianças ficavam praticamente "imersas" no mundo virtual, na companhia de personagens como monstros e *aliens*. Também foram comparadas as respostas de crianças que apenas haviam tomado analgésicos e crianças medicadas que jogavam os jogos eletrônicos, e, ao serem perguntadas sobre o quão intensa foi a dor sentida durante a troca das roupas, as últimas também mostraram ter sentido menos dor. Liz McArthur, enfermeira

especialista no manejo de dor do Hospital Alder Hey, em Liverpool, diz que “jogos e distrações interferem na transmissão da dor. Além disso, o que causa stress nas crianças é a ansiedade e as lembranças de situações dolorosas. Assim, a distração também ajuda. Quando pedimos para algumas crianças imaginarem-se em lugares diferentes, a dor também parece ter diminuído”. Já a doutora Ann Goldman, consultora em cuidados paliativos do *Great Osmond St Hospital*, em Londres, completa dizendo que o procedimento “depende da idade da criança. De qualquer maneira, ajuda a concentrar suas mentes e relaxar”. Outros relatos e vários trabalhos científicos também indicam o efeito da distração sobre a transmissão da dor e as pesquisas neste campo certamente auxiliam a compreensão dos mecanismos pelos quais o cérebro constrói a percepção da dor.

### 3. Maconha diminui dor neuropática em pacientes HIV-positivos – a polêmica em torno do uso medicinal da *Cannabis* está longe de terminar

De acordo com pesquisadores da Universidade da Califórnia, em São Francisco, EUA, o uso medicinal da maconha pode ajudar a reduzir a dor em tecidos periféricos provocada por danos nos nervos em pacientes soropositivos. Durante dois anos, 50 indivíduos soropositivos que tinham fortes dores de cabeça causadas pela medicação contra a doença foram acompanhados. Para metade dos participantes, escolhida aleatoriamente, foram dados cigarros de maconha com teor de 3,5% de tetrahidrocanabinol (THC), a substância ativa da droga. A outra metade recebeu cigarros sem efeito algum (placebo). Durante cinco dias, os voluntários fumaram três vezes por dia, às 8, às 14 e às 20 horas. De acordo com o estudo, no primeiro dia, pelo menos metade dos participantes que fumaram maconha relatou redução de cerca de 72% na dor, enquanto que, nas pessoas que fumaram placebo, a redução foi de 15%. Cinco dias depois, 34% das pessoas que fumaram maconha relataram uma redução média da dor. Entre o grupo que fumou placebo este número ficou em 17%. Os resultados mostraram que os efeitos produzidos pelo uso da maconha foram equivalentes aos dos analgésicos receitados para este tipo de dor. Esse estudo se soma aos vários outros trabalhos que demonstram os possíveis benefícios do uso da maconha para o tratamento de alguns problemas dolorosos. Entretanto, embora os dados mostrados sejam confiáveis, a polêmica em torno do assunto ainda está longe de terminar...

**Autores e procedência do estudo:** D.I. Abrams, MD; C.A. Jay, MD; S.B. Shade, MPH; H. Vizoso, RN; H. Reda, BA; S. Press, BS; M.E. Kelly, MPH; M.C. Rowbotham, MD; and K.L. Petersen, MD - *From the Community Consortium, Positive Health Program (D.I.A., S.B.S., H.V., M.E.K.), Hematology-Oncology (D.I.A., M.E.K.), and Neurology (C.A.J.), Divisions at San Francisco General Hospital; and Departments of Medicine (D.I.A., S.B.S., H.V., M.E.K.) and Neurology (C.A.J., H.R., S.P., M.C.R., K.L.P.), and the UCSF Pain Clinical Research Center (H.R., S.P., M.C.R., K.L.P.), University of California San Francisco;*

**Referências:** *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy A randomized placebo-controlled trial.* Neurology 2007;68:515–521.

### 4. Uso de analgésicos comuns pode ser relacionado ao aumento de risco de desenvolvimento de hipertensão

Os analgésicos não narcóticos (corticóides ou do tipo da aspirina ou dipirona) são os medicamentos mais utilizados para o tratamento e controle da dor. Um grupo de pesquisadores americanos analisou o uso destes medicamentos em mais de 16 mil homens sadios e o associou ao risco de desenvolvimento de hipertensão (pressão alta). No estudo foram verificados os medicamentos acetaminofeno (paracetamol), aspirina e outros antiinflamatórios não-esteroidais. Segundo os dados colhidos, a frequência de uso dos analgésicos estudados pode ser associada a um moderado aumento no risco de hipertensão. Mais ainda, os autores sugerem, de um ponto de vista de saúde pública, que estes agentes

devem ser usados com extrema cautela, visto que são os medicamentos mais prescritos e utilizados.

**Autores e procedência do estudo:** John P. Forman, MSc, MD; Eric B. Rimm, ScD; Gary C. Curhan, MD, ScD - *Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School (Drs Forman, Rimm, and Curhan); Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital (Drs Forman and Curhan); and Departments of Epidemiology (Drs Forman, Rimm, and Curhan) and Nutrition (Dr Rimm), Harvard School of Public Health, Boston, Mass;*

**Referência:** *Frequency of Analgesic Use and Risk of Hypertension Among Men.* Arch Intern Med. 2007;167:394-399.

#### 5. Estudo mostra eficácia de técnica alternativa de acupuntura para tratamento de condições dolorosas orofaciais

A acupuntura é um procedimento terapêutico praticado há mais de 2.000 anos, e existe uma ampla variedade de técnicas de execução. Dentre estas, encontra-se a Juci, uma variação da técnica tradicional que significa "acupuntura contralateral", na qual a agulha é inserida no *acupoint* da doença a ser tratada, porém no local correspondente do lado oposto do corpo. Pesquisadores japoneses observaram que a técnica Juci e a técnica convencional produzem efeitos analgésicos similares na região da face. Esse fato é interessante tanto por ser útil para o tratamento de dores orofaciais, quanto em casos nos quais a acupuntura tradicional é contra-indicada, como na presença de infecção local, traumas e anomalias.

**Autores e procedência do estudo:** Kosuke Miura (1,3), Tomohiro Ohara (2,3), Jorge L Zeredo (3), Yukio Okada (3), Kazuo Toda (3), and Koji Sumikawa (1) – (1) *Division of Anesthesiology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan;* (2) *Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan;* (3) *Division of Integrative Sensory Physiology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan;*

**Referência:** *Effects of traditional "Juci" (contralateral acupuncture) on orofacial nociceptive behavior in the rat.* J Anesth (2007) 21:31–36.

### Ciência e Tecnologia

#### 6. Lacosamide reduz dor causada por artrite reumatoide

Estudo recente realizado em conjunto por pesquisadores da Alemanha e da França mostrou que o lacosamide, um medicamento que tem se mostrado eficaz em diminuir a dor experimental em modelos animais de dor inflamatória e dor neuropática diabética, e capaz de diminuir a dor neuropática em humanos, também diminui a dor em animais com artrite de modo comparável à morfina ou diclofenaco. Os resultados sugerem que o lacosamide age por meio de vários mecanismos para diminuir a dor nos animais.

**Nota da redação:** Um fato interessante com relação à esta pesquisa é que mostrou que o lacosamide tem efeito analgésico potente durante as crises dolorosas com a artrite já instalada, do mesmo modo que medicamentos como a dipirona ou a morfina. Porém, para que se torne um medicamento passível de ser utilizado na clínica médica, estudos que mostrem sua eficácia durante o uso crônico e/ou anteriormente ao desenvolvimento da artrite para se avaliar, além da possibilidade de causar efeitos adversos, sua capacidade preventiva de doenças osteoartíticas, são necessários.

**Autores e procedência do estudo:** Bettina Beyreuther (1), Noëlle Callizot (2), Thomas Stöhr (1) – (1) *Schwarz BioSciences GmbH, Dept. Pharmacology/Toxicology, Germany;* (2) *Neurofit Parc d'Innovation, France;*

**Referência:** *Antinociceptive efficacy of lacosamide in the monosodium iodoacetate rat model for osteoarthritis pain.* Arthritis Research & Therapy 2007, 9:R14 doi:10.1186/ar2121.

### 7. Dimorfismo sexual da dor: mecanismos endógenos inibitórios da dor em fêmeas são modulados por opióides e dependem dos hormônios sexuais

Vários trabalhos têm mostrado diferenças entre os sexos tanto em relação à percepção dolorosa quanto em relação à analgesia. Mais ainda, muitas condições dolorosas crônicas têm sido observadas serem mais prevalentes em mulheres e dados experimentais sugerem que drogas agonistas opióides são mais potentes nestas. Efeitos semelhantes foram observados em ratos fêmeas, que geralmente apresentam respostas comportamentais nociceptivas maiores do que os machos. A partir destas e de outras evidências, um estudo em ratos machos e fêmeas foi realizado com o objetivo de verificar se essa diferença sexual existente nos mecanismos endógenos inibitórios da dor é dependente de vias opióides e se é modulada pelos hormônios sexuais. Drogas antagonistas de receptores opióides (naloxone, naltrexone, naltrindol e norbinaltorfimina, respectivamente antagonistas não-seletivo, mu-, delta- e kappa-seletivos) foram administradas intraperitonealmente e avaliou-se tanto a duração quanto a contribuição relativa destes receptores na interfase observada no teste da formalina. Os resultados mostraram a participação conjunta de receptores do tipo kappa- e delta-opióides no período da interfase. Além disso, a administração de naloxone por via intratecal com o intuito de verificar o sítio de ação dos opióides nesta modulação mostrou que tais receptores opióides estão principalmente localizados na medula espinal. O fato de os pesquisadores terem realizado os experimentos em animais gonadectomizados ou não levou à sugestão de que existe influência dos hormônios sexuais nos parâmetros analisados. Em conclusão, o estudo em questão mostrou pela primeira vez o envolvimento de receptores opióides espinais na interfase do teste da formalina principalmente em fêmeas (devido aos hormônios sexuais femininos). Os autores também discutem a possibilidade de um mecanismo não-opióide, provavelmente via transmissão GABAérgica, ser responsável pelas vias inibitórias nos animais machos.

**Autores e procedência do estudo:** I. GAUMOND (a), M.-F. SPOONER (b) AND S. MARCHAND (a,b\*) - (a) *Département des Sciences de la Santé, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue, 445 Boulevard de l'Université, Rouyn-Noranda, Québec, Canada;* (b) *Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke, Neurochirurgie, 3001, 12e Avenue Nord, Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4;*

**Referência:** *Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test.* Neuroscience xx (2007) xxx article in press.

### 8. Benefícios versus efeitos adversos: medicamentos usados em distúrbios cardiovasculares promovem hiperalgesia

Drogas como o inibidor da enzima angiotensina (IECA) captopril e o antagonista do receptor de angiotensina losartan são compostos usados para o tratamento de várias doenças cardiovasculares. O IECA, mas não o antagonista do receptor de angiotensina, inibe a enzima responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II, com conseqüente inibição da degradação da bradicinina pela enzima conversora de angiotensina (ECA). É sabido que bradicinina é um potente mediador da dor inflamatória. Sendo assim, autores do departamento de farmacologia do *Kasturba Medical College*, na Índia, avaliaram o efeito dessas drogas na nocicepção induzida por estímulo térmico (no método da placa quente) ou químico (no modelo de contorções com ácido acético) em camundongos. Três grupos de animais receberam, por via intraperitoneal, doses crescentes de captopril (0.5, 1 e 2 mg / Kg) e outros três grupos receberam doses crescentes de losartan (0.5, 1 e 2 mg / Kg). Ambas as drogas reduziram o tempo de reação à estimulação térmica nociva no método de placa quente. Entretanto, embora no método químico as drogas também tenham reduzido a latência para o início das contorções, o captopril foi mais potente, induzindo sustentada contorção sem relaxamento intermitente. Com base nestes dados, os autores sugerem que

ambas as drogas promovem efeito hiperalgésico, o que pode ser dar provavelmente como consequência do mesmo mecanismo pelo qual a droga induz efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular.

**Autores e procedência do estudo:** Rohit, Rao C, Krishna G - *Department of Pharmacology, Kasturba Medical College, Mangalore 575 001;*

**Referência:** *Effects of captopril and losartan on thermal and chemical induced pain in mice.* Indian J Physiol Pharmacol. 2006 Apr-Jun; 50 (2): 169-74.

#### 9. Novo antagonista seletivo para receptores sensíveis a ATP do tipo P2X7 apresenta efeitos antiinflamatórios e analgésicos

Os receptores para ATP do tipo P2X7 são encontrados em células do sistema imunológico e em células da glia do sistema nervoso central. Estudos em animais geneticamente modificados que não expressam este receptor já indicavam o envolvimento desta estrutura na inflamação e na dor. Em trabalho publicado no final de 2006, pesquisadores dos Laboratórios Abbott caracterizam um novo antagonista seletivo para receptores P2X7, o A-740003, e avaliam seu efeito em modelos de dor neuropática e inflamatória. A administração deste antagonista foi capaz de inibir a hipernocicepção causada tanto pela neuropatia (induzida pela ligadura do nervo ciático), quanto pela inflamação (em modelos de carragenina e Adjuvante Completo de Freund-CFA). Interessantemente, o fato desta droga induzir analgesia mesmo quando administrada depois dos estímulos inflamatórios chama atenção, já que indica que este antagonista possui um efeito analgésico possivelmente independente do efeito antiinflamatório.

**Autores e procedência do estudo:** Honore P, Donnelly-Roberts D, Namovic MT, Hsieh G, Zhu CZ, Mikusa JP, Hernandez G, Zhong C, Gauvin DM, Chandran P, Harris R, Medrano AP, Carroll W, Marsh K, Sullivan JP, Faltynek CR, Jarvis MF - *Neuroscience Research, Global Pharmaceutical Research and Development, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois;*

**Referência:** A-740003 [N-(1-[(cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl]amino)-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-imethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2X7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Dec; 319(3):1376-85.

#### 10. Receptores metabotrópicos de glutamato do grupo I participam da resposta nociceptiva de origem inflamatória articular em ratos

É considerado na literatura científica que as concentrações do aminoácido neurotransmissor glutamato aumentam no corno dorsal da medula espinal após uma inflamação. Este neurotransmissor pode ligar-se a dois tipos de receptores para exercerem sua ação, ionotrópicos ou metabotrópicos. Recentemente, alguns estudos têm demonstrado que os receptores glutamatérgicos metabotrópicos do grupo 1 participam dos processos de transmissão da informação nociceptiva. O trabalho elaborado por pesquisadores coreanos liderados por Kyu Sang Lee objetivou verificar se os receptores metabotrópicos glutamatérgicos dos tipos 1 (mGluR1) e 5 (mGluR5), os quais pertencem ao grupo metabotrópico 1, estão envolvidos no desenvolvimento e manutenção dos sinais de dor e na hiperalgesia mecânica secundária induzida por inflamação articular. Para tal, os antagonistas glutamatérgicos seletivos para mGluR1 AIDA ((*RS*)-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid) e mGluR5 MPEP (2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine) foram injetados intra-articularmente 30 minutos antes da indução da inflamação articular por administração de carragenina. Segundo os resultados obtidos, a administração intra-articular do antagonista MPEP foi eficaz em diminuir tanto a indução quanto a manutenção da hiperalgesia inflamatória articular, sugerindo que os receptores metabotrópicos glutamatérgicos do tipo 5 periféricos possuem papel importante na dor inflamatória e que antagonistas seletivos podem ser potenciais ferramentas terapêuticas para uso na clínica médica.

**Autores e procedência do estudo:** Kyu Sang Lee, Junesun Kim, Young Wook Yoon, Min-Goo Lee, Seung Kil Hong, Hee Chul Han \* - *Department of Physiology, Brain Korea 21 Project for Medical Science, College of Medicine and Neuroscience Research Institute, Korea University, Seoul 136-705, South Korea;*

**Referência:** *The peripheral role of group I metabotropic glutamate receptors on nociceptive behaviors in rats with knee joint inflammation.* Neuroscience Letters 416 (2007) 123-127.

### Revisão do Mês

#### 11. Revisão discute maneiras de impedir o desenvolvimento de infecções oportunistas em pacientes tratados com terapia anti-TNF

Como já discutido em edições anteriores, as terapias anti-Fator de Necrose Tumoral (TNF), com o uso de medicamentos como infliximab, etanercept, e adalimumab, vêm sendo utilizadas de forma significativa no controle de doenças inflamatórias como a artrite. No entanto, o uso crônico destas drogas tem sido associado ao desenvolvimento de doenças infecciosas oportunistas, principalmente tuberculose e infecções fúngicas, uma vez que o TNF desempenha papel importante no sistema imunológico. Em um artigo recentemente publicado no periódico *Nature Clinical Practice Rheumatology*, Kevin Winthrop discute quais seriam os procedimentos necessários para se evitar esse tipo de efeito indesejável. Considerando, por exemplo, que nestes pacientes a tuberculose apresenta-se frequentemente em uma forma extrapulmonar ou como uma doença disseminada, o autor comenta que os clínicos devem estar atentos para qualquer sintoma passível de ser associado a esta doença, como febre, perda de peso ou tosse. Ainda, para prevenir a reativação de uma tuberculose em estado latente, os médicos deveriam fazer uma pesquisa prévia para tuberculose. Tal atitude preventiva tem diminuído a ocorrência de tuberculose em pacientes que estão sendo submetidos à terapia anti-TNF. Um ponto importante a ser considerado é que talvez esta pesquisa prévia pode também ser interessante para os outros tipos de doenças oportunistas associadas a este tratamento.

**Autores e procedência do estudo:** KL Winthrop - *Assistant Professor in the Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and in the Department of Public Health and Preventive Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA.*

**Referência:** *Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor.* Nat Clin Pract Rheumatol. 2006 Nov; 2(11):602-10.