

Divulgação Científica

1. Menos repouso, mais dor: pessoas que têm o sono interrompido por várias vezes durante a noite podem ter a percepção dolorosa alterada

Parece que realmente o sono tem papel importante no equilíbrio de nosso corpo. Já é sabido que sua privação altera tanto a memória quanto a atenção, mas seu papel sobre as sensações apenas recentemente passou a ser estudado mais profundamente. Em um trabalho divulgado há pouco tempo, foi demonstrado o efeito que o sono teria sobre a percepção da dor. No estudo, pesquisadores observaram que as pessoas avaliadas que tinham o sono interrompido por várias vezes, por fatores como insônia ou eram acordadas por bebês, se tornavam mais susceptíveis à dor. Esse achado foi, ainda, correlacionado ao quadro de pacientes que apresentavam dores crônicas associadas a problemas em dormir, de modo que esse último poderia, provavelmente, segundo o estudo, agravar o sintoma doloroso. Em virtude disso, os autores sugeriram que terapias para tratamento dos distúrbios do sono poderiam ajudar na melhora desses pacientes, já que, ao reduzir o sono fragmentado, poderia haver também redução na percepção das dores crônicas. Além disso, combater a insônia, outro importante fator do sono interrompido, pela restrição da quantidade de tempo que o paciente dorme, apesar de induzir o paciente a dormir apenas por algumas horas no início do tratamento, poderia significar melhora na qualidade do sono em geral, reduzindo as interrupções e, provavelmente, melhora na qualidade de vida pela diminuição da percepção dolorosa.

Fonte: Folha online

2. Como saber que a dor apresentada pelo paciente realmente é causada por fibromialgia? - a confusão de sintomas parecidos com de outras doenças dificulta o diagnóstico correto

Embora a doença conhecida como fibromialgia seja considerada uma desordem sistêmica que afeta cerca de 2 a 4% da população mundial e muitos avanços já tenham sido realizados com relação ao seu entendimento, ainda existem muitos pontos obscuros a serem esclarecidos, desde sua definição correta e métodos de diagnósticos mais precisos até se a dor apresentada por indivíduos supostamente "fibromiálgicos" existe mesmo. Dessa forma, várias pesquisas são feitas nesse sentido e seus resultados têm se mostrado bastante interessantes. Por exemplo, verificou-se que sua ocorrência em mulheres é 1,5 vezes maior que em homens, apesar da chance destes últimos apresentarem menor quantidade de locais dolorosos em sua anatomia seja cerca de 10 vezes maior. Esse fato dificulta o diagnóstico em homens, já que, pela definição da Sociedade de Reumatologistas norte-americana, um indivíduo com fibromialgia deve apresentar pelo menos dois sintomas concomitantes: 1) dor crônica espalhada por todos os quadrantes do corpo e no esqueleto axial, e 2) presença de 11, dos 18 determinados, pontos dolorosos. Esta classificação foi criada para uniformizar o estudo da fibromialgia ao redor do mundo, mas vem sendo negligenciada na prática clínica. Um exemplo disso é que existem múltiplas evidências da origem neurobiológica de dores e de síndromes classificadas como idiopáticas (como a síndrome do intestino irritável, a enxaqueca tensional, as disfunções temporomandibulares) que compartilham sintomas e mecanismos extremamente similares aos da fibromialgia, o que pode levar muitas vezes a diagnósticos errôneos e tratamentos equivocados. Em trabalho recentemente publicado, essas evidências, as quais se baseiam em dados farmacológicos, estudos de neuroimagem funcional e exames genéticos, são discutidas com ênfase na diferenciação da fibromialgia desses quadros e a importância de seu conhecimento para estabelecimento do diagnóstico correto da doença.

Autores e procedência do estudo: Richard E. Harris & Daniel J. Clauw - *Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Michigan Medical Center, USA.*

Referência: *How do we know that the pain in fibromyalgia is "real"?* Current Pain And Headache Reports 2006 (6):403-7.

3. Estudo mostra que a aspirina pode reduzir a incidência e morte por câncer

De acordo com uma pesquisa divulgada na 100ª reunião anual da Associação Americana para Estudo do Câncer, que aconteceu em Los Angeles, EUA, o uso regular da aspirina reduz a incidência geral e o número de mortes por câncer. Entretanto, o trabalho, apresentado pelo Dr. Aditya Bardia, do Colégio de Medicina da Clínica Mayo, mostra que, apesar da aspirina fazer parte do grupo dos medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), o uso de outros tipos de AINEs não apresenta o mesmo efeito.

Outros estudos já haviam avaliado o efeito destes medicamentos sobre tipos específicos de câncer, como o câncer de seio, por exemplo. Porém, este trabalho se diferencia por avaliar o impacto do uso de antiinflamatórios sobre a incidência geral, e também seu impacto sobre a mortalidade causada pela doença. Os pesquisadores acompanharam um grande número de pacientes por um período de tempo bastante longo (até 12 anos) e verificaram que o uso de aspirina, comparado ao não uso, poderia ser associado à menor incidência e mortalidade por câncer.

Segundo o Dr. Bardia, o estudo contribui para fortalecer as evidências de que o uso regular da aspirina pode ajudar a prevenir duas das mais comuns doenças crônicas dos países ocidentais, como o câncer e as coronariopatias. Contudo, é importante enfatizar que a possibilidade de haver efeitos anti-câncer apresentada pela aspirina pode contrastar com o fato de que ela também pode induzir efeitos adversos como problemas gástricos, por exemplo, de modo que os pacientes devem consultar seu médico para saberem mais sobre os riscos e benefícios proporcionados pelo seu uso.

Fonte: www.medscape.com

4. Legislação, preconceito e falta de conhecimento podem contribuir para a ineficácia de tratamentos para dores oncológicas

Um interessante artigo apresentado no periódico *Nature Clinical Practice Oncology*, intitulado *Why are our patients still suffering pain?* ("Por que nossos pacientes ainda sofrem com dores?") discute de maneira bastante contundente os motivos pelos quais existe grande dificuldade para os profissionais tratarem as dores de pacientes oncológicos. Além de comentar as barreiras legais e o preconceito com relação ao uso de opióides – inclusive pelos próprios médicos –, o autor discute que a legislação em favor do uso de analgésicos não-opiáceos – os quais nem sempre são eficazes dependendo do quadro clínico – pode coibir a prescrição de opióides – mesmo quando são necessários. Mais ainda, a formação de profissionais da saúde que lidam com a dor também é alvo de críticas do autor, que considera a falta de conhecimento e informação como um dos agravantes da situação, e sugere algumas atitudes que poderiam ajudar a resolver o grande problema que é a ineficiência no tratamento da dor oncológica.

Fonte: www.medscape.com

Referência do Estudo: Nat Clin Pract Oncol. 2007;4(3):138-139.

Ciência e Tecnologia

5. Associação de inibidores de COX a canabinóides apresenta bons resultados na redução de dor inflamatória da ATM

A sintomatologia dolorosa relacionada à disfunção da articulação temporomandibular (ATM) é um problema de grande prevalência e a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos

em sua gênese pode auxiliar no desenvolvimento de terapias mais eficazes para seu combate. A participação de vias envolvendo as enzimas ciclooxigenases (COX) em processos nociceptivos, incluindo na região da ATM, justifica o uso de medicamentos do tipo antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) para tratamento de quadros sintomáticos de disfunção temporomandibular. Recentemente, entretanto, o envolvimento de vias canabinóides endógenas na modulação da dor pelas COX foi reportado, o que levou pesquisadores coreanos liderados por Dong Ahn a investigarem a participação dessas enzimas presentes no sistema nervoso central (SNC) na modulação do efeito antinociceptivo de canabinóides sobre a nocicepção inflamatória da ATM. Foi verificado que a ativação no SNC do subtipo de receptor canabinóide CB1 reduz a nocicepção inflamatória induzida por injeção de formalina diretamente na ATM, sem envolver a participação de receptores opióides, os quais normalmente estão envolvidos na ação analgésica canabinóide. Interessantemente, o bloqueio das COX no SNC aumentou tal efeito antinociceptivo, levando os autores a sugerirem que a administração combinada de canabinóides com antiinflamatórios pode ser uma estratégia relevante para tratamento de dores inflamatórias associadas à ATM, além de poder ser uma alternativa para casos nos quais AINEs apenas não apresentem resultados satisfatórios.

Autores e procedência do estudo: Dong K. Ahn (a,*,1); Hyo S. Choi (a,1); Sang P. Yeo (a); Young W. Woo (a); Min K. Lee (a); Gwi Y. Yang (a); Hye J. Jeon (a); Jae S. Park (b); Sukhbir S. Mokha (c) – (a) *Department of Oral Physiology and Brain, School of Dentistry, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea;* (b) *Department of Physiology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Republic of Korea;* (c) *Division of Neurobiology and Neurotoxicology, Meharry Medical College, Nashville, USA.*

Referência: *Blockade of central cyclooxygenase (COX) pathways enhances the cannabinoid-induced antinociceptive effects on inflammatory temporomandibular joint (TMJ) nociception. Pain xxx (2007) xxx-xxx – article in press.*

6. Testosterona diminui o risco de desenvolvimento de dor na articulação temporomandibular

Disfunções temporomandibulares (DTMs) são condições dolorosas que envolvem os músculos mastigatórios e a articulação temporomandibular (ATM) e apresentam maior prevalência e severidade nas mulheres. Com base em trabalhos que mostram essa diferença entre gêneros em relação à prevalência das DTMs, pesquisadores do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Universidade de Campinas investigaram o envolvimento do hormônio testosterona nas diferenças de risco de desenvolvimento de DTMs entre os sexos. Utilizando o modelo de injeção de formalina (0,5%) na ATM de ratos, foi observado que a injeção da formalina induzia comportamento nociceptivo em ratas normais e em ratos gonadectomizados, porém não induzia nocicepção em ratos normais. Esses dados sugeriram que ratos normais teriam menores riscos de desenvolverem quadros dolorosos na ATM devido a um provável efeito protetor da testosterona, já que os níveis desse hormônio, mas não os de estrógeno e progesterona, se apresentaram significativamente diminuídos após a gonadectomia dos animais. Isto poderia explicar a menor prevalência e severidade da dor na ATM em pessoas do sexo masculino. É importante, assim, ressaltar a necessidade de estudos que visam elucidar tais mecanismos protetores da testosterona no desenvolvimento da nocicepção da ATM para que tratamentos mais eficazes sejam desenvolvidos. Mais ainda, esses estudos podem ajudar a explicar o potencial terapêutico do uso de testosterona em condições dolorosas persistentes na região temporomandibular.

Autores e procedência do estudo: Luana Fischer, Juliana T. Clemente, and Cláudia H. Tambeli - *Laboratory of Orofacial Pain, Department of Physiology, Faculty of Dentistry of Piracicaba, University of Campinas-Unicamp, São Paulo, Brazil.*

Referência: *The Protective Role of Testosterone in the Development of Temporomandibular Joint Pain. The Journal of Pain, Vol xx, No x (Month), 2007: pp xxx – article in press.*

7. Estudo revela a via cerebral de percepção da dor durante crise de artrite - dor artrítica seria processada em áreas cerebrais relacionadas às emoções e ao medo

Trabalhos utilizando como metodologia a análise de neuroimagens têm mostrado que a dor aguda pode ser processada em duas vias neurais paralelas. Entretanto, a relevância clínica destes achados ainda é desconhecida, já que não foram feitos experimentos que comparassem dores experimentais e dores clínicas com o uso dessas metodologias. Desse modo, Kulkarni e cols. realizaram comparações das áreas encefálicas envolvidas nos processamentos da dor artrítica, ou seja, uma dor "clínica", e da dor experimental em um grupo de pacientes com osteoartrite (AO). Foram avaliadas as respostas cerebrais nestes pacientes em três momentos distintos: durante a crise de dor artrítica; sem crise, porém com estimulação dolorosa experimental (estímulo térmico na articulação artrítica) e sem dor. Seis homens e seis mulheres com idade média de 59 anos diagnosticados com OA no joelho foram comparados. A atividade cerebral foi mensurada por meio de tomografia por emissão de pósitrons combinada ao uso de um análogo radiativo de glicose. Os resultados obtidos sugeriram ativação dos sistemas medial e lateral de dor em ambos os casos de sensação dolorosa testados. Porém, o sistema medial se mostrou mais ativo durante dor artrítica. Além de demonstrar o substrato cerebral para a percepção da dor artrítica, o estudo sugere, ainda, que áreas ligadas às emoções (que compõem o sistema medial) podem ser alvo para intervenções (tanto farmacológicas quanto não-farmacológicas) durante o tratamento da dor.

Nota da redação: É importante observar que a estimulação dolorosa não-artrítica foi realizada na articulação artrítica, ou seja, em uma articulação não-normal e, mesmo assim, os autores encontraram diferenças. Este dado indica fortemente que mesmo em articulações não-normais a dor durante a crise artrítica pode ser percebida de maneira diferente da dor aguda não-artrítica.

Autores e procedência do estudo: B. Kulkarni (1), D. E. Bentley (1), R. Elliott (2), P. J. Julian (3), E. Boger (1), A. Watson (1), Y. Boyle (1), W. El-Deredy (1) e A. K. P. Jones (1) – (1) *University of Manchester Rheumatic Diseases Centre, Hope Hospital, Salford, UK;* (2) *University of Manchester, Manchester, UK;* (3) *Christie Hospital National Health Service Trust, Withington, Manchester, UK.*

Referência: *Arthritic Pain Is Processed in Brain Areas Concerned With Emotions and Fear.* ARTHRITIS & RHEUMATISM, Vol. 56, No. 4, pp 1345–1354, 2007.

8. Presença de células inflamatórias pode ser importante para desenvolvimento de dor neuropática experimental animal

O modelo de constricção do nervo ciático em ratos, descrito por Bennet e Xie (1988), é um modelo experimental de dor neuropática muito utilizado por apresentar sintomas semelhantes à neuropatia manifestada em humanos. Atualmente, considera-se que existe um componente inflamatório importante apenas no início do processo, o que levaria ao desenvolvimento da neuropatia. Entretanto, trabalho realizado por Morin e cols, da *Brown Medical School*, em Providence, EUA, mostra que, 7 dias após a constricção do nervo ciático, período este considerado suficiente para a instalação da neuropatia, ocorre grande aumento da quantidade de neutrófilos nos gânglios das raízes dorsais (GRDs) relativos aos nervos espinais que formam o nervo ciático. Como esperado, também foi observado aumento nas contagens de neutrófilos no primeiro dia após a cirurgia, que voltaram aos valores basais após 3 dias. Não foi detectada variação nas contagens de neutrófilos na corrente sanguínea. Os níveis de quimiocinas nos GRDs foram avaliados, sendo encontrado aumento nos níveis de MCP-1, mas não de CINC-1, MIP-2 e RANTES no sétimo dia após cirurgia. Segundo os autores, esses dados indicam, portanto, que, pelo menos nesse modelo experimental animal,

ainda existem componentes inflamatórios importantes após o desenvolvimento da neuropatia. Resta descobrir se o mesmo ocorre nas neuropatias humanas.

Autores e procedência do estudo: N. Morin (a,1), S.A. Owolabi (a,1), M.W. Harty (a), E.F. Papa (a), T.F. Tracy Jr.(a), S.K. Shaw b, M. Kim (a), C.Y. Saab (a,*) – (a) *Department of Surgery, Rhode Island Hospital, Brown Medical School, Providence, USA*; (b) *Department of Pediatrics, Women & Infants Hospital, Brown Medical School, Providence, USA*.

Referência: *Neutrophils invade lumbar dorsal root ganglia after chronic constriction injury of the sciatic nerve*. *Journal of Neuroimmunology* 184:164-171(2007).

9. Ativação de receptores para a quimiocina CXCR4 medeia a neuropatia associada ao uso de drogas anti-retrovirais

Existem evidências de que produtos do vírus da imunodeficiência adquirida – AIDS – (HIV-1) como a proteína gp120 (a qual medeia a interação do vírus com suas células-alvo) podem induzir quadros de neuropatia, o que poderia estar relacionado à capacidade desta proteína de se ligar a receptores de quimiocinas como o CCR5 e CXCR4. Por outro lado, também é conhecido na prática clínica que o tratamento com drogas anti-retrovirais (inibidoras da transcriptase reversa de nucleosídeos), como o 2',3'-dideoxycytidine (ddC), também pode induzir neuropatias. Assim, Bhangoo e cols., após induzirem neuropatia em ratos pelo tratamento com ddC, detectaram aumento da expressão do receptor CXCR4 em células da glia e em neurônios do gânglio da raiz dorsal, bem como da quimiocina ligante deste receptor, a SDF-1/CXCL12, na glia. Mais ainda, demonstraram que o tratamento com um antagonista de receptores CXCR4 (AMD3100) inibe a neuropatia neste modelo, além de descartar o envolvimento de receptores CCR2 e CCR5.

Nota da redação: Este estudo demonstra a participação de quimiocinas em um modelo de patologia extremamente importante e de difícil tratamento. Além disso, sugere que algumas quimiocinas, mas não outras, podem ser alvos terapêuticos específicos dependendo da patologia. Isso pode, no futuro, gerar terapias mais seletivas.

Autores e procedência: Sonia K. Bhangoo (a), Dongjun Ren (a), Richard J. Miller (a), David M. Chan (b), Matthew S. Ripsch (b), Clarissa Weiss (b), Christian McGinnis (b), Fletcher A. White (b,c, *) – (a) *Department of Molecular Pharmacology and Structural Biochemistry, Northwestern University, Chicago, IL, USA*; (b) *Department of Cell Biology, Neurobiology and Anatomy, Loyola University, Chicago, Maywood, IL, USA*; (c) *Department of Anesthesiology, Loyola University, Chicago, Maywood, IL, USA*.

Referência: *CXCR4 chemokine receptor signaling mediates pain hypersensitivity in association with antiretroviral toxic neuropathy*. *Brain, Behavior, and Immunity xxx* (2007) xxx-xxx – article in press

Revisões do Mês

10. Revisando a farmacologia do paracetamol – estudos têm mostrado envolvimento de vias canabinóide em seu efeito

Novos indícios sobre a farmacologia peculiar do analgésico mais popular e largamente utilizado no mundo, o N-acetil-para-aminofenol (paracetamol), resultaram em uma revisão de sua ação farmacológica publicada no periódico *CNS Reviews*. O artigo revisa as características básicas do medicamento, também conhecido como *acetaminofeno* nos EUA, e acrescenta os últimos resultados concernentes às pesquisas sobre seu mecanismo de ação. Pertencente à família dos analgésicos anilínicos, o paracetamol é usado em várias preparações contra cefaléias e como antipirético. Entretanto, a despeito de sua eficácia nestes quadros, sua atividade antiinflamatória e anti-reumática é desprezível. Com relação à eficácia analgésica, o paracetamol é equivalente à aspirina, embora seus níveis plasmáticos

necessários para exercer ação analgésica sejam muito maiores dos que para exercer a ação antipirética.

O mecanismo de ação antipirética do paracetamol é a inibição da síntese de prostanóides pela enzima ciclooxigenase (COX) presente no cérebro, de modo que a variante COX-3 estaria envolvida neste mecanismo. Este efeito sofre a interferência de peróxidos, o que poderia justificar a ausência de atividade antiinflamatória, já que, em tecidos inflamados, a concentração destes metabólitos é muito alta. Entretanto, uma prova definitiva de que seus efeitos analgésicos e antipiréticos sejam dependentes da inibição da COX ainda não foi determinada.

A investigação do mecanismo de ação do paracetamol no sistema nervoso central cresceu muito na última década do século XX, envolvendo trabalhos que mostravam a ativação das projeções serotoninérgicas descendentes espinais pelo medicamento, levando à analgesia, e que o bloqueio de receptores opióides do tipo kappa (κ) no córtex frontal prevenia a anti-hipernocicepção do paracetamol. Propostas diferentes também sugeriram a inibição da produção de óxido nítrico, além de ação sobre receptores para N-metil-D-aspartato (NMDA) e substância P, como mecanismos de efeito da droga.

Atualmente, outra via foi incluída nestas propostas para explicar o efeito analgésico do paracetamol. Ele agiria como uma pró-droga (um doador de uma estrutura para a formação de um endocanabinóide), ativando efeitos mediados por receptores do tipo CB-1 e explicando alguns dos efeitos peculiares do paracetamol.

A partir do metabolismo no fígado, o paracetamol de-acetilado (p-aminofenol) é convertido pela enzima FAAH (*fat acid amide hidrolase*) em N-araquidonoilfenolamina (AM404). Este metabólito é uma N-acilamina bioativa do mesmo grupo da anandamida (um canabinóide endógeno) e sua produção consome o ácido araquidônico, substrato necessário à formação de prostanóides. Além disso, este endocanabinóide AM404 é também um potente ativador de receptores vanilóides do subtipo I (TRPV1) e também um inibidor celular do *uptake* de anandamida. No entanto, a ativação direta dos receptores CB-1 é pouco provável, já que sua constante de afinidade pelo receptor é 1000 vezes menor do que a constante para a anandamida.

Além destes efeitos, após a ingestão de paracetamol e demais analgésicos anilínicos, muitas vezes é também observada uma sensação de relaxamento, euforia e tranqüilidade, a qual pode ser comparada à administração aguda de agonistas canabinóides. Estes e outros dados relevantes têm sido relacionados ao efeito analgésico do paracetamol e são discutidos pelos autores da revisão.

Autores e procedência do estudo: Alfio Bertolini (1), Anna Ferrari (1), Alessandra Ottani (2), Simona Guerzoni (1), Raffaella Tacchi (1), Sheila Leone (3) – (1) *Division of Toxicology and Clinical Pharmacology, University of Modena and Reggio Emilia, Italy*; (2) *Department of Biomedical Sciences, Section of Pharmacology, University of Modena and Reggio Emilia, Italy*; (3) *Section of Pharmacology and Pharmacognosy, Department of Pharmacological Sciences, University of Chieti "G. D'Annunzio," Italy*.

Referência: *Paracetamol: New Vistas of an Old Drug*. CNS Drug Reviews, Vol. 12, No. 3–4, 2006.

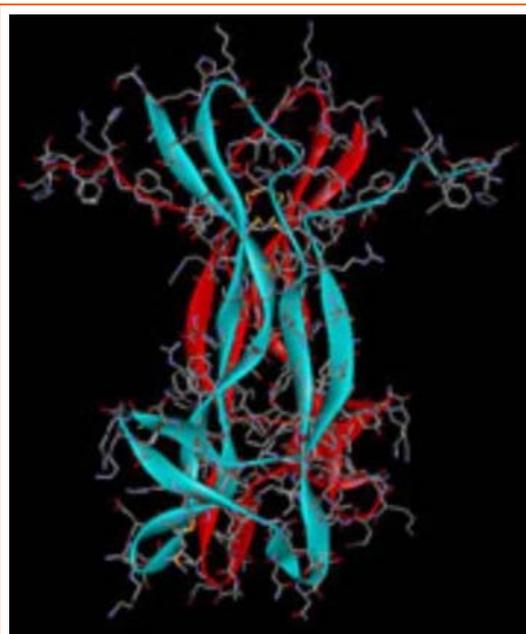
11. Revisão comenta as novas terapias contra dor baseadas no antagonismo do Fator de Crescimento Neural (NGF)

A busca por fármacos contra a dor é contínua. Seu controle farmacológico pelas drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) e opióides tem eficácia e tolerabilidade limitadas, sobretudo em casos crônicos ou de tratamentos de longa duração. A ciência procura, dia após dia, compreender as vias biológicas envolvidas na gênese da dor, de modo a determinar novos alvos para atuação de medicamentos, de preferência com atuação seletiva e poucos efeitos colaterais. Atualmente, estudos direcionados para o desenvolvimento

farmacológico visam esclarecer o papel do fator de crescimento neuronal (*nerve growth factor*, NGF) na dor e nocicepção. Recentes trabalhos demonstram que o antagonismo seletivo deste fator em modelos experimentais de dor crônica e aguda resulta em controle efetivo da dor. O reconhecimento do NGF como fator com papel central nos mecanismos da dor em adultos o sugere como sendo um potencial alvo para a terapia farmacológica, o que certamente levará ao desenvolvimento de drogas seletivas, com ação direcionada. Entretanto, atualmente, apenas anticorpos para NGF e antagonistas de seus receptores estão disponíveis.

O NGF é produzido por várias células e foi o primeiro fator neurotrófico a ser descoberto e purificado. Embora seja aparentemente fundamental para o desenvolvimento e sobrevivência de algumas populações de neurônios simpáticos e sensoriais durante uma parte do desenvolvimento do sistema nervoso, este fator também é um importante mediador da dor durante a vida adulta.

O principal meio pelo qual o NGF promove hiperalgesia e inflamação se inicia pela produção de citocinas inflamatórias (como a interleucina (IL)-1 β e o fator de necrose tumoral (TNF)- α) que, por sua vez, promovem a produção de NGF por diversas classes de células residentes do tecido afetado e suas vizinhanças. O NGF é capaz de ativar receptores TrkA (receptor para tirosina quinase) e receptores p75^{NTR} (um receptor comum a todos os fatores neurotróficos) em diversos neurônios nociceptores (fibras do tipo A δ e C). Esta ativação de receptores aciona mudanças pós-translacionais em canais iônicos (como o receptor vanilóide TRPV1), aumentando a



O NGF é sintetizado como uma prepro-proteína de 305 aminoácidos, incluindo uma seqüência de 18 aminoácidos como sinal para sua secreção e 103 aminoácidos como pro-seqüência. O fator maduro é obtido pela proteólise nos N – e C – terminais da proteína precursora. As seqüências gênicas para o NGF são bem conservadas durante a evolução e apresentam poucos desvios de seqüência entre as espécies animais. [Saiba mais sobre os mecanismos de sinalização do NGF](#)

excitabilidade neuronal. Além disso, o tráfego de endossomos para o corpo celular mediado pelo NGF resulta em aumento de expressão de proteínas (substância P, neurotrofina 3 e 4, etc) que também aumentam a excitabilidade e facilitam a ativação de neurônios de segunda ordem no sistema nervoso central. O NGF é também capaz de induzir a liberação, por mastócitos, de diversos mediadores nociceptivos, como o próprio NGF, a bradicinina, prostanóides, histaminas e adenosina tri-fosfato.

A terapêutica efetiva da dor por antagonistas específicos deve evitar a ativação de receptores TrkA pelo NGF. Isso pode ser realizado pela remoção de NGF livre, por impedimento da ligação do NGF ao seu receptor e pela prevenção da ativação de receptores TrkA.

Existe atualmente, em fase de testes clínicos, um anticorpo monoclonal para NGF denominado RN624, capaz de tratar efetivamente a dor em modelo animal de artrite reumatóide com ED50 de aproximadamente 10 μ g/kg e com uma meia vida de alguns dias.

Existe também uma proteína solúvel híbrida, a TrkA-IgG, que captura o NGF livre, é efetiva em modelos de nocicepção inflamatória em ratos. Recentemente foi apresentado um *peptibody*, resultado da fusão de um peptídeo ligante de NGF e um anticorpo de cadeias pesadas, capaz de reduzir a hipernocicepção térmica em modelos de dor neuropática em ratos.

Dois fármacos que inibem a ligação do NGF com seus receptores, o ALE0540, que inibe a ligação com TrkA e p75^{NTR} com afinidade na ordem dos 5 mM, e o PD90780, que inibe a ligação do NGF com o receptor p75^{NTR} com uma afinidade de 3 mM, também estão sendo testados.

Os autores discutem essa nova tendência em desenvolver drogas com ação específica sobre o NGF e finalizam a revisão enfatizando a possibilidade de estabelecimento de estratégias terapêuticas com menores efeitos colaterais.

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) and Alun M. Davies (2) – (1) *Rinat Neuroscience Corporation, 230 East Grand Avenue, South San Francisco, USA*; (2) *Cardiff School of Biosciences, University of Cardiff, Biomedical Sciences Building 3, Cardiff CF10 3US, UK*.

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