

Divulgação Científica**1. Controlando a dor da artrose: medicamento que previne degeneração da articulação pode também ajudar na diminuição da dor**

A osteoartrite é uma doença degenerativa das articulações e afeta grande parte da população mundial. Sua severidade e progressão requerem tratamentos de longa duração e os agentes farmacológicos utilizados para seu controle podem ter ação apenas sobre os sintomas (dor e limitação da função) ou atuar sobre a estrutura da articulação.

Um estudo, envolvendo vários centros de pesquisa europeus e diferentes modos de avaliação do efeito de drogas sobre a doença, foi realizado em aproximadamente 300 indivíduos com osteoartrite no joelho. Denominada GUIDE (*Glucosamine Unum In Die Efficacy*), a metodologia consistiu de tratamento aleatório dos pacientes durante 6 meses com sulfato de glicosamina, por via oral, na dose de 1500 mg, uma vez por dia, ou com paracetamol, por via oral, na dose de 1000 mg, três vezes ao dia. Os medicamentos eram administrados de modo que nem os pesquisadores nem os pacientes sabiam qual droga era administrada (estudo duplo-cego), além do uso também de uma droga placebo (medicamento sem efeito). Com relação às drogas testadas no estudo, o sulfato de glicosamina é uma droga capaz de retardar a progressão das mudanças estruturais na articulação induzidas pela osteoartrose, além de controlar o desenvolvimento dos sintomas causados por este remodelamento. Já o paracetamol é um antiinflamatório não-esteroidal (AINEs) com ação atenuante sobre os sintomas causados por essa degeneração óssea.

A análise dos dados mostrou que os pacientes tratados com o sulfato de glicosamina tiveram menos dor que os indivíduos que receberam paracetamol, o que sugere que a glicosamina é mais eficaz para o controle da dor da osteoartrose que medicamentos AINEs. Além disso, esses indivíduos também precisaram tomar menos remédios, como o AINEs ibuprofeno, por exemplo, durante crises agudas, e realizaram menor número de sessões de fisioterapia, mostrando sua eficácia não só sobre a degradação da cartilagem, mas também sobre a dor e a rigidez nos movimentos associadas à osteoartrose no joelho.

2. A importância do diagnóstico e do tratamento correto para dores nas pernas é abordado em artigo publicado pelo Professor da UNIFESP Antônio Carlos Lopes

O Professor Titular da disciplina de Clínica Médica do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e presidente da Sociedade Brasileira de Clínica Médica Antônio Carlos Lopes publicou um artigo no Jornal Repórter Diário do dia 14 de maio de 2007 no qual aborda diferentes aspectos que levam ao aparecimento de dores nas pernas. O texto comenta as principais terapias disponíveis para cada caso e salienta a importância do diagnóstico correto, o que possibilita o estabelecimento de tratamentos específicos, além de poder evitar o agravamento da doença e a cronificação da dor.

Referência: *As múltiplas causas das dores nas pernas*, 14/05/2007; publicado no site www.reporterdiario.com.br

3. Dor após circuncisão: droga anestésica antes do primeiro corte ajuda na diminuição da dor pós-cirúrgica

A transmissão da informação dolorosa é bastante associada à ativação de receptores para o neurotransmissor glutamato. Entre os vários tipos desses receptores estão os conhecidos como NMDA (N-metil-D-aspartato), normalmente relacionados ao fenômeno chamado *hiperalgesia*. A presença destes receptores nas terminações dos neurônios que inervam os tecidos periféricos e o aumento pronunciado e constante da liberação do glutamato nesses

tecidos após uma injúria ou lesão levou cirurgiões asiáticos a utilizarem drogas que bloqueassem a ativação (chamadas de drogas antagonistas) de receptores NMDA previamente a cirurgias. 40 pacientes submetidos à circuncisão receberam infiltrações, antes da primeira incisão cirúrgica, de ketamina (0,3%, 3 mL), uma droga anestésica com características analgésicas e que atua em receptores NMDA. Os autores do estudo consideraram que o bloqueio prévio da transmissão das informações dolorosas poderia prevenir o desenvolvimento de mudanças duradouras nos neurônios do sistema nervoso central e, desta forma, evitar o aparecimento de dores pós-cirúrgicas.

Foi observado que os pacientes que receberam a ketamina apresentavam maior tempo para iniciarem o uso de analgésicos durante o período pós-operatório (80 minutos, em comparação aos pacientes que não receberam ketamina, os quais recorreram aos analgésicos 166 minutos em média após o término da cirurgia) e menor dor durante movimentação (10% versus 45% dos pacientes operados) ou ereção (0% versus 40%).

Apesar destes resultados, ainda não se sabe por qual mecanismo ocorre essa supressão da dor pós-operatória. A suspeita de que o efeito possa ocorrer por bloqueio direto dos receptores NMDA periféricos ou por indução de anestesia local pela ketamina abre caminho para investigações científicas e levanta a possibilidade de extensão desta prática a outros procedimentos invasivos.

Referência: Ping-Heng et al. *Preincisional Subcutaneous Infiltration of Ketamine Suppresses Postoperative Pain After Circumcision Surgery*. Clin J Pain 2007;23:214–218.

4. Pais e mães tomem cuidado: problemas psiquiátricos e dores de cabeça crônicas podem estar relacionados ao suicídio de adolescentes

Sete mil e novecentos adolescentes em Taiwan, com idades entre 12 e 14 anos, foram avaliados em um estudo com o objetivo de correlacionar a dor de cabeça crônica ou enxaqueca e o risco de apresentar problemas psiquiátricos e desenvolver tendências suicidas. Deste total de adolescentes, 121 (31 homens e 90 mulheres, com idade média de 13,8 anos) foram diagnosticados como tendo dores de cabeça crônicas, segundo o critério da Classificação Internacional de Dores de Cabeça (*International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-2)*).

Após avaliação psiquiátrica, os indivíduos também foram examinados para determinar a coexistência de problemas psiquiátricos e tendências suicidas associadas com enxaquecas. Segundo os pesquisadores, do Instituto Neurológico do Hospital Geral de Veteranos de Taipei, quase metade dos adolescentes com dores de cabeça cotidianas tem pelo menos um problema psiquiátrico, sendo que 21% deles apresentam também depressão grave e, 19%, crises de pânico. Mais ainda, os adolescentes que sofrem de enxaquecas têm o risco de desenvolverem problemas psiquiátricos cerca de três vezes maior. Já os adolescentes que têm enxaquecas precedidas de sensação de calor (sinal conhecido como "aura") apresentam probabilidade seis vezes maior de atentar contra a própria vida que os que não têm esta forma aguda de dor de cabeça. Esses fatos mostram a importância de pais e médicos em acompanhar com atenção os jovens que têm dor de cabeça, dizem os autores do trabalho. Para saber mais, leia o artigo completo.

Referência: Referência: Shuu-Jiun Wang et al. *Psychiatric comorbidity and suicide risk in adolescents with chronic daily headache*. NEUROLOGY 2007;68:1468–1473

Ciência e Tecnologia

5. Novo antagonista seletivo para receptores de bradicinina B1 pode ser uma boa alternativa para controle da dor inflamatória em humanos – outras drogas do tipo não eram eficazes em primatas, dizem os autores do estudo

Uma série de experimentos *in vitro* e *in vivo* foi feita para testar a possível eficácia de uma droga recentemente desenvolvida com ação sobre receptores para bradicinina do tipo B1. A bradicinina é um importante mediador endógeno que participa da indução de fenômenos associados à dor, como a hiperalgesia e a alodinia, de modo que drogas com ação sobre seus receptores podem ser utilizadas no controle da dor de origem inflamatória. A droga em questão, chamada ELN441958, mostrou bastante afinidade para esses receptores do tipo B1, uma vez que inibiu a ligação de outra droga B1-seletiva em receptores de membranas de fibroblastos humanos. Além disso, inibiu o aumento de cálcio intracelular induzido pela ativação de receptores B1 de maneira mais seletiva em células provenientes de primatas do que de roedores e apresentou estabilidade metabólica *in vitro* consistente com moderada meia-vida plasmática em ratos e macacos *rhesus*. Experimentos comportamentais, realizados no modelo de retirada de cauda de macacos *rhesus*, mostraram diminuição da hiperalgesia térmica induzida pelo estímulo inflamatório carragenina, o que sugere um potente efeito analgésico sistêmico. Os autores comentam, ainda, que uma possível vantagem deste novo antagonista é sua eficácia em experimentos realizados em primatas ou com suas células, diferentemente de outros antagonistas previamente descritos e estudados em roedores, que não apresentavam a mesma eficácia em primatas.

Autores e procedência do estudo: Jon E. Hawkinson, Balazs G. Szoke, Albert W. Garofalo, Dennis S. Hom, Hongbing Zhang, Mark Dreyer, Juri Y. Fukuda, Linda Chen, Bhushan Samant, Stellanie Simmonds, Karla P. Zeitz, Angie Wadsworth, Anna Liao, Raymond A. Chavez, Wes Zmolek, Lany Ruslim, Michael P. Bova, Ryan Holcomb, Eduardo R. Butelman, Mei-Chuan Ko, and Annika B. Malmberg - *Elan Pharmaceuticals, South San Francisco, CA (J.E.H., B.G.S., A.W.G., D.S.H., H.Z, M.D., J.Y.F., L.C., B.S., S.S., K.P.Z., A.W., A.L., R.A.C., W.Z., L.R., M.P.B., R.H., A.B.M.); The Rockefeller University, New York, NY (E.R.B); and Department of Pharmacology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI (M.C.K.).*

Referência: Hawkinson et al. *Pharmacological, Pharmacokinetic, and Primate Analgesic Efficacy Profile of the Bradykinin B1 Receptor Antagonist ELN441958.* J Pharmacol Exp Ther. 2007 Apr 30.

6. Estaria o aumento nos níveis de PGE2 e TNF- α espinais em ratos com hiperalgesia inflamatória associado à sensibilização central?

A lesão em tecidos periféricos e a inflamação induzem sensibilização central que resulta no desenvolvimento de hiperalgesia. O aumento da resposta ao estímulo nocivo (hiperalgesia) é uma das características da dor patológica. Durante a última década, a produção de prostaglandinas (PGs), especialmente a Prostaglandina E2 (PGE2), e citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral(TNF)- α , tem sido demonstrada participar ativamente tanto do início quanto da manutenção das dores de origem inflamatória e decorrentes de lesão nos tecidos periféricos. Ainda, dados da literatura mostram que a PGE2 causa despolarização dos neurônios espinais e que sua produção na medula espinal após a inflamação periférica pode levar à sensibilização central. Além disso, vários estudos mostram que o TNF- α é um importante mediador do estado de dor persistente, que pode atuar também em nível espinal, já que sua administração intratecal aumenta a resposta de neurônios do corno dorsal à estimulação nociceptiva. No trabalho em questão, pesquisadores italianos da Universidade de Milão, investigaram se ocorre aumento nas concentrações de PGE2 e TNF- α no líquido cérebro-espinal (LCE) de ratos durante a inflamação crônica periférica. Em adição, a capacidade de diferentes drogas analgésicas de prevenir tais mudanças bioquímicas nos níveis espinais associadas à inflamação periférica também foi avaliada. A inflamação foi induzida em ratos pela injeção intraplantar de Adjuvante Completo de Freund (CFA). Após sete dias, os animais foram submetidos ao teste de pressão mecânica constante na pata de ratos (teste de Randall & Selitto), usado para mensurar a hiperalgesia inflamatória. Tramadol (7.5 mg/kg, droga capaz de aliviar a dor por mecanismos

monoaminérgicos e opióides, largamente usada para o tratamento de diversos tipos de dor), paracetamol (65 mg/kg, analgésico não-opióide de ação central), nimesulida (5 mg/kg, droga antiinflamatória não-esteroidal com boa atividade analgésica) e a combinação tramadol+paracetamol foram administrados duas vezes ao dia, por via oral, a partir do primeiro dia após os animais terem recebido o CFA. Parâmetros bioquímicos também foram avaliados no sétimo dia após a indução da inflamação.

Os resultados mostraram que os animais que receberam somente CFA apresentaram aumento significativo tanto nos níveis de PGE2 quanto de TNF- α no LCE. Interessantemente, todos os tratamentos farmacológicos preveniram o desenvolvimento de hiperalgesia e o aumento de PGE2 no LCE. Inversamente, a prevenção do aumento dos níveis de TNF- α no LCE foi observada somente nos ratos tratados com nimesulida e a combinação de tramadol+paracetamol.

Os autores concluem que a hiperalgesia inflamatória periférica está associada a mudanças significativas nos níveis de mediadores pró-inflamatórios no líquido cérebro-espinhal. Também salientam que a PGE2 e o TNF- α espinais são diferentemente afetados pelos tratamentos farmacológicos capazes de inibir a hiperalgesia, chamando a atenção, dessa forma, para o possível uso desses tratamentos em condições clínicas de dor inflamatória.

Autores e procedência do estudo: Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, Franchi S, Sacerdote P - *Department of Pharmacology, University of Milan, Milan, Italy.*

Referência: *Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs.* Anesth Analg. 2007 Apr;104(4):949-54

7. Laboratórios Abbott desenvolvem droga seletiva para canais de sódio Nav1.8: estamos diante de uma solução para dores inflamatórias e neuropáticas?

Vários estudos têm demonstrado que a ativação de canais de sódio do tipo tetrodotoxina-resistente 1.8 (Nav1.8) contribui para a gênese de potenciais de ação em neurônios sensoriais sensibilizados, ou seja, estes canais seriam um dos responsáveis pela facilitação de ocorrência de respostas do neurônio aferente primários à estimulação periférica. Mais ainda, a inibição seletiva da expressão de canais Nav1.8, por meio de antisenses oligodeoxinucleotídeos (ODNs) específicos, tem sido de grande valia para avaliar sua participação em modelos experimentais animais de dor inflamatória e neuropática. Pesquisadores americanos dos Laboratórios Abbott desenvolveram um potente e, mais importante, seletivo bloqueador deste canal de sódio. A droga, chamada A-803467, foi testada em modelos de ligadura do nervo espinal, injúria do nervo ciático, alodinia mecânica induzida por capsaicina e hiperalgesia térmica. Os autores verificaram redução na sensibilidade nociceptiva após injúria do nervo e inflamação, mostrando sua eficácia e potencial para ser utilizada no combate a dores tanto de origem inflamatória quanto neuropática.

Autores e procedência do estudo: Michael F. Jarvis(*†), Prisca Honore(*), Char-Chang Shieh(*), Mark Chapman(‡), Shailen Joshi(*), Xu-Feng Zhang(*), Michael Kort(*), William Carroll(*), Brian Marron(‡), Robert Atkinson(‡), James Thomas(‡), Dong Liu(‡), Michael Krambis(‡), Yi Liu(‡), Steve McGaraughty(*), Katharine Chu(*), Rosemarie Roeloffs(‡), Chengmin Zhong(*), Joseph P. Mikusa(*), Gricelda Hernandez(*), Donna Gauvin(*), Carrie Wade(*), Chang Zhu(*), Madhavi Pai(*), Marc Scanio(*), Lei Shi(*), Irene Drizin(*), Robert Gregg(*), Mark Matulenko(*), Ahmed Hakeem(*), Michael Gross(‡), Matthew Johnson(‡), Kennan Marsh(*), P. Kay Wagoner(‡), James P. Sullivan(*), Connie R. Faltynek(*), and Douglas S. Krafte(§) - from (*) *Neuroscience Research, Abbott Laboratories; and (†) Icagen, Inc., Durham.*

Referência: A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. PNAS, May 15, 2007;vol.104:no.20. 8520-8525.

8. Bloqueio de receptores do tipo A para endotelina (ETA) imediatamente antes de cirurgias reduz a dor e a hiperalgesia secundária pós-operatórias

A contribuição da endotelina-1 (ET-1), agindo via receptores ETA, na dor pós-incisional foi avaliada por pesquisadores da Escola de Medicina de Harvard, em Boston, EUA. Mujenda e cols utilizaram o modelo experimental de incisão unilateral no dorso de ratos e aplicaram estímulos táteis por meio de filamentos de von Frey próximos ao local incisão, para verificar a hiperalgesia primária (no local da lesão), e em pontos distantes, para determinar a hiperalgesia secundária. Para verificar o envolvimento de receptores ETA, foi administrada uma injeção subcutânea do antagonista específico para receptor ETA BQ123, 15 e 24 horas antes da incisão. Foi observado que a alodinia primária, mas não a hiperalgesia, foi suprimida de modo dose-dependente pela administração local, 15 min antes da incisão, de BQ123. A alodinia e hiperalgesia secundária também foram inibidas pelo BQ 123. Os dados sugerem que a liberação de ET-1 devido à lesão na pele ativa nociceptores, induzindo alodinia no local da lesão (primária), e sensibiliza os circuitos espinais, via receptores ETA, levando à hiperalgesia secundária.

Autores e procedência do estudo: Florence H. Mujenda, Adriana M. Duarte, Erin K. Reilly, Gary R. Strichartz (*) - Pain Research Center, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.

Referência: Cutaneous endothelin-A receptors elevate post-incisional pain. Pain xxx (2007) xxx-xxx

9. Controle descendente espinal da dor modula diferentemente a informação nociceptiva originada de fibras C e fibras A-delta

As vias descendentes de controle da informação nociceptiva podem ter papel tanto inibitório quanto facilitatório. Entretanto, ainda não se sabe se existem distinções na modulação das informações nociceptivas providas da periferia por diferentes vias. Neste contexto, trabalho recentemente publicado pelos pesquisadores Alexander Waters e Bridget Lumb, demonstrou que as informações transmitidas por estimulação de fibras do tipo C são moduladas negativamente na medula espinal pelo controle descendente realizado na substância cinzenta periaquedutal (PAG). Por outro lado, a estimulação da PAG modula positivamente as informações nociceptivas que adentram a medula por meio de fibras A-delta (A δ). Este fato reforça a hipótese de que a informação transmitida pelas fibras A δ está mais relacionada ao caráter protetor da dor, ou seja, é necessária uma resposta rápida contra uma agressão ao organismo. Já as informações transmitidas por fibras C provavelmente estão envolvidas em processos de longa duração, nos quais a modulação negativa da dor é importante para que o indivíduo possa desempenhar suas atividade normalmente.

Autores e procedência do estudo: Alexander J. Waters (1), Bridget M. Lumb (*) - Department of Physiology, School of Medical Sciences, University of Bristol, UK.

Referência: Descending control of spinal nociception from the periaqueductal grey distinguishes between neurons with and without C-fibre inputs. Pain xxx (2007) xxx-xxx. Paper in press.

10. Receptores toll-like do tipo 2 são importantes para a ativação de células gliais da medula espinal e desenvolvimento da dor decorrentes de injúria de nervo

Tradicionalmente, acreditava-se que a dor era mediada apenas por neurônios. Hoje existem demonstrações experimentais de que a ativação de células da glia na medula espinal está implicada na tanto na indução quanto na manutenção da dor de origem neuropática. No

entanto, os mecanismos pelos quais estas células são ativadas e influenciam na responsividade neuronal ainda não estão determinados. Trabalho realizado por pesquisadores da Universidade Nacional de Seul, na Coréia, demonstrou que as células da glia na medula espinal são ativadas por neurônios sensoriais lesionados por meio de receptores do tipo "toll-like" 2 (TLR-2). Utilizando cultura de células, os autores observaram que a ativação de micróglia e astrócitos na medula decorrente da secção do nervo espinal L-5 era reduzida em camundongos *knockout* para esse receptor, ou seja, que não expressavam o TLR-2. Mais ainda, experimentos comportamentais utilizando estes camundongos mostraram que estes receptores são necessários para a indução da alodinia mecânica e hiperalgesia térmica decorrentes da lesão do nervo. Por fim, também se observou que nestes camundongos ocorria redução da expressão de genes responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral(TNF)- α , a interleucina(IL)-1 β e a IL-6, e da forma induzida da enzima sintase do óxido nítrico (iNOS), que normalmente se expressam nas células gliais da medula espinal em decorrência da lesão de nervos. Estes dados mostram que os TLR-2 contribuem para a ativação de células gliais da medula espinal e subsequente alodinia mecânica e hiperalgesia térmica.

Autores e procedência do estudo: Donghoon Kim(*), Myung Ah Kim(+), Ik-Hyun Cho(*), Mi Sun Kim(*), Soojin Lee(‡), Eun-Kyeong Jo(‡), Se-Young Choi(*), Kyungpyo Park(*), Joong Soo Kim(*), Shizuo Akira(§), Heung Sik Na(+), Seog Bae Oh(1,*), and Sung Joong Lee (1,*). - (*) Program in Molecular and Cellular Neuroscience and Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Seoul National University, Seoul; (+) Department of Physiology, Medical Science Research Center, Korea University College of Medicine, Seoul; (‡) Department of Microbiology, Chungnam National University, Daejeon, Republic of Korea; (§) Department of Host Defense, Osaka University, Osaka, Japan.

Referência: A Critical Role of Toll-Like Receptor 2 in Nerve Injury-Induced Spinal Cord Glial Cell Activation and Pain Hypersensitivity. JBC Papers in Press. Published on March 13, 2007 as Manuscript M607277200.