

**Divulgação Científica****1. O efeito não esperado da terapia analgésica com maconha: altas doses podem piorar a dor**

As propriedades analgésicas da maconha são amplamente conhecidas, sendo que, em vários países, como o Canadá e a Holanda, por exemplo, há permissão para o uso desta substância para fins medicinais. Entretanto, uma pesquisa realizada na Universidade da Califórnia apontou que o consumo de altas doses de maconha com objetivo terapêutico pode aumentar as dores ao invés de aliviá-las. A pesquisa analisou quinze voluntários saudáveis, que receberam uma injeção subcutânea de capsaicina (uma substância que provoca dor encontrada nas pimentas) e fumaram maconha em doses determinadas pela análise da quantidade do princípio ativo tetraidrocanabinol. Quarenta e cinco minutos mais tarde, os pacientes que fumaram doses moderadas de maconha relataram alívio considerável da dor, enquanto os voluntários que fumaram doses mais altas sentiram dores ainda mais fortes. Segundo os autores do estudo, o resultado observado sugere que a chave para obter o efeito terapêutico desejado com o uso da maconha está na quantidade consumida do produto.

**Nota da redação:** Apesar dos dados apresentados, alguns especialistas, no entanto, questionam o fato destes testes terem sido feitos em pacientes saudáveis e não acreditam que os resultados podem ser aplicados para entender a ação da maconha no tratamento de pacientes com câncer e esclerose múltipla. A sugestão é que testes semelhantes devem ser realizados em pacientes portadores destas patologias.

**Fonte:** [http://www.bbc.co.uk/portuguese/reporterbbc/story/2007/10/071024\\_maconhadoses\\_fp.shtml](http://www.bbc.co.uk/portuguese/reporterbbc/story/2007/10/071024_maconhadoses_fp.shtml)

**2. Inflamação, e não a produção de ácido láctico após exercícios, causaria as dores musculares**

O fisiologista do time do São Paulo, Turíbio Leite de Barros, em matéria apresentada no portal de notícias do site Globo.com, fez comentários interessantes sobre as dores musculares que aparecem após exercícios físicos. Segundo ele, a dor teria relação com a liberação, na corrente sanguínea, da enzima creatina quinase (CK). Essa enzima está presente em vários tecidos animais e auxilia na transformação (por um processo chamado "fosforilação") da creatina em fosfocreatina, convertendo ATP em ADP, ou seja, "gastando" energia durante a atividade muscular. Em tecidos que consomem energia rapidamente, a fosfocreatina serve como um reservatório de energia, facilitando a rápida regeneração do ATP. Desta forma, a CK é uma enzima bastante importante em tecidos musculares. Entretanto, sua liberação causaria um processo inflamatório, que seria o real responsável pelas dores do dia seguinte. Ainda, o fisiologista desmistifica idéia de que o ácido láctico produzido pelos músculos seria o causador dessas dores e afirma que solução poderia estar na "administração de vitaminas e minerais, que protegeria os músculos dos traumas do exercício intenso ao impedir o rompimento das membranas celulares a partir da neutralização dos radicais livres".

**Fonte:** <http://g1.globo.com/Noticias/Ciencia/0,,MUL171260-5603,00.html>

**3. Cientistas mostram que foto de Paris Hilton pode aliviar dor em camundongos machos**

Um trabalho apresentado no evento "2007 Neuroscience Meeting", em San Diego, Califórnia, nos EUA, concluiu, de maneira bastante humorada, que a foto da herdeira da rede de hotéis Hilton é capaz de aliviar a dor em camundongos. Os autores do trabalho utilizaram testes de laboratório para avaliar a dor após a aplicação de uma substância irritante aos tecidos (o teste de injeção de formalina) ou após a aplicação de calor intenso na pata de camundongos

machos e fêmeas, e determinaram a influência da presença de um observador, ou de um boneco ou fotografia da celebridade Paris Hilton sobre as respostas dolorosas apresentadas. O fato interessante foi que os camundongos machos exibiram menor dor durante a aplicação dos testes dolorosos enquanto um experimentador ou o boneco ou fotografia de Paris estavam visíveis. A aplicação de uma substância que bloqueia a atuação de endorfinas liberadas durante o estímulo doloroso (os chamados “opioides endógenos”) – Naloxone – impediu essa diminuição da dor causada pela “presença” da Paris Hilton no local, o que sugeriu, segundo os pesquisadores, “qual processo biológico pode estar participando do efeito causado pela celebridade Paris Hilton nos animais”, completa com bom-humor um dos participantes do trabalho. Veja mais na matéria publicada no jornal Folha de São Paulo.

Fonte: <http://www1.folha.uol.com.br/folha/ilustrada/ult90u343348.shtml>

Referência: *Sex-dependent fear of human experimenters and facsimiles there of in laboratory mice*. 2007 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2007.

## Ciência e Tecnologia

### 4. Eletroacupuntura pode ser alternativa para alívio da dor de câncer ósseo

O tratamento medicamentoso da dor em pacientes com câncer nem sempre é eficaz, além de apresentar muitos efeitos colaterais. Neste sentido, um grupo de pesquisadores da Universidade de Maryland, em Baltimore, nos EUA, investigou o efeito da eletroacupuntura na dor de câncer ósseo e na expressão de interleucina(IL)-1 $\beta$  em um modelo experimental animal. Para tal, o câncer foi induzido por injeção, na tíbia de ratos, de células cancerígenas da próstata. Os animais foram tratados com pulsos de eletroacupuntura (10Hz/2mA/0,4ms) por 30 minutos diariamente entre os dias 14 e 18 após a inoculação das células cancerígenas. A resposta hiperalgésica foi avaliada por meio do teste de hiperalgésia térmica, que mostrou aumento do limiar nociceptivo térmico. Além disso, também foi avaliada por PCR e imunohistoquímica a expressão de RNAm para IL-1 $\beta$ , a qual se apresentou reduzida após a aplicação da eletroacupuntura. De maneira complementar, a injeção intratecal de IL-1ra (antagonista de IL-1) também causou aumento do limiar hiperalgésico térmico. Os resultados sugerem que a eletroacupuntura é efetiva em reduzir a dor de câncer, sendo que este efeito parece ser devido à supressão da expressão de IL-1 $\beta$ . Mais ainda, os dados apontam para a possível utilização clínica da eletroacupuntura para o tratamento da dor no câncer.

**Autores e procedência do estudo:** ZHANG RX, LI A, LIU B, WANG L, REN K, QIAO JT, BERMAN BM, LAO L – *Center for Integrative Medicine, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore – USA;*

**Referência:** *Electroacupuncture Attenuates Bone Cancer Pain and Inhibits Spinal Interleukin-1 $\beta$  Expression in a Rat Model*. *Anesth Analg* 2007;105:1482–8.

### 5. Estudo sugere que os mecanismos de dor podem ser diferentes em um mesmo tecido

A dor muscular na região craniofacial afeta grande parte da população. Entretanto, apesar de alta prevalência, os mecanismos fisiopatológicos são pouco compreendidos e vários grupos de pesquisa tentam determinar os eventos biológicos relacionados a essa sintomatologia. Nesse sentido, pesquisadores da Universidade do Texas, nos EUA, investigaram se injeções de um estímulo inflamatório intenso – no caso o CFA (Adjuvante Completo de Freund) - ou salina ácida diretamente no músculo masseter seriam capazes de induzir comportamentos nociceptivos e alterações na expressão de neuropeptídeos no gânglio trigeminal em ratos. De fato, foi observado, após a injeção do CFA, tanto hipernocicepção como aumento da expressão de CGRP (Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina) no gânglio trigeminal, o que não foi verificado após injeções únicas ou repetidas de salina ácida em diferentes pHs.

---

Considerando que a injeção de salina ácida em músculos é utilizada para induzir dor em certos modelos experimentais, os autores sugerem que, apesar dos estímulos serem aplicados no mesmo tipo de tecido (tecido muscular), existem diferenças nos mecanismos de indução da dor, o que pode ser uma informação de grande valia, já que pode permitir diferentes abordagens terapêuticas dependendo da região a ser tratada.

**Autores e procedência do estudo:** R. AMBALAVANAR (a\*); C. YALLAMPALLI (b); U. YALLAMPALLI (b) AND D. DESSEM (a) - (a) *Department of Biomedical Sciences and Program in Neuroscience, University of Maryland, Baltimore, USA;* (b) *Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas, Galveston, USA;*

**Referência:** *Injection of Adjuvant But Not Acidic Saline Into Craniofacial Muscle Evokes Nociceptive Behaviors And Neuropeptide Expression.* *Neuroscience* 149 (2007) 650-659.

## 6. Dores nas costas: uso de analgésicos e exercícios são opções melhores que antiinflamatórios e terapias alternativas

Um estudo publicado no periódico *Lancet* de novembro mostra que o tratamento de primeira linha em pacientes com dores nas costas, que consiste na administração de paracetamol e manutenção das atividades físicas, apresenta bons resultados e favorece a redução do uso de antiinflamatórios. Em pacientes cuja resposta ao tratamento de primeira linha é lenta, recomenda-se o tratamento de segunda linha, com o uso de antiinflamatórios e técnicas de manipulação da coluna.

O estudo, realizado por pesquisadores da Universidade de Sidney, na Austrália, objetivou verificar a melhora que o antiinflamatório produzia em pacientes que já faziam uso da terapia inicial. Duzentos e quarenta pacientes que estavam fazendo uso de paracetamol e permaneciam com as atividades físicas normais, isto é, não faziam repouso, segundo prescrição médica, foram divididos aleatoriamente em quatro grupos, que receberam diclofenaco e técnicas de manipulação da coluna; placebo e as mesmas técnicas de manipulação da coluna; diclofenaco e técnicas "falsas" de manipulação da coluna; e placebo e técnicas "falsas".

De acordo com os dados obtidos, todos os pacientes se recuperaram de maneira igual no final dos tratamentos adicionais, indicando, portanto, que não houve benefícios clínicos oriundos da terapia de segunda linha. Ainda assim, os autores observaram dados importantes a partir dos resultados, pois o estudo mostra que tanto as terapias alternativas quanto os antiinflamatórios podem produzir efeitos, de modo que sugere-se que os pacientes podem ser tratados com confiança e sem a necessidade de aumento de gastos com medicamentos, embora não se saiba se os mesmos resultados podem ser aplicados em casos de dores crônicas.

Um fato importante que deve ser ressaltado é que as técnicas de manipulação da coluna são complexas e raramente produzem efeitos colaterais quando realizadas por profissionais devidamente habilitados, e podem incluir também mudanças posturais e no estilo de vida, o que pode contribuir para a diminuição das dores.

**Autores e procedência do estudo:** *Back Pain Research Group* (Hancock, M.J., Maher, C.G., Latimer, J., Spindler, M.F. and McAuley, J.H.), *Faculty of Pharmacy* (McLachlan, A.J.), *Centre for Education and Research on Aging* (McLachlan, A.J.) and *Discipline of General Practice* (Cooper, C.W.), *University of Sydney, Sydney, Australia;* *Department of Clinical Pharmacology, University of Sydney, Sydney, Australia* (Day, R.O.); and *Australia and St Vincent's Hospital, Sydney, Australia* (Day, R.O.);

**Referência:** *Assessment of diclofenac or spinal manipulative therapy, or both, in addition to recommended first-line treatment for acute low back pain: a randomised controlled trial.* *Lancet*, v.370, n.9599, Nov, p. 1638-1643. 2007.

### 7. Radicais livres participam da tolerância induzida pelo uso prolongado de morfina

Um grupo de pesquisadores italianos demonstrou um papel essencial de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) no desenvolvimento de tolerância pelo uso prolongado de morfina. Através de experimentos realizados em camundongos que receberam injeções diárias de morfina, percebeu-se que diversas proteínas encontravam-se nitradas em resíduos de tirosina. Os resultados indicam que a exposição prolongada à morfina leva à produção das moléculas reativas superóxido e óxido nítrico. A reação destas duas moléculas leva à formação de peroxinitrito, uma molécula extremamente reativa e que causa dano celular. Um agente que inibe a formação do peroxinitrito, assim como drogas que inibem a formação de superóxido e óxido nítrico, inibe o desenvolvimento de tolerância nos animais. Este trabalho sugere que o uso de drogas que inibem a formação de peroxinitrito em conjunto com a morfina, quando usada cronicamente, pode ser uma estratégia interessante para inibir o desenvolvimento da tolerância.

**Autores e procedência do estudo:** Carolina Muscoli (1,2); Salvatore Cuzzocrea (3,4); Michael M. Ndengele (5); Vincenzo Mollace (1,6); Frank Porreca (7); Francesca Fabrizi (8); Emanuela Esposito (4); Emanuela Masini (8); George M. Matuschak (5) and Daniela Salvemini (5) – (1) *Faculty of Pharmacy, University of Catanzaro "Magna Graecia," Roccella di Borgia, Catanzaro, Italy;* (2) *Centro di Neurofarmacologia Sperimentale, IRCCS Mondino-Università Tor Vergata di Roma, Rome, Italy;* (3) *Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, School of Medicine, University of Messina, Messina, Italy;* (4) *IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo," Messina, Italy;* (5) *Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA;* (6) *IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy;* (7) *Department of Pharmacology, University of Arizona, Tucson, Arizona, USA;* (8) *Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy.*

**Referência:** *Therapeutic manipulation of peroxynitrite attenuates the development of opiate-induced antinociceptive tolerance in mice.* J Clin Invest. Nov 1;117(11):3530-3539, 2007.

### 8. Produção de GABA espinal estimulada por aumento da expressão da enzima glutamato descarboxilase (GAD65) no gânglio da raiz dorsal atenua a dor neuropática

Estudo realizado por Boyoung Lee e cols. mostra que a injeção direta de adenovírus contendo a enzima glutamato descarboxilase 65 (rAAV-GAD65) nos gânglios das raízes dorsais (GRDs) dos nervos L4 e L5 induz expressão constitutiva de GAD65. Esta expressão transgênica de GAD65 resultou em liberação espinal de GABA e reduziu de maneira duradoura os comportamentos de alodinia mecânica e hiperalgesia térmica em modelo experimental de dor neuropática. Os resultados fornecem evidências de que a expressão persistente de GAD65, e subsequente expressão de GABA na medula espinal, atenua efetivamente a dor neuropática periférica por longo período de tempo.

**Autores e procedência do estudo:** Boyoung Lee (a,b,1); Jaehyung Kim (a,b,1); Sung Jin Kim (c); Heuiran Lee (c,d,\*); Jin Woo Chang (a,b,\*) – (a) *Department of Neurosurgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea;* (b) *Brain Korea 21 Project for Medical Science & Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea;* (c) *Department of Microbiology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea;* (d) *Research Institute for Biomacromolecules, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea;*

**Referência:** *Constitutive GABA expression via a recombinant adeno-associated virus consistently attenuates neuropathic pain.* Biochemical and Biophysical Research Communications 357 (2007) 971–976.

**Revisão do Mês****9. O papel de canais de sódio na nociceção: implicações nos mecanismos da dor**

A participação dos canais de sódio na dor é extensamente investigada por vários grupos de pesquisa. O tópico foi discutido em recente trabalho de revisão, publicado na revista *Pain*, pelo grupo do Prof. Cummins, do Departamento de Farmacologia e Toxicologia do Instituto de Pesquisa em Neurociência Stark, localizado na Faculdade de Medicina de Indiana, EUA.

Os canais de sódio dependentes de voltagem (Nav) são importantes para a eletrogênese e condução de impulsos nervosos. A existência de isoformas exclusivas que podem ser reguladas dinamicamente pela inflamação e danos no sistema nervoso sensorial periférico associado à dor torna estas isoformas importantes alvos para drogas.

Estes canais são proteínas transmembrana complexas que permitem o influxo rápido de sódio, o que é a base para a gênese dos potenciais despolarizantes em células excitáveis, e diversos experimentos transgênicos em camundongos já implicaram os canais Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9 tanto na dor de origem inflamatória quanto neuropática. Estudos de doenças geneticamente hereditárias também mostraram que mutações no gene responsável pela expressão da isoforma Nav1.7 são encontradas em duas síndromes autossomais dominantes de dor crônica distintas e que mutações recessivas desses genes eliminam a sua funcionalidade, resultando fisiologicamente em indiferença completa e específica à dor em humanos.

O canal de sódio do subtipo Nav1.3 também merece estudos adicionais, embora a participação deste canal não pareça ocorrer em alguns modelos experimentais animais de dor inflamatória mas, sim, esteja aparentemente mais implicado na dor neuropática. Esta isoforma existe em abundância em neurônios em desenvolvimento, mas são pouco expressos em neurônios adultos. Mudanças na taxa de expressão deste canal após axotomia sugerem que ele pode contribuir para alterações na excitabilidade de nervos do gânglio da raiz dorsal e, conseqüentemente, para neuropatias.

Farmacologicamente, não existem drogas bloqueadoras seletivas para as isoformas de canais de sódio, o que dificulta a exploração experimental de todos os subtipos conhecidos. Muitos destes são fisiologicamente e em grande quantidade expressos nos gânglios das raízes dorsais dos neurônios aferentes primários, o que os relaciona bastante às vias nociceptivas periféricas, além de sugerir excelentes alvos para controle farmacológico da dor.

Uma distinção existe entre os canais de sódio dependentes de voltagem no que concerne à suscetibilidade farmacológica à tetrodotoxina (TTX). Usualmente, fibras nervosas resistentes à esta toxina, obtida do peixe baiacu, são também fibras de pequeno calibre e desmielinizadas, características do sistema nociceptivo periférico.

Recentemente foram descobertos potentes inibidores seletivos para canais resistentes à tetrodotoxina (TTX-resistentes, ou TTX-r). Um deles é o peptídeo  $\mu$ -O-conotoxina, que é de 8 a 10 vezes mais potente em neutralizar correntes de sódio do canal Nav1.8 (um canal TTX-r importante para a dor) do que de canais tetrodotoxina-sensíveis (TTX-s). Outro é a molécula identificada por A-803467, que, além de demonstrar a habilidade de ser um potente e seletivo inibidor dos canais Nav1.8, mostrou ter importância clínica ao ter ação analgésica em modelos experimentais de dores tanto inflamatórias quanto neuropáticas. Neste sentido, a isoforma Nav1.8, observada estar envolvida em diversos modelos de dor inflamatória e considerada a maior responsável pela gênese dos picos de potencial de ação em neurônios de pequeno calibre do corno da raiz dorsal, parece estar também participando da transmissão da dor de origem neuropática.

Finalmente, a revisão faz um apanhado geral do atual quadro de conhecimento sobre o papel dos canais de sódio nos processos nociceptivos, sugerindo-os ser alvos interessantes para o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas para o controle da dor.



Dor On Line

www.dol.inf.br

---

**Autores e procedência do estudo:** Theodore R. Cummins (a,\*); Patrick L. Sheets (a); Stephen G. Waxman (b,c,d) - (a) *Department of Pharmacology and Toxicology, Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, United States;* (b) *Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, United States;* (c) *Center for Neuroscience and Regeneration Research, Yale University School of Medicine, New Haven, United States;* (d) *Rehabilitation Research Center, Veterans Administration Connecticut Healthcare System, West Haven, United States;*

**Referência:** *The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain.* Pain 131 (2007) 243–257.