

Divulgação Científica**1. Ser mulher também significa ter mais dor**

As mulheres sentem mais dor do que os homens, de acordo com diversos estudos que investigam a epidemiologia da dor. Por exemplo, para cada cinco mulheres com enxaqueca, há um homem, segundo matéria publicada no jornal *O Estado de São Paulo* no mês passado. Outro exemplo é a fibromialgia, doença que acomete quatro mulheres para cada homem. Entre as principais dores mais observadas nas mulheres estão a dor nos ombros, na coluna vertebral e na região pélvica, além da enxaqueca, fibromialgia e distúrbios na articulação temporomandibular (ATM). Isso sem mencionar as dores específicas do gênero, como as cólicas menstruais e aquelas presentes durante a gestação e o parto. Mas quais são os motivos para essa maior incidência na população feminina? Apesar dos estudos serem ainda pouco conclusivos, a hipótese atualmente aceita é relacionada à variação dos níveis do hormônio feminino (estrógeno), cuja flutuação poderia fazer com que as mulheres percebessem a dor de maneira diferente. Vale também ressaltar que, em muitos países, as mulheres recebem menos tratamento para dor, devido a fatores culturais, econômicos e políticos. Diante deste cenário, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), com apoio de diversas associações mundiais, lançou em 2007/2008 uma campanha internacional em prol do combate à dor na mulher. Esta importante iniciativa visa aumentar o conhecimento sobre essas condições dolorosas, incluindo os sinais e sintomas mais relevantes, relacionando-as principalmente à maior incidência nas mulheres. Além disso, procurará incentivar pesquisas na área da dor relacionadas ao gênero, visando, também, o desenvolvimento de tratamentos específicos para a população feminina.

Fonte: *Problema afeta mais as mulheres do que os homens*. Jornal *O Estado de São Paulo*, 27 de abril de 2008 - pA28. Maiores informações no site da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (www.dor.org.br).

2. Uso combinado de antiinflamatórios aumenta o risco de sangramento gástrico em idosos – estudo canadense alerta para os perigos dessa prática comumente utilizada

Um estudo publicado na edição de abril do periódico *American Journal of Gastroenterology* mostra que a combinação bastante utilizada de drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) do tipo da aspirina e acetaminofeno (paracetamol) apresenta maior risco de causar sangramento gastrointestinal (GI) em pacientes de idade avançada quando comparada ao uso dos agentes isolados.

Segundo os autores da matéria, o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons (antiácidos) com AINEs pode reduzir esse risco de efeitos adversos, embora seu efeito no trato GI baixo ainda não esteja completamente claro. O estudo comparou as taxas de hospitalização devido ao aparecimento de ulcerações, perfurações ou sangramentos gastrintestinais em pacientes que faziam uso de AINEs ou de AINEs + acetaminofeno com ou sem o uso dos medicamentos antiácidos e também o uso isolado de acetaminofeno. O grupo incluiu pacientes com 65 anos ou mais que foram medicados com as drogas no período entre janeiro de 1998 a dezembro de 2004. Os dados observados são preocupantes, não somente pelo fato de que a combinação dos medicamentos é uma prática comum, mas por mostrarem que essa combinação de AINEs e acetaminofeno aumenta o risco de complicações em quase 3 vezes. Mais estudos do mesmo tipo devem ser realizados e divulgados, principalmente para alertar os profissionais de saúde que muitas vezes a possibilidade de melhora no efeito dos medicamentos combinados pode ser acompanhada da possibilidade de causar graves problemas colaterais.

Referência do artigo original: Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. *Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada.* Am J Gastroenterol. 2008 Apr;103(4):872-82. Epub 2008 Mar 26.

3. Dores de cabeça, quem nunca as teve? – problema atinge cerca de 30 milhões de brasileiros. A automedicação deve ser evitada

De acordo com o Departamento de Cefaléia da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), cerca de 30 milhões de pessoas sofrem com dores de cabeça no Brasil. As mulheres adultas são as que mais sofrem, embora homens e até mesmo crianças também relatem o sintoma. Apesar de existirem profissionais da saúde especialistas no tratamento das cefaléias, muitos pacientes acabam fazendo uso da automedicação, o que pode se tornar um problema e não a solução para as crises, pois pode mascarar alguns sinais e a real causa da doença. É o que alerta Célia Roesler, coordenadora do Departamento de Cefaléia da ABN. Ela explica que isso acontece porque as cefaléias podem ser primárias (quando é a doença em si) ou secundárias – quando surgem como apenas mais um sintoma de outra doença (sinusite ou meningite, por exemplo). A Dra. Célia informa ainda que o indivíduo deve procurar tratamento quando as dores são freqüentes e atrapalham a rotina. O tratamento pode ser longo na maioria das vezes, mas o resultado tem sido satisfatório na maioria dos casos. Existem pelo menos quatro tipos de dores de cabeça: a *cefaléia tensional episódica* – aquela “dorzinha” de leve a moderada, que todo mundo já teve alguma vez na vida, normalmente relacionada às noites de sono ruim, trabalho excessivo ou uso abusivo de álcool. É aliviada com o uso de analgésicos; *cefaléia tensional crônica* – acontece mais de duas vezes por semana e é tratada com analgésicos. Nesse estágio a pessoa já deve procurar tratamento; *enxaquecas* – é a mais conhecida dos tipos de dores de cabeça e é a mais tratada em consultórios. Dura de 4 a 72 horas e melhora, com uso de remédios, gradativamente. A dor geralmente é latejante e pode vir acompanhada de náuseas, intolerância a odores, barulhos, movimentos e luz. A dor da enxaqueca é mais rica em sintomas por se tratar de uma disfunção química genética, provavelmente hereditária; *cefaléia em salvas ou suicida* – embora rara, é bastante intensa, sendo o pior dos casos. O paciente acorda no meio da noite por causa da dor e não melhora com o repouso. O tratamento é preventivo e pode ser feito com remédios para pressão, coração, epilepsia e até mesmo medicamentos psiquiátricos. Existem casos registrados de suicídio devido à doença. Portanto, a melhor atitude é procurar um médico quando as crises tornarem-se freqüentes antes de tomar um analgésico, já que a mais leve dor de cabeça pode chegar a evoluir para quadros mais graves e de tratamento mais difícil (veja mais sobre dores de cabeça em nosso “Alertando” e em nossa seção “Para Pacientes”).

Fonte: UOL Ciência e Saúde.

<http://cienciaesaude.uol.com.br/ultnot/2008/05/21/ult4477u651.jhtm>

Ciência e Tecnologia

4. Lesão em nervo periférico ativa seletivamente células da glia na medula espinal, mas não no córtex cerebral

Trabalho realizado por Zhang e cols., da Universidade de Toronto, no Canadá, encontrou fortes evidências de que danos em nervos periféricos ativam primariamente células da micróglia da medula espinal de camundongos adultos, e que a plasticidade cortical relacionada à dor é provavelmente mediada apenas por neurônios. O estudo mostrou que a micróglia é uniformemente distribuída no sistema nervoso central, e que a injúria do nervo peroneal comum ativa seletivamente micróglias nos cornos dorsal e ventral da medula espinal. Em contraste, a micróglia não foi ativada em regiões supra-espinais do sistema nervoso central, incluindo os córtices cingulado anterior, préfrontal, somatosensorial primário

e secundário, e insular; e áreas não-corticais como amígdala, hipocampo, substância cinzenta periaquedutal e bulbo ventromedial rostral.

Autores e procedência do estudo: Fuxing Zhang, Kujumon I Vadakkan, Susan S Kim, Long-Jun Wu, Yuze Shang and Min Zhuo - *Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Toronto, University of Toronto Centre for Study of Pain, 1 King's College Circle, Toronto, Canada.*

Referência: *Selective activation of microglia in spinal cord but not higher cortical regions following nerve injury in adult mouse.* Mol Pain. 2008 Apr 18;4:15.

5. Análogo da prostaciclina produz dor de cabeça em voluntários sadios – trabalho realizado em humanos reforça os dados experimentais que mostram a capacidade das prostaglandinas causarem cefaleias

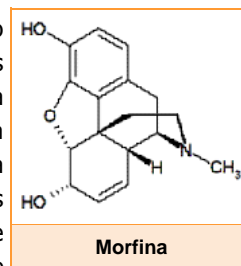
O papel das prostaglandinas na gênese da dor, principalmente as de origem inflamatória, é amplamente descrito na literatura científica. No entanto, apesar dos inibidores da síntese das prostaglandinas serem os fármacos mais utilizados no tratamento de dores de cabeça, a capacidade destes mediadores de causarem cefaléias ainda não foi devidamente investigada em humanos. Em recente artigo publicado no periódico *Pain*, Wienecke e cols. demonstraram que o epoprostenol, um análogo da prostaciclina, quando infundido intravenosamente por 25 minutos em voluntários sadios produz quadro de dor de cabeça de intensidade superior ao que produz nos voluntários que receberam placebo. Este quadro prevaleceu tanto durante o período de infusão da substância quanto após o término da infusão e foi associado com a dilatação da artéria temporal superficial. O ponto importante deste trabalho é o reforço na participação das prostaglandinas na gênese da dor de cabeça provavelmente por meio da ativação e sensibilização de neurônios sensoriais nociceptivos que circundam as artérias extra-craniais.

Autores e procedência do estudo: Wienecke T, Olesen J, Oturai PS, Ashina M - *Danish Headache Center and Department of Neurology, Glostrup Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark;*

Referência: *Prostacyclin (epoprostenol) induces headache in healthy subjects.* Pain. 2008 Apr 29.

6. Hormônio do crescimento reverte apoptose induzida por morfina em neurônios do hipocampo

A morfina é um fármaco narcótico do grupo dos opióides usado no tratamento sintomático da dor. Os opióides são agonistas dos receptores opióides e existem em neurônios de algumas zonas do cérebro, medula espinal e nos sistemas neuronais do intestino. Os receptores para opióides são importantes na regulação normal da sensação da dor e sua modulação é feita pelos opióides endógenos (fisiológicos), como as endorfinas e as encefalinas. O uso crônico da morfina para controle farmacológico da dor pode ocasionar inibição do crescimento celular e desencadear apoptose (processo de morte celular programada, ou seja, um tipo de "autodestruição celular"). Esta morte programada é relacionada com a manutenção da homeostase e com a regulação fisiológica do tamanho dos tecidos, mas pode também ser causada por um estímulo patológico (como a lesão ao DNA celular ou o uso crônico da morfina). A apoptose de neurônios localizados no hipocampo (área do sistema límbico necessária para a aquisição de memória) pode prejudicar as funções cognitivas, sendo um dos perigos associados ao uso crônico da morfina. O uso do antagonista de receptores opióides naloxona preveniu a ocorrência deste processo, o que mostrou o envolvimento da ativação de receptores opióides na apoptose.



Um grupo de pesquisadores suecos demonstrou este mês, em um estudo publicado na conceituada revista *PNAS*, que o hormônio de crescimento também pode evitar a apoptose induzida pela morfina. Utilizando cultura de células derivadas do hipocampo de ratos neonatos tratada durante 7 dias com morfina em uma concentração de 15 mM, na presença e ausência de hormônio de crescimento (1µM), foi possível verificar que as culturas que receberam apenas morfina apresentaram menor quantidade de células e maior quantidade da enzima lactato desidrogenase e de clivagem de caspase-3 (indicadores da apoptose). A adição do hormônio de crescimento reverteu a diminuição na densidade celular, reduziu a concentração da lactato desidrogenase e a atividade da caspase-3, indicando que o hormônio é capaz de prevenir ou até mesmo reparar o dano causado pela morfina às células hipocâmpais.

Autores e procedência do estudo: Svensson AL, Bucht N, Hallberg M, Nyberg F - *Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden*;

Referência: *Reversal of opiate-induced apoptosis by human recombinant growth hormone in murine foetus primary hippocampal neuronal cell cultures*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 May 20;105(20):7304-8.

[7. Quimiocina fractalkina induz alívio da alodinia associada à dor neuropática – resultados do estudo contrastam com os dados previamente encontrados na literatura](#)

Diversas são as demonstrações do envolvimento das citocinas e seus receptores nos processos que levam ao desenvolvimento e manutenção da dor neuropática. Do mesmo modo, também tem sido observada a participação de receptores para quimiocinas nestes quadros. Em trabalho realizado por Holmes e cols., do Departamento de Fisiologia e Farmacologia e Ciências Clínicas da Universidade de Bristol, na Inglaterra, foi verificado aumento nos níveis de RNAm para o receptor da quimiocina fractalkina (denominado CX3CR1) no gânglio da raiz dorsal (GRD) após a axotomia do nervo ciático ou realização do modelo de dor neuropática por injúria do nervo espinal (SNI). Esse aumento da expressão de CX3CR1 também foi observado em macrófagos ao redor do nervo ciático próximos ao sítio da injúria nestes dois quadros. Em contraste, nenhuma alteração significativa no RNAm para a fractalkina foi observada no GRD durante os experimentos. A administração intra-neural no nervo ciático de fractalkina (100 ou 400 ng) retardou por três dias o aparecimento da alodinia após a SNI. Além disso, animais nocaute para o receptor CX3CR1 apresentaram alodinia mais intensa por três semanas após a SNI quando comparados aos animais do grupo-controle. Em conjunto, estes resultados sugerem o efeito anti-alodínico da quimiocina fractalkina e seu receptor em camundongos, sendo possivelmente uma nova linha de investigação dentro do campo das dores neuropáticas.

Nota da redação: Embora este trabalho sugira o efeito anti-alodínico da fractalkina, alguns estudos publicados previamente sugerem justamente o contrário, ou seja, seu papel alodínico ou hipernociceptivo em quadros dolorosos (veja Alerta 8 nesta edição "Fractalkina espinal participa da sensibilização associada à neuropatia periférica"). Provavelmente exista influência do tipo de modelo experimental utilizado, o que é necessário ser observado quando se discute trabalhos com resultados contrários aos normalmente encontrados na literatura científica.

Autores e procedência do estudo: Holmes FE, Arnott N, Vanderplank P, Kerr NC, Longbrake EE, Popovich PG, Imai T, Combadière C, Murphy PM, Wynick D - *Departments of Physiology and Pharmacology and Clinical Sciences South Bristol, University of Bristol, Bristol, UK*;

Referência: *Intra-neural administration of fractalkine attenuates neuropathic pain-related behaviour*. J Neurochem. 2008 May 7.

8. Fractalkina espinal participa da sensibilização associada à neuropatia periférica

Segundo várias evidências, as células da glia da medula espinal podem contribuir para aumento da resposta nociceptiva. Entretanto, o sinal que causa a ativação glial ainda é desconhecido. A fractalkina (CX3CL1) é a única quimiocina expressa na superfície extracelular de neurônios sensoriais aferentes e espinais. Na medula espinal, os receptores de fractalkina são primariamente expressos pela micróglia. Como a fractalkina pode ser liberada pelos neurônios, sugeriu-se a existência de uma comunicação entre neurônios e glia, já que esta possui receptor para esta quimiocina. Um estudo realizado pelo grupo da Professora Linda Watkins, da Universidade do Colorado, nos EUA, foi o primeiro a investigar o efeito modulatório da fractalkina na medula espinal. A injeção intratecal dessa quimiocina produziu alodinia mecânica e hiperalgesia térmica dependente da dose. A administração de um anticorpo contra o receptor de fractalkina CX3CR1 retardou o desenvolvimento dessa sensibilização mecânica e térmica nos modelos de dor neuropática de lesão por constricção crônica (CCI) e neuropatia ciática inflamatória. Quando administrado durante 5 a 7 dias após a CCI, o anticorpo reduziu a resposta nociceptiva, sugerindo que a liberação prolongada de fractalkina pode contribuir para a manutenção da dor neuropática. Em contraste com o trabalho anterior desta edição (Alerta 7 – “Quimiocina fractalkina induz alívio da alodinia associada à dor neuropática – resultados do estudo contrastam com os dados previamente encontrados na literatura”), estes dados sugerem que fractalkina está envolvida na sensibilização espinal, induzida por neuropatia periférica.

Autores e procedência do estudo: Milligan ED, Zapata V, Chacur M, Schoeniger D, Biedenkapp J, O'Connor KA, Verge GM, Chapman G, Green P, Foster AC, Naeve GS, Maier SF, Watkins LR - *Department of Psychology & the Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, Boulder, USA;*

Referência: *Evidence that exogenous and endogenous fractalkine can induce spinal nociceptive facilitation in rats.* Eur J Neurosci. 2004 Nov;20(9):2294-302.

9. Receptor toll-like 3 contribui para a ativação de células gliais na medula espinal e alodinia tátil após lesão de nervo periférico

Koichi Obata e colaboradores do Colégio de Medicina de Hyogo, no Japão, mostraram papel substancial dos receptores *toll-like 3* (RTL-3) na ativação de células gliais da medula espinal durante o desenvolvimento da alodinia tátil após lesão do nervo periférico. O estudo mostrou que a supressão da atividade dos RTL-3, por uso de oligodeoxinucleotídeo-antisense específico, suprimiu a alodinia tátil induzida pela ligadura do nervo L5. Além disso, a baixa expressão desses receptores inibiu o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina(IL)1- β , a IL-6 e o Fator de Necrose Tumoral-alfa. Ainda, a administração intratecal do agonista de RTL-3 induziu mudanças comportamentais, morfológicas e bioquímicas similares às observadas após injúria do nervo.

Autores e procedência do estudo: Koichi Obata (*), Hirokazu Katsura (*), Kan Miyoshi (*), Takashi Kondo (*), Hiroki Yamanaka (*), Kimiko Kobayashi (*), Yi Daí (*), Tetsuo Fukuoka (*), Shizuo Akira (#), and Koichi Noguchi (*) – (*) *Department of Anatomy and Neuroscience, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan;* (#) *Department of Host Defense, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan;*

Referência: *Toll-like receptor 3 contributes to spinal glial activation and tactile allodynia after nerve injury.* J Neurochem. 2008 Apr 9.

10. Aspirina reduz a afinidade da bradicinina pelos receptores B2 - tal propriedade pode contribuir para seus efeitos terapêuticos

O receptor de bradicinina B2 está envolvido em uma variedade de funções fisiológicas, incluindo vasodilatação, transferência de eletrólitos em epitélio, mediação da dor e da

inflamação. Estudo realizado na Universidade Paris-Descartes, na França, mostrou que a aspirina reduz a afinidade da bradicinina marcada ([³H]-BK) pelo receptor B₂, por acelerar a taxa de dissociação da formação do complexo da droga com o receptor. Este efeito não foi acompanhado por alteração na organização em dímeros e monômeros do receptor na superfície celular. Outra observação foi que a aspirina não influencia a habilidade de transdução do receptor e a ativação de segundos-mensageiros intracelulares pela ligação da bradicinina. Em conjunto, os dados sugerem que a aspirina tem a propriedade de agir como um inibidor dos receptores B₂, o que pode contribuir para seus efeitos terapêuticos.

Autores e procedência do estudo: Joëlle Gardes, Stéphanie Michineau, Anne Pizard, François Alhenc-Gelas, Rabary M. Rajerison - *Paris-Descartes University, Paris, France;*

Referência: *Aspirin inhibits human bradykinin B₂ receptor ligand binding function.* *Biochemical Pharmacology.* 75(2008);1807–1816.

11. Estimulação seletiva de fibras C e A-delta ativa diferentes áreas no cérebro

As diferenças no processamento central após estimulação seletiva de fibras não-mielinizadas do tipo C ou levemente mielinizadas do tipo A-delta ainda permanecem pouco compreendidas. Por meio de ressonância magnética nuclear, Thomas Weiss e cols. da *Friedrich-Schiller-University of Jena*, na Alemanha, verificaram que áreas encefálicas como a ínsula anterior direita e esquerda e partes do opérculo frontal sofrem ativação significativamente maior em resposta à estimulação seletiva de fibras C quando comparada com a estimulação das fibras A-delta. Baseados nas funções atribuídas a estas estruturas, os autores sugerem que as fibras C podem ter maior relevância na elaboração de respostas homeostáticas e interoceptivas com grande aspecto emocional quando comparadas com as fibras A-delta.

Autores e procedência do estudo: Thomas Weiss (a), Thomas Straube (a), Joachim Boettcher (b), Holger Hecht (a), Dorothee Spohn (a) and Wolfgang H.R. Miltner (a) – (a) *Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena, Germany;* (b) *Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena, Germany;*

Referência: *Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and Aδ-fibers.* *NeuroImage* xx (2008) xxx–xxx. Article in press.