

Divulgação Científica

1. Sem contra-indicações: óleo de hortelã pode ser usado para aliviar dores de cabeça e constipações

O óleo de hortelã pode ser utilizado com finalidade analgésica, segundo matéria publicada no site www.performance.clix.pt. Segundo o texto, quando utilizado topicamente, o óleo excita os nervos sensoriais, reduzindo a sensação de dor. Além disso, os receptores presentes na pele especializados em detectar o frio são ativados, produzindo então a sensação refrescante característica. Em seguida ocorre espessamento dos vasos capilares (vasodilatação), originando calor e aliviando as dores presentes em músculos e articulações. Segundo o artigo, o óleo pode também aliviar dores de cabeça e enxaquecas relacionadas a problemas digestivos.

Fonte: Informação modificada do artigo de Pedro Lobo do Vale http://performance.clix.pt/html/fitoterapia_desc.asp?id=390

2. Estudo feito com gêmeos mostra que a genética influencia as dores nas costas mais do que se pensava

Um estudo bastante abrangente sobre degeneração do disco intervertebral, estrutura da coluna vertebral que ajuda a amortecer o impacto entre as vértebras gerado pelo esforço, foi recentemente premiado pela Academia Americana de Cirurgia Ortopédica. A importância desta doença degenerativa é o fato dela limitar movimentos e gerar muita dor. O estudo que teve início em 1991, e envolveu o total de 600 participantes. Destes, havia 147 pares de gêmeos idênticos e 153 pares de gêmeos fraternos, todos da comunidade finlandesa.

Pesquisadores do Canadá, Estados Unidos, Finlândia e Inglaterra, compararam os gêmeos expostos a diferentes situações de risco como, por exemplo, quando um deles possuía um emprego sedentário e, o outro, era exposto a trabalhos pesados. Ou quando um dos gêmeos era motorista e o outro não. Segundo os organizadores da pesquisa, os resultados sugeriram que componentes genéticos influenciam muito mais na degeneração do disco vertebral do que se pensava até então. Porém, mesmo quando a diferença ocupacional entre os gêmeos era grande, surpreendentemente uma pequena diferença no grau e tipo da degeneração do disco era observada quando as imagens da coluna dos pares de gêmeos eram colocadas lado a lado.

Agora, os pesquisadores querem identificar quais são os genes específicos e os mecanismos biológicos que levam à degeneração do disco, já que esse é um fator bastante associado aos sintomas. Com isso, eles esperam entender como a degeneração progride e como ocorre a diferenciação do estado normal para mudanças que levam às terríveis dores nas costas.

Fonte: Pain Site; 16/05/2008

3. Por que falamos um palavrão toda vez que nos machucamos?

Quantas vezes tropeçamos em uma pedra e, para "revidar" (apesar da pedra não conseguir "entender" nossa indignação), a xingamos de algo bem, digamos, "cabeludo"? Uma reportagem publicada na Revista Superinteressante mostra a Ciência do palavrão. Pesquisas recentes têm mostrado que as palavras "sujas" nascem no nosso cérebro em uma região que controla nossas emoções, o chamado *sistema límbico*. Trata-se de uma zona primitiva, da qual fazem parte várias estruturas cerebrais como o hipocampo, a amígdala, o tálamo, o hipotálamo, entre outras. A emoção sentida e expressa ao se tropeçar em uma pedra, como mencionado acima, é inconsciente, pois, se dependesse do pensamento consciente, ninguém nunca ofenderia um ser inanimado. Mas qual a relação que existe entre a dor e o sistema

límbico? As sensações dolorosas convergem para o tálamo, que funciona como um circuito de interpretação das sensações, e em alguns de seus núcleos é possível a consciência da sensação dolorosa, ou seja, este é o momento neural após o qual a dor pode ser percebida. O tálamo envia os impulsos para o córtex, que é onde ocorre a percepção da dor. Dessa forma, toda vez que batemos em alguma coisa e sentimos dor, falar um palavrão traduz exatamente as emoções em uma intensidade inigualável, como um "protesto" por estar havendo dor. Além disso, nesse sentido é mais coerente a reação relacionada a coisas ruins (como à dor, no caso) do que expressar a emoção com palavras amenas como "Oh, que dor!". Certamente quem diz isso fica com a dor por mais duas horas latejando no dedão.

Fonte: revista Superinteressante, fevereiro de 2008, Editora Abril

Ciência e Tecnologia

4. Enzimas metaloproteinases são fundamentais para a gênese da dor neuropática após injúria de nervos periféricos

O tratamento das dores neuropáticas é um desafio constante na clínica uma vez que os mecanismos envolvidos em sua gênese não são bem compreendidos. Em um recente trabalho publicado no periódico *Nature Medicine*, considerada a principal revista médica, pesquisadores da Universidade de Harvard, nos EUA, demonstraram de forma inequívoca que as enzimas metaloproteinases (MMP), principalmente do tipo MMP-9 e MMP-2, estão envolvidas no aparecimento dos fenômenos associados a lesões de nervos periféricos, como hiperalgesia e alodinia. As MMPs são importantes no remodelamento tecidual e participam também em processos inflamatórios. Os autores mostraram que estas duas MMPs desempenham papéis diferentes no desenvolvimento de quadros neuropáticos, sendo que a MMP-9 estaria envolvida na indução, enquanto a MMP-2 seria importante na manutenção deste quadro. Os mecanismos pelos quais estas enzimas contribuem para a gênese da dor neuropática parecem envolver a estimulação da produção da citocina pró-inflamatória interleucina-1 β (IL-1 β), que também desempenha papel importante na gênese da dor neuropática. Com estes achados, os autores sugerem que as MMPs poderiam ser um interessante alvo para o desenvolvimento de drogas para tratar neuropatias.

Autores e procedência do estudo: Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, Tan PH, Gao YJ, Roy K, Corfas G, Lo EH, Ji RR - *Pain Research Center, Department of Anesthesiology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 75 Francis Street, Medical Research Building, Room 604, Boston, Massachusetts 02115, USA;*

Referência: *Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain.* Nat Med. 2008 Mar;14(3):331-6. Epub 2008 Feb 10.

5. Ativação de receptores adrenérgicos α_2c inibe a liberação de opióides na medula espinal de ratos

Receptores que interferem na liberação de opióides na medula espinal podem desempenhar importante papel na modulação da dor. Sabe-se que a noradrenalina liberada por vias descendentes tem forte ação analgésica espinal e tem sido relatada a presença de receptores α -adrenérgicos em neurônios opioidérgicos no corno dorsal da medula. Wenling Chen e cols., de Los Angeles, EUA, mostraram que a ativação de receptores adrenérgicos α_2c espinais inibe a liberação local de opióides. A partir disso, sugerem que esta ação pode servir para evitar excessiva inibição da transmissão nociceptiva que poderia advir se os sistemas opioidérgico e adrenérgico espinais fossem ativados ao mesmo tempo.

Autores e procedência do estudo: Wenling Chen (a, b), Bingbing Song (a, b, 1) and Juan Carlos G. Marvizón (a, b) - *(a) Center for the Neurobiology of Stress and CURE: Digestive Diseases Research Center, Division of Digestive Diseases, Department of Medicine, David*

Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA; (b) Veteran Affairs Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, USA;

Referência: *Inhibition of opioid release in the rat spinal cord by $\alpha 2C$ adrenergic receptors.* Neuropharmacology 54 (2008) 944-953.

6. Toxina Botulínica A pode ajudar a aliviar a dor de origem neuropática sem afetar o tônus muscular

Diversos trabalhos têm demonstrado o efeito analgésico da toxina botulínica independente de sua ação sobre o tônus muscular, possivelmente por agir diretamente na inflamação neurogênica. Pesquisadores da França investigaram os efeitos analgésicos da toxina botulínica em 29 pacientes com dores de origem neuropática. Estes pacientes tiveram toxina botulínica administrada por via intradérmica na área onde apresentavam dor e foram avaliados, no período de 2, 12 e 24 semanas, quanto à intensidade de dor espontânea, percepção dolorosa mecânica e térmica e alodinia. Os resultados mostraram melhora na alodinia e redução dos limiares dolorosos para o frio sem afetar o limiar de percepção. Alguns pacientes relataram dor durante as injeções, mas não foi observado o surgimento de efeitos colaterais locais ou sistêmicos. Segundo os autores do estudo, estes dados sugerem que a toxina botulínica A apresenta efeitos analgésicos diretos em pacientes com dores neuropáticas crônicas independentes dos efeitos sobre o tônus muscular, o que pode ser uma nova indicação da toxina botulínica para induzir analgesia.

Autores e procedência do estudo: Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. - *Services de Neurologie, Neurochirurgie et Soins Palliatifs, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France;*

Referência: *Botulinum toxin type a induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain.* Ann Neurol. 2008 Jun 10.

Link: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119818405/HTMLSTART>

7. Grupo de cientistas relaciona diferentes mutações em canais de sódio Nav1.1 à enxaqueca hereditária

A enxaqueca hemiplégica familiar do tipo 3 é uma desordem genética autossômica dominante causada por mutações em canais de sódio sensíveis a voltagem do tipo Nav1.1. Em um esforço para determinar defeitos moleculares que induzem essa patologia, um grupo de cientistas dos Estados Unidos, da Itália, de Portugal e da Holanda apresentou um interessante estudo na conceituada revista científica *PNAS*. Trabalhando com três mutações diferentes destes canais, foi observado que duas destas levavam à perda total ou parcial da corrente gerada em células tsA201. A terceira mutação estudada levou ao aumento da função do canal. Todas estas mutações são encontradas em indivíduos com a enxaqueca hemiplégica familiar do tipo 3, e, a que apresentou ganho de função também pode ser relacionada à ocorrência de epilepsia. Os autores concluem que uma variedade de defeitos nos canais Nav1.1 pode levar à enxaqueca congênita e enfatizam a possível relação entre a enxaqueca e a epilepsia, sugerindo que elas podem compartilhar mecanismos moleculares semelhantes.

Autores e procedência do estudo: Kristopher M. Kahlig, Thomas H. Rhodes, Michael Pusch, Tobias Freilinger, José M. Pereira-Monteiro, Michel D. Ferrari, Arn M. J. M. van den Maagdenberg, Martin Dichgans, and Alfred L. George, Jr. - *Departments of Medicine and Pharmacology, Vanderbilt University, Nashville; Istituto di Biofisica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Genoa, Italy; Department of Neurology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal; Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal; and Departments of Neurology and Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;*

Referência: *Divergent sodium channel defects in familial hemiplegic migraine.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 15;105(28):9799-804. Epub 2008 Jul 9.

8. Antinociceção induzida por ocitocina produzida na medula espinal é mediada por amplificação da inibição gabaérgica por neurônios glutamatérgicos presentes na camada gelatinosa

Evidências recentes sugerem que a ocitocina, um hormônio secretado também nas lâminas superficiais do corno dorsal por axônios descendentes do núcleo paraventricular do hipotálamo, produz antinociceção. Em trabalho de liderado por Jean-Didier Breton, da França, foi demonstrado que a liberação de ocitocina durante estimulação do núcleo paraventricular do hipotálamo ativa especificamente uma subpopulação de interneurônios glutamatérgicos presentes nas lâmina I/II do corno dorsal da medula espinal. Esta ativação permite recrutar interneurônios gabaérgicos na lâmina II que, por sua vez, produzem inibição sináptica local. Isto pode explicar o efeito antinociceptivo da ocitocina espinal de modo que esta via pode vir a ser um possível alvo terapêutico para controle da dor.

Autores e procedência do estudo: Jean-Didier Breton, Pierre Veinante, Sandra Uhl-Bronner, Angela Maria Vergnano, Marie José Freund-Mercier, Rémy Schlichter, and Pierrick Poisbeau - *Department Nociception and Pain, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Unité Mixte de Recherche 7168, Centre National de la Recherche Scientifique/Université Louis Pasteur, Strasbourg, France;*

Referência: *Oxytocin-induced antinociception in the spinal cord is mediated by a subpopulation of glutamatergic neurons in lamina I-II which amplify GABAergic inhibition.* Mol Pain. 2008 May 29;4:19.

9. A prostaglandina E2 produzida pela COX-2 tem papel importante na dor neuropática?

Uma mini revisão publicada recentemente no periódico *Neuroscience Letters* tenta correlacionar a prostaglandina E2 (PGE2) produzida pela enzima ciclooxigenase(COX)-2 e dor neuropática, seguindo a tendência de uma grande parte de estudos relacionarem componentes inflamatórios às neuropatias. Segundo o texto, o estabelecimento e a duração da neuropatia depende das alterações plásticas das vias nociceptivas e da ação de mediadores inflamatórios produzidos pelos nervos danificados, que influenciariam na gênese da condição neuropática. Após o dano nos nervos, ocorre a degeneração na bainha de mielina, ativação de células de Schwann e fluxo de células inflamatórias para o local lesado. Uma das quimiocinas envolvidas, MCP-1, leva à migração e diferenciação de monócitos em macrófagos. Estas células são responsáveis pela remoção dos fragmentos axonais gerados pela lesão e, dependendo da maneira como forem ativadas, poderão produzir inúmeros mediadores inflamatórios, como a PGE2 produzida pela COX-2.

Os autores argumentam sobre várias possibilidades, desde o fraco desempenho de inibidores de COX-2 no tratamento da dor neuropática, até os vários efeitos desencadeados pela PGE2, que podem ser correlacionados ao estabelecimento da condição neuropática. Estes efeitos vão desde a estimulação e sensibilização aguda de axônios no local da lesão, ativando canais de sódio e cálcio, até a inibição de canais de potássio e facilitação da liberação de glutamato, substância P e fatores neurotróficos, além do aumento da atividade e estimulação direta de canais iônicos relacionados à dor, como o Nav1.8 e Nav1.9. Aparentemente, PGE2 também é capaz de, ao atuar cronicamente, aumentar a síntese de todos estes mediadores e canais iônicos, além de outros efeitos.

A conclusão que os autores propõem é a de que a PGE2 gerada pelo dano aos nervos desempenha um papel importante na plasticidade de nociceptores em longo prazo, e que o eixo de sinalização COX-2-PGE2-receptores EP deve ser considerado como um importante alvo terapêutico para tratamento da dor neuropática.

Comentário da redação: Embora o texto faça uma revisão da relevância da ativação de receptores EP e a mediação da PGE2 em processos inflamatórios e danos neuronais, falha ao desconsiderar um fato relevante: o tratamento intraplantar em ratos, com doses diárias de PGE2, capazes de sensibilizar os nociceptores, promove um quadro de hipernocicepção persistente após 14 dias de tratamento consecutivo. Este estado é caracterizado por diminuição do limiar nociceptivo semelhante ao induzido pela administração aguda da PGE2, e dura mais de 45 dias, sendo inibido apenas por fármacos que atuam em neurônios já sensibilizados, como a morfina e a dipirona sódica. Este modelo de hipernocicepção persistente existe há mais de 15 anos e pode ser obtido com vários mediadores que promovam a liberação de PGE2. Mais ainda, pode ser relacionado às dores crônicas de origem inflamatória, mas não podem ser consideradas dores neuropáticas. Assim, cabe aqui uma reflexão sobre o cuidado que deve ser tomado por alguns autores, que acabam sucumbindo à armadilha do reducionismo científico, sem se preocupar com dados importantes da literatura, baseando artigos (como nesse exemplo) em definições incompletas ou, mesmo, equivocadas. Assim, é importante que as discussões sejam cada vez mais afastadas da aplicação da aproximação cartesiana a processos biológicos, já que a própria biologia não é uma Ciência exata. Embora a abordagem reducionista seja de um certo ponto de vista desejável, o condicionamento a um único fator desencadeante de um quadro patológico como a dor neuropática, em suas inúmeras formas, é, no mínimo, ingênuo, e deve ser encarada com o máximo de cuidado.

Autores e procedência do estudo: Weiya Ma (a,*), Rémi Quiriona (b) – (a) *The Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Quebec, Canada*; (b) *Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada*;

Referência: *Does COX2-dependent PGE2 play a role in neuropathic pain?* Neuroscience Letters 437 (2008) 165–169.