

Alertando**1. O uso do paracetamol é perigoso? Depende...**

O FDA (*Food and Drug Administration*) recebeu (e acolheu) sugestão de especialistas em saúde pública norte-americanos propondo a redução da dose diária de paracetamol.

Atualmente, o paracetamol é um dos analgésicos mais usados no mundo, sendo encontrado em diversas formulações para dor, febre, tosse e resfriado.

De acordo com a bula do Tylenol, a recomendação da quantidade diária de paracetamol não deve exceder 4.000 miligramas. No entanto, segundo o FDA, o limite máximo seria de 2.600 miligramas, dose determinada por um painel de especialistas norte-americanos que justifica a dose máxima baseado em dados alarmantes colhidos nos Estados Unidos, onde mais de 400 pessoas morrem e 42 mil são hospitalizadas anualmente por causa do uso abusivo desse analgésico. Sua toxicidade é devida à sua metabolização hepática, onde uma pequena porção de paracetamol é metabolizada pelo citocromo P450, ocorrendo hidroxilação para formar NAPQI (N-acetil-benzoquinoneimina), um intermediário altamente reativo. Este metabólito normalmente reage com grupos sulfidril da glutatona. No entanto, após a ingestão de longas doses de paracetamol, o metabólito é formado em quantidades suficientes para depletar a glutatona hepática. O metabólito, então, liga-se a macromoléculas celulares, mecanismo pelo qual o paracetamol danifica irreversivelmente as células do fígado.

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) ressalta que o paracetamol deve ser consumido sob prescrição médica e, portanto, o consumidor deve seguir a dose indicada pelo profissional de saúde e, também, acolher as orientações dadas pelo farmacêutico.

O uso excessivo do paracetamol pode causar lesão e insuficiência hepática, necrose hepática total, insuficiência renal e até a morte.

O FDA recomenda, após a última reunião do comitê responsável pelas drogas analgésicas, que prestadores de serviços na área de cuidados em saúde devem prescrever medicamentos e dosagens adequados para a dor dos pacientes e fornecer instruções sobre o uso de outras medicações para a dor, incluindo advertências sobre o uso adequado e combinação de vários produtos que contenham as mesmas substâncias ativas.

O FDA incentiva os provedores em saúde a ajudar na prevenção da morbidade e da mortalidade causadas pela hepatotoxicidade do paracetamol e, também, sobre problemas gastrointestinais e renais causados por outros AINEs (antiinflamatórios não-esteroidais).

Ainda, o FDA incentiva a educação dos pacientes sobre o seguinte:

- qualquer OTC (*over-the-counter*, remédio vendido sem prescrição) é um medicamento analgésico e precauções de segurança apropriadas devem ser tomadas quando da utilização ou armazenamento;
- a grande variedade de diferentes dosagens, formulações e combinações de paracetamol e outros AINEs, contendo produtos que estão disponíveis com e sem prescrição;
- a dosagem correta para cada frequência do paracetamol ou AINEs;
- a correta dosagem com base no peso de cada criança;
- o uso correto do dispositivo de medição de formulações líquidas;
- o uso de bebida alcoólica acima de três doses todos os dias não é compatível com o uso seguro de paracetamol ou outros AINEs;
- os riscos de tomar analgésicos OTC com outros medicamentos sujeitos ou não a receita médica;
- sinais e sintomas de efeitos secundários reconhecíveis;

- os potenciais problemas associados ao uso simultâneo de mais de um medicamento para a dor.

Fonte: <http://jbonline.terra.com.br/pextra/2009/07/01/e01076409.asp>

British Medical Journal 2002;325:678 -
<http://www.bmj.com/cgi/content/extract/325/7366/678> <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm126014.htm>

Divulgação Científica

2. Enxaqueca pode causar lesão no cérebro

Segundo estudo publicado no *Journal of the American Medical Association*, crises de enxaqueca com aura (dores e percepção visual de luzes piscando) em mulheres na meia idade podem causar danos cerebrais permanentes.

A pesquisadora Lenore J. Launer, do *National Institute on Aging*, nos EUA, diz que "O grau em que a enxaqueca é um marcador ou fator de risco de mudanças cerebrais que podem ter conseqüências funcionais na velhice é uma questão importante de saúde pública".

Foi realizado um estudo com 2,6 mil mulheres e 2 mil homens, sendo que 10,3% das mulheres e 4,2% dos homens tinham histórico inicial de enxaqueca, com média de idade de 51 anos na primeira avaliação e com 76 anos na última avaliação. Foi detectado que nas mulheres foram mais comuns lesões cerebrais semelhantes a tecidos mortos.

Especialistas da *Universidade Pierre et Marie Curie*, na França, alertam que os resultados devem ser interpretados com cuidado, pois é cedo para concluir que a enxaqueca tem efeitos prejudiciais no cérebro.

Referência do estudo original: *Migraine Headache in Middle Age and Late-Life Brain Infarcts*. Ann I. Scher, PhD; Larus S. Gudmundsson, MSc; Sigurdur Sigurdsson, MSc; Anna Ghambaryan, MD; Thor Aspelund, PhD; Guðny Eiriksdottir, MSc; Mark A. van Buchem, MD, PhD; Vilmundur Gudnason, MD, PhD; Lenore J. Launer, PhD JAMA. 2009;301(24):2563-2570.

3. Dor crônica pode ter cura desde que seja identificado o fator que está acarretando o desconforto

A dor crônica é caracterizada pelo desconforto doloroso que persiste por mais de três meses, segundo a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP), líder da pesquisa, que indicou que 28,7% da população acima de 18 anos e residente na cidade de São Paulo sofre desse mal. Esse problema pode levar o paciente a ter dificuldade para dormir, falta de energia, sonolência, falta de concentração, depressão, ansiedade e falta de apetite.

A prevalência da dor crônica é maior em pessoas com sobrepeso e obesas. Problemas na coluna (22,1%), dor de cabeça e enxaqueca (19,6%), ansiedade e outros transtornos psiquiátricos (14%) e depressão (9%) estão entre as queixas mais comuns.

A pesquisa mostrou, ainda, que 32,9% das pessoas que sofrem desse mal não utilizaram nenhum medicamento nos últimos doze meses, 42% dos indivíduos procuraram ajuda médica e outros 15,5% tomaram algum remédio por decisão própria.

Nesse tipo de desconforto é de extrema necessidade a procura por especialistas, pois a dor pode estar sendo causada secundariamente.

Karine Leão, coordenadora do Grupo de Dor do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Saúde Pública da USP, diz que estresse, obesidade e sobrepeso, além da falta de exercícios físicos são causas da prevalência de dor crônica, havendo necessidade de atividade física constante.

Vale a pena ressaltar que a cura para a dor crônica depende da identificação e posterior tratamento do fator que está acarretando a dor crônica.

O trabalho foi exposto no 4º Congresso Interdisciplinar de Dor da USP (<http://www.cindorusp.com/noticias.html>), onde os slides podem ser visualizados na primeira página.

Fonte: <http://noticias.terra.com.br/brasil/interna/0,,OI3832489-EI306,00.html>

Para acesso diretamente ao trabalho EPIDOR, acesse a página <http://www.slideshare.net/marcuspai/epi-dor-retratos-dor-brasi-validok?type=presentation>

4. Nebulização com lidocaína reduz ou não desconforto na inserção de sondas nasogástricas?

Recente estudo publicado na revista *Pediatrics* mostra que a nebulização com lidocaína é ineficaz para reduzir dor e desconforto acarretados pela inserção de uma sonda nasogástrica em crianças.

Conforme explicou o Dr. Franz E. Babl, da *University of Melbourne na Austrália*, "a inserção de uma sonda nasogástrica é um procedimento doloroso e desconfortável que é comumente realizado em crianças. Apesar da nebulização com lidocaína ter se mostrado bastante eficaz para redução da dor e do desconforto nos adultos, não existem estudos semelhantes na população pediátrica".

A eficácia da lidocaína administrada por nebulização em diminuir a dor e desconforto foi avaliada em 36 crianças com idade de 1 a 5 anos por meio de um duplo-cego aleatório e controlado com placebo. As crianças receberam lidocaína 2% na dose de 4mg/Kg ou solução salina (18 crianças em cada grupo) em 5 minutos de nebulização, 5 minutos antes da colocação da sonda.

Todo o procedimento foi filmado e depois foram avaliados minuciosamente os escores de dor e desconforto FLACC (*Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability*), utilizando-o como descritor principal e, como descritor secundário, a escala visual analógica de dor. Dificuldades na inserção e eventos adversos também foram medidos.

Ambos os grupos apresentaram escores FLACC elevados durante a colocação da sonda. Após a realização do procedimento, foi observada uma tendência de escores FLACC menores entre as crianças que haviam recebido a nebulização com lidocaína. Entre estes pacientes, os escores da escala visual analógica eram significativamente menores tanto para dor ($p = 0,01$) como para desconforto ($p = 0,02$), após a colocação da sonda.

O desconforto relacionado com a realização da nebulização fez com que este estudo fosse interrompido precocemente. Portanto, a lidocaína não deve ser recomendada com o intuito de reduzir a dor e o desconforto em crianças que serão submetidas à inserção de sonda nasogástrica.

Nota da Redação: Para uma melhor compreensão deste trabalho, vide o alerta "A indução de anestesia geral pode ser constrangedora para as crianças" e sua respectiva referência.

Referência do estudo original: *Does Nebulized Lidocaine Reduce the Pain and Distress of Nasogastric Tube Insertion in Young Children? A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* O'Sullivan and Susan Donath Franz E. Babl, Christopher Goldfinch, Christine Mandrawa, Dianne Crellin, Ronan. *Pediatrics* 2009;123;1548-1555.

Fonte:

http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?LangType=1046&menu_id=49&id=22205

5. A indução de anestesia geral pode ser constrangedora para as crianças

O processo inicial de administrar anestesia geral (ou seja, indução da anestesia), pode ser angustiante para crianças e também para seus pais. As crianças podem receber drogas para sedar, enquanto a anestesia estiver sendo induzida, mas estes medicamentos podem ter efeitos nocivos indesejados, tais como a possível obstrução das vias aéreas e alterações no

comportamento e humor após a intervenção. Algumas alternativas não-medicamentosas foram testadas no lugar das drogas sedativas. A presença dos pais durante a indução da anestesia na criança tem sido mais comumente investigada (oito estudos), mas não foi demonstrada redução da ansiedade ou do sofrimento das crianças ou mesmo aumento da sua cooperação durante a indução da anestesia.

Uma intervenção pode ser dada a uma criança ou um progenitor. Um estudo de acupuntura mostrou que pais menos ansiosos resultam em crianças mais cooperativas à indução da anestesia. Outro estudo, onde pais recebem informações sobre o procedimento na forma de folhetos ou vídeos, não conseguiu nenhum efeito. Estudos singulares mostram que palhaços vestidos como médicos, ambientes silenciosos, jogos de videogames e computador (mas não musicoterapia) mostraram vantagens, tais como a melhoria da cooperação das crianças. Estas intervenções promissoras devem ser testadas em ensaios adicionais. Esta revisão mostra que a presença dos pais durante a indução da anestesia geral não reduz a ansiedade da criança.

Referência do estudo original: *Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children*. Yip P, Middleton P, Cyna AM, Carlyle AV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD006447. DOI: 10.1002/14651858.CD006447.pub2.

6. Falar palavrão pode aliviar dor física

Falar palavrões pode ajudar a diminuir a sensação de dor física, segundo um estudo da *Escola de Psicologia da Universidade de Keele*, na Inglaterra, publicado pela revista especializada *NeuroReport*.

No estudo, liderado pelo psicólogo Richard Stephens, 64 voluntários colocaram suas mãos em um recipiente com água, cheio de gelo, enquanto falavam um palavrão escolhido por eles. Em seguida, os mesmos voluntários deveriam repetir a experiência, mas sem dizer palavrões.

Enquanto falavam palavrões, os voluntários suportaram a dor por 40 segundos (em média). Seus relatos também demonstraram que eles sentiram menos dor enquanto falavam palavrões. Além disso, diferenças sexuais e o medo da dor e da ansiedade foram explorados. O batimento cardíaco dos voluntários também foi medido durante a experiência e se mostrou mais acelerado quando eles falavam palavrões.

Os cientistas acreditam que o aumento do ritmo dos batimentos cardíacos pode indicar um aumento da agressividade, que, por sua vez, diminuiria a sensação de dor.

Para os cientistas, no passado isso teria sido útil para que nossos ancestrais, em situação de risco, suportassem mais a dor para fugir ou lutar contra um possível agressor.

O que está claro (segundo o estudo) é que falar palavrões provoca não apenas uma resposta emocional, mas também uma resposta física, o que pode explicar por que a prática de falar palavrões existe há séculos e persiste até hoje. "(A prática de) Falar palavrões existe há séculos e é quase um fenômeno lingüístico humano universal.", diz Stephens. "Ela mexe com o centro emocional do cérebro e parece crescer no lado direito deste, enquanto que a maior parte da produção lingüística ocorre no lado esquerdo. Nossa pesquisa mostra uma potencial razão para o surgimento dos palavrões e porque eles persistem até hoje".

Referência do estudo original: *Swearing as a response to pain*. Stephens R, Atkins J, Kingston A. *Neuroreport*. 2009 Aug 5;20(12):1056-60. BBC Brasil.

7. De olho na saúde das articulações

O diagnóstico precoce da artrite reumatóide é fundamental para o controle do desenvolvimento da patologia, numa tentativa de evitar a deformação e a incapacitação decorrentes das lesões em ossos, cartilagens e todas as estruturas articulares.

Segundo a presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia, Ieda Laurindo, a doença pode levar à incapacidade para o trabalho devido à dores, inchaços e dificuldades de movimento nas articulações, principalmente nas mãos, pés e punhos. Por ser uma doença sistêmica, pode causar cansaço, fadiga e emagrecimento.

Uma das novidades no tratamento da artrite reumatóide é o medicamento Actemra (Tocilizumabe), aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O medicamento inibe a ação da Interleucina 6 (IL-6), a qual está envolvida na inflamação crônica e na destruição das articulações. Esta substância é produzida em excesso por pacientes vítimas da doença.

Segundo o professor e reumatologista Morton Scheinberg, do Hospital Albert Einstein de São Paulo, o medicamento Actemra age bloqueando a ação inflamatória da IL-6 e é o mais potente antiinflamatório da classe dos biofármacos, tendo uma resposta rápida e sem perda de eficácia.

Referência do estudo original: *Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis*. Wolters Kluwer Health mid R: Adis, Auckland, New Zealand, an editorial office of Wolters Kluwer Health, Philadelphia, Pennsylvania, USA. *Drugs*. 2009;69(5):609-32. doi: 10.2165/00003495-200969050-00007.

Fonte: Folha de Londrina – PR

Ciência e Tecnologia

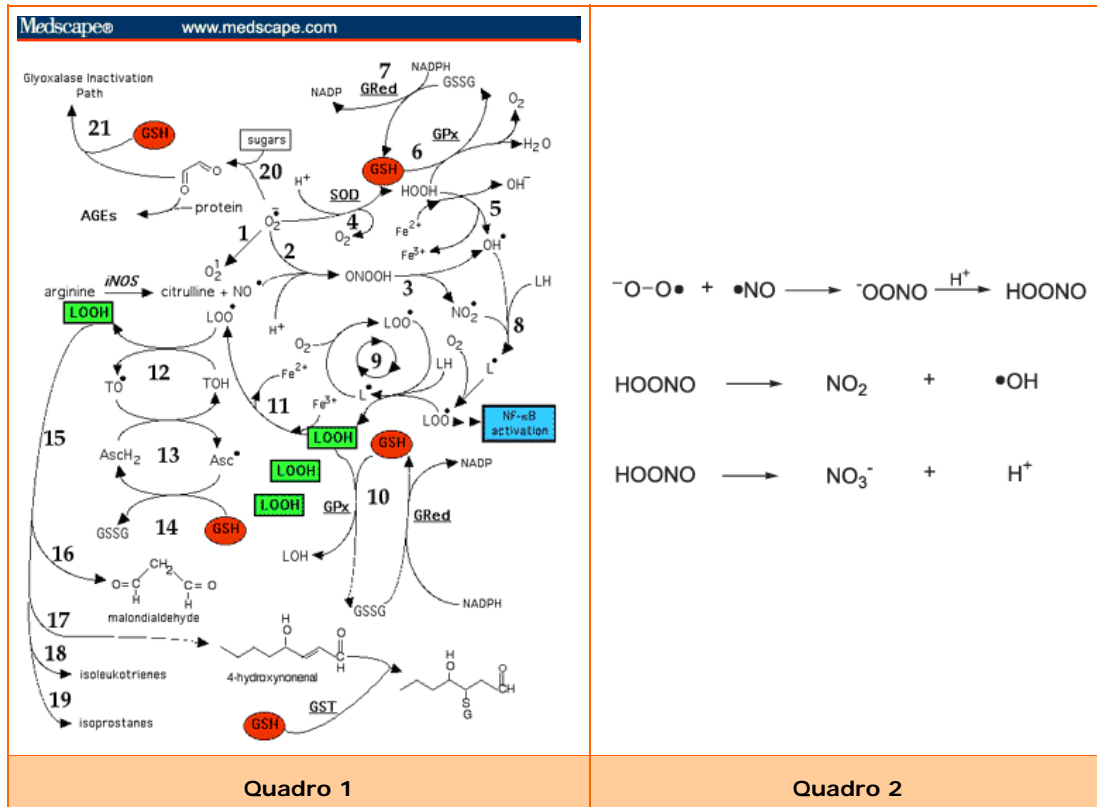
8. Processos oxidativos na hiperalgesia

Estudos em modelos animais têm demonstrado o envolvimento dos radicais livres de oxigênio e nitrogênio na dor induzida experimentalmente. O envolvimento do radical ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) no fenômeno doloroso por meio do desenvolvimento da hiperalgesia inflamatória aguda, induzida por carragenina, leva à liberação de uma variedade de mediadores pró-inflamatórios e pró-nociceptivos (bradicinina, serotonina, prostaglandinas e outros). Foi demonstrado que o $O_2^{\bullet-}$ é formado nesse modelo e que possui um papel importante no desenvolvimento da dor por meio da sensibilização neural, promovendo a inflamação e a nitratação da enzima superóxido dismutase manganês (MnSOD) na medula espinal desses ratos. O $O_2^{\bullet-}$ pode associar-se ao óxido nítrico (NO), favorecendo a formação de peroxinitrito ($ONOO^-$), um importante indutor de lesão celular.

Esse trabalho mostrou que o mecanismo doloroso pode ser inibido por meio da administração da M40403, uma droga que mimetiza a enzima antioxidante superóxido dismutase. Estes resultados sugerem que o $O_2^{\bullet-}$ participa da cascata de sinalização nociceptiva e que a M40403, um fármaco com função antioxidante, promove a redução da dor. Os efeitos analgésicos da M40403 não podem ser bloqueados por naloxona, mostrando que não há o envolvimento dos opióides endógenos na mediação da analgesia, quando administrada. Nas situações dolorosas persistentes, parece que o aumento de estímulos aferentes no corno dorsal leva à liberação em excesso de glutamato e, por sua vez, ao aumento das espécies ativas de oxigênio nos neurônios desta região, os quais podem ser inibidos pela ação antioxidante, como a M40403.

O interesse da comunidade científica pelos mecanismos que envolvem o fenômeno redox do oxigênio e do nitrogênio tem aumentado nos últimos anos. A pesquisa de novas substâncias na tentativa de promover o alívio da condição dolorosa mostra que os antioxidantes apresentam potencial analgésico independente do sistema opióide endógeno. Fazem-se necessárias maiores investigações para se elucidar quais mecanismos antioxidantes levam ao alívio da dor. Novas classes de moléculas analgésicas são necessárias para preencher o vazio entre os agentes antiinflamatórios não-esteroidais e narcóticos.

Nota da redação:



Superóxido pode interagir com uma outra molécula de superóxido (# 1) para formar um forte oxidante oxigênio singlete. Superóxido também pode interagir com o óxido nítrico para dar origem ao ácido peroxinitroso (# 2, quadro 2) que, por sua vez, pode dar origem a fortes oxidantes como o dióxido de azoto e radicais hidroxil (# 3). Assim, o superóxido é consumido pela superóxido dismutase (SOD) para formar peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular (# 4). Na presença de íons metálicos, de transição, o peróxido de hidrogênio pode dar origem ao radical hidroxil (# 5). O peróxido de hidrogênio é consumido pela glutathione peroxidase (GPx), que exige glutathione (GSH) como o doador de elétrons para o processo oxidativo (# 6). A glutathione oxidada (GSSG) é reduzida pela glutathione redutase (GRed), que utiliza o NADPH como o doador de elétrons (# 7, observe também # 10). O radical hidroxil pode abstrair um elétron de ácidos graxos poliinsaturados (LH) para formar um radical lipídico (# 8). Os radicais lipídicos podem interagir com o oxigênio molecular para formar um radical peroxil que, por sua vez, pode abstrair um elétron de ácidos graxos poliinsaturados pela peroxidação lipídica, iniciando uma reação em cadeia (# 9). O estresse oxidativo pode ativar o fator de transcrição NF-kappaB. Os peróxidos lipídicos são consumidos por uma ou outra enzima: thioredoxina redutase, usando a thioredoxina como doador de elétrons (não apresentado), ou usando a GPx, que utiliza a GSH como doador de elétron (# 10). É necessário impedir altas concentrações de peróxidos lipídicos, pois estes podem interagir com íons metálicos, de transição, para dar origem a novos radicais lipídicos peroxil (# 11) que iniciam novos ciclos de peroxidação lipídica. Radicais lipídicos peroxil são tamponados por vitamina E (Toh), dando origem a um radical inócua de vitamina E (# 12). A vitamina E é reduzida pelo radical ascorbil (# 13) e o ascorbato oxidado é reduzido pela GSH (# 14). Lipídios peroxidados também podem formar (# 15): oxidantes fortes como o malondialdeído (# 16); 4-hydroxynonenal (# 17), que é consumido pela glutathione S-transferase (GST) para a formação de um aduto com GSH; isoleucotrienos (# 18); e isoprostanes (# 19). Na presença de íons metálicos de transição, o ânion superóxido pode

também converter açúcares de oxidantes fortes, como o glioxal dicarbonil (# 20). O dicarbonil é consumido pela via da glioxalase, que utiliza a GSH como um cofator (# 21).

Referência do estudo original: *A newly identified role for superoxide in inflammatory pain.*

WANG, Z. Q. et al. *J Pharmacol Exp Ther* [S.I.], v. 309, n. 3, p. 869-78, Jun 2004.

Fonte: <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/content/full/309/3/869>

9. Tumor e dor

Vários tipos de carcinomas e sarcomas metastizam para os ossos do esqueleto e causam dor óssea espontânea e hiperalgesia, que é acompanhada de degradação óssea e remodelação de nervos periféricos. Os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento e manutenção da dor do câncer ainda não são bem entendidos. Pesquisadores da *Universidade de Heidelberg* (Alemanha) descobriram que os tumores liberam duas moléculas que deixam as células nervosas mais sensíveis, potencializando a dor.

Os resultados da pesquisa, publicadas no site "*Nature Medicine*", podem dar início a um novo enfoque no desenvolvimento de remédios para os pacientes de câncer.

A dor causada pelo câncer é difícil de ser atenuada com remédios tradicionais, como os opiáceos. Essas drogas requerem altas doses, o que costuma criar tolerância e sérios efeitos colaterais.

Os cientistas descobriram que o contato das moléculas faz com que as células nervosas perto do tumor sejam mais sensíveis à pressão. O crescimento do câncer também causa dor, pois o tecido se expande e produz pressão.

No trabalho, foram injetados anticorpos em tecidos para bloquear as áreas de contato entre essas moléculas e as células nervosas, o que reduziu tanto o crescimento do tumor quanto a sensibilidade das células.

Os receptores e mediadores químicos de granulócitos (*granulocyte- and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors*, G-CSF e GM-CSF3) são funcionalmente expressos sobre nervos sensoriais. O GM-CSF sensibiliza nociceptores para estímulos mecânicos *in vitro* e *in vivo*, potencializa a liberação de CGRP e causa a brotação das terminações nervosas sensoriais da pele.

A interrupção da sinalização do G-CSF e GM-CSF *in vivo* leva à redução do crescimento tumoral e remodelação neuronal, além de eliminar a dor óssea provocada pelo câncer. O principal significado da sinalização via GM-CSF em neurônios sensoriais foi revelado por uma atenuação da dor evocada por tumores após um *knockdown* seletivo receptor para GM-CSF em nociceptores. Estes resultados mostram que G-CSF e GM-CSF são importantes para as interações tumor-nervo e sugerem que seus respectivos receptores em fibras aferentes primárias constituem potenciais alvos terapêuticos na dor do câncer.

Referência do estudo original: *Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain.* Matthias Schweizerhof, Sebastian Stosser, Martina Kurejova, Christian Njoo, Vijayan Gangadharan, Nitin Agarwal, Martin Schmelz, Kiran Kumar Bali, Christoph W Michalski, Stefan Brugger, Anthony Dickenson, Donald A Simone & Rohini Kuner. *Nature Medicine* doi:10.1038/nm.1976

10. Desvendando os mecanismos moleculares da coceira

Os mecanismos que geram prurido são mal compreendidos, tanto a nível molecular quanto celular, não obstante a sua importância clínica. Para explorar os mecanismos neuronais periféricos subjacentes à coceira, cientistas avaliaram respostas comportamentais (coçar) induzidas por administração subcutânea de várias substâncias urticantes em camundongos PLC β 3-ou TRPV1-deficientes. A fosfolipase PLC β 3 é um mediador intracelular crítico nos nociceptores de fibra C, auxiliando na transdução do sinal de receptores H1 de histamina (e outras aminas simpatomiméticas) para a pruridogênese e o receptor TRPV1 é o receptor

responsável pela transdução de sinais químicos (capsaicina, acidez, endocanabinóides) e térmicos em nociceptores, pela atuação em canais ionotrópicos de íons cálcio.

Os resultados indicaram que pelo menos três diferentes percursos moleculares contribuem para a transdução de coceira em resposta a diferentes substâncias: 1) a função de histamina exige tanto PLC β 3 e canais TRPV1; 2) serotonina ou um agonista seletivo, α -metil-serotonina (α -Me-5-HT), exige a presença de PLC β 3 mas não TRPV1; 3) endotelina-1 (ET-1) não exige PLC β 3 ou TRPV1. Para determinar se a atividade dessas moléculas é em uma sub-população especial de neurônios sensoriais, as conseqüências no comportamento dos animais foram determinadas ao eliminar seletivamente 2 subconjuntos de nociceptores. A ablação genética de neurônios MrgprD+ que representam aproximadamente 90% dos neurônios cutâneos não-peptidérgicos não afetou a resposta a uma série de pruridogênicos. Em contraste, a ablação química do ramo central de nociceptores TRPV1+ conduziu a um déficit comportamental significativo para pruridogênicos, incluindo α -Me-5-HT e ET-1, ou seja, os nociceptores TRPV1+ são necessários para a resposta comportamental, mas o receptor TRPV1 pode ou não ser necessário. Assim, neurônios TRPV1 estão equipados com vários mecanismos de sinalização que respondem a diferentes substâncias urticantes. Algumas destas exigem a sinalização via receptor TRPV1; outras utilizam uma transdução de sinal por outros percursos moleculares.

Nota da Redação: O prurido (do latim *"pruritu"*), designado também por coceira ou comichão, corresponde a uma sensação desagradável causada por doenças ou agentes irritantes, que levam o indivíduo a coçar-se em busca de alívio, e constitui uma das queixas mais comuns dentro das patologias dermatológicas.

Os receptores de prurido são encontrados, exclusivamente, na pele, mucosas e córneas. Trata-se de terminações nervosas desmielinizadas com formato semelhante a uma escova (peniciliforme). Usualmente, o prurido é causado por uma doença cutânea primária com lesão e exantema resultantes, todavia pode ocorrer sem estes. Este é denominado prurido essencial que, geralmente, estabelece-se de maneira rápida interferindo com as atividades cotidianas normais. O prurido costuma ser relatado com maior intensidade à noite, sendo relatado com pouca freqüência durante o período em que a pessoa está acordada, provavelmente porque esta se encontra distraída com outras atividades. A histamina pode ser considerada um agonista ativador do nociceptor, cujo efeito é potenciado por prostaglandinas pró-inflamatórias. Quando há muita liberação destas prostaglandinas, provocada pela injúria de uma coceira muito forte, a mesma se transforma em dor. Os canais indicados são de ativação de nociceptores. Pode ser o primeiro sinal de uma doença interna sistêmica (por exemplo, diabetes, distúrbios hematológicos ou câncer). Os medicamentos podem, também, causar prurido (morfina, antibióticos, aspirina, hormônios estrogênicos e testosterona, contraceptivos orais, etc.). Estão, ainda, associados ao prurido certos tipos de saponáceos, radioterapia, miliária (assadura), contato com roupas de lã e vários fatores psicológicos como o estresse.

Os anti-histamínicos orais são os medicamentos mais eficientes no combate ao prurido, pois podem superar os efeitos da liberação de histamina decorrente da lesão de mastócitos. A difenidramina ou a hidroxizina (anti-histamínicos sedantes) prescritos com dosagem sedativa na hora de dormir podem proporcionar um sono reparador e reconfortante. Já a fexofenadina (anti-histamínico não sedante) pode ser utilizado para aliviar o prurido durante o dia. O ato de arranhar-se ao coçar, faz com que as células e terminações nervosas inflamem-se e liberem histamina, produzindo, desta forma, mais prurido, gerando um círculo vicioso de prurido-arranhadura. Ao responder ao prurido com arranhadura, produz-se uma alteração na integridade cutânea, podendo resultar em rubor, escoriação, áreas elevadas (urticária), infecção ou alteração na pigmentação. O prurido na sua forma mais grave pode ser incapacitante.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referência do estudo original: *TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms*. PNAS vol. 106 no. 27 11330-1133 2009, doi: 10.1073/pnas. 0905605106