

Divulgação Científica**1. Novos dados sobre como a gota causa dor articular podem ajudar o desenvolvimento de medicamentos específicos para tratar a doença**

A gota, ou aumento do ácido úrico no sangue, é uma doença hereditária que acomete principalmente os homens. De acordo com o médico reumatologista do *Centre Hospitalier Universitaire Vaudois*, de Lousanne, na Suíça, Dr. Alexander So, nos dois últimos anos surgiram novas interpretações sobre como ocorrem as dores articulares relacionadas à artrite gotosa. Até então se admitia que os cristais de ácido úrico estimulassem a fagocitose de monócitos e macrófagos, iniciando um processo inflamatório no interior da articulação, devido à liberação de citocinas. Segundo o Dr. So, até certo ponto este conceito está certo, porém, o melhor entendimento sobre as respostas dos tecidos e células da articulação frente à presença de leucócitos e ácido úrico mudou ligeiramente esse quadro. A análise genética dessas células articulares mostrou que existem alguns genes que modulam esse processo de maneira diferente da que se observa em doenças como a artrite reumatóide. Essas descobertas foram feitas em ratos que apresentavam um grande número de genes que regulavam leucócitos que continham sais de urato em seu interior, cuja presença durante a gota aumenta enormemente. Esses dados somados a esforços da engenharia genética permitirão o desenvolvimento de medicamentos específicos para combater a artrite gotosa.

Referência do artigo original: *Arthritis Research & Therapy* 6 June 2008 10(3):112.

2. Dor crônica em idosos: de fato, um problema de saúde pública

O site *pain.com* apresentou uma entrevista com o Dr. Perry G. Fine, professor de anestesiologia da Universidade de Utah, nos EUA, na qual abordou vários aspectos da dor persistente ou crônica em idosos. Na entrevista, o Dr. Fine conta que os pacientes idosos parecem ser menos adequadamente tratados no aspecto da dor persistente do que os pacientes jovens. Além disso, esse fato leva à piora da qualidade de vida, que normalmente já está associada à cognição prejudicada, alterações de humor e distúrbios do sono, assim como perturbações na marcha. Essa queda na qualidade de vida pode, inclusive, levar à mortalidade prematura. Portanto, considerando a importância desse aspecto, a dor crônica deve ser entendida como um caso de saúde pública.

O tipo mais comum de dor associada à debilidade nos idosos é a dor nas costas, causada por uma enorme variedade de patologias, como neuropatias, anormalidade nos discos intervertebrais, postura, etc.

Outro aspecto citado pelo Dr. Fine é a menor quantidade de massa muscular apresentada pelos idosos, além de outros fatores como proteínas séricas e *clearance* renal diminuídos, que alteram a metabolização de fármacos. Assim, drogas do tipo opióides, que têm alta afinidade de ligação a proteínas, podem ter seu efeito aumentado devido ao fato de que maiores quantidades de droga livre podem atravessar a barreira hematoencefálica e causar efeitos indesejáveis. Drogas com metabólitos ativos (que, quando metabolizadas pelo organismo, geram produtos que ainda exercem efeito), como a morfina, por exemplo, e que dependem do *clearance* renal para serem eliminadas, devem ser usadas com muito mais cuidado nos idosos que apresentam alterações renais.

A entrevista alerta ainda sobre o aumento do uso da metadona para tratamento da dor crônica devido à fama de ser mais eficaz quando comparada a outros analgésicos opióides, o que é incentivado pelo seu baixo custo. Entretanto, tem sido observado um aumento alarmante da morbidade e mortalidade em adultos que foram tratados de dor crônica com esse medicamento. Segundo o Dr. Fine, é necessário lembrar que a metadona possui um

tempo de eliminação altamente variável, o que pode fazer com que a droga se acumule no organismo, gerando um problema potencialmente grave. Veja mais na entrevista completa.

Fonte: www.pain.com

3. Açúcar pode ajudar na redução da dor e diminuir a perda de tecido da articulação em pacientes com artrose

Uma equipe da Universidade Federal do Ceará verificou, em experimentos realizados com ratos, que um dos componentes da goma-guar (substância obtida da semente da planta originária da Índia e Paquistão *Cyamopsis tetragonolobus*), um açúcar conhecido como galactose, pode reduzir a dor e conter a perda de cartilagem nas articulações, possibilitando a reconstituição de pelo menos parte dos movimentos perdidos durante a artrose.

Francisco Airton Castro da Rocha, professor do Departamento de Medicina Clínica, e Judith Pessoa de Andrade Feitosa, professora de Química Orgânica e Inorgânica, começaram a investigar o uso da goma-guar como anestésico. Contudo, após retirar a proteína, verificaram que o complexo formado pelos açúcares manose e galactose poderia deter a dor na artrose. Os resultados mais recentes mostram que a galactose também pode proteger contra a destruição da cartilagem que reveste os ossos.

Referência do estudo original: Castro RR, Feitosa JP, da Cunha PL, da Rocha FA. *Analgesic activity of a polysaccharide in experimental osteoarthritis in rats*. Clin Rheumatol V26; 1312-9, 2007.

Ciência e Tecnologia

4. Citocina pró-inflamatória facilita a dor no câncer ósseo via fosforilação de receptores NMDA

Está muito bem demonstrado que a interleucina-1 β (IL-1 β) tem importante participação na facilitação das dores de origem inflamatória e neuropática. Entretanto, ainda não se conhece a extensão da participação desta citocina na dor do câncer ósseo e os mecanismos pelos quais isso acontece. Um grupo de pesquisadores americanos e chineses avaliou a expressão espinal de IL-1 β e a fosforilação da subunidade NR1 do receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) durante a dor induzida em modelo experimental de câncer. Foi realizada também a marcação destes elementos na medula espinal (co-localização do receptor de IL-1 β e NMDAR neste local) e a verificação dos efeitos do antagonista de receptor para IL-1 sobre a fosforilação da subunidade NR1. A hipernocicepção neste modelo também foi mensurada. O câncer foi induzido pela injeção de uma linhagem de células cancerígenas da próstata (AT-3.1) no interior da tíbia de ratos. A hipernocicepção foi determinada pela redução no limiar de retirada da pata de ratos à estimulação mecânica. Os dados obtidos mostraram que a IL-1 β estava aumentada na medula espinal assim como a fosforilação da subunidade do NMDAR, essencial para o funcionamento deste receptor. Além disso, após a administração do antagonista de receptores para IL-1 β , houve inibição da hipernocicepção mecânica e também da fosforilação de NR1. Segundo os autores, a IL-1 β promove a fosforilação de NR1, o que facilitaria a dor associada ao câncer ósseo.

Autores e procedência do estudo: R.-X. ZHANG (a*), B. LIU (a), A. LI (a), L. WANG (a), K. REN (b), J.-T. QIAO (c), B. M. BERMAN (a) AND L. LAO (a) – (a) *Center For Integrative Medicine, School of Medicine, 3rd Floor, James Kernan Hospital Mansion, University of Maryland, Baltimore, USA*; (b) *Department of Biomedical Sciences, Dental School, University of Maryland, Baltimore, USA*; (c) *Department of Neurobiology, Shanxi Medical University, Shanxi, PR China*;

Referência: INTERLEUKIN 1 β facilitates bone cancer pain in rats by enhancing NMDA receptor NR-1 subunit phosphorylation. Neuroscience 154 (2008) 1533–1538.

5. Elucidada a estrutura de uma das principais enzimas responsáveis pela síntese de PGE2

A estrutura cristalográfica de uma das principais enzimas que sintetizam a prostaglandina E2 (PGE2), a MPGES1, ou prostaglandina E sintase 1 microssomal (para saber mais, veja em nosso BAÚ os boletins 63, ano 2005 e 79, ano 2007), foi elucidada a uma resolução de 3,5 Å (ângstroms). Esta enzima é uma proteína integrante da membrana celular que depende de glutathiona, um antioxidante hidrossolúvel, para a sua atividade. É ativada por processos patológicos ou doenças, levando à produção de PGE2, considerada um mediador final em processos de febre, dor e doenças auto-imunes, como a artrite reumatóide. Este prostanoíde é um lipídio bioativo, produzido a partir do ácido araquidônico pelas enzimas ciclooxigenases (COX) e, posteriormente, por sintases como a MPGES1, que catalisa a oxi-redução da PGH2, formada pelas COXs, em PGE2. Após a sua produção, a PGE2 é liberada no meio extracelular por transporte ativo com auxílio de proteínas de membrana denominadas *ATP-binding cassette transporter*, podendo então exercer atividades variadas, seja pela ativação direta de receptores EP presentes nos mais variados tipos celulares, ou por ação indireta, ativando vias intracelulares que levarão à facilitação da dor. Estudos de eficiência catalítica com mutações pontuais dirigidas desta sintase também foram realizados e apresentados no trabalho, visando elucidar a importância catalítica de resíduos do homotrímero MPGES1. Foi obtido o cristal complexado com glutathiona, na presença de fosfolípidos. Com o depósito desta estrutura no *Protein Data Bank*, abre-se agora a possibilidade de explorar esta importante sintase em processos de desenvolvimento racional de fármacos. A importância estratégica da elucidação estrutural desta enzima se dá um momento oportuno, já que inibidores específicos da enzima COX-2 têm gerado problemas variados devido ao seu uso (ver Editorial da Edição anterior).

Autores e procedência do estudo: Caroline Jegerscho, Sven-Christian Pawelzik, Pasi Purhonen, Priyaranjan Bhakat, Karina Roxana Gheorghe, Nobuhiko Gyobu, Kaoru Mitsuoka, Ralf Morgenstern, Per-Johan Jakobsson, and Hans Hebert - *Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet and School of Technology and Health, Royal Institute of Technology, Sweden; Department of Medicine, Rheumatology unit and Karolinska Biomic Center; Institute of Environmental Medicine, Karolinska Insitutet, Stockholm, Sweden; Japan Biological Information Research Center, Japan Biological Informatics Consortium; Biological Information Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Koto-Ku, Tokyo, Japan;*

Referência: *Structural basis for induced formation of the inflammatory mediator prostaglandin E2.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 12;105(32):11110-5. Epub 2008 Aug 5.

6. Dano em nervo ativa células satélites no gânglio da raiz dorsal do lado oposto da lesão – efeito estaria relacionado à alodinia apresentada no membro contralateral após injúria nervosa

Diversas pesquisas têm demonstrado que a lesão em um nervo pode causar sensibilidade também no nervo do lado contralateral. A expressão de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e reações nas células da glia na medula espinal desempenham importante papel nas neuropatias. Inclusive, o TNF- α seria liberado pelas células da glia no sistema nervoso central (SNC). Neste sentido, Satoshi Hatashita e cols., do Japão, estudaram a influência destes fatores nesta sensibilidade contralateral neuropática. A neuropatia foi induzida por esmagamento do nervo L5 durante 3 segundos. No segundo, sétimo, décimo quarto e vigésimo primeiro dia após o esmagamento, a hipernocicepção mecânica foi avaliada em ambas as patas pelo teste de von Frey. A expressão de TNF- α e GFAP (marcador de células da glia) no gânglio da raiz dorsal (GRD) L5 foi avaliada por meio de imunohistoquímica e imunoblot. O limiar de retirada da pata ipsilateral apresentou-se significativamente reduzido no período de avaliação (21 dias), do mesmo modo que o limiar da pata contralateral. Após

a indução da neuropatia a expressão de TNF- α e ativação das células satélites no GRD contralateral apresentou-se significativamente aumentada do sétimo ao vigésimo primeiro dia. Desta forma, o estudo sugere que a alodinia mecânica no membro contralateral induzida pela injúria do nervo está associada com a ativação de células da glia e TNF- α no GRD contralateral.

Autores e procedência do estudo: Satoshi Hatashita, Miho Sekiguchi, Hideo Kobayashi, Shin-ichi Konno, Shin-ichi Kikuchi - *Department of Orthopaedic Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan;*

Referência: *Contralateral Neuropathic Pain and Neuropathology in Dorsal Root Ganglion and Spinal Cord Following Hemilateral Nerve Injury in Rats.* SPINE Volume 33, Number 12, pp 1344–1351.

Revisão do Mês

7. Células da glia: um potencial alvo para o tratamento da dor patológica?

Até recentemente, as células da glia eram conhecidas somente como células de sustentação, sendo responsáveis pela regulação iônica e fagocitose, além de regularem processos metabólicos envolvidos na manutenção neuronal. Atualmente esta visão tem sido superada por inúmeros trabalhos que enfatizam o papel destas células na modulação também da função neuronal tanto em condições fisiológicas quanto patológicas. Dados da literatura demonstram que as células da glia encontradas no sistema nervoso central, quando ativadas, promovem a liberação de mediadores inflamatórios, participando, assim, da facilitação da dor induzida por inflamação, dano tecidual ou mesmo injúria neuronal. Trabalho publicado no periódico *Journal of Neuroimmunology* revisa essa participação da glia na atividade neural, processo que ocorreria pela comunicação sináptica neuronal, podendo levar à dor patológica via liberação de uma variedade de neurotransmissores, neuromoduladores, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. Nesse sentido, é notável o aumento de evidências que sugerem que a dor patológica pode ser controlada por inibição da ativação destas células, o que pode, no futuro, ser mais um alvo farmacológico efetivo para o tratamento da dor.

Autores e procedência do estudo: E.D. Milligan, E.M. Sloane, L.R. Watkins - *Department of Neurosciences, University of New Mexico, Health Sciences Center, Albuquerque, USA; Department of Psychology and the Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, Boulder, USA;*

Referência: *Glia in pathological pain: A role for fractalkina.* Journal of Neuroimmunology 198 (2008) 113–120.