

Divulgação Científica**1. Seria a dor emocional mais expressiva que a dor física? Psicólogos americanos afirmam que sim**

Psicólogos americanos que estudam a "memória da dor", ou seja, a impressão que uma experiência dolorosa causa nas pessoas, realizaram um teste mental de alta dificuldade nos pacientes participantes da pesquisa após estimulá-los a recordar dores físicas e emocionais. Os resultados sugeriram que as lembranças de dores emocionais eram mais vivas do que as lembranças de dores físicas, já que os participantes, quando se recordavam de dores emocionais, saíam-se pior nos testes.

De acordo com o artigo publicado na revista *Psychological Science*, a razão pela qual isso acontece parece estar relacionada à evolução do córtex cerebral que processa os pensamentos complexos, a percepção e a linguagem. Esta área cerebral está associada à capacidade do ser humano de se adaptar psicologicamente no grupo ou cultura em que vive, respondendo à dor causada por interações sociais.

Outro psicólogo infantil, o Dr. Michael Hughesman, afirma que é possível que a dor emocional seja processada em uma área cerebral diferente daquela que processa a dor física e talvez esse seja a razão da diferença na duração dos dois tipos de dor. Além disso, afirma ainda que o dano emocional é mais complexo porque há temor e ansiedade, sendo relacionado às chamadas dores psicogênicas. Já no dano físico existe a presença da ferida. Vamos imaginar o que acontece conosco: você se lembra melhor da dor de uma situação emocional desagradável que tenha ocorrido no último ano ou de uma martelada no dedo ou um corte também ocorrido no último ano?

Fonte: <http://noticias.terra.com.br/ciencia/interna/0,,OI3144790-EI238,00-Dor+emocional+dura+mais+que+dor+fisica+diz+estudo.html> - Ciência e Meio ambiente-29/08/2008

2. Atenção! Anestésicos gerais aumentam a dor pós-operatória

Em nossa edição de junho deste ano (veja em nosso Baú: alerta 8, edição número 95), alertamos para um trabalho que mostrava que os anestésicos gerais poderiam contribuir para o aumento da dor pós-operatória. Na ocasião, publicamos o artigo produzido pelo grupo de Gerard Ahern, que demonstrou que estes anestésicos aumentam a sensibilidade dolorosa em seres humanos resultante do próprio procedimento cirúrgico por acionar um tipo de receptor denominado TRPA1 (que é uma proteína sensível a estímulos dolorosos). Nesta edição lançamos novamente esse alerta, já que é um fato de extrema importância e que deve ser divulgado cada vez mais, no sentido de incentivar a busca por novos anestésicos, com menos efeitos colaterais e menor possibilidade de aumentar o desconforto pós-operatório. O trabalho, que foi realizado com ratos modificados geneticamente para não produzir o TRPA1, mostrou que, quando era administrado anestésico nesses animais, eles não contraíam as pernas nem esfregavam seus focinhos. Estes comportamentos, quando observados experimentalmente, normalmente são associados à dor. O fato dos animais que não possuem o TRPA1 não exibirem esse padrão após o uso de anestésicos gerais mostra que essas substâncias atuam sobre esses receptores, que também são relacionados à dor. Assim, esse é um fato que deve ser cuidadosamente analisado de agora em diante pelos pesquisadores da área.

Fonte: 8784-8789 - PNAS, June 24, 2008 vol 105 nº 25.

3. Dores nas costas? Técnica postural pode ser uma saída!

Pesquisadores das Universidades de Bristol e Southampton realizaram estudo publicado recentemente na revista científica *British Medical Journal* demonstrando que a técnica postural é a melhor opção para alívio de dores nas costas. A dor nas costas é uma das principais razões para faltas ao trabalho, além de alterar a qualidade de vida da população. Os pesquisadores incentivam o treinamento de boa postura por meio da chamada Técnica de Alexander. Esta técnica consiste em ensinar os pacientes a se sentar, manter-se de pé e caminhar observando a sua própria coordenação motora e sua postura. O estudo foi realizado durante um ano e envolveu 579 pacientes que sofriam de dores crônicas nas costas. No final do período, aqueles que passaram por vinte e quatro sessões da Técnica de Alexander passaram a sofrer de dores nas costas durante cerca de 3 dias no mês. Já os que receberam seis sessões da técnica tiveram em média 11 dias de dores nas costas no mês. Outro grupo que recebeu massagens apresentou dores durante 14 dias e os pacientes do grupo que recebeu tratamento médico convencional, com uso de analgésicos e exercícios físicos, tiveram dores nas costas em média 21 dias do mês. A professora Debbie Sharp, coordenadora do estudo, afirmou que “as lições da Técnica de Alexander oferecem uma abordagem individual para desenvolver habilidades que ajudam as pessoas a reconhecer, entender e evitar hábitos ruins que afetam a postura e a coordenação neuromuscular. A técnica ajuda a reduzir as dores nas costas limitando os espasmos musculares, corrigindo a postura muscular, melhorando a coordenação e a flexibilidade e descomprimindo a espinha”. Antes dessa pesquisa havia poucos estudos demonstrando os benefícios em longo prazo do tratamento. Assim, o estudo vem preencher uma lacuna sobre a eficiência da Técnica de Alexander. No entanto, é bom ressaltar que a técnica pode não ser eficiente para todas as pessoas. As dores nas costas variam de pessoa para pessoa, e normalmente é preciso a combinação de vários tratamentos para aliviá-la.

Referência do estudo original: Little P ET al., *Randomised controlled trial of Alexander technique lessons, exercise, and massage (ATEAM) for chronic and recurrent back pain*. BMJ 2008;337:a884.

4. Estudo relaciona massagem no pescoço com a ocorrência de derrames

Anos atrás, alguns neurologistas verificaram que casos estranhos de acidente vascular encefálico (AVE – o popular “derrame”) em pessoas com menos de 45 anos de idade aconteciam logo após estas pessoas terem visitado um profissional quiroprático especialmente contratado para aliviar dores na coluna ou costas por meio de massagens. A hipótese levantada foi de que a técnica usada pelos quiropráticos, chamada *manipulação cervico-espinhal*, que envolve uma enérgica torção do pescoço, pode danificar duas das maiores artérias que passam pela região e que irrigam a parte de trás do cérebro.

Estudos posteriores sugeriram a relação entre essa prática e os acidentes vasculares observados, estimando a incidência de 1,3 casos para cada 100.000 pessoas abaixo de 45 anos que passaram por manipulações no pescoço. Contudo, outros estudos levantaram dúvidas sobre essa relação. Um deles, publicado este ano e que examinou 818 casos de AVE ligados a danos nas artérias da região do pescoço revelou que estas pessoas reclamavam de dores de cabeça e pescoço antes de estarem com o quiroprático, sugerindo que elas já teriam disseções não-diagnosticadas e procuraram o quiroprático para alívio, não imaginando que o AVE estava eminente.

De qualquer modo, lembrando que estas artérias passam pela região lateral de cada vértebra do pescoço e são susceptíveis a injúrias, não é exagero ter cautela ao fazer movimentos que parecem simples, mas que podem causar um trauma na região durante atividades corriqueiras do dia-a-dia, como esticar o pescoço para lavagem de cabelo em institutos de beleza, ou mesmo quando for preciso procurar um quiroprático para aliviar dores nas costas.

Referência: http://www.nytimes.com/2008/08/26/health/26real.html?_r=1&oref=slogin - *The New York Times*, 26/08/2008

5. Acesso fácil, baixo custo e aumento do consumo de metadona nos EUA: uma combinação perigosa

No dia 07 de setembro deste ano o site UOL apresentou a manchete, publicada originalmente no jornal *The New York Times*, sobre o aumento do consumo do medicamento metadona nos Estados Unidos e que seu uso erroneamente causou um surto de mortalidade induzida por narcóticos. Conforme já havia sido citado no DOL (edição de agosto/2008, número 97), a metadona pode provocar efeito cumulativo desastroso no organismo, principalmente em idosos. Ainda, tal efeito parece estar aliado ao seu baixo custo, o que se torna um inconveniente, pois facilita o acesso ao medicamento. Veja mais no vídeo da UOL: <http://mais.uol.com.br/view/1575mnadmj5c/metadona-provoca-milhares-de-mortes-acidentais-nos-eua-04023466E4B10326?types=A&>.

Referência: www.uol.com.br

Ciência e Tecnologia

6. Dores neuropáticas e receptores *toll-like* gliais: papel no seu estabelecimento e manutenção

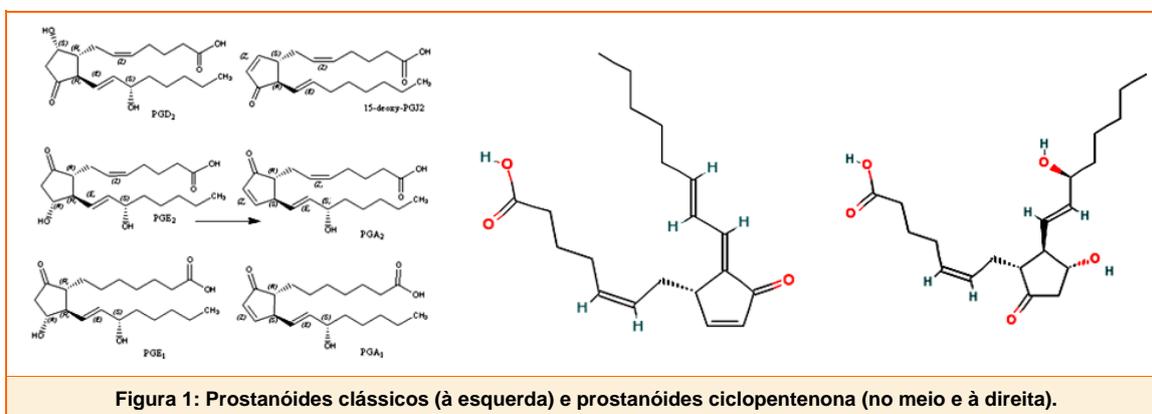
Atualmente está muito bem demonstrado que as células da glia estão envolvidas em vários processos dolorosos, como, por exemplo, dores de origem neuropática e de origem inflamatória, como a induzida pelo Adjuvante Completo de Freund (CFA). Entretanto, o que permanece controverso é como a injúria a nervos periféricos ativa as células da glia espinal. Vários sinais que iniciam esta ativação têm sido propostos, como a participação da fractalkina, atuando no receptor microglial CX3CR1, e do ATP, atuando nos receptores microgliais P2X4 e P2X7. Mais recentemente, foi proposto o envolvimento do receptor *toll-like* do tipo 4 (TLR4), expresso na micróglia e talvez em astrócitos e células endoteliais, porém não em neurônios. Assim, o trabalho realizado por Hutchinson e colegas americanos avaliou o envolvimento deste receptor na dor neuropática, verificando se o seu bloqueio poderia revertê-la após estabelecida e não simplesmente prevenir seu início e desenvolvimento, o que teria bastante relevância clínica, já que ferramentas farmacológicas efetivas em inibir TLR4 poderiam aliviar esse tipo de dor. Utilizando o modelo de injúria parcial do nervo ciático e avaliando o limiar nociceptivo pelo teste de von Frey, os autores verificaram reversão da dor neuropática instalada após administração intratecal de antagonista de TLR4. Também verificaram, *in vitro*, que as drogas antagonistas opióides naltrexona e naloxona são antagonistas de TLR4. Experimentos realizados *in vivo* mostraram que essas drogas revertem a dor neuropática após a infusão crônica. Com base nestes resultados, os autores concluíram que o TLR4 está envolvido não somente na dor neuropática já estabelecida, mas também na sua instalação. Mais ainda, indica um novo caminho que pode ser seguido para trazer alívio dessa dor, considerada um dos maiores desafios para os profissionais que tratam de dores.

Autores e procedência do estudo: Mark R. Hutchinson,^{1,2}; Yingning Zhang,¹; Kimberley Brown,¹; Benjamin D. Coats,¹; Mitesh Shridhar,¹; Paige W. Sholar,¹; Sonica J. Patel,¹; Nicole Y. Crysdale,¹; Jacqueline A. Harrison,¹; Steven F. Maier,¹; Kenner C. Rice,³; and Linda R. Watkins,¹ - ¹Department of Psychology and The Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, Boulder, USA; ²Discipline of Pharmacology, School of Medical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia; ³Chemical Biology Research Branch, National Institute on Drug Abuse and National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Rockville, USA;

Referência: *Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: involvement of toll-like receptor 4 (TLR4)*. European Journal of Neuroscience, Vol. 28, pp. 20–29, 2008.

7. Metabólitos produzidos pela COX induzem dor pela ativação direta de receptores TRPA1 – antagonistas específicos diminuiriam a dor sem os efeitos indesejados da inibição das COX

Um novo alvo molecular foi apontado por cientistas italianos para a ação de uma classe de prostanóides derivados da ação da enzima ciclooxigenase (COX). As ciclopentenonas 15-d-PGJ2, PGA1 e PGA2 são formadas pela desidratação do anel ciclopentanona e o produto ciclopentenona destes derivados possui um grupo carbonila α,β -insaturado altamente reativo. Um artigo publicado na prestigiada revista *Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS* - sugere que estes prostanóides atuam por meio de reações de adição do tipo de Michael a tiolatos existentes no canal iônico TRPA1 (de *Transient Receptor Potential cation channel, subfamily A, member 1*), um receptor envolvido na dor.

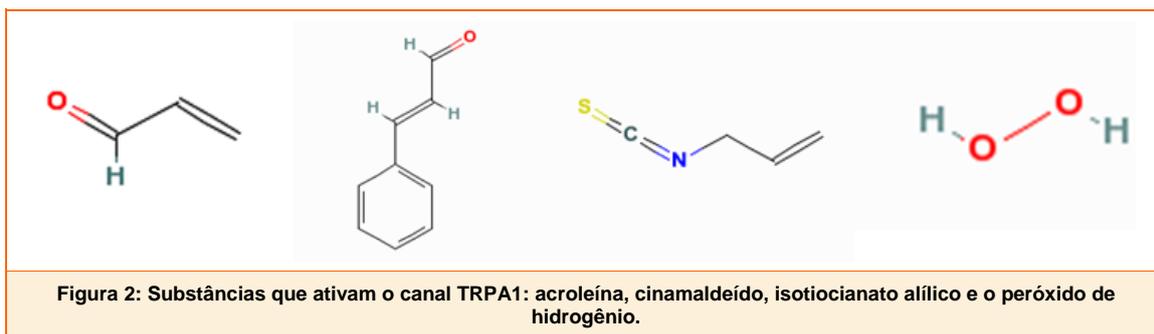


Utilizando camundongos geneticamente modificados para não expressarem TRPA1 (TRPA1^{-/-}), os autores do estudo puderam demonstrar que prostanóides ciclopentenona produzem dor declarada pela estimulação direta de nociceptores após ativação destes canais de cálcio. A injeção intraplantar de prostanóides ciclopentenona levou ao aumento da marcação de proteína c-fos em neurônios espinais do corno dorsal e produziu resposta nociceptiva transitente em camundongos TRPA1^{+/+}, mas não em camundongos TRPA1^{-/-}. Por outro lado, a prostaglandina E2 (PGE2) foi capaz de aumentar a expressão de c-fos em neurônios espinais e induziu sensibilização nociceptiva prolongada em ambos os tipos de animais. Estes resultados promovem a analgesia provocada por drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) para além da prevenção da sensibilização de nociceptores por prostanóides clássicos como a PGE2, já que mostram que esses medicamentos também inibem a ativação dos nociceptores pela ativação de canais TRPA1 pelos prostanóides ciclopentenona.

Estes dados também demonstram que o antagonismo de canais TRPA1 pode ser uma boa estratégia para o controle da dor, evitando os efeitos indesejáveis obtidos pela inibição das COX (ver referência 7a).

Os canais TRPA1 são expressos em um subconjunto de neurônios sensoriais, possibilitando a resposta celular a substâncias irritantes presentes no meio ambiente. A acroleína, o cinamaldeído e o isotiocianato alílico são agentes exógenos que ativam o TRPA1 por modificação covalente de resíduos de cisteína. Este canal também é ativado por peróxido de hidrogênio, promovendo o influxo de íons cálcio em nociceptores. A ativação por peróxido de hidrogênio é prevenida pelo pré-tratamento com ditiotreitol, indicando que a ação do peróxido de hidrogênio se dá pela oxidação de resíduos de cisteína, promovendo a formação de pontes de dissulfeto. A ativação de canais TRPA1 por aldeídos endógenos e pela 15-d-

PGJ2 não é prevenida pelo pré-tratamento com ditiotreitól, indicando que esta ativação seja através da formação de adutos moleculares a resíduos de cisteína, através de reações orgânicas conhecidas por adição de Michael (veja link <http://orgchem.chem.uconn.edu/namereact/michael.html>) em uma concentração de 15 nanomols por pata. A ação do peróxido de hidrogênio, da 15-d-PGJ2 e outros aldeídos alcênicos endógenos em neurônios sensoriais de ratos, isolados do gânglio da raiz dorsal (~25%) e do gânglio nodoso (50%), promove correntes despolarizantes por influxo de cálcio. Dessa forma, substâncias derivadas do stress oxidativo metabólico podem ativar o canal TRPA1.



Nosso grupo de pesquisa já estudou a participação da 15-d-PGJ2 em modelos experimentais animais de dor e inflamação, implicando a ativação de receptores PPAR- γ presentes em neutrófilos, provendo a diminuição de rolamento de adesão em tecidos mesentéricos inflamados. A participação do óxido nítrico foi sugerida como explicação para o efeito antiinflamatório observado, pela supressão da migração de neutrófilos induzida por um estímulo inflamatório (veja referência 7b).

A aplicação intraplantar de PGJ2 em concentrações menores do que as usadas nos trabalhos supracitados (um intervalo de 1 a 10 nmols por pata) foi capaz prevenir a hipernocicepção mecânica induzida por carragenina e PGE2. Este efeito foi revertido pelo pré-tratamento com naloxona, glibenclamida e outros antagonistas relevantes, mostrando que opióides endógenos e a via óxido nítrico/GMPc/proteína quinase G/K⁺ATP participam deste efeito (veja referência 7c).

Ao que parece, existe uma "disputa metabólica" entre os efeitos obtidos pela ação farmacológica dos prostanóides ciclopentenona e a ação bioquímica da carbonila α,β -insaturada em canais de cálcio presentes em determinados neurônios nociceptores.

Autores e procedência do estudo: Serena Materazzi*, Romina Nassini*, Eunice Andre[†], Barbara Campit[†], Silvia Amadesi[‡], Marcello Trevisani[†], Nigel W. Bunnnett[‡], Riccardo Patacchini[§], and Pierangelo Geppetti*^{†¶} - **Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy*; [†]*Center of Excellence for the Study of Inflammation, University of Ferrara, Ferrara, Italy*; [‡]*Departments of Surgery and Physiology, University of California, San Francisco, CA 94143*; and [§]*Pharmacology Department, Chiesi Pharmaceuticals, Parma, Italy*;

Referência: Cox-dependent fatty acid metabolites cause pain through activation of the irritant receptor TRPA1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Aug 19;105(33):12045-50. Epub 2008 Aug 7.

Referências adicionais: A) Andersson D.A. et al.. *Transient Receptor Potential A1 Is a Sensory Receptor for Multiple Products of Oxidative Stress*. The Journal of Neuroscience, March 5, 2008 • 28(10):2485–2494; B) Napimoga M.H. et al.. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Ligand, 15-Deoxy- Δ 12,14-Prostaglandin J2, Reduces Neutrophil Migration via a Nitric Oxide Pathway*. The Journal of Immunology, 2008, 180: 609–617; C)

Napimoga M.H. et al.. *15d-Prostaglandin J2 Inhibits Inflammatory Hypernociception: Involvement of Peripheral Opioid Receptor*. The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Vol. 324, No. 1.

8. Eletroacupuntura aplicada no acupoint St36 induz antinocicepção orofacial pela ativação da via do óxido nítrico

A eletroacupuntura induz antinocicepção em vários modelos experimentais. Tal efeito antinociceptivo parece ser mediado, pelo menos em parte, pela liberação de opióides endógenos. Baseados nessas evidências e sabendo que os opióides induzem analgesia pela ativação da via do óxido nítrico (NO), pesquisadores brasileiros investigaram a possível participação da via NO/GMPc na antinocicepção orofacial induzida pela eletroacupuntura aplicada no acupoint St36 em ratos. Segundo os resultados observados, a estimulação elétrica com 100Hz no acupoint St36 induziu antinocicepção no modelo nociceptivo produzido por estímulo térmico na face de ratos. Como também esse efeito antinociceptivo foi bloqueado pela administração prévia de inibidores da enzima NO sintase e da guanilato ciclase, os autores sugerem que a eletroacupuntura no acupoint St36 promove antinocicepção orofacial pela ativação da via intracelular NO/GMPc.

Autores e procedência do estudo: Renato Teixeira Almeida, Igor Dimitri Gama Duarte - *Department of Pharmacology, Institute of Biological Sciences, UFMG, Av. Antônio Carlos, 6627, 31270-100, Belo Horizonte, Brazil;*

Referência: *Nitric oxide/cGMP pathway mediates orofacial antinociception induced by electroacupuncture at the St36 acupoint*. Brain Res. 2008 Jan 10;1188:54-60. Epub 2007 Nov 1.

9. Câncer ósseo e endotelinas: novo papel para este mediador

Com certeza a dor é o sintoma que mais aflige os pacientes com tumores ósseos. Em um trabalho recentemente publicado, pesquisadores da Universidade de Minnessota, nos EUA, investigando os mecanismos envolvidos neste tipo de dor, observaram que as endotelinas parecem ter papel fundamental na sensibilização das fibras nociceptivas, sendo assim essenciais para o aparecimento do quadro hiperalgésico associado a esta patologia. Cabe ressaltar que estes efeitos das endotelinas foram dependentes do receptor ETA. Com estes resultados, os autores sugerem que as endotelinas podem ser um interessante alvo para o tratamento das dores que acompanham os tumores ósseos.

Autores e procedência do estudo: Darryl T. Hamamoto, Sergey G. Khasabov, David M. Cain and Donald A. Simone* - *Department of Diagnostic and Biological Sciences, University of Minnesota, School of Dentistry, Minneapolis;*

Referência: *Tumor-evoked Sensitization of C Nociceptors: A Role for Endothelin*. J Neurophysiol. 2008 Aug 6.

10. Antagonistas de receptores *toll-like 4* atenuam a dor neuropática

Cada vez mais a comunicação entre o sistema imune e o sistema nociceptivo tem sido implicada na gênese da dor neuropática. A ativação da micróglia parece ser um dos passos fundamentais na manutenção da dor neuropática, uma vez que estas células são capazes de produzir e liberar inúmeros mediadores inflamatórios após as lesões dos nervos. Recentemente, foi sugerido que a ativação da micróglia depende da estimulação de receptores *toll-like 4* (TLR4) por alguma molécula endógena (veja alerta 6 nesta edição). Sabendo disso, Bettoni e cols., da Universidade de Milano-Bicocca, na Itália, investigaram qual seria o efeito de um antagonista específico para TLR4 na dor neuropática experimental. Os autores observaram que a injeção intratecal de FP-1, um antagonista sintético dos TLR4, reduziu efetivamente os sintomas associados à lesão periférica de nervos, como hiperalgesia e alodinia. Este efeito estava associado à uma redução na resposta inflamatória que se

observa em nível medular durante estas patologias periféricas. Desta forma, é bem possível sugerir que estes antagonistas sirvam, pelo menos em parte, como drogas eficazes para aliviar dores neuropáticas de origem periférica.

Autores e procedência do estudo: Isabella Bettoni, Francesca Comelli, Clara Rossini, Francesca Granucci, Gabriella Giagnoni, Francesco Peri, And Barbara Costa* - *Department of Biotechnology and Bioscience, University of Milano-Bicocca, Milano, Italy;*

Referência: *Glial TLR4 receptor as new target to treat neuropathic pain: efficacy of a new receptor antagonist in a model of peripheral nerve injury in mice.* *Glia.* 2008 Sep;56(12):1312-9.