

**Divulgação Científica****1. Tratamentos eficazes contra a dor de cabeça**

A Organização Mundial de Saúde indica que entre 10 pessoas ao menos 7 têm migrânea esporádica ou frequente. A migrânea (dor de cabeça) é caracterizada por uma desordem comum, debilitante e bastante dispendiosa, a qual não há cura. Entretanto, há tratamentos preventivos que promovem o decréscimo da frequência e severidade dos ataques, melhorando conseqüentemente a qualidade de vida. Os sintomas das dores de cabeça são variáveis, os mais comuns são dor latejante em um ou nos dois lados do crânio, sensação de pressão ou de pontadas. Para o alívio imediato destes sintomas a maioria das pessoas tenta tratar o desconforto com um analgésico. Entretanto, na maior parte das vezes, antes mesmo deste medicamento fazer efeito, a pessoa acaba tomando mais uma dose e o alívio nem sempre chega.

Haja vista todo o transtorno que a dor de cabeça acarreta, inúmeros estudos vem tentando melhorar essa condição debilitante. As reconhecidas *American Headache Society (AHS)* e a *American Academy of Neurology (AAN)*, com o intuito de reunir os tratamentos para dor de cabeça com eficácia cientificamente comprovadas no tratamento da dor de cabeça, lançaram recentemente o Guia de prevenção da migrânea episódica. Inclusive, um dos autores deste Guia acredita que mais de 50% das crises de migrânea possam ser evitadas por bons tratamentos preventivos. De acordo com os líderes deste Guia, os tratamentos profiláticos mais poderosos consistem na associação de triptanos (moduladores de neurotransmissores), betabloqueadores (diminuem a pressão intracraniana que se manifesta em alguns tipos de dor de cabeça) e anti-inflamatórios não esteroidais (impedem a dilatação dos vasos sanguíneos craniais).

Este Guia reuniu informações de outros 2000 guias (publicados entre janeiro de 2008 a abril de 2012) de tratamento preventivo de migrânea em adultos de 18 anos ou mais, sendo excluídos grupos específicos, como mulheres grávidas e crianças. O guia dividiu os tratamentos em níveis, de acordo com as evidências de sua eficácia. No nível A constam drogas que foram estabelecidas como efetivas para tratar pacientes que necessitam de profilaxia da migrânea episódica, por exemplo, Divalproex/Valproato de Sódio, Metoprolol, Propranolol, Timolol e Topiramato. Drogas de nível B são provavelmente eficazes e também podem ser utilizadas em pacientes que necessitem de profilaxia deste mal, tais como Amitríptilina, Fenoprofeno, Histamina, Ibuprofeno, Cetoprofeno, Naproxeno Sódico, Riboflavina, Venlafaxina e Atenolol. Ainda, drogas de nível C, consideradas possivelmente eficazes, podendo ser consideradas na profilaxia da migrânea episódica incluem Candesartan, Carbamazepina, Clonidina, Guanfacina, Lisinopril, Nebivolol, Pindolol, Flurbiprofeno, Ácido Mefenâmico, Coenzima Q10 e Ciproheptadina.

É importante lembrar que a leitura deste guia ou de outros semelhantes não substitui a importância e necessidade de procurar ajuda médica, para avaliar cada caso em específico e indicar o tratamento mais adequado.

Além disto, este Guia também apontou, de acordo com diversos estudos, os medicamentos/procedimentos com evidências inadequadas ou conflitantes sobre sua eficácia na profilaxia da migrânea episódica. Por exemplo, Acetazolamida, Aspirina, Bisoprolol, Fluoxetina, Gabapentina, Oxigênio Hiperbárico, Indometacina, Nifedipina, Nimodipina, Ômega-3, Verapamil, dentre outros. Ainda, o mesmo indicou também os medicamentos/procedimentos estabelecidos como possivelmente ou provavelmente ineficazes para profilaxia da migrânea episódica, portanto, não devem ser indicados para este fim. São exemplos: Acebutalol, Clomipramina, Clonazepam, Lamotrigina, Montelucaste, dentre outros.

---

Mesmo com tratamentos bastantes eficazes disponíveis, a esperança de encontrar armas ainda mais potentes e com menores efeitos colaterais tem levado os pesquisadores a explorar o envolvimento de cada parte do cérebro nas dores de cabeça. Os sofredores deste terrível mal agradecerão a cada avanço nesta área.

Fonte: Adaptado do "AHS/AAN Migraine Prevention Guidelines 2012.

## 2. Funchicórea, usado no Brasil há 72 anos, desaparece das farmácias

O registro do medicamento Funchicórea foi cancelado pela ANVISA (Agência Nacional da Vigilância Sanitária) em 6 de fevereiro de 2012, devido a ausência de estudos que comprovem a eficácia do produto.

Desde 2004 foi estabelecido que medicamentos fitoterápicos que contivessem partes de plantas deveriam substituir sua matéria-prima por derivados, como por exemplo, um extrato da planta.

A fórmula do medicamento inclui folhas de chicória, raiz de ruibarbo e flores de funcho (erva-doce), além de sacarina, responsável por conferir o sabor doce ao remédio. Ele era comercializado na forma de pó para ser misturado na água para ingestão ou no qual se mergulhava a chupeta.

O diretor-executivo do laboratório Melpoejo, Henrique Thielmann, informou que pesquisadores da UFPB (Universidade Federal da Paraíba) analisaram a troca da matéria-prima das plantas para derivados e mostraram que o extrato é ineficaz.

A cólica do primeiro trimestre de vida é causada pela imaturidade do sistema digestivo do bebê. Os movimentos bruscos do intestino podem causar a dor. O organismo também tem dificuldade para digerir a lactose (açúcar do leite), e as moléculas que chegam inteiras ao intestino grosso favorecem o aparecimento de gases. Um estudo realizado com 30 crianças saudáveis indicou que a má absorção de carboidratos está associada com a cólica infantil (Boletim DOL nº 24, ano 2).

De acordo com Eliane Garcez, do Departamento Científico de Pediatria Ambulatorial da Sociedade Brasileira de Pediatria, os pais precisam saber que as cólicas são uma manifestação normal e esperada e que não existe trabalho científico sobre nenhum remédio contra esse problema.

Fontes:

- <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/1076693-tradicional-droga-para-colica-de-bebe-some-das-farmacias.shtml>
- [http://www.unimed.com.br/pct/index.jsp?cd\\_canal=49146&cd\\_secao=49141&cd\\_materia=329109](http://www.unimed.com.br/pct/index.jsp?cd_canal=49146&cd_secao=49141&cd_materia=329109)

## 3. Vidas sem dor

A analgesia congênita é uma doença rara que faz o indivíduo portador não ter sensibilidade à dor. Trata-se de um distúrbio genético que afeta menos de uma em um milhão de pessoas. Assim, seus portadores não percebem alterações de temperatura e embora eles sejam sensíveis ao tato, são incapazes de sentir dor física sendo propensos a graves lesões desde o nascimento. Devido a este fato, bebês portadores podem morder sua língua e seus dedos, ou se queimar sem perceberem. Alguns pais colocam óculos protetores, capacetes e meias nas mãos das crianças portadoras para protegê-las.

Vários casos de febre ao ano são comuns em decorrência de infecções que não chegam a serem diagnosticadas e múltiplas lesões ortopédicas, inclusive fraturas, luxações e deformidades ósseas. Geralmente há irritabilidade e hiperatividade associadas. Em alguns tipos de analgesia congênita há alteração na sudorese e retardo mental.

As causas da analgesia congênita ainda não foram totalmente esclarecidas. Mas, deduz-se que seja devido a uma má formação dos neurônios motores e sensitivos.

O tratamento para a analgesia congênita não é específico, pois esta doença não tem cura. O indivíduo deverá ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar. Para ilustrar o quanto a dor é essencial para o funcionamento fisiológico do organismo, um portador de analgesia congênita deu o seguinte depoimento: *"A primeira vez que ficou claro para os meus pais que algo estava errado foi quando eu tinha apenas cinco meses de vida. Eu comecei a mastigar minha língua à medida que meus dentes nasciam. Meus pais me levaram a um pediatra, onde passei por uma bateria de exames. Primeiro, acenderam um isqueiro na sola do meu pé e esperaram que se formasse uma bolha na pele. Logo que perceberam que eu não reagia, começaram a espetar agulhas nas minhas costas. Como eu novamente não respondi, chegaram à conclusão que eu sofria de analgesia congênita. A essa altura, eu já havia mastigado cerca de um quarto da minha língua. No início da minha infância, eu faltei muito à escola por causa de lesões e doenças. Certa vez, acho que num ringue de patinação, quebrei a minha perna, mas não me lembro dos detalhes. As pessoas apontavam para mim porque as minhas calças estavam cobertas de sangue da área em que o osso saiu. Depois disso, fui proibido de patinar até que fosse bem mais velho. O negócio é que, no caso do nosso problema, muitas pessoas que nos veem deduzem que somos saudáveis. Mas elas não têm ideia de que o meu corpo pode parar de funcionar a qualquer momento, que ele está todo machucado. Eu tenho artrite severa nas minhas juntas. Não é dolorido - eu não sinto nenhuma dor -, é apenas um incômodo. Mas às vezes é difícil andar. A sensação é de pressão, como se minhas juntas estivessem latejando. Alguns dias isso me deixa mal-humorado. Isso limita a minha mobilidade. Quanto aos médicos, acho que eles entendem o meu problema. Eles só não entendem o componente humano disso - a psicologia do que pode acontecer quando você cresce sem conseguir experimentar a dor".*

Referências e fontes:

- NASCIMENTO FP; FUJIKI EN; FUKUSHIMA WY; WAISBERG G; FURLAN C; GRACITELLI M; TARDINI R; MILANI C. *Complicações osteoarticulares da analgesia congênita*. Acesso em Junho, 2012.
- <http://www.tuasaude.com/analgesia-congenita/>
- [http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2012/07/120717\\_americano\\_semdor\\_pai.shtml](http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2012/07/120717_americano_semdor_pai.shtml)

#### 4. A eficácia da acupuntura em modelos humanos de dor

A eficácia da acupuntura vem sendo questionada desde a sua chegada ao ocidente no século XVIII como método de terapia. Investigações no campo clínico e experimental são realizadas em diversos centros de pesquisas e, apesar disso, há diversas lacunas na compreensão do seu mecanismo, impedindo um consenso sobre a real eficácia do método. Um dos principais questionamentos é a existência e eficácia dos pontos de acupuntura como descritos pela medicina tradicional chinesa (MTC). Para avaliar essa questão criou-se diversas formas de agulhamento placebo, como a inserção superficial da agulha, inserção de agulha em pontos não descritos pela MTC, agulhas retráteis, entre outros. Isto ficou conhecido como acupuntura sham. Em 1998, Streitberger e Kleinhenz, seguindo esse princípio desenvolveram um método de agulha placebo (figura 1) para investigação dos mecanismos fisiológicos da acupuntura, com o objetivo de comparar a eficácia da acupuntura baseada na MTC e as agulhas placebo de Streitberger, nos mesmos acupontos e em diferentes modelos humanos de dor (capsaicina e tolerância ao frio).

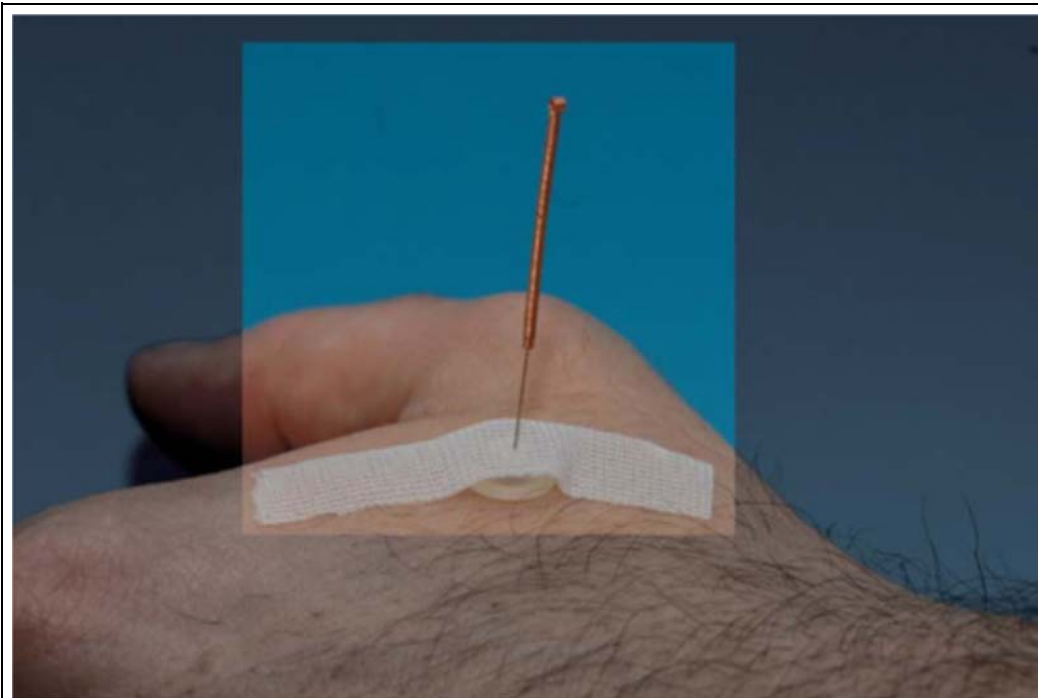


Figura 1: método de agulha placebo

Pesquisadores da *University Medical Center*, da Alemanha, distribuíram aleatoriamente 50 indivíduos saudáveis entre os grupos de acupuntura sham e acupuntura real. Nenhum dos voluntários utilizava medicação ou possuíam qualquer experiência prévia com acupuntura. A acupuntura foi aplicada em sete acupontos (três no membro inferior, três no membro superior e um na nuca) de acordo com os princípios da MTC. A acupuntura sham foi usada nos mesmos pontos. Foram avaliados a temperatura da pele, o limiar de percepção ao frio e ao calor, o limiar de dor ao frio e calor, o limiar de dor mecânica, além de questionários de catastrofização e ansiedade. Uma diferença significativa foi observada somente na intensidade de dor no modelo por capsaicina, podendo assim ser especulado que a acupuntura real pode apresentar um efeito sobre o sistema neuro-humoral, porém que parece irrelevante para dor clínica. No modelo de dor por frio, não foi observado nenhuma diferença. Apesar da diferença observada, os autores consideraram precipitado concluir que o agulhamento seguindo a MTC é superior o placebo utilizado. Esta interpretação não significa que acupuntura é ineficaz em condições de dor clínica.

No entanto, seu efeito sobre a função sensorial nociceptiva em indivíduos saudáveis, que não esperam alívio do sofrimento, é mínima, podendo haver forte influência cognitiva em situações patológicas reais.

Referência: Rebhorn C, Breimhorst M, Buniatyan D, Vogel C, Birklein F, Eberle T. *The efficacy of acupuncture in human pain models: A randomized, controlled, double-blinded study*. Pain. 2012 153(9):1852-62.

#### 5. Mulheres relatam dor crescente durante estimulação dolorosa repetida, previsível ou imprevisível

Em mais um estudo que aborda as diferenças entre homens e mulheres, pesquisadores belgas na área da Psicologia avaliaram o relato da dor e desconforto por estímulos dolorosos previsíveis (condicionados) e imprevisíveis (não condicionados), relacionando com o medo da dor e a ansiedade, respectivamente.

Para a avaliação, utilizou-se um paradigma de movimento voluntário por joystick e estímulo doloroso eletrocutâneo condicionado (representando o medo) e incondicionado (representando a ansiedade). O estímulo condicionado ao movimento foi ajustado individualmente, onde o participante decidia a intensidade do estímulo que ele gostaria de receber repetidamente, sendo o estímulo já desconfortável e necessário o esforço para tolerá-lo.

Maior dor foi relatada em estímulo condicionado que recebia estímulo doloroso, do que o que não recebia. Ansiedade antecipatória e uma falta de identificação de segurança foram evidenciadas no estímulo incondicionado. As mulheres relataram perceber mais dor gradualmente no estímulo condicionado, em contraste com os homens que não apresentaram tal sensibilização. Assim, os autores propõem que essa dor é parcialmente mediada por medo da dor relacionada com o movimento. Por fim, os autores ressaltam que os resultados obtidos concordam com achados prévios, que caracterizam as mulheres como mais propensas à somação temporal da dor, sendo vulneráveis para o desenvolvimento de distúrbios clínicos da dor. Em edições anteriores, o DOL publicou sobre as diferenças entre homens e mulheres no tocante à dor (Boletim DOL nº 141, ano 12), inclusive sobre fatores que podem colaborar para que a mulher perceba mais dor, como o papel de hormônios como a testosterona e o estrógeno (Boletins DOL nºs 75 - ano 7 - e 94 - ano 8) e padrões diferentes na ativação do sistema opioide (Boletim DOL nº 33, ano 3). Ainda, os autores propõem que os resultados do estímulo incondicionado sugerem que a imprevisibilidade possa estar envolvida em distúrbios da dor mais generalizados, muitas vezes mostrando comorbidade com transtornos de ansiedade e falta de aprendizagem de segurança.

Referência: Meulders A, Vansteenwegen D, Vlaeyen JW. *Women, but not men, report increasingly more pain during repeated (un)predictable painful electrocutaneous stimulation: Evidence for mediation by fear of pain*. Pain. 2012 153(5):1030-41.

## Ciência e Tecnologia

### 6. Proteína parece estar envolvida em manutenção da dor neuropática

O descobrimento de um medicamento analgésico e/ou anti-inflamatório que realmente se destaque dentre os descobertos há décadas é um sonho para todos os pesquisadores da área da dor. Há algum tempo, os receptores acoplados à proteína G tem sido alvo de estudos específicos. Alguns destes receptores parecem existir na conformação oligomérica, onde um oligômero depende do outro. Em situações fisiopatológicas, por exemplo, psicose, mudanças conformacionais que desfazem este complexo de oligômeros parecem estar envolvidas.

Os receptores para o ácido gama-aminobutírico do tipo B (GABAB) são o protótipo deste tipo de conformação oligomérica, ou seja, obrigatoriamente expressos em forma de heterodímeros de duas subunidades: GABAB1 e GABAB2, que também podem estar associados com subunidades auxiliares.

Alguns grupos de pesquisa, desde a década de 90, apontaram que os receptores GABAB estavam de alguma forma envolvidos na modulação de processos nociceptivos. Os receptores GABAB são expressos em neurônios do corno dorsal da medula espinal e medeiam a neurotransmissão inibitória lenta (2), e, portanto, dificultam o fenômeno de sensibilização central. Estudos posteriores verificaram que a antinocicepção provocada pelo agonismo dos receptores GABAB dependiam da forma dimérica deste receptor. Mesmo com estes estudos, a efetividade de substâncias que promovem agonismo nestes receptores parece bastante limitada.

Haja vista a obscuridade que circunda os receptores GABAB envolvidos nos processos nociceptivos, um estudo bastante interessante foi publicado no *EMBO Journal* com o intuito de colaborar para o entendimento deste processo. Neste estudo, evidências apontam que em

processos hipernociceptivos, a proteína 14-3-3-ζ parece impedir o funcionamento normal dos receptores GABAB.

A família de proteínas 14-3-3 é considerada protótipo do grupo de proteínas de reconhecimento de fosfoserina/fosfotreonina (pSer/Thr), o que dá a estas proteínas poder sobre o funcionamento de diversas moléculas, por exemplo, quinases, fosfatases, receptores de membrana e fatores de transcrição. Em humanos, proteínas 14-3-3 possuem um papel importante em diversos processos fisiológicos e patológicos. A disfunção desta proteína parece estar envolvida, em humanos, em diversos processos cancerígenos (inclusive no câncer de mama, pulmão, cabeça e pescoço), doenças neurológicas (doença Creutzfeldt-Jakob esporádica, Alzheimer), entre outras patologias, tais como cardiomiopatia diabética, esclerose múltipla, glaucoma e endometriose.

As isoformas das proteínas 14-3-3, possivelmente alteradas em níveis genômicos, são divididas de acordo com seu papel em distúrbios/doença, divididas nas categorias de perda de função ou ganho de função. Por exemplo, um aumento na expressão de proteínas 14-3-3ζ tem sido observado em pacientes com câncer de mama, cabeça e pescoço. Ainda, parece haver um aumento da expressão desta proteína no corno dorsal da medula espinal de ratos, após serem submetidos a um modelo experimental de neuropatia. A proteína 14-3-3ζ parece impedir a interação das subunidades GABAB1 e GABAB2, união essencial para o funcionamento normal destes receptores. Com a perda gradativa da função destes receptores à medida que a proteína 14-3-3ζ tem a sua expressão aumentada, neurônios excitatórios ficam modulados positivamente, favorecendo a sensibilização central – processo que contribui enormemente para cronicidade da dor neuropática (3).

Esse estudo amplia o conhecimento sobre mecanismos moleculares que levam à cronicidade da dor neuropática. É possível que essa perda de função de receptores GABAB aconteça também em outros modelos de dor crônica, tais como modelos de dor inflamatória, mas isso parece não ter sido testado ainda. Além disso, é possível que uma nova classe de analgésicos seja desenvolvida a partir dessa descoberta, uma vez que inibidores de 14-3-3 ζ já estão sendo amplamente pesquisados (1).

Referências:

- 1. Laffray, S., et al. *Impairment of GABAB receptor dimer by endogenous 14-3-3zeta in chronic pain conditions*. EMBO J (2012).
- 2. Gassmann, M. & Bettler, B. *Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition*. Nature Reviews. Neuroscience 13, 380-394 (2012).
- 3. Costigan, M., Scholz, J. & Woolf, C.J. *Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage*. Annu Rev Neurosci (2009).
- 4. Zhao, J., Meyerkord, C.L., Du, Y., Khuri, F.R. & Fu, H. *14-3-3 proteins as potential therapeutic targets*. Semin Cell Dev Biol 22, 705-712 (2011).

#### **7. Tratamento com células T reguladoras (Tregs) alivia dor neuropática experimental**

A dor neuropática crônica em decorrência de uma lesão no sistema nervoso central ou periférico atinge cerca de 7-18% da população, sendo caracterizada por dor espontânea, hipersensibilidade a estímulos dolorosos (hiperalgesia) e estímulos não dolorosos (alodinia). Diversas evidências tem indicado o envolvimento do sistema imune, principalmente da resposta imune adaptativa (linfócitos T), no desenvolvimento da dor neuropática. De fato, foi demonstrado que após lesão do nervo periférico ocorre um infiltrado de células T no local da injúria, no gânglio da raiz dorsal (GRD) e medula espinal. Porém, qual o papel específico de cada subtipo de célula T na dor neuropática?

Moalem e colaboradores (2004) demonstraram que a transferência de linfócitos T helper 1 (Th1), produtores de citocinas pró-inflamatórias (INF-γ), aumenta a sensibilidade à dor, enquanto a transferência de células Th2 produtoras de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) reduz a hipernocicepção de ratos após injúria de nervo. No presente estudo publicado no

periódico Pain, Austin e colaboradores investigaram a participação de outra população de linfócitos T, linfócitos T supressores endógenos do sistema imune, em dois modelos de neuropatia: injúria por constrição crônica do nervo ciático e neurite autoimune experimental em ratos. Esta população de células também denominada de células T reguladoras (Tregs) é caracterizada por serem células CD4+ CD25+ FOXP3+. Os autores observaram que o tratamento com o agonista CD28 (CD28SupA - amplificador da população de Tregs) aumentou significativamente as Tregs nos tecidos linfoides, no nervo ciático lesionado e na medula espinal na região lombar dos ratos. Além disso, o tratamento com CD28SupA reduziu a hipernocicepção mecânica e diminuiu o infiltrado de células T, macrófagos e células apresentadoras de antígeno (APC) no nervo ciático e GRD dos animais após lesão do nervo. Do mesmo modo, foram observados no modelo de neurite autoimune que o tratamento com o agonista reduziu a gravidade da doença e a hipernocicepção mecânica, os quais foram associados a uma redução no número de células T, macrófagos e APC no nervo ciático e GRD. Ainda, a ativação da micróglia e o infiltrado de linfócitos T na medula espinal foram reduzidos após o tratamento com o CD28SupA. Também foi demonstrado no presente trabalho que a eliminação das Tregs por meio do tratamento com anticorpo anti-CD25 em camundongos após ligação parcial do nervo ciático induziu hipernocicepção mecânica prolongada. Estes resultados sugerem que as células T reguladoras apresentam um papel endógeno no restabelecimento da dor induzida após a neuropatia, assim este subtipo de células T pode ser utilizado para o tratamento da dor neuropática crônica.

É importante relembrar que um teste clínico de 2006, em Londres, com o anticorpo agonista de CD28, denominado TGN1412, tornou-se uma catástrofe, uma vez que ocasionou efeitos colaterais graves devido a síndromes induzidas pela liberação de várias citocinas. Entretanto, a terapia celular baseada na expansão ex vivo de Tregs e sua transferência para pacientes é foco de intensa pesquisa, embora várias questões sobre a pureza e a estabilidade da Treg humana e seu papel funcional nas neuropatias dolorosas precisam ser abordadas antes das Tregs poderem ser consideradas como tratamento clínico da dor neuropática.

Referência:

- Austin PJ, Kim CF, Perera CJ, Moalem-Taylor G. *Regulatory T cells attenuate neuropathic pain following peripheral nerve injury and experimental autoimmune neuritis*. Pain 2012 153 (9): 1916-31.
- Burkhart Schraven and Ulrich Kalinke. *CD28 Superagonists: What Makes the Difference in Humans?* Immunity 2008 28 (5): 591-5. Commentary.
- Moalem G, Xu K, Yu L. *T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats*. Neuroscience 2004 129: 767-777.
- Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltis N. *Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412*. N Engl J Med 2006 355: 1018-28.

#### 8. Canal de sódio Nav 1.8 não é expresso somente nas fibras nociceptivas do sistema nervoso periférico

A excitabilidade dos nervos periféricos é regulada pela expressão de canais de sódio voltagem dependente. Alguns canais de sódio tetrodotoxina resistentes (TTX-R) tem alto limiar de ativação, inativação cinética lenta e a abertura do canal leva diretamente a geração do potencial de ação. O Nav 1.8 é um canal de sódio TTX-R que apresenta estas propriedades e é altamente expresso em neurônios sensoriais de pequeno diâmetro. A administração de oligonucleotídeo (ODN) antisense contra Nav 1.8 tem demonstrado que este canal é importante na dor neuropática e inflamatória experimental. No entanto, vários destes trabalhos que investigam o papel do canal Nav 1.8 nos nociceptores utilizam como ferramenta camundongos Nav 1.8-Cre para gerar mutações condicionais "neurônio específicas" e estes estudos não caracterizam de forma precisa a expressão de Nav 1.8 nas

subclasses funcionais específicas dos nociceptores. Deste modo, Shields e colaboradores entenderam que uma caracterização exata da expressão do canal Nav 1.8 por meio da utilização de ferramentas genéticas, técnicas de imunohistoquímica, eletrofisiologia e imagem de cálcio seria necessária para compreender melhor a neurobiologia deste canal. No estudo publicado recentemente no periódico *Pain*, os autores observaram que 75% dos neurônios do GRD expressam Nav 1.8-Cre, sendo mais de 90% de neurônios que expressam marcadores nociceptivos, porém de forma inesperada, uma grande população (aproximadamente 40%) de neurônios mielinizados, fibras A, também expressam Nav 1.8. Além disso, análises das projeções centrais e periféricas dos neurônios do GRD revelaram que Nav 1.8-Cre não é restrito aos nociceptores, sendo também expresso por pelo menos dois tipos de mecanoreceptores de baixo limiar (LTMs), essenciais para o tato. Assim, ao contrário dos trabalhos anteriores que demonstravam que o canal Nav 1.8 era restrito aos neurônios nociceptivos do tipo C, no presente estudo foi observado que a expressão de Nav 1.8 não é restrita aos nociceptores. Ele está presente e produz correntes de sódio funcionais na grande maioria dos neurônios do GRD, como em fibras C-LTMs, fibras A $\delta$  e A $\beta$  que são responsáveis pela detecção e codificação de uma variedade de modalidades somatossensoriais, como estímulos nocivos e não nocivos. Estas informações contribuem para uma interpretação mais adequada dos estudos que investigam a função do canal Nav 1.8 nos neurônios sensoriais.

Referência: *Nav1.8 expression is not restricted to nociceptors in mouse peripheral nervous system*. Shannon D. Shields, Hye-Sook Ahn, Yang Yang, Chongyang Han, Rebecca P. Seal, John N. Wood, Stephen G. Waxman, Sulayman D. Dib-Hajj. *PAINxxx* (2012) xxx-xxx

#### 9. Regulação da hipernocicepção pela GRK6

A dor é um problema de saúde mundialmente preocupante. Por isso, esforços têm sido feitos para que a pesquisa na área de medicamentos para o alívio e o tratamento da dor sejam mais eficientes. Uma grande atenção tem sido dada aos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), visto que a maioria dos estímulos inflamatórios/dolorosos atua por este tipo de receptor. Estes receptores podem ser modulados por diversas quinases específicas (GRKs), que fosforilam os GPCRs, induzindo um desacoplamento rápido da proteína G, facilitando a ligação de proteínas arrestina, desencadeando a internalização destes receptores.

Muito já foi descoberto sobre as GRKs, mas algumas ainda têm seus substratos desconhecidos. Substratos como o receptor de quimiocinas CXCR4 (receptor BLT1 para o leucotrieno B4) e o receptor do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina têm sido sugeridos para a GRK6. Esta quinase parece ter papel fundamental em doenças inflamatórias. Por exemplo, quando há deficiência desta quinase, a artrite inflamatória e a colite experimentais parecem piorar, em camundongos. A expressão de GRK6 parece estar diminuída em modelos animais de dor neuropática e inflamatória crônicas. A hipernocicepção induzida por administração intraplantar de IL-1 $\beta$  ou TNF- $\alpha$  é dependente da ativação da p38 e subsequente modulação de canais de sódio resistentes à tetrodoxina. Animais deficientes em GRK6 aumentaram e prolongaram a hipernocicepção térmica e alodinia mecânica induzidas por IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ou carragenina. Ainda, esta deficiência parece promover a ativação da proteinoquinase ativada por mitógenos (MAPK) p38 paralelamente à redução da ativação da via da PI3 quinase/Akt. Portanto, a contribuição da GRK6 na hipernocicepção em camundongos é provavelmente mediada pelo equilíbrio de uma balança que compreende em um braço a ativação da p38 e do outro, a ativação da PI3 quinase/Akt.

Referência: Eijkelkamp N, Heijnen CJ, Carbajal AG, Willems HL, Wang H, Minett MS, Wood JN, Schedlowski M, Dantzer R, Kelley KW, Kavelaars A. *G Protein-Coupled Receptor Kinase 6 Acts as a Critical Regulator of Cytokine-Induced Hyperalgesia by Promoting Phosphatidylinositol 3-Kinase and Inhibiting p38 Signaling*. *Mol Med*. 2012 18(1):556-64.



#### 10. Transplante de células precursoras de neurônios gabaérgicos alivia dor neuropática experimental

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório produzido por interneurônios no sistema nervoso central de humanos. Após lesão de nervo ocorre perda de inibição mediada por GABA na medula espinal, o que contribui para cronicidade da dor. Abordagens farmacológicas, terapia genética e técnicas de transplantes de células têm sido usadas experimental ou clinicamente para aumentar a sinalização gabaérgica e aliviar dores de origem neuropática, condições patológicas para as quais não há agente curativo ou nem mesmo modificador de doença.

Um estudo publicado recentemente mostrou que células precursoras de neurônios gabaérgicos corticais se integram aos circuitos neuronais do corno dorsal da medula espinal, respondem a impulsos aferentes, parecem restabelecer a inibição mediada por GABA e inibem a alodinia gerada pela lesão de nervo espinal(1). A integração desses neurônios ao novo ambiente é a principal descoberta desse estudo.

Interneurônios corticais da eminência gangliônica medial de camundongos em fase embrionária foram modificados para expressar proteína fluorescente verde para que eles pudessem ser observados na medula espinal, e a diferenciação dessas células em neurônios foi confirmada por meio do marcador NeuN. Quatro semanas após o transplante, a maioria das células transplantadas que sobreviveram adquiriram o fenótipo de neurônios gabaérgicos.

Algo que chamou a atenção dos autores foi o fato de esses neurônios manterem características neuroquímicas de neurônios corticais mesmo depois da integração bem sucedida aos circuitos espinais - eles continuam expressando somatostatina, o que não se observa em interneurônios gabaérgicos espinais.

Como as células foram transplantadas para camundongos transgênicos do tipo ZW, que expressam o traçador transneuronal aglutinina de gérmen de trigo em neurônios sensoriais do corno da raiz dorsal, foi possível verificar a transferência desse traçador de neurônios sensoriais para as células transplantadas, indicando a presença de conexões anatômicas entre esses dois tipos de células.

Para testar se as células transplantadas também se comunicam com as células da medula espinal, os autores as modificaram geneticamente para expressar o traçador, e, de fato, mostraram que neurônios da medula espinal na vizinhança da área de transplante captam o traçador expresso nas células transplantadas. Em seguida, os autores verificaram por meio da técnica de transporte retrógrado do vírus da pseudorraiva, que as células transplantadas se integram a neurônios de projeção - aqueles que conectam nociceptores a estruturas supraespinais. A estimulação nociva ou não nociva aumenta a expressão da proteína c-Fos nesses neurônios, indicando que eles são ativáveis. Após essa demonstração da funcionalidade das células transplantadas, foi investigado se o transplante reverte a alodinia se realizado uma semana depois de lesão de nervo espinal, quando a alodinia já está plenamente estabelecida. Foi observado que uma semana após o transplante, o efeito antialodínico já é detectável, o que coincide com o tempo necessário para diferenciação das células transplantadas em neurônios. Este efeito antialodínico dura semanas. Por outro lado, o comportamento nociceptivo bifásico induzido por formaldeído não foi afetado pelo transplante, indicando que em um modelo que mimetiza dores neurogênica (primeira fase) e inflamatória (segunda fase) agudas, o transplante não induz efeito antinociceptivo. Os autores discutem essa diferença de efeito do transplante em diferentes modelos afirmando que provavelmente o transplante funciona como um agente modificador de doença, e não um agente modificador de sintoma. No entanto, essa é apenas uma hipótese, a qual pode ser testada utilizando uma variedade maior de modelos experimentais, como por exemplo, modelo(s) de dor inflamatória crônica e talvez outros modelos de dor neuropática, tal como o que mimetiza neuralgia de trigêmeo.



Dor On Line

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

Uma limitação técnica desse estudo foi a baixa taxa de sobrevivência das células transplantadas para o novo ambiente, que foi de aproximadamente 2%. Portanto, espera-se que essa técnica seja aprimorada, pois a tentativa de desenvolver um agente modificador de doenças de origem neuropática como ferramenta terapêutica tem mérito científico, uma vez que o tratamento de pacientes portadores de tais doenças ainda representa um desafio.

Referência: Bráz JM, Sharif-Naeini R, Vogt D, Kriegstein A, Alvarez-Buylla A, Rubenstein JL, Basbaum AI. *Forebrain GABAergic neuron precursors integrate into adult spinal cord and reduce injury-induced neuropathic pain*. Neuron. 2012 74(4):663-75.