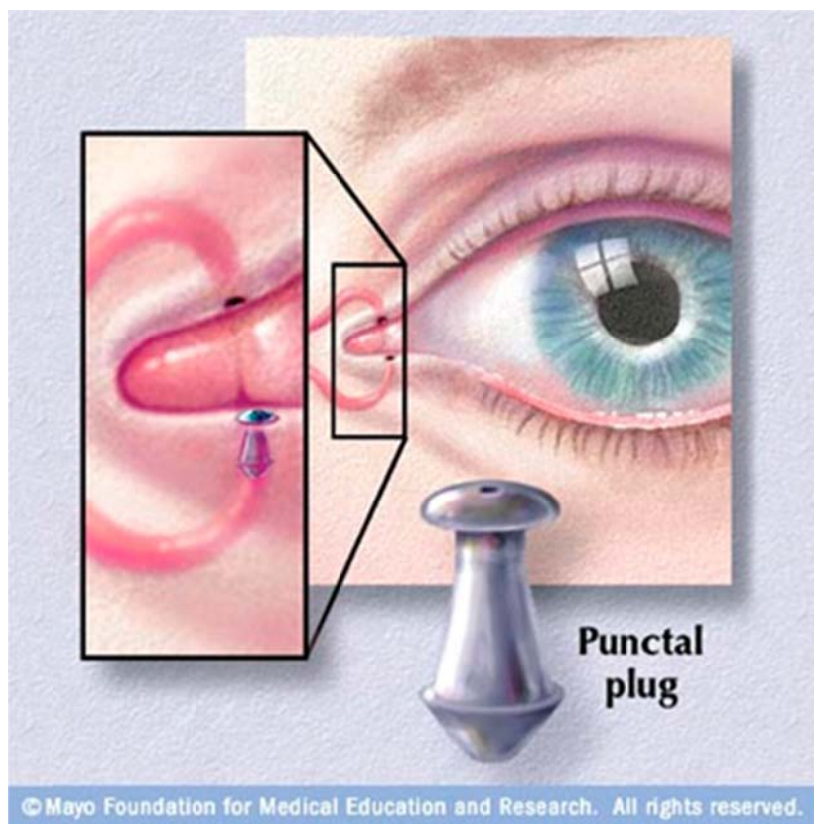


Divulgação Científica**1. Implante no canalículo lacrimal reduz a dor e a inflamação em pacientes submetidos à cirurgia de cataratas**

Atualmente, o padrão de tratamento pós-operatório de cataratas é a aplicação de colírios. No entanto, vários fatores dificultam que o esquema de aplicação dessas gotas seja adequadamente realizado. Um estudo financiado pela *Ocular Therapeutix*, empresa que produz o plugue pontual com dexametasona, revelou uma alternativa aparentemente confiável aos colírios. Esse estudo foi apresentado no 118º Congresso Anual da *American Academy of Ophthalmology*. O estudo consistiu na avaliação dos níveis de dor e inflamação em pacientes submetidos à cirurgia de cataratas no qual apresentavam um implante de plugue pontual com dexametasona ou veículo (placebo) no canalículo lacrimal. Participaram do estudo 60 indivíduos que foram separados de forma aleatória em dois grupos: um grupo de 30 pacientes recebeu o plugue pontual com veículo (placebo) e o outro grupo de 30 pacientes recebeu o plugue pontual com dexametasona, de liberação sustentada. O grupo que apresentava o implante de plugue pontual com dexametasona demonstrou significativamente menor dor e inflamação durante os 30 dias avaliados no experimento. Dessa forma, os pesquisadores sugerem que o plugue pontual facilita o restabelecimento da operação aos pacientes com catarata, com diminuição da dor e inflamação.

**Referência e fonte:**

- Walters, TR. *Evaluation of Sustained-Release Dexamethasone for Safety and Efficacy After Cataract Surgery in a Multicenter Study*. PA004, 118º AAO 2014. Chicago.

- Medical News Today - <http://www.medicalnewstoday.com/releases/284113.php>

2. Estudo demonstra o envolvimento de um receptor específico em pessoas com gota

A gota, ou artrite gotosa, está entre as artrites de maior prevalência, sendo a artrite inflamatória mais comum entre homens acima dos 40 anos de idade e mulheres após a menopausa. O ataque agudo de gota é o período no qual o indivíduo vivencia os sintomas da doença que correspondem aos sinais clássicos de uma resposta inflamatória, sendo que a dor é de forte intensidade e debilitante. A gota está associada à ocorrência de diversas comorbidades como doenças renais e cardiovasculares. Para se ter uma ideia, 60 % dos gotosos possuem algum tipo de comprometimento renal e 74% são hipertensos. Infelizmente, alguns dos fármacos utilizados para o tratamento destas comorbidades podem ainda facilitar a ocorrência de ataques agudos de gota. Um exemplo é o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA). Estes medicamentos incluem o enalapril e captopril. Muitos dos efeitos cardioprotetores do enalapril e captopril são mediados por receptores B1 do sistema das cininas. Além disso, a inibição da ECA pode levar a um aumento na formação do ativador endógeno do receptor B1, a des-Arg9-bradicinina (DABK). Apesar dos estudos demonstrando o envolvimento do sistema das cininas na gota, e da importância do receptor B1 na modulação da inflamação e dor, não se conhecia até então a relação do receptor B1 com a gota, especialmente durante a inibição da ECA.

Assim, este estudo teve por objetivo verificar o papel do receptor B1 para cininas durante o ataque agudo de gota, incluindo aqueles precipitados pelo uso de inibidores da ECA. O modelo pré-clínico utilizado foi o modelo de gota induzida pela injeção intra-articular de urato monossódico (MSU) na articulação tíbio-tarsal (articulação do tornozelo) de ratos. Este modelo reproduziu nos animais várias das características observadas durante o ataque agudo de gota em humanos, como desenvolvimento de dor contínua grave durante um período de aproximadamente 12 horas e o inchaço (edema) da articulação afetada, além de outros parâmetros inflamatórios. Além disso, os animais gotosos apresentaram uma maior expressão de receptores B1 na articulação, e também um aumento dos níveis do ligante endógeno do receptor B1, DABK, e da atividade da enzima responsável pela sua formação, a cininase I. Além da articulação, a expressão do receptor B1 foi ainda observada em neurônios sensoriais que podem ser responsáveis pela condução de informações dolorosas. Por outro lado, tanto o bloqueio do receptor B1, como o uso de animais modificados geneticamente de maneira que eles não mais expressassem o receptor, foram capazes de reduzir a dor e inflamação neste modelo de gota.

Ferramentas semelhantes foram utilizadas para a investigação do envolvimento dos receptores B1 na inflamação causada pela inibição da ECA. Para isso, foi utilizada uma baixa dose de MSU, que por si só não foi capaz de induzir dor ou edema, e foi verificado que, quando administrada em animais pré-tratados com enalapril esta mesma dose de MSU passava então a causar dor e edema. O bloqueio do receptor B1, assim como a inibição da enzima cininase I, foi capaz de reduzir a dor e o edema durante o ataque agudo de gota precipitado pelo tratamento com o enalapril. O tratamento com enalapril levou ainda a um aumento na expressão dos receptores B1 e a um aumento nos níveis do ligante endógeno do receptor na articulação.

É necessário se ter em mente que milhões de indivíduos fazem uso de inibidores da ECA para o tratamento da hipertensão, falência congestiva cardíaca e problemas renais. Se analisarmos este fato associado à ocorrência de diversas comorbidades em indivíduos gotosos, onde cerca de 78% possui ainda hipertensão, o que corresponde a 6,1 milhões de pessoas apenas nos Estados Unidos, percebemos a importância destes achados. Talvez o uso de iECA devesse ser feito com maior cautela em indivíduos gotosos, pois além dos efeitos cardíacos benéficos destes medicamentos, eles podem, por outro lado, facilitar a ocorrência de um ataque agudo de gota. Todavia, este estudo sugere uma alternativa pois demonstra

que o bloqueio dos receptores B1 poderia ser um alvo interessante para o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento da inflamação durante o ataque agudo de gota, assim como o desenvolvimento de terapias associadas ao uso de inibidores da ECA.

Você pode assistir a um vídeo-resumo sobre o trabalho em <http://ard.bmj.com/cgi/content/full/annrheumdis-2014-205739>.

Referência: Silva CR, Oliveira SM, Hoffmeister C, Funck V, Guerra GP, Trevisan G, Tonello R, Rossato MF, Pesquero JB, Bader M, Oliveira MS, McDougall JJ, Ferreira J. *The role of kinin B1 receptor and the effect of angiotensin I-converting enzyme inhibition on acute gout attacks in rodents*. Ann Rheum Dis. 2014. pii: annrheumdis-2014-205739.

3. Fatores emocionais são determinantes da recuperação pós-operatória de artroplastia total de joelho

Artrite é a maior causa de incapacidade na América do Norte, e a Osteoartrite é a sua forma mais comum.

A deterioração da articulação pode causar dor e limitações significativas, havendo para os casos mais severos a indicação da cirurgia de artroplastia total de joelho. Embora esta cirurgia traga muitos benefícios, estima-se que 20% dos pacientes submetidos terão um curso de recuperação problemático caracterizado por dor intensa e prolongada, restrição da mobilidade e qualidade de vida reduzida.

Pesquisas indicam que fatores emocionais são determinantes dos resultados pós-operatórios desta cirurgia. Dentre esses fatores estão catastrofismo da dor (pessimismo relacionado a um processo contínuo de pensamentos negativos, magnificação de problemas e sensação de desamparo), medo do movimento e depressão. Em pesquisas com outros tipos de injúria, outro fator que tem sido associado com recuperação física e incapacidade é a percepção de injustiça, que é um processo caracterizado pela tendência de interpretar as perdas de alguém como severas e irreparáveis. Este fator pode estar associado também à injúria causada pela artroplastia total de joelho em indivíduos com Osteoartrite, já que a frustração de perder os anos que seriam para desfrutar a vida (após aposentadoria, pois a maioria dos pacientes possui idade maior de 60 anos) somada à perdas e à dor intensa que acompanham esta condição podem estabelecer um cenário de emergência do sentimento de injustiça. Modelos conceituais indicam que a percepção de injustiça pode levar à dor através de mecanismos como pessimismo, magnificação do valor da ameaça trazida pelos sintomas da dor e dificuldade de tirar a atenção dos estímulos relacionados à dor.

Este estudo objetivou determinar o valor prognóstico da percepção de injustiça na predição dos resultados de dor e incapacidade no pós-operatório de artroplastia total de joelho, e foi realizado através da aplicação de questionários 4 semanas antes e 1 ano depois a cirurgia. Foram encontrados que altos escores de percepção de injustiça estão relacionados com altos escores de catastrofismo da dor, medo do movimento, intensidade da dor e incapacidade física. O estudo também mostra que altos escores de percepção de injustiça predizem a persistência da dor a longo prazo após a cirurgia. Além disso, este fator atenua os efeitos benéficos de redução de dor alcançados pela cirurgia.

Os resultados deste estudo sugerem que incluir a avaliação da percepção de injustiça no período pré-operatório e associar essa avaliação a intervenções psicossociais pode ajudar a identificar indivíduos em risco para uma recuperação problemática e prevenir as complicações pós-operatórias advindas de fatores emocionais.

Referência: Yakobov E, Scott W, Stanish W, Dunbar M, Richardson G, Sullivan M. *The role of perceived injustice in the prediction of pain and function after total knee arthroplasty*. Pain. 2014; 155(10):2040-6.

4. A prevalência de dor de cabeça crônica com e sem uso excessivo de medicação

A dor de cabeça crônica (CH) é uma condição incapacitante, o indivíduo que sofre desse mal possui, em geral, uma menor qualidade de vida se comparado àqueles que não a possuem. Para ser considerado um quadro de CH os sintomas devem persistir em um período de quinze dias ou mais por mais de três meses, entretanto, no presente estudo o termo crônico é usado apenas para diferenciar pessoas que relataram um período muito longo de dor de cabeça daquelas que a apresentam por um espaço de tempo curto, não sendo necessariamente um diagnóstico.

O estudo foi realizado na Universidade de Copenhague na Dinamarca e o diferencial em relação a outros estudos semelhantes é a inclusão da dor de cabeça crônica associada ao uso excessivo de medicamentos (MOH), já que o uso abusivo de analgésicos pode causar uma cronificação da cefaleia. A amostra consistiu em 68.518 entrevistados com idade igual ou superior a 16 anos de idade que foram alocados aleatoriamente a partir do Sistema de Registro Civil dinamarquês, esses indivíduos são moradores de duas regiões da Dinamarca que juntas representam 45,4% da população nacional com a idade alvo da pesquisa. Este estudo transversal do tipo inquérito foi implementado de janeiro a abril de 2010 e os participantes com CH divididos em dois grupos, o primeiro com dor de cabeça crônica sem o uso excessivo de medicamentos (CHnoO) e o segundo com pessoas com MOH.

A CH foi relatada por 2.087 indivíduos, sendo mais comum entre as mulheres. Cerca de 53% dos participantes com CH foram identificados como tendo MOH. A maioria dos casos de MOH, 85,8% dos indivíduos, fazem uso de analgésicos de venda livre e sem prescrição, um número alarmante levando em conta que esse abuso gera uma cronificação do quadro de dor de cabeça. Quanto a posição socioeconômica (SEP) a prevalência de cefaleia crônica foi maior nos grupos com baixa SEP, destacando-se que a proporção de indivíduos com empregos fixos foi significativamente menor para aqueles com MOH em relação aos demais. O estado de saúde tanto físico quanto mental tiveram scores baixos para as pessoas com CHnoO e MOH independentemente da posição socioeconômica.

Em suma, a pesquisa demonstra que a CH é mais comum em pessoas com uma posição socioeconômica baixa, mas o estado de saúde física e mental não apresentou nenhum resultado significativo entre os níveis socioeconômicos. O resultado da prevalência de CH foi de 3,3% da população dinamarquesa e metade dessas pessoas faz uso inadequado quase que diariamente de analgésicos aumentando o risco de MOH, uma forma completamente evitável de CH.

Na edição de outubro deste ano, também trouxemos um alerta sobre o uso de AINES em populações idosas da Austrália, onde o problema do abuso de medicamentos também é mostrado [Uso de anti-inflamatório não esteroidal (AINES) em pacientes idosos, uma observação acerca de diretrizes clínicas e recomendações], assim como nosso próximo alerta.

Referência: Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, Jensen RH. *Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: Associations with socioeconomic position and physical and mental health status*. Pain. 2014 155(10):2005-13.

5. O uso crônico de anti-inflamatórios não esteróides aumenta o risco de morte após AVC

Os inibidores específicos da COX-2 são amplamente utilizados no tratamento de doenças de ordem inflamatória e no controle da dor. Os principais anti-inflamatórios não esteróides inibidores da COX-2 conhecidos são diclofenaco, etodolaco, nabumeton e meloxicam, e mais recentes, o celecoxib e rofecoxib. Pesquisadores do Hospital Universitário de Aarhus na Dinamarca analisaram os registros médicos de 100,243 pacientes dinamarqueses que foram hospitalizados com acidente vascular cerebral (AVC), entre 2004 e 2012. Associado a essa informação a equipe médica relacionou os pacientes que tiveram AVC, com histórico passado

de utilização frequente de inibidores da COX-2, inclusive quando eles estavam usando esses medicamentos e que tipo de inibidores COX-2 estavam tomando.

O estudo demonstrou que as pessoas que eram usuárias regulares de inibidores COX-2 tiveram 19% mais propensão ao óbito após ter sofrido um AVC comparado às pessoas que não usavam nenhum inibidor COX-2. O estudo apontou também que os novos usuários de inibidores de COX-2 tiveram 42% mais propensão de vir ao óbito após um AVC em comparação com os não usuários dos medicamentos. Os pesquisadores ainda descobriram que os pacientes que tomaram especificamente etodolaco tinha prevalência de 53% ao óbito após um AVC, em comparação com os não usuários.

O AVC é a quarta principal causa de morte nos EUA, mais da metade das pessoas que sofreram um AVC tiveram a doença de maneira repentina, além disso, com alta incidência de uso dos inibidores da COX-2. Por isso, para esses pacientes que sofreram AVC, os inibidores da COX-2 devem ser evitados, sempre buscando outras opções disponíveis.

Esse estudo identificou que a enzima COX-2 uma vez inibida, pode favorecer o óbito em paciente com histórico de AVC, por isso a busca incessante por novos medicamentos e cada vez com alvos mais específicos, evitando graves efeitos secundários, pode ser a chave na redução de tantas mortes associado ao uso de medicamentos.

Referência: Schmidt M, Hováth-Puhó E, Christiansen CF, Petersen KL, Bøtker HE, Sørensen HT. *Preadmission use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and 30-day stroke mortality*. Neurology. 2014. pii: 10.1212/WNL.0000000000001024.

Ciência e Tecnologia

6. PIP5K1C modula vias de sinalização da dor

As fosfatidilinositol-4-fosfato 5 quinases (PIP5K1) são enzimas que atuam fosforilando o anel inositol do lipídeo de membrana fosfatidilinositol 4-fosfato (PIP), gerando PIP2. A sinalização de vários nociceptores acoplados a proteína Gq, ativam a fosfolipase C que utiliza o PIP2 como substrato para síntese de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3), os quais são importantes segundos mensageiros que medeiam a hiperalgesia. São descritos três genes em mamíferos que codificam diferentes subtipos de PIP5K1: a PIP5K1A, PIP5K1B, e PIP5K1C. Destes, o PIP5K1C (também conhecido como PIP5K1- γ) é altamente expresso no cérebro. PIP5K1C tem sido descrito como um regulador da sinalização por receptor que sinalizam via cálcio, a dinâmica do citoesqueleto de actina, endocitose e exocitose. No trabalho publicado na Neuron, Wright e colaboradores demonstraram uma nova função da PIP5K1C na regulação das vias de sinalização em nociceptores. Inicialmente, os autores geraram camundongos heterozigóticos haploinsuficientes para o gene PIP5K1C, ou seja, uma única cópia funcional deste gene não gera PIP5K1C suficiente para restaurar uma condição "normal" do animal. Estes animais demonstraram uma condição de proteção à hiperalgesia comparado aos seus controles que expressam níveis normais da enzima. A menor sensibilização dos PIP5K1C heterozigóticos se reflete tanto em estímulos térmicos quanto mecânicos, e em modelos de dor inflamatória ou neuropática. Não obstante, Wright e colaboradores desenvolveram um inibidor para esta quinase, oUNC3230, o qual também se mostrou eficaz na redução da hiperalgesia térmica e mecânica e um potencial candidato a fármaco para o tratamento de diversos tipos de dores. Este estudo também prova uma relação interessante com os beduínos (indivíduos que vivem no deserto de Negev de Israel). Os beduínos são caracterizados como portadores de heterozigose para o gene PIP5K1C, o que poderia lhes favorecer adaptativamente nas temperaturas hostis do deserto.

Referência: Wright BD, Loo L, Street SE, Ma A, Taylor-Blake B, Stashko MA, Jin J, Janzen WP, Frye SV, Zylka MJ. *The lipid kinase PIP5K1C regulates pain signaling and sensitization*. Neuron. 2014; 82(4):836-47.

7. Bloqueio periférico do canal iônico HCN inibe a dor inflamatória e neuropática em camundongos

O tratamento efetivo de grande parte das condições dolorosas ainda é um desafio para os profissionais da área da saúde. Neste sentido, a constante busca por novos alvos terapêuticos, mais efetivos e com menos efeitos colaterais é objetivo de pesquisa tanto no meio acadêmico como na indústria farmacêutica. Assim, intervenções farmacológicas que atuem em locais específicos, como nos neurônios sensitivos periféricos podem ser ferramentas interessantes para o controle da dor inflamatória e neuropática.

Neste contexto, diversos estudos tem demonstrado o envolvimento de uma família de canais iônicos dependentes de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN) como um potencial alvo terapêutico para o tratamento da dor. A família de canais HCN compreende 4 membros, sendo que as isoformas HCN1 e HCN2 são as predominantemente expressas nos neurônios sensoriais nociceptivos. O canal HCN2 é expresso em aproximadamente metade dos neurônios nociceptivos de pequeno diâmetro, e apresentam um importante papel no início da resposta ao estímulo inflamatório. Já em neurônios nociceptivos de maior diâmetro é predominante a expressão do HCN1, embora também existam evidências da expressão do HCN2 nesses neurônios.

Estudo publicado recentemente pelo grupo de pesquisa liderado pelo professor Peter McNaughton do *King's College* em Londres, utilizou a ivabradina (um bloqueador não seletivo da família dos canais iônicos HCN, aprovado clinicamente como agente anti-angina) para investigar o efeito do bloqueio destes canais na dor inflamatória e neuropática. Os autores observaram através da técnica de *patch-clamp* que a ivabradina bloqueia os canais HCN expressos nos neurônios sensoriais de pequeno diâmetro (fibras C). Além disso, foi observado que a ivabradina inibe o disparo do potencial de ação que é induzido nos neurônios nociceptivos pelo aumento de AMPc intracelular. No modelo de dor induzido pela formalina foi demonstrado que a ivabradina reduziu o comportamento nociceptivo somente na segunda fase do teste, que é considerada a fase inflamatória da formalina. Ainda, nos modelos de dor neuropática induzida por lesão do nervo ou por quimioterápicos, foi observado que a ivabradina apresentou efeito analgésico, sendo bastante efetiva assim como a gabapentina (utilizada clinicamente para o tratamento da dor neuropática).

Por fim, os resultados obtidos neste estudo sugerem que a ivabradina possa ser utilizada também como um analgésico em humanos.

Referências:

- de Resende MA, Nascimento OJ, Rios AA, Quintanilha G, Sacristan Ceballos LE, Araújo FP. *Neuropathic pain profile: the basic neurological exam of 33 patients*. Rev Bras Anestesiol. 2010, 60(2):144-53, 83-7
- Young GT, Emery EC, Mooney ER, Tsantoulas C, McNaughton PA. *Inflammatory and neuropathic pain are rapidly suppressed by peripheral block of hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated ion channels*. Pain. 2014, 155(9):1708-19.

8. TRPV1 regula a ativação e propriedade pró-inflamatória de células T CD4+

O Receptor de Potencial Transitório Vanilóide do Tipo 1 (TRPV1) é um canal permeável ao cálcio estudado principalmente como um receptor envolvido na dor em neurônios sensoriais. Porém, não está elucidado sobre seu papel em outros tipos de células. Pesquisadores da Universidade da Califórnia descobriram que os linfócitos T, um tipo de leucócito que aprende a reconhecer e atacar agentes patogênicos, são ativados por TRPV1.

O estudo foi publicado na revista *Nature Immunology* e mostra que o receptor ajuda a regular a inflamação intestinal nos ratos e que sua atividade pode ser manejada, o que oferece um potencial alvo novo para o tratamento de determinados distúrbios autoimunes, como a doença de Crohn.

Em experimentos *in vitro*, os investigadores demonstraram que a resposta inflamatória do linfócito T diminui ao suprimir o gene que codifica a proteína que compreende o canal TRPV1. Demonstrou-se que a expressão excessiva deste gene resulta em um incremento da ativação de linfócito T, que na saúde humana pode contribuir para doenças autoimunes. Os linfócitos T também responderam a compostos farmacêuticos que bloqueiam ou ativam o canal TRPV1. Em experimentos com modelos de ratos, os investigadores conseguiram reduzir a colite com um bloqueador de TRPV1, inicialmente desenvolvido como um novo analgésico. Um dos descobrimentos promissores é que a colite poderia ser tratada em doses mais baixas do que é necessário para reduzir a dor. Isto indica que algumas doenças autoimunes poderiam ser tratadas com doses que não afetariam a resposta protetora das pessoas à dor. Esses achados sugerem que a inibição de TRPV1 poderia representar uma nova estratégia terapêutica para imobilizar as respostas de células T pró-inflamatórias.

Referência: Bertin S, Aoki-Nonaka Y, de Jong PR, Nohara LL, Xu H, Stanwood SR, Srikanth S, Lee J, To K, Abramson L, Yu T, Han T, Touma R, Li X, González-Navajas JM, Herdman S, Corr M, Fu G, Dong H, Gwack Y, Franco A, Jefferies WA, Raz E. *The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4(+) T cells*. Nat Immunol. 2014, 15(11):1055-63.

9. GPR30 participa do modelo de dor da endometriose em ratas

A endometriose é uma doença inflamatória que ocorre devido às células do endométrio ao invés de serem eliminadas a cada ciclo menstrual (caso não ocorra fecundação do óvulo), estas migram para outros tecidos, começam a se multiplicar e sangrar. A endometriose é uma doença ginecológica que atinge em torno de 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo a maior causa de dor crônica pélvica.

A dor da endometriose pode se manifestar de diferentes formas, como hiperalgesia mecânica, incluindo a cólica menstrual (dismenorréia), dor durante as relações sexuais (dispareunia), dor e sangramento urinário (disúria) e intestinal (disquezia) durante a menstruação.

Recentes estudos têm sugerido que o receptor de estrógeno GPR30, apresenta um importante papel na progressão da endometriose. O GPR30 é um receptor acoplado a proteína G (GPCR), o qual foi clonado no final da década de 90, sendo expresso em diferentes tecidos, incluindo coração, músculo esquelético, osso, placenta, ovários, próstata, entre outros. Hormônios como a progesterona e o estradiol podem regular a expressão do GPR30. Além disso, alguns estudos tem observado que o GPR30 é expresso nos nociceptores, contudo a participação do GPR30 na dor da endometriose ainda permanecia desconhecida até o momento.

Alvarez e colaboradores publicaram recentemente um estudo no periódico *Pain* demonstrando que o GPR30 está envolvido na dor da endometriose em um modelo experimental realizado em ratas. Primeiramente foi observado que a administração intramuscular de agonistas do GPR30 (17 β -estradiol e raloxifeno) diminuiu de modo dose-dependente o limiar nociceptivo mecânico e, o pré-tratamento com antagonista do receptor GPR30 (G-36) inibiu este efeito hipernociceptivo. Além disso, foi demonstrado que a injeção intratecal de antisense para GPR30, inibiu a expressão da proteína nos nociceptores e também atenuou a hiperalgesia mecânica induzida por agonistas do GPR30. Interessantemente, os autores observaram que a administração de tecido uterino no músculo gastrocnêmico de ratas (mimetizando lesões como as induzidas pela endometriose), induziu hiperalgesia mecânica local, a qual foi inibida pelo pré-tratamento intratecal com RNA *antisense* para GPR30 e também pela administração no local da lesão com o antagonista G-36.

Assim, o receptor de estrógeno GPR30 pode ser um interessante alvo para o tratamento da dor induzida pela endometriose.

Referência: Alvarez P, Bogen O, Levine JD. *Role of Nociceptor Estrogen Receptor GPR30 in a Rat Model of Endometriosis Pain*. Pain. 2014. pii: S0304-3959(14)00458-8.

10. A ação da dopamina no contexto da fibromialgia

Considerada como doença do século, a fibromialgia (FM) é um transtorno doloroso incapacitante que afeta 2% da população, com prevalência na maior parte dos casos em mulheres, entre 35 e 50 anos. Trata-se de uma patologia relacionada a um distúrbio no sistema nervoso central envolvendo os mecanismos de supressão da dor. Essa disfunção não está relacionada com inflamações nem deformidades físicas, mas pode estar associada a outras doenças reumatológicas. A FM geralmente depende de uma equipe multidisciplinar para estabelecer o correto plano de tratamento, considerada de difícil diagnóstico.

Pesquisadores explicam que muitos fármacos prescritos para os pacientes com fibromialgia são aditivos, com eficácia clínica limitada e não tratam os sintomas cognitivos da fibromialgia, área considerada importante no desenvolvimento da FM. Um estudo recente realizado em Indiana na Universidade de Indianapolis (IUPUI) demonstrou que ainda são desconhecidos quais substratos neurobiológicos participam do desenvolvimento e manutenção da fibromialgia, mas há evidências da participação na alteração dopaminérgica nos transtornos dolorosos. Nesse estudo os autores avaliaram se o sistema dopaminérgico influenciava nos pacientes controles saudáveis, comparado aos pacientes com fibromialgia. Para avaliar as mudanças na concentração de dopamina durante o teste de memória operacional em relação com ao nível inicial basal foi realizado análise por tomografia e quantificação dos níveis de dopamina. Doze pacientes com fibromialgia e doze controles foram selecionados para esse estudo. As análises por tomografia demonstraram que os pacientes com fibromialgia tiveram potencial de fixação inicial mais alto na amígdala direita e no núcleo pallidum ventral em relação aos pacientes saudáveis controle. Além disso, o nível de catecolaminas foi mensurado e, apontou que os pacientes com fibromialgia tiveram liberação de dopamina significativa no córtex cingulado anterior, insula esquerda, córtex orbito frontal e hipocampo bilateral durante os testes de memória. Ao contrário, foram detectadas diminuições da dopamina no córtex parietal posterior e em córtex pré-frontal ventromedial, ao passo que nos indivíduos controles, a dopamina diminuiu no lóbulo parietal posterior, hipocampo esquerdo e córtex pré-frontal ventromedial durante teste de memória, além disso, não foram detectadas liberação de dopamina nos indivíduos controles.

Segundo os pesquisadores, estes dados indicam que as alterações do nível da dopamina em indivíduos com fibromialgia podem estar associadas à memória operacional e à percepção da dor. São necessários mais estudos para explorar com mais detalhe as relações potenciais entre a dopamina e o desempenho cognitivo e a percepção da dor na fibromialgia, contudo esses achados apontam para o descobrimento promissor da participação efetiva da dopamina na função cognitiva da fibromialgia.

Referência: Albrecht, D.A., Christian, B.T., MacKie, P., Yoder, K.K. (2014, April 11). *Differences in Dopamine Function in Fibromyalgia*. Poster session presented at IUPUI Research Day 2014, Indianapolis, Indiana.