

Divulgação Científica**1. Mente sobre o corpo: pensamento positivo diminui a dor**

Em estudo recentemente publicado, pesquisadores utilizaram a técnica de imagem por ressonância magnética funcional para avaliar como a expectativa pode alterar os processos neurais envolvidos na percepção da dor. Voluntários foram treinados para associar intervalos de tempo a determinadas intensidades de dor, induzidas por um estimulador térmico regulado em diferentes temperaturas. No dia do teste, os intervalos de tempo nem sempre correlacionavam com a temperatura, fato este usado para avaliar como a expectativa pode alterar a percepção dolorosa. Foram analisadas as áreas cerebrais ativadas e a experiência subjetiva relatada pelos voluntários. Ambos os parâmetros foram alterados pela expectativa, de modo que, quando a expectativa era de uma dor de menor intensidade que a aplicada, tanto a dor relatada quanto a ativação cerebral estavam diminuídas, e vice-versa. A partir dos dados obtidos, os autores realizaram uma interessante análise correlacionando as áreas cerebrais ativadas pela expectativa e pela ativação das vias nociceptivas para melhor compreender a integração das duas experiências.

Nota da redação: Este estudo chama a atenção para os aspectos psicológicos e emocionais da dor, o que pode ser aplicado no caso do efeito placebo. Entretanto, tais informações também são muito importantes para profissionais que tratam de pacientes com dor, que devem levar em conta a expectativa do paciente e seu estado psicológico.

Referência: Tetsuo Koyama, John G. McHaffie, Paul J. Laurienti and Robert C. Coghill. (2005) *The subjective experience of pain: Where expectations become reality*. PNAS. Vol 102 (36):12950-12955.

2. Pesquisa dos mecanismos envolvidos no efeito placebo: trazendo de volta o debate sobre a ética experimental

Os mecanismos envolvidos no efeito placebo ainda não são bem compreendidos, de modo que a elucidação de como tal efeito beneficia a terapêutica tem sido objetivo de inúmeros estudos em instituições respeitadas em todo o mundo. Vários pesquisadores acreditam que o discernimento dos fatores psicossociais, incluindo a relação médico-paciente e a expectativa depositada no tratamento, de suma importância para os resultados induzidos pelo efeito placebo. A resposta diante à expectativa parece ser a principal força por trás deste efeito e examinar as alterações na expectativa dos participantes de experimentos clínicos tornou-se uma forma bastante comum de estudo. Uma das metodologias mais utilizadas, por exemplo, consiste em passar informações errôneas aos participantes. Administrar medicamentos placebo a um grupo de indivíduos afirmando ser uma droga e, para outro grupo, administrar uma droga afirmando ser placebo, é uma das técnicas de manipulação de expectativas diante do tratamento mais encontradas na literatura científica. O grande problema desse tipo de experimento é ir de encontro aos princípios éticos, violando o direito das pessoas que participam de experimentos clínicos de decidir participar desde que estejam cientes de todas as informações relevantes. Contudo, acredita-se que o estudo de manipulação das expectativas seja fundamental para o entendimento dos mecanismos do efeito placebo de modo que, se todas as informações forem dadas aos indivíduos participantes, os resultados podem ser tendenciosos. Este artigo focaliza este ponto fundamental da metodologia envolvida nestes estudos, o que é importantíssimo em tempos de tantos debates sobre a ética experimental.

Autores: Franklin G. Miller, David Wendler, Leora C Swartzman - Department of Clinical Bioethics, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

Nota da redação: Existem duas linhas de pensamento no que se refere aos estudos que manipulam a expectativa dos participantes: uma acredita que, para o bem da Ciência, o estudo deve se sobrepor à ética, ou seja, o direito individual é fator menor diante do bem que tais estudos podem trazer à humanidade; outra linha crê que uma mudança na forma dos estudos de manipulação das expectativas se faz necessária, ou seja, os pacientes devem saber que informações erradas poderão ser aplicadas no experimento, uma vez que o direito individual é inviolável.

Referência: *Deception in Research on the Placebo Effect. PLoS Medicine* - www.plosmedicine.org - September 2005, Volume 2, Issue 9, e262.

3. Agonista dopaminérgico é eficaz em inibir os sintomas da fibromialgia

O pramipexole é um agonista do receptor de dopamina tipo D3 utilizado para tratamento da doença de Parkinson e da síndrome da perna inquieta. A causa da síndrome da perna inquieta não é conhecida, mas esta é mais comumente encontrada em pacientes que têm fibromialgia do que em indivíduos saudáveis. Baseados nestas informações, Holman e Myers, pesquisadores americanos, avaliaram o efeito do pramipexole em pacientes com fibromialgia. No estudo, 60 pacientes com fibromialgia foram tratados diariamente, durante 14 semanas, com 4.5 mg de pramipexole ou placebo por via oral. A dor foi avaliada pela escala visual analógica e, os demais sintomas (função física, depressão, ansiedade, sono, fadiga e rigidez), pelo *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ). Os resultados obtidos mostraram que, comparados ao grupo placebo, os pacientes que receberam pramipexole apresentaram melhora significativa da dor, fadiga e atividades de vida diárias. Apesar de sintomas adversos como ansiedade transitória e perda de peso associados ao uso da droga terem sido detectados, nenhum paciente abandonou o estudo pela ineficácia do tratamento ou, mesmo, pelos sintomas apresentados. Os autores sugerem, com base nestes dados, que esta pode ser uma droga alternativa para o tratamento da dor decorrente da fibromialgia.

Autores: Andrew J. Holman, MD, Robin R. Myers, MS, ARNP: Pacific Rheumatology Associates, Renton, Washington.

Referência: *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pramipexole, a Dopamine Agonist, in Patients With Fibromyalgia Receiving Concomitant Medications. ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2495–2505.

Ciência e Tecnologia

4. Participação de receptores μ -opiídeos no efeito placebo

É relativamente bem conhecido o envolvimento de opiídeos endógenos na analgesia induzida por placebo, já que a naloxona, um antagonista opiídeo, é capaz de reverter esta analgesia. Em estudo realizado por Zubieta e cols., uma moderna técnica foi utilizada para avaliar a participação de receptores μ -opiídeos na analgesia induzida por placebo em voluntários humanos com dor prolongada. Através da análise da imagem de ressonância por emissão de pósitrons, usando como radiotraçador um agonista μ -opiídeo (carfentanil), foi possível avaliar a disponibilidade de receptores μ -opiídeos. Uma vez que ocorre competição entre o radiotraçador e os neurotransmissores endógenos pelo receptor, quanto maior a liberação endógena, menor a quantidade de radiotraçador detectada. O estudo sugeriu que a expectativa da redução da dor induzida pelo placebo leva à liberação de opiídeos endógenos que se ligam a receptores μ em diversas regiões do cérebro e que esta liberação está correlacionada com a redução na dor relatada pelos pacientes.

Autores: Jon-Kar Zubieta^{1,2}, Joshua A. Bueller¹, Lisa R. Jackson¹, David J. Scott¹, Yanjun Xu¹, Robert A. Koeppe², Thomas E. Nichols³, and Christian S. Stohler⁴ - ¹Department of Psychiatry and Mental Health Research Institute, and Departments of ²Radiology and

3Biostatistics, The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, and 4Office of the Dean, School of Dentistry, University of Maryland, Baltimore.

Nota da redação: Assim, como o estudo apresentado no Alerta 1, este estudo chama atenção para as alterações fisiológicas e neuronais que ocorrem de acordo com os estados psicológicos e motivacionais dos pacientes com dor.

Referência: *Placebo Effects Mediated by Endogenous Opioid Activity on μ -Opioid Receptors.* The J Neurosci. (2005) 25(34):7754-7762.

5. MAPK p38 tem papel fundamental na sensibilização espinal e nocicepção induzida pela IL-1 β

Dados de literatura mostram que a injeção intratecal (it) de interleucina-1 beta (IL-1 β) induz a expressão de óxido nítrico sintase induzível (NOSi) e conseqüente produção de óxido nítrico (NO) na medula espinal, resultando em hiperalgesia térmica em ratos. Sung e cols., de Taipei, Taiwan, avaliaram recentemente o possível papel de MAPKs na mediação desses efeitos espinais da IL-1 β . Avaliando o limiar nociceptivo térmico pelo teste de calor radiante (Ugo Basile) na pata de ratos e utilizando técnica de Western blot, os autores demonstraram que a injeção it de IL-1 β aumentou a expressão da forma fosforilada, portanto ativada, da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38, mas não de quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e quinase c-Jun NH2-terminal (JNK), no corno dorsal espinal. Além disso, o pré-tratamento com o inibidor de p38, mas não de ERK e JNK, bloqueou o aumento da expressão espinal de NOSi, a produção espinal de NO e a hiperalgesia térmica induzidos pela IL-1 β . Os autores sugerem que a MAPK p38 tem papel fundamental na sensibilização espinal e nocicepção induzida pela IL-1 β .

Autores: Chun-Sung Sung, Zhi-Hong Wen, Wen-Kuei Chang, Kwok-Hon Chan, Shung-Tai Ho, Shen-Kou Tsai, Yi-Chen Chang, Chih-Shung Wong.

Referência: Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase attenuates interleukin-1 β -induced thermal hyperalgesia and inducible nitric oxide synthase expression in the spinal cord. *Journal of Neurochemistry*, Aug, 94 (3), 742-752, 2005.

6. Enzima Prostaglandina E Sintase é importante para o desenvolvimento inicial da nocicepção e hiperalgesia

Estudo recentemente publicado sugere que a enzima prostaglandina E sintase (PGES) tem função importante durante a fase inicial do processo nociceptivo espinal. Os autores, por meio de antisenses específicos administrados via intratecal (it) em ratos, diminuíram a expressão de PGES encontrada na medula espinal e, posteriormente, avaliaram a nocicepção utilizando o teste de formalina. A hiperalgesia também foi mensurada, utilizando-se o modelo de retirada de pata à estimulação térmica (teste de Hargreaves) em ratos pré-tratados com zimosan. Os resultados obtidos mostraram redução dos comportamentos nociceptivos (observados durante a primeira fase do teste de formalina) e hiperalgésicos (duas primeiras horas avaliadas no teste de Hargreaves) nos animais que foram tratados com antisenses. Segundo os autores, estes resultados permitem sugerir que a dor evocada pela formalina depende de uma liberação imediata de prostaglandinas mediada pela via ciclooxigenase (COX)-PGES, sendo responsável, portanto, pela fase inicial do processo nociceptivo.

Autores: A. Hofacker, O. Coste, H.V. Nguyen, C. Marian, K. Scholich, G. Geisslinger. Pharmazentrum Frankfurt, Zentrum für Arznermittelforschung, Entwicklung, und Sicherheit, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt – Germany.

Nota da redação: A diminuição dos comportamentos nociceptivos apenas foi diferente quando todos os *flinches* induzidos pela formalina foram somados. Desta forma, não seria correto dizer que as prostaglandinas tiveram importância apenas na fase inicial. Além disso,

o antisense utilizado não é estritamente seletivo para a enzima prostaglandina E2, não sendo correto, portanto, afirmar a participação específica da deste subtipo de eicosanóide.

Referência: *Downregulation of Cytosolic Prostaglandin E2 Synthase Results in Decreased Nociceptive Behavior in Rats*. The Journal of Neuroscience, September 28, 2005 • 25(39):9005–9009 • 9005.

7. Estudo mostra participação de receptores para glutamato tipo NMDA na manutenção da dor neuropática

Embora existam evidências da participação dos receptores para glutamato tipo N-methyl-D-Aspartate (NMDAR) espinais nos processos nociceptivos, pouco se sabe sobre os mecanismos que envolvem o glutamato na manutenção da dor neuropática. Utilizando camundongos nocaute para as subunidades de NMDAR NR2A e NR2D, e para a enzima Fyn quinase, e o antagonista seletivo para subunidade NR2B CP-101,606, além de testes imunoreativos e comportamentais em camundongos submetidos à transecção do ramo L5 do nervo ciático, pesquisadores japoneses demonstraram a importância da fosforilação dos resíduos de tirosina Tyr1472 da subunidade NR2B de receptores NMDA presentes no corno dorsal da medula espinhal e a ativação da enzima óxido nítrico sintase neuronal para a regulação da respostas pós-sinápticas, o que levaria ao desenvolvimento e manutenção da dor neuropática.

Autores: Tetsuya Abe, Shinji Matsumura, Tayo Katano, Tamaki Mabuchi, Kunio Takagi, Li Xu, Akitsugu Yamamoto, Kotaro Hattori, Takeshi Yagi, Masahiko Watanabe, Takanobu Nakazawa, Tadashi Yamamoto, Masayoshi Mishina, Yoshihide Nakai and Seiji Ito – Departamentos of Medical Chemistry and Psychosomatic Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Japan.

Referência: *Fyn kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit at Tyr1472 is essential for maintenance of neuropathic pain*. European Journal of Neuroscience, Vol. 22, pp. 1445–1454, 2005.

8. Interleucina-15 como alvo terapêutico na artrite reumatoide

O efeito pró-inflamatório da interleucina-15 (IL-15) já foi descrito em modelo animal de artrite, sugerindo esta citocina como um provável alvo terapêutico. No presente estudo, o mesmo grupo demonstrou que o tratamento com anticorpo monoclonal anti-IL-15 inibe a apoptose e proliferação de células de linhagem induzidas pela IL-15, bem como a liberação de IFN-g por células mononucleares do líquido sinovial. Em estudo clínico de fase I-II, o tratamento com o anticorpo foi bem tolerado pelos pacientes, sem que houvesse alteração significativa do número de células T ou NK (*natural killer*). Finalmente, houve melhora significativa da atividade dos pacientes com artrite, segundo o critério do Colégio Americano de Reumatologia, sendo que 63% dos pacientes apresentaram 20% de melhora, 38% mostraram 50% de melhora e, 25% dos pacientes, 70% de melhora. Assim, este estudo clínico sugere, pela primeira vez, que a IL-15 pode ser um alvo terapêutico na artrite reumatóide.

Autores: Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J, Petersen LJ, Beurskens FJ, Schuurman J, van de Winkel JG, Parren PW, Gracie JA, Jongbloed S, Liew FY, McInnes IB.

Referência: *Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study*. Arthritis Rheum. 52(9):2686-2692, 2005.

9. Modelo desenvolvido por pesquisadores japoneses mostra que dor induzida por células tumorais pode estar relacionada ao aumento na expressão de receptores TRPV1 periféricos

Estudo realizado por pesquisadores da *Nagoya University Graduate School of Medicine*, no Japão, investigou os mecanismos relacionados com a dor do câncer em camundongos C3H/HeJ utilizando modelo desenvolvido para este propósito. Tal modelo de dor do câncer

consistia em inocular, por via subcutânea, células tumorais (carcinoma de células escamosas) na região plantar ou na coxa dos camundongos. Os resultados do estudo mostraram que a inoculação de células tumorais resulta em dor espontânea, hiperalgesia térmica e alodinia mecânica, além de induzir aumento na expressão de receptores vanilóides do tipo TVRP1 no gânglio da raiz dorsal. Em adição, também foi mostrado que a injeção intraperitoneal de capsazepina, antagonista competitivo de receptores TVRP1, inibe a hiperalgesia induzida pela inoculação de células tumorais tanto na pata quanto na coxa dos animais. Os resultados sugerem que, além da hiperalgesia, alodinia e dor espontânea induzidas pela inoculação de células tumorais, a expressão alterada de receptores TVRP1 no gânglio da raiz dorsal pode estar envolvida nas mudanças comportamentais verificadas neste modelo.

Autores: Hideaki Asaia,b, Noriyuki Ozakib, Masamichi Shinodab, Kenjiro Nagaminea,b, Iwai Tohnaic, Minoru Uedaa, Yasuo Sugiurab,* - aDepartment of Oral and Maxillofacial Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; bDepartment of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; cDepartment of Cell Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

Referência: *Heat and mechanical hyperalgesia in mice model of cancer pain.* Pain 117 (2005) 19–29.