

Divulgação Científica**1. A acne pode levar à dor nas costas?**

Pesquisadores da Universidade de Birmingham, no Reino Unido, publicaram um estudo no qual mostram uma forte correlação entre os pacientes que apresentam dor ciática ou dor crônica nas costas e a presença de um tipo de bactéria nos discos vertebrais chamada *Propionibacterium acne*, conhecida por causar acne. A proporção encontrada foi de, no mínimo, 1 em cada 2 pacientes. Os autores do estudo acreditam que esta bactéria atinge os discos vertebrais a partir de uma injúria, tornando-os vulneráveis. Estas bactérias, uma vez atingindo os nervos, ou mesmo nos discos vertebrais, provocariam um quadro inflamatório local, levando à dor na região lombar. Com esta hipótese em mente, os pesquisadores sugerem que o simples tratamento com antibióticos poderia levar à melhora do quadro doloroso de muitos pacientes. No entanto, mais estudos são necessários para comprovar esta teoria.

Referência: Alistair Stirling, Tony Worthington, Mohammed Rafiq, Peter A Lambert, Tom S J Elliott. *Association between sciatica and Propionibacterium acnes*. THE LANCET, Vol 357, June 23, 2001.

2. Fibromialgia concomitante à enxaqueca atinge mais mulheres que homens

A fibromialgia é uma síndrome caracterizada por dor difusa, com duração superior a três meses, e dor branda em locais específicos, chamados de pontos sensíveis. Sua causa, entretanto, permanece desconhecida. Um trabalho publicado no periódico *Cephalalgia* avaliou a prevalência e a severidade da fibromialgia entre pacientes que sofrem de enxaqueca. Noventa e dois pacientes (20 homens e 72 mulheres) que se enquadravam nos critérios da Sociedade Internacional de Dores de Cabeça para enxaqueca com e sem aura foram avaliados. Além das dores de cabeça e da história de dor, foram registrados também, pela palpação com os polegares, os pontos sensíveis. O diagnóstico de fibromialgia se baseou nos critérios de classificação para a doença estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia. Dezesesseis (22,2%) das mulheres avaliadas e nenhum dos homens foram diagnosticados como sofredores de fibromialgia. A severidade da enxaqueca e suas características foram similares às de outras pacientes com enxaqueca. Pacientes sofredores de enxaqueca e fibromialgia normalmente possuem baixos níveis de qualidade de vida e altos níveis de stress mental. Outros estudos também mostraram uma alta incidência de fibromialgia entre mulheres com enxaqueca, mas não em homens. Os autores concluem que a coexistência de fibromialgia deve ser um fator importante a ser considerado no momento da escolha da terapia profilática para enxaqueca.

Referência: *Cephalalgia: an international journal of headache*; 2006 Apr 1;26(4).

3. Ouvir a música preferida auxilia na analgesia

Os estudos envolvendo a "audioanalgesia", a habilidade de estímulos musicais afetarem a percepção de dor, têm crescido em número durante as duas últimas décadas. Ouvir a música preferida, em particular, pode produzir uma distração emocional estimulante capaz de reduzir tanto a sensação de dor quanto a experiência afetiva negativa que a acompanha. Um estudo realizado na Inglaterra utilizou a dor induzida por pressão fria para comparar os efeitos da música preferida aos efeitos produzidos por outros dois tipos de estímulos de distração, já demonstrados anteriormente serem efetivos: a aritmética mental - uma distração cognitiva -, e o humor, que pode emocionalmente nos estimular de um modo similar à música. Quarenta e quatro participantes (24 mulheres e 20 homens) foram

estimulados com a pressão fria e submetidos aos ensaios com estímulos auditivos de distração cognitiva ou piadas. Os participantes forneceram suas próprias músicas preferidas e o estímulo de pressão fria foi gerado por um banho de água fria e contínua. O tempo de tolerância, a intensidade da dor em escala visual analógica e a taxa de dor foram mensuradas. Foi observado que a audição da música preferida aumentou significativamente a tolerância quando comparada à tarefa cognitiva, além de aumentar a percepção do grupo-controle em relação ao estímulo humorístico. As taxas de intensidade de dor não diferiram significativamente. Segundo os autores, os resultados sugerem que ouvir a música preferida produz uma distração efetiva e aumenta o controle da percepção à dor.

Referência: *European journal of pain (London, England)*; 2006 May 1;10(4)

Ciência e Tecnologia

4. Pesquisadores americanos afirmam que o gânglio da raiz dorsal não participa do desenvolvimento da hiperalgesia inflamatória

Elizabeth Katz e Michael Gold avaliaram a contribuição da inflamação persistente em ratos para o aumento da excitabilidade de fibras finas do tipo C presentes no sítio da inflamação. A excitabilidade e a quimiosensibilidade das fibras C de ratos controle e de ratos que foram submetidos à inflamação (injeção de Adjuvante Completo de Freund – CFA) foram verificadas em preparações de gânglios das raízes dorsais (GRD) intactos e dissociados. A excitabilidade foi registrada antes e após a aplicação de uma “sopa inflamatória” contendo bradicinina, serotonina e prostaglandina E2. Foi observado que a inflamação persistente diminuiu a excitabilidade do aferente cutâneo nos gânglios intactos e não teve influência na magnitude do aumento da excitabilidade induzida pela sopa inflamatória. Já nos gânglios dissociados, a excitabilidade aumentou nos nociceptores cutâneos obtidos de ratos inflamados. Estes resultados sugerem que o corpo celular, nos gânglios intactos, contribui minimamente para a dor e hiperalgesia associadas à inflamação persistente.

Autores e procedência: Elizabeth J. Katz e Michael S. Gold - *Department of Biomedical Sciences, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland.*

Nota da redação: O estudo descarta que a inflamação persistente aumenta a excitabilidade no GRD intacto. Entretanto, nesta preparação, os nervos são cortados, de forma que existe a possibilidade de a própria preparação sensibilizar os neurônios. Além disso, diversos estudos mostram que o gânglio da raiz dorsal possui receptores para mediadores inflamatórios, os quais devem colaborar para o aumento da excitabilidade.

Referência: *Inflammatory Hyperalgesia: A Role for the C-Fiber Sensory Neuron Cell Body?* The Journal of Pain, Vol 7, No 3 (March), 2006: pp 170-178

5. Prostaglandina E2 é liberada em células dos gânglios da raiz dorsal de ratos via ação da bradicinina em receptores tipo B2

A bradicinina é capaz de estimular neurônios sensoriais pela ativação de seus receptores B1 e B2. Por outro lado, a sensibilização à bradicinina por longo período envolve mudanças genéticas, estimulando a produção de vários agentes endógenos, tais como a substância P e citocinas. Com base nestes fatos, Inoue e cols., pesquisadores da Universidade de Hiroshima, no Japão, avaliaram a liberação de prostaglandina E2 (PGE2) em cultura de células dos gânglios da raiz dorsal expostos, por curto período de tempo (30 minutos) ou por longo período (3 horas), à bradicinina, e concluíram que a ativação das enzimas ciclooxigenases (COX) -1 e -2 que ocorre em ambas as situações é mediada por receptores B2. A exposição por curto período ocasionaria uma ativação da COX-1, enquanto que, na exposição por longo período, a COX-2 seria a principal envolvida, confirmando a hipótese de que a COX-1 é constitutiva, ao passo que a COX-2 é uma enzima induzida.

Autores e procedência: Atsuko Inoue, Mikiko Iwasa, Yumi Nishikura, Shinya Ogawa, Ayaka Nakasuka, Yoshihiro Nakata - *Department of Pharmacology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.*

Nota da redação: Embora haja aumento de 8 (oito) vezes na PGE2 liberada pela exposição por longo período em relação ao curto período, pode-se questionar o delineamento do experimento, cujo resultado será maior tanto quanto maior for a exposição. Sugerimos, então, intervalos regulares de exposição à bradicinina ou retirada da PGE2, ou, ainda, a utilização de outros modelos de exposição com tempos previamente definidos.

Referência: *The long-term exposure of rat cultured dorsal root ganglion cells to bradykinin induced the release of prostaglandin E2 by the activation of cyclooxygenase-2.* Neurosci Lett, Mar 29. 2006.

6. Nociceptores possuem receptores capazes de reconhecer bactérias

Os receptores "toll-like 4" (TLR4) e CD14 são importantes para o reconhecimento de produtos bacterianos como o LPS, de bactérias gram negativas, e o LTA, de bactérias gram positivas, além de produtos de necrose tecidual. Estes receptores são geralmente associados a células imunocompetentes e sabe-se que possuem um papel importante na periodontite. Wadashi e Hargreaves descrevem pela primeira vez a presença destes receptores em nociceptores do gânglio trigeminal de humanos. Isto significa que o neurônio aferente primário tem a capacidade de reconhecer produtos bacterianos e que, portanto, um efeito direto destes produtos sobre os nociceptores pode ser importante na dor de dente de origem infecciosa.

Autores e procedência: R. Wadachi 1,2 e K.M. Hargreaves¹ – 1 *Department of Endodontics, San Antonio, USA;* 2 *Department of Endodontics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.*

Nota da redação: O papel destes receptores na dor ainda está por ser determinado. No entanto, a descoberta destes canais é muito importante por sugerir um efeito direto de agentes infecciosos sobre o nociceptor.

Referência: *Trigeminal Nociceptors Express TLR-4 and CD14: a Mechanism for Pain due to Infection.* J Dent Res 85(1):49-53, 2006.

7. Trabalho avalia a atividade antinociceptiva do LF22-0542, uma droga não-peptídica antagonista seletiva para receptores de bradicinina tipo B1

Artigo publicado por Porreca e cols. avaliou a atividade antinociceptiva do LF22-0542, um antagonista de receptores de bradicinina B1, que apresenta seletividade 4000 vezes maior para esse receptor em relação a outros receptores, canais iônicos ou enzimas. O tratamento com o LF22-0542 inibiu as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e a segunda fase do teste da formalina (fase inflamatória) em camundongos. Em ratos, o LF22-0542 inibiu as duas fases do teste da formalina. O comportamento nociceptivo induzido pela injeção de carragenina ou CFA (Adjuvante Completo de Freund) também foi inibido, como observado no teste térmico de placa quente. Todos esses dados foram replicados utilizando camundongos deficientes para o receptor B1. A partir desses resultados, os autores sugerem a possível utilização do LF22-0542 como analgésico.

Autores e procedência: F. Porreca, T.W. Vanderah, W. Guo, M. Barth, P. Dodey, V Peyrou, J.M. Luccarini, J-L. Junien and D. Pruneau - *Department of Pharmacology, University of Arizona, Tucson, Arizona (F.P., T.W.V., W.G.) and Centre de Recherche, Fournier Pharma, Daix, France (M.B., P.D., V.P., J.M.L., J-L.J., D.P.).*

Nota da redação: É interessante ressaltar que a natureza da maioria dos antagonistas de receptores para bradicinina é peptídica, um ponto favorável para o LF22-0542. Existem evidências da participação de receptores B2 no início da inflamação, assim como de receptores B1 em uma fase posterior. Contudo, um antagonista de receptores B2 está em

testes clínicos. Considerando a sua efetividade clínica, possivelmente existem mecanismos de regulação adicionais à troca entre B1 e B2 dependendo da fase da inflamação. Outra possibilidade é o uso de antagonistas B1 e B2 em diferentes fases da inflamação.

Referência: *Antinociceptive Pharmacology of LF22-0542, A Novel Non-Peptidic Bradykinin B1 Receptor Antagonist*. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Mar 24; [Epub ahead of print].

8. Infusão de ziconotide para dor crônica severa: uma alternativa para o tratamento da dor neuropática?

A infusão intratecal de ziconotide, um peptídeo que bloqueia a entrada de cálcio em canais de cálcio sensíveis à voltagem tipo N neuronais, foi recentemente aprovada pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de dor crônica severa intratável. Em artigo recentemente publicado, os autores discutem o quadro apresentado por três pacientes com dor neuropática que receberam tal infusão de ziconotide. Em todos os casos os pacientes obtiveram considerável alívio da dor, o qual mostrou-se de longa duração e persistiu após a administração da dose ou suspensão da infusão.

Autores e procedência: Wermeling DP, Berger JR - *Department of Pharmacy Practice and Science, College of Pharmacy, University of Kentucky Medical Center, Lexington, USA*.

Referência: *Pharmacotherapy*. 2006 Mar;26(3):395-402.

9. A função do receptor GABA B e a expressão de suas subunidades na medula espinal de ratos: possíveis marcadores pré-clínicos da eficácia dos antidepressivos na dor crônica e indicadores de estresse

Estudo realizado por McCarson e cols., do departamento de farmacologia da *University of Kansas Medical Center*, avaliou, em animais neuropáticos, se a administração diária dos antidepressivos amitriptilina e fluoxetina, durante 7 dias, modifica a função do receptor GABA B e a expressão de suas subunidades no corno dorsal da medula espinal. Os resultados indicam que a exposição diária dos animais aos antidepressivos altera a expressão das subunidades do receptor GABA B, sendo esta alteração mais variada para a subunidade GABA B (1a) em relação às subunidades GABA B(1b) e GABA B(2). Além disso, os autores observaram que a repetida exposição diária dos animais a estímulos térmicos e a imobilização estressante aumenta a expressão da subunidade GABA B(1a) no corno dorsal da medula espinal, sem mudanças significativas no limiar de resposta a estímulos térmicos nocivos ou na sensibilidade do receptor GABA B ao seu agonista baclofeno. Assim, os resultados mostram a relação entre o efeito dos antidepressivos e os receptores GABA B e também cria a possibilidade de empregar a expressão gênica das subunidades e a função destes receptores como indicadores de estresse e, do primeiro, como marcador pré-clínico de eficácia dos antidepressivos na dor crônica.

Autores e procedência: Kenneth E. McCarsona, Vanja Durica, Scott A. Reisman, Michelle Winterra, S.J. Ennaa,b – a *Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA*; b *Department of Molecular and Integrative Physiology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA*.

Referência: *GABAB receptor function and subunit expression in the rat spinal cord as indicators of stress and the antinociceptive response to antidepressants*. Brain Research, 1068(2006) 109–117.

10. Sensibilização central e neuropatia após lesão de nervo periférico são associadas ao aumento da fosforilação na subunidade NR1 de receptores NMDA

Evidências substanciais mostram que a ativação de receptores para glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) no corno dorsal da medula espinal é essencial para a presença de sensibilização central. Neste estudo, utilizando-se modelo de lesão de nervo periférico por ligadura parcial do nervo ciático, observou-se aumento significativo na fosforilação da

subunidade NR1 do receptor NMDA no corno dorsal ipsilateral à ligadura nos animais que apresentaram alodinia tátil, mas não naqueles que, mesmo submetidos ao procedimento de ligadura, não estavam alodínicos. Ademais, não foram observadas diferenças na expressão das subunidades não-fosforiladas NR1, NR2A, NR2B, NR2C e NR2D. Esses dados sugerem, portanto, que a fosforilação da subunidade 1 do receptor NMDA tem relação direta com a presença de sinais de neuropatia, o que pode representar um dos mecanismos envolvidos na sensibilização espinal.

Autores e procedência: Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Wallin J. - *Department of Clinical Neuroscience, Section of Clinical CNS Research, Karolinska Institutet, Sweden.*

Referência: *Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat.* Neuroscience Letters 399 (2006) 85–90.