

Divulgação Científica**1. Hospital inglês utiliza botox para aliviar dor e espasmo muscular em crianças vítimas de derrames**

O Centro de Saúde *Gwent NHS Trust*, da Grã-Bretanha, vem relatando sucesso na utilização de injeções de toxina botulínica – o popularmente conhecido botox – para alívio de sintomas dolorosos e aumento da mobilidade muscular em crianças que foram acometidas por derrames. Uma das conseqüências principais causadas pelo derrame é a paralisia muscular de um dos lados do corpo e espasmos que provocam dores intensas. A instituição vem tratando de forma prolongada (durante até um ano) crianças que sofreram algum tipo de derrame e os resultados têm-se mostrado muito positivos. Em entrevista realizada pela rede BBC, um desses pacientes relatou que, apesar de ser um tratamento invasivo (submetendo a criança a várias picadas de agulha nos músculos da região torácica e também das pernas), o alívio da dor e o retorno da mobilidade muscular têm sido muito mais compensadores que o esperado. Com base nestes resultados, os profissionais que lidam com esses casos têm se mostrado bastante animados e incentivados a utilizar esse método em outros pacientes com paralisia pós-acidente vascular cerebral.

Fonte: http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/wales/5077224.stm

2. Guia prático para mulheres grávidas: tudo o que elas precisam saber para aliviar a dor antes ou durante o trabalho de parto

Um guia informativo foi elaborado pela jornalista científica britânica Heather Welford para instruir mulheres grávidas sobre anestésicos utilizados para alívio da dor durante o trabalho de parto e também sobre métodos não-anestésicos utilizados para prevenir dores mais exacerbadas provocadas pelas contrações no parto. Além disso, o guia informa quais anestésicos são utilizados nos hospitais em partos normais e em procedimentos de cesárea, ou mesmo em casos de partos realizados dentro de casa sob tutoria de uma enfermeira-parteira. Apresentamos aqui a tradução desse guia, lembrando, entretanto, que os métodos para alívio da dor utilizados no Reino Unido podem variar em relação aos oferecidos em nosso país.

Fonte: http://www.bbc.co.uk/parenting/having_a_baby/birth_painrelief.shtml

Ciência e Tecnologia**3. Baixa concentração de morfina induz hipernocicepção térmica aguda**

Evidências experimentais têm sugerido que a administração de agonistas de receptores μ -opiídeos pode induzir tanto analgesia como hipernocicepção. Tal efeito paradoxal tem sido demonstrado tanto em estudos clínicos como laboratoriais, o que acirra o debate sobre o real papel do óxido nítrico, uma vez que enquanto alguns grupos afirmam ser hipernociceptivo, outros defendem a opinião sobre seu papel analgésico. Em trabalho recentemente publicado, pesquisadores italianos demonstram que a administração sistêmica de baixas concentrações (1-10 μ g) de morfina, uma droga agonista opiíde não-seletiva, é capaz de induzir hipernocicepção térmica aguda em camundongos avaliada em modelo de placa quente. Além disso, os autores sugerem que este efeito é mediado pela ativação de receptores μ -opiídeos, com conseqüente ativação da fosfolipase C β 3 (PLC β 3), da proteína quinase C γ (PKC γ) e de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que ativaria a via de controle descendente facilitatória.

Autores e procedência do estudo: Nicoletta Galeotti (a), George B. Stefano (b), Massimo Guarna (c), Enrica Bianchi (d*), Carla Ghelardini (a) – (a) *Department of Clinical and Preclinical Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy*; (b) *Neuroscience Research Institute, State University of New York, NY, USA*; (c) *Department of Biomedical Sciences, University of Siena, Siena, Italy*; (d) *Department of Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy*;

Nota da redação: Os dados apresentados neste trabalho podem levar à idéia de que pacientes tratados em clínicas médicas com morfina deveriam desenvolver hipernocicepção após a metabolização da morfina, o que diminuiria sua concentração. Entretanto, deve ser considerado que o modelo para avaliação da hipernocicepção utilizado pelos autores é a placa quente, que expõe a pata do animal à temperatura de 55°C, à qual os pacientes não serão expostos.

Referência: *Signaling pathway of morphine induced acute thermal hyperalgesia in mice. Pain (2006) article in press.*

4. Pesquisadores americanos demonstram que a proteína quinase Cdk5 participa diretamente da nocicepção e da tolerância a opióides

A proteína quinase dependente de ciclina-5 (Cdk5) é uma proteína que possui papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso de mamíferos. Recentemente também foi demonstrada sua participação em processos como a migração neural, liberação de neurotransmissores, plasticidade neural, memória, aprendizado e apoptose, estabelecendo-a, assim, como um regulador das funções neurais. Ainda, também foi relacionada a processos neurodegenerativos, em situações nas quais sua atividade se apresenta alterada. Entretanto, apesar de possuir homologia estrutural com outras quinases dependentes de ciclina, a Cdk5 aparentemente não está envolvida no processo de ciclo celular. Sua forma monomérica é inativa e requer a associação com as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK) p35 ou p39 para se tornar ativa.

Demonstrações recentes têm indicado que a Cdk5 teria papel essencial na sinalização da dor tanto no sistema nervoso periférico quanto central. O grupo de pesquisadores americanos liderados por Tej Pareek mostrou que, em camundongos com deleção do gene responsável pela transcrição da p35 (p35^{-/-}), os quais exibem significativa diminuição da atividade da Cdk5, há aumento na latência de retirada da pata em resposta à aplicação de estímulos térmicos nocivos, quando comparados com os animais-controle. Por outro lado, a superexpressão do gene para p35 (Tgp35) aumenta a latência de retirada da pata, sugerindo papel direto da Cdk5/p35 na sinalização da dor.

Além disso, também foi observada uma resposta nociceptiva alterada em camundongos p35^{-/-} e Tgp35 após exposição crônica à morfina. Os resultados mostraram que os camundongos Tgp35, cuja produção de p35 está aumentada, são mais susceptíveis ao desenvolvimento de tolerância à morfina quando comparados aos animais com baixa produção desta proteína.

Os dados apresentados pelos autores destes estudos indicam um papel para a Cdk5/p35 na sinalização nociceptiva no neurônio aferente primário, além de também sugerir participação no desenvolvimento de tolerância aos opióides. Os autores sustentam ainda que o uso de moduladores seletivos da Cdk5, sozinhos ou em combinação com analgésicos opióides, pode ser eficaz para o alívio da dor.

Autores e procedência do estudo: A) Tej K. Pareek (*), Jason Keller (†), Sashi Kesavapany (‡), Harish C. Pant (‡), Michael J. Iadarola(†), Roscoe O. Brady (§), and Ashok B. Kulkarni (*) – (*) *Functional Genomics Section, Craniofacial Developmental Biology and Regeneration Branch, and (†) Pain and Neurosensory Mechanisms Branch, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda*; and (‡) *Cytoskeletal Protein Regulation Section, Laboratory of Neurochemistry, and (§) Developmental and Metabolic Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes*

of Health, Bethesda; 2) Tej K. Pareek & Ashok B. Kulkarni (*) - *Functional Genomics Section; Craniofacial Developmental Biology and Regeneration Branch; National Institute of Dental and Craniofacial Research; National Institutes of Health; Bethesda, Maryland USA.*

Referência: A) PAREEK TK et al. *Cyclin-dependent kinase 5 activity regulates pain signaling.* PNAS. 17;103(3):791-6, 2006; B) PAREEK TK AND KULKARNI AB. *Cdk5: a new player in pain signaling.* Cell Cycle. 5(6):585-8, 2006.

5. Receptores para neuropeptídeo Y periféricos modulam a ativação de fibras sensoriais sensíveis à capsaicina

A capsaicina, princípio responsável pela sensação característica provocada pela pimenta, é utilizada como ferramenta para estudo dos mecanismos envolvidos na nocicepção periférica. Aliados a dados da literatura que demonstram que a liberação de neuropeptídeo Y é capaz de modular a nocicepção ao nível da medula espinal, pesquisadores testaram o efeito da administração subcutânea na pata de ratos de um agonista de receptores para neuropeptídeo Y tipo Y1 a 4 mm de distância do sítio de injeção da capsaicina. Interessantemente, foi observada reversão da nocicepção mecânica induzida pela capsaicina, a qual foi confirmada pelo bloqueio deste efeito pela administração de um antagonista seletivo para receptores NPY1. Além disso, uma vez que foi observada diminuição na liberação local de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), um mediador pró-inflamatório, induzida pela capsaicina, após administração do agonista NPY1, foi sugerida a possível participação deste mediador neste efeito. Em conclusão, os resultados indicam que a capsaicina pode atuar por uma via dependente de NPY1, a qual estaria relacionada à liberação de CGRP na periferia.

Autores e procedência do estudo: Gibbs JL, Flores CM, Hargreaves KM - *Departments of Pharmacology and Endodontics, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA;*

Referência: *Attenuation of capsaicin-evoked mechanical allodynia by peripheral neuropeptide Y Y1 receptors.* Pain (2006) May 19.

6. Canais de sódio TTX-r Nav 1.8 participam de alguns tipos de dor neuropática e inflamatória, mas não da dor pós-operatória

A utilização de oligodeoxinucleotídeos (ODN) antisenses em demonstrações experimentais tem crescido vertiginosamente. A sua viabilidade e a possibilidade de influenciar a expressão de receptores e outras proteínas mostrou a importância de certas estruturas em fenômenos como a nocicepção e hipernocicepção. Desta forma, Joshi e cols, pesquisadores americanos, utilizando esta tecnologia para bloquear a expressão dos canais de sódio tetrodotoxina-resistentes (TTX-r) Nav 1.8, observaram que estes canais possuem papel relevante na dor inflamatória induzida por adjuvante completo de Freund (CFA) - avaliada por filamentos de von Frey -, na dor aguda causada por estímulo nocivo mecânico - avaliada no método de Randall & Selitto associado a um analgésímetro Ugo Basile -, e na dor neuropática induzida pela ligadura do nervo ciático. Entretanto, os autores não observaram participação destes canais na mediação da dor neuropática induzida por quimioterapia com vincristina, administrada por meio de bomba de infusão implantada na veia jugular, e nem na dor pós-operatória causada por incisão na pata posterior e exposição muscular.

Considerando que os bloqueadores não seletivos de canais de sódio atualmente disponíveis (anestésicos locais, antiarrítmicos e anticonvulsivantes) têm uso clínico limitado na dor neuropática devido aos sérios efeitos colaterais cardíacos e no SNC, esse estudo fornece dados que poderão ser usados no desenvolvimento de substâncias analgésicas eficazes que tenham como alvo subtipos específicos de canais de sódio e que possuam um perfil terapêutico seguro.

Autores e procedência do estudo: S.K. Joshi (a*), Joseph P. Mikusa (a) Gricelda Hernandez (a), Scott Baker (a), Char-Chang Shieh (a), Torben Neelands (a), Xu-Feng Zhang (a), Wende Niforatos (a), Karen Kage (a), Ping Han (a), Douglas Krafte (b), Connie Faltynek (a), James P. Sullivan (a), Michael F. Jarvis (a), Prisca Honore (a); (a) *Abbott Laboratories, Neuroscience Research, Abbott Park, USA*; (b) *Icegen Inc., Research Triangle Park, USA*.

Referência: *Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. Pain* 123.1-2 (2006):75-82.

Revisões do Mês

7. Existe relação entre a dor e a coceira?

Revisão recentemente publicada no periódico *Nature Reviews – Neuroscience* aborda diversos aspectos da neurobiologia da coceira, ou prurido. A sensação de coceira é inibida pela dor induzida pelo ato de coçar, ou seja, as duas sensações pareceriam ser antagônicas. No entanto, estudos vêm apontando para várias semelhanças entre as vias destas duas sensações. Um exemplo é a sensibilização periférica induzida pelo fator de crescimento neuronal (NGF), que parece ocorrer tanto na dor quanto na coceira. Também existe um paralelo entre a dor crônica e o prurido crônico, de forma que as drogas eficazes na dor parecem também funcionar na coceira. Esse é o caso de drogas como a gabapentina, a pregabalina e alguns antidepressivos, utilizados para o tratamento de dores neuropáticas, que também são capazes de diminuir o prurido. Por outro lado, analgésicos opióides causam coceira. Portanto, é importante conhecer a interrelação entre os sistemas de dor e coceira para a obtenção de tratamentos eficazes para ambos.

Autores e procedência: Akihiko Ikoma (*), Martin Steinhoff (‡), Sonja Ständer (§), Gil Yosipovitch (||) and Martin Schmelz (') – (*) *Department of Dermatology, Kyoto University, Shogin-Kawahara-cho 54, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan*; (‡) *Department of Dermatology, IZKF Münster, and Boltzmann Institute for Immunobiology of the Skin*; (§) *Department of Dermatology, University Hospital, Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster, Germany*; (||) *Departments of Dermatology, Neurobiology and Anatomy, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina 27157, USA*; (') *Department of Anaesthesiology, Mannheim, University of Heidelberg, Theodor Kutzer Ufer 1–3, 68135 Mannheim, Germany*.

Nota da redação: Esta revisão aborda diversos outros aspectos da coceira. No resumo colocamos apenas um pouco do que existe em relação à dor. Quem tiver interesse em conhecer mais sobre a sensação de coceira pode encontrar mais informações no artigo completo.

Referência: *The neurobiology of itch. Nature Reviews – Neuroscience. Jul 2006 7:535-547.*

8. Revisão aborda as relações entre o sistema canabinóide e os sistemas dopaminérgico e opióide com base na dimerização de receptores canabinóides

Os receptores canabinóides (CB) são os responsáveis pelas ações dos canabinóides endógenos (como a anandamida, por exemplo, que pode induzir diferentes efeitos dependendo do local de ação), e pela mediação dos efeitos dos canabinóides exógenos, como o Δ^9 THC, que possui efeitos psicoativos. Dados da literatura mostram que estes receptores podem ser encontrados tanto no sistema nervoso central quanto periférico e são do tipo metabotrópico, ou seja, estão acoplados à proteína G. Além disso, nos últimos anos, tem sido demonstrado que os receptores pertencentes à superfamília de receptores acoplados à proteína G se apresentam nos tecidos na forma de dímeros, embora as implicações fisiológicas ou patológicas desta dimerização ainda não estejam completamente elucidadas. No entanto, têm-se considerado que esta seja uma condição de extrema importância para o processo de sinalização dos receptores. Na revisão apresentada por Ken

Mackie, da Universidade de Washington, é abordada a homodimerização dos receptores canabinóides e a sua heterodimerização com receptores dopaminérgicos ou com receptores opióides. Para o autor, o processo de dimerização pode explicar as relações encontradas entre o sistema canabinóide e os sistemas dopaminérgico e opióide. Apesar disso, muitas questões ainda permanecem em pauta, sendo necessários mais estudos para elucidar totalmente estas relações.

Autores e procedência: Ken MackieT - *Departments of Anesthesiology and Physiology and Biophysics, Box 356540, University of Washington, Seattle, USA;*

Referência: *Cannabinoid receptor homo- and heterodimerization.* Life Sciences 77 (2005) 1667-1673.

9. Revisões Comentadas: O Papel dos Canais Iônicos na Dor – série de artigos apresentada no *The Journal of Pain* revisa o que se sabe até o momento sobre a participação destas estruturas na dor, tanto do ponto de vista experimental quanto clínico. Neste mês: Canais de sódio: possível alvo terapêutico para dores de origem neuropática?

Inaugurando uma nova série de Revisões Comentadas, vamos apresentar a coleção de revisões abordando o papel dos canais iônicos na dor publicada no periódico *The Journal of Pain*. Nesta primeira matéria, o autor discute os mecanismos de remodelamento das características neuronais que ocorrem para a manutenção da dor neuropática e o papel de canais de sódio neste fenômeno. O aumento da excitabilidade celular, fenômeno no qual há participação de canais de sódio, pode ser responsável não somente pelo aumento na transmissão dos impulsos gerados pela informação aferente, mas também por mecanismos de sensibilização ao nível espinal e supra-espinal. O uso periférico de bloqueadores específicos para canais de sódio é apresentado como um possível alvo terapêutico para o tratamento e prevenção de dores neuropáticas.

Autores e procedência: Marshall Devor - *Department of Cell & Animal Biology, Institute of Life Sciences and Center for Research on Pain, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel;*

Referência: Devor, M. *Sodium Channels and Mechanisms of Neurophatic Pain.* The Journal of Pain, vol 7, No 1S (January), Supplement 1, 2006: pp S3-S12.

Alertando

10. Aviso aos enfartados: sentir dor ou morrer? – uma nova polêmica sobre os medicamentos inibidores da COX se aproxima

A polêmica gerada pelas críticas às drogas inibidoras seletivas da enzima ciclooxigenase (COX)-2 e sua relação com o aumento de risco de efeitos pró-trombóticos discutidos recentemente (veja Baú do DOL, editoriais 11, 13, 21, 27 e 39 sobre o assunto) agora se estende também aos inibidores não-seletivos da COX, ou seja, à grande maioria dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs). Um recente estudo dinamarquês, que mereceu destaque no Editorial da prestigiada revista *Circulation* de junho deste ano, demonstra que qualquer uso das drogas rofecoxib, celecoxib, ibuprofeno, diclofenaco, e outros AINEs, em altas ou baixas doses, dobra o risco de reincidência de enfarte e morte em pacientes que já sofreram enfarte do miocárdio. Mais ainda, o problema se agrava na população idosa, onde é alta a incidência de lombalgia e sensibilidade gastrointestinal à aspirina. Entretanto, para estes pacientes, os AINEs costumam ser o único recurso para o alívio da dor. O Editorial ainda chama atenção para a necessidade de reavaliação dos protocolos de liberação de novos medicamentos. Ao que tudo indica, uma nova polêmica quanto ao uso dos medicamentos inibidores não só da COX-2, mas agora também da COX-1 se aproxima. Veja o Editorial da *Circulation* completo (artigo original A), acesse o estudo citado (artigo original B) e acompanhe o assunto nas próximas edições do DOL.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Fonte: versão online dos artigos: A) Judith S. Hochman and Nirav R. Shah. *What Price Pain Relief?*, *Circulation* Jun 19, 2006; B) Gislason et al, *Risk of Death or Reinfarction Associated With the Use of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs After Acute Myocardial Infarction*; e <http://circ.ahajournals.org>.