

**Divulgação Científica****1. Pesquisadores da Hewlett Packard utilizam tecnologia de impressoras jato de tinta para desenvolver injeção sem dor – equipamento monitorado por chip administra drogas através da pele por micro-agulhas**

Pesquisadores dos laboratórios da empresa Hewlett Packard (HP labs) projetaram um mecanismo capaz de injetar medicamentos na pele através das micro-agulhas minúsculas e sem causar dor. Para tanto, os idealizadores do projeto usaram a mesma tecnologia utilizada para produzir cabeçotes de impressoras jato de tinta. O protótipo é uma peça de cerca de uma polegada quadrada, com 400 agulhas de 150 micrômetros de comprimento (1 micrômetro corresponde a 1 milésimo de milímetro), cada uma conectada a um reservatório com capacidade de 1mm cúbico de volume, que podem ser acionadas individualmente. A idéia é que um *chip* presente no equipamento monitore a atividade vital do paciente e reaja de acordo com as informações analisadas. Segundo os projetistas, tudo de forma “transparente e sem dor”. Como cada reservatório pode conter uma droga específica, o equipamento pode ser versátil e barato, desde que não seja facilmente “invadido” por piratas de computador, ou seja, *hackers*, o que seria possível devido à tecnologia sem fio. Segundo um porta-voz, “não deve ser interessante estar em um trem apertado indo pra casa e um engraçadinho invadir os implantes de todo mundo e despejar Viagra na corrente sanguínea dos passageiros”, completa com bom humor. Veja mais sobre o equipamento nos *links* abaixo.

**Fontes:**

- [www.technologyreview.com/Biotech/19365/page2/](http://www.technologyreview.com/Biotech/19365/page2/)
- [www.meiobit.com/hardware/tecnologia\\_da\\_hp\\_pode\\_virar\\_inje\\_o\\_sem\\_dor](http://www.meiobit.com/hardware/tecnologia_da_hp_pode_virar_inje_o_sem_dor)

**2. Anestésicos com alvos específicos diminuem o risco de efeitos colaterais indesejáveis - saber por que os anestésicos atuais são tão potentes e muitas vezes perigosos levará a uma nova geração de drogas mais seguras**

A revista *Scientific American Brasil* de julho de 2007 apresentou uma interessante matéria na qual discutiu o atual estágio de conhecimento sobre os anestésicos. O autor do artigo comenta a necessidade de se avançar nas pesquisas sobre os mecanismos nervosos envolvidos na anestesia, o que possibilitaria um melhor controle dos efeitos colaterais pelo uso de drogas com ações mais específicas. O fato de existir muitos relatos de pacientes que acordam durante os procedimentos cirúrgicos – a chamada “consciência intra-operatória” – e o alto risco de causar problemas indesejáveis que alguns anestésicos oferecem – muitas vezes até maior que o próprio procedimento cirúrgico -, justificam algumas proposições do autor. A relação destes medicamentos com as vias do sistema nervoso conhecidas como GABAérgicas – assim chamadas por serem mediadas pelo neurotransmissor GABA – também é comentada, já que pesquisas têm demonstrado que drogas anestésicas com ação sobre receptores tipo GABA poderiam oferecer menores riscos que os anestésicos convencionais, os quais são baseados, ainda, nos princípios descobertos nos idos do século XIX, completa o autor. Veja o artigo completo no link abaixo.

**Fonte:** Scientific American Brasil – ano 6 – nº 62 – julho 2007.  
[www.sciam.com.br](http://www.sciam.com.br)

**3. Suplementos nutricionais naturais glicosamina e metilsulfonilmetano (MSM) também podem ajudar a melhorar a dor e a inflamação**

---

As substâncias glicosamina e metilsulfonilmetano (MSM) são suplementos nutricionais naturais utilizados também como tratamentos alternativos para alguns tipos de dor e inflamação. Estudados desde o início de 1980, sua ação sobre o processo de reparo tecidual tem aumentado o interesse dos pesquisadores, que demonstraram que a glicosamina, precursor da formação de condroitina, estimula células da cartilagem a sintetizarem glicosaminoglicanas e proteoglicanas, o que é essencial para reconstituição da cartilagem de articulações perdida por traumas, osteoartrite ou doenças degenerativas, acompanhadas de dor. Por ser uma molécula pequena, é facilmente absorvida, sendo que 98% do sulfato de glicosamina administrado é absorvido (cerca de 1% dos pacientes apresentaram efeitos indesejáveis como dor epigástrica, diarreias, náuseas e outros efeitos colaterais segundo um estudo recente). Pode ser administrada em pilulas, líquidos, injeções intramusculares e, mais recentemente, também pode ser encontrada na forma para uso tópico. Um estudo realizado há pouco tempo na Europa, chamado GUIDE (de *"Glucosamine Unum In Die Efficacy"*), comparou 300 indivíduos com osteoartrite no joelho tratados aleatoriamente durante 6 meses com sulfato de glicosamina (SG) - por via oral, na dose de 1500 mg, uma vez por dia - ou com o antiinflamatório não-esteroidal paracetamol - por via oral, na dose de 1000 mg, três vezes ao dia - e revelou que os grupos tratados com o SG apresentaram menor dor que os tratados com paracetamol. Segundo os autores do estudo, os resultados indicam que a proteoglicana é eficaz para o controle da dor na osteoartrite, além de também mostrar que indivíduos tratados com SG precisam de menos medicamentos (ibuprofen em crises agudas, por exemplo) e fisioterapia, pois o medicamento previne não só a degradação da cartilagem como também a dor e a rigidez associadas à doença. Este tratamento com glicosamina foi validado pelo *American College of Rheumatology* em 1999. Veja mais em nosso Baú (alerta 3, Edição 74 de 2006; alerta 11, Edição 34 de 2003; alerta 10, Edição 12 de 2001).

Com relação ao suplemento metilsulfonilmetano (MSM), é um produto natural, presente em todos os organismos vivos, incluindo os fluidos do corpo humano e tecidos, e obtido através da dieta. Interessantemente, o composto, que possui em sua composição o enxofre (sendo chamado também de "composto natural de enxofre"), é tão importante para o organismo quanto a vitamina C em nossa dieta. Entretanto é importante lembrar que esta substância é muito diferente dos sulfitos usados para preservar alimentos e não deve ser confundida com as drogas à base de sulfato, causadoras de alergias em algumas pessoas.

Pesquisas têm mostrado que o MSM facilita a passagem de fluidos através dos tecidos e pode atuar como reparador de pele danificada, sendo que seu declínio, de acordo com a idade, resulta em fadiga, má função de tecidos e órgãos e aumento da suscetibilidade a doenças. Considerando seu efeito sobre a dor, foi observada redução dos sintomas e melhora da dor em 80% dos pacientes que usaram MSM. Segundo o livro "O milagre do MSM", escrito pelo médico M. Lawrence, Professor Clínico Assistente da Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA), que já tratou mais de 1000 pacientes com MSM, esse suplemento pode ser um remédio natural para osteoartrite, artrite reumatóide, fibromialgia, tendinite, bursite, lesões esportivas, síndrome do túnel do carpo, inflamação pós-traumática e dor, incluindo dor de cabeça, dor nas costas e alergias, além de outros benefícios também relatados. Aparentemente, o MSM seria "tão seguro quanto a água, e o corpo usaria apenas o necessário, eliminando o restante em 12 horas", completa.

É possível encontrar compostos que contenham glicosamina ou MSM associadas a outros diversos suplementos disponíveis comercialmente. Embora a literatura científica tenha dado suporte ao uso da glicosamina e MSM como redutor dos sintomas e reparador de tecidos e músculos danificados e articulações, certamente ainda são necessários mais estudos, nos quais diferentes formulações, dosagens e condições musculoesqueléticas possam ser comparadas, a fim de compreendermos melhor as limitações destes produtos suplementos nutricionais.

Fonte: Back Pain Site ( [www.1backpain.com](http://www.1backpain.com) ); GOOGLE ( [www.google.com](http://www.google.com) )

**Referências:** 1. *Encyclopedia of Nutritional Supplements*, p. 341; 2. MJ Tapadinhas, IC Rivera, AA Bignamini. *Oral glucosamine sulphate in the management of arthrosis: report on a multi-centre open investigation in Portugal*. *Pharmacotherapeutica* 1982 3: 157-68; 3. Mindell EL. *The MSM Miracle, Enhance your health with organic sulfur*; 4. M. Lawrence, M.D., Ph. D, Sanchez, D. C., C.C.S.P., Grossman, D.C. Lignisul. MSM(Methylsulfonylmethane) in the treatment of acute athletica injuries.

4. Alternativas contra a dor da fibromialgia – dois artigos, reproduzidos aqui na íntegra, trazem informações úteis sobre a fibromialgia e como a doença deve ser focalizada atualmente

A: Alternativa contra a dor - Tratamento para fibromialgia vai além dos remédios; especialistas indicam exercícios físicos e terapias complementares, como ioga, terapia e acupuntura, para aliviar crises:

"Para descrever as dores que sente, a cuidadora de idosos Benedita Aparecida Anselmo, 51, evoca um quadro de Frida Kahlo (1907-1954). No auto-retrato "A Coluna Quebrada", a artista mexicana refletiu o sofrimento decorrente de um problema grave na coluna pintando seu corpo todo perfurado por pregos.

Benedita tem fibromialgia, síndrome caracterizada por fisgadas dolorosas que aparecem em diversas partes do corpo. Depois de confundir as dores com as relacionadas a uma cirurgia de quadril, ela recebeu o diagnóstico por meio dos pontos de pressão.

Hoje, sete anos depois do diagnóstico, ela aprendeu a usar vias alternativas para amenizar as dores e a conviver com a síndrome. Para ficar bem, conta com medicamentos e, principalmente, com atividades físicas. "Há um ano e meio, faço sessões curtas de alongamento e de caminhada, além de hidroginástica uma vez por semana. Quando estou ativa, sinto menos dor", conta.

Em média, a fibromialgia atinge 2,5% dos brasileiros e aparece com mais frequência em mulheres (na proporção de nove para cada homem), principalmente dos 30 aos 50 anos de idade.

Suas causas ainda são pouco conhecidas. "Sabe-se que fatores genéticos e estresses do dia-a-dia desempenham um papel no desenvolvimento da síndrome" disse à Folha Richard Harris, pesquisador do centro de dor crônica e fadiga da Universidade de Michigan, nos EUA. A instituição divulgou, na semana passada, um estudo que mostra que os fibromiálgicos não respondem a analgésicos comuns, especialmente aos opiáceos, porque seus receptores cerebrais, responsáveis por processar e amortecer os sinais de dor, atuam de forma diferente da de outras pessoas.

Em outro artigo, divulgado em dezembro de 2006, Harris citou que os fibromiálgicos têm atividade cerebral mais elevada e anomalias nas estruturas centrais do cérebro. "Acredita-se que haja um erro na interpretação do sistema nervoso central que gera uma percepção anormal da dor, mas ainda é uma hipótese", acrescenta o reumatologista Roberto Heymann, presidente da comissão de dor, fibromialgia e outras síndromes dolorosas de partes moles da Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Apesar de a descoberta da cura para a síndrome parecer distante, especialistas preconizam um tratamento multidisciplinar que alivie as dores.

Entre os medicamentos, os antidepressivos apresentam os melhores resultados, mas provocam efeitos colaterais e são de difícil adequação, o que acaba exigindo que o paciente troque de substância várias vezes, até encontrar uma com a qual se adapte melhor.

Segundo Heymann, os remédios podem ser eficientes em casos leves - mas a melhor forma de tratar os sintomas é focar na qualidade de vida e buscar outras terapias.

Conheça a seguir alguns tratamentos que podem ajudar a aliviar a dor - e saiba como os fibromiálgicos podem tirar o melhor proveito deles.

[Entenda a síndrome:](#)

- Atinge 5% da população mundial;
- Afeta mais as mulheres (90% dos casos);
- É mais freqüente dos 30 aos 50 anos de idade;
- Não tem causa conhecida;
- Dores difusas no corpo, fadiga física ou mental sem causa aparente e alterações no sono são os sintomas mais comuns;
- Outros incômodos freqüentes são distúrbios intestinais, disfunção da ATM (articulação temporo-mandibular) e dores de cabeça.

#### Alguns tratamentos:

**Exercícios:** uma das características do fibromiálgico é a fadiga constante, que pode ser amenizada com a atividade física. A secretária Aurineide de Almeida Manoo, 35, praticava natação, mas parou e o corpo sentiu. "Quando nadava, sentia-me mais disposta. Parei e voltei a me sentir cansada. Preciso voltar a me exercitar."

O reumatologista Daniel Feldman, professor-adjunto da Unifesp (Universidade Federal de São Paulo), afirma que a atividade física é essencial e melhora a qualidade de vida do paciente em 20%, feito que o medicamento, sozinho, não consegue. Exercícios aliados ao medicamento minimizam os sintomas em até 80% dos casos. "A experiência mostra que a caminhada tem os melhores resultados com esses pacientes", complementa. O fibromiálgico deve ter disciplina e ser persistente. Alguns especialistas acreditam que 30 minutos de caminhada em ritmo confortável, no mínimo três vezes por semana, traga bons resultados. Outros dizem que a sessão deve durar o tempo que o paciente agüentar. "Pode começar com cinco minutos e progredir de acordo com a evolução do condicionamento físico", diz o reumatologista José Knoplich, autor do livro "Fibromialgia: Dor e Fadiga" (ed. Yendis).

Muitos pacientes preferem a hidroginástica, pois sentem menos impacto e mais conforto dentro d'água. Outras atividades mais intensas, como natação e musculação, também podem trazer benefícios, mas os limites do corpo devem ser respeitados. "A pessoa deve começar aos poucos a caminhada e ir aumentando a carga de acordo com o preparo físico. Se, depois de um tempo, ela se sentir bem com exercícios de médio impacto, nada a impede de praticá-los", diz Feldman, que aponta controvérsias com relação à musculação. "Os estudos são bastante controversos. É preciso equilíbrio para não provocar ainda mais dor."

Exercícios de alongamento aumentam a flexibilidade e melhoram a postura. "A conscientização corporal ajuda o paciente a reconhecer onde a musculatura está mais contraída. Ele aprende a relaxá-la e fica com a postura mais correta", diz a reumatologista Laís Verderame Lage, do serviço de reumatologia do Hospital das Clínicas da USP (Universidade de São Paulo).

**Ioga e meditação:** recentemente, pesquisadores da Universidade da Basileia, na Suíça, propuseram meditação profunda como forma de aliviar as dores e melhorar a qualidade de vida dos fibromiálgicos. O estudo, realizado com 58 mulheres com a síndrome, mostrou que a prática as ajudou a lidar melhor com as fases dolorosas e a diminuir a percepção da dor.

"Toda técnica de relaxamento é benéfica para o tratamento, uma vez que propicia a conscientização corporal", explica Laís Lage, do HC.

A ioga também tem se mostrado eficaz para minimizar os sintomas, especialmente por facilitar a meditação. O relaxamento proporcionado pela técnica melhora o quadro do paciente e promove a autoconsciência do corpo.

No entanto, é preciso respeitar os limites: não se deve competir com o a pessoa que está do lado nem forçar a barra para ficar em posições que sejam desconfortáveis.

**Terapia:** Os médicos concordam que a fibromialgia atinge pessoas perfeccionistas, que tendem a centralizar as responsabilidades. Isso gera ansiedade e pode levar a uma contração muscular intensa e constante, que piora as dores.

É aí que a terapia pode ajudar o paciente a se sentir melhor. Ao se auto-avaliar, ele aprende a ser menos exigente e se sente mais relaxado. O tratamento psicológico não alivia diretamente a dor, mas ajuda a melhorar a relação com a síndrome, o que pode fazer com que ele sinta menos dor. "A sensação de perda de um corpo saudável é um tipo de luto, e a análise ajuda a trabalhar melhor essa situação", afirma o psicanalista Armando Colognese, do departamento de formação em psicanálise do Instituto Sedes Sapientiae.

Todas as correntes psicoterapêuticas podem trazer bons resultados, mas os especialistas afirmam que a terapia cognitivo-comportamental é mais objetiva e traz respostas mais rápidas. "Ela sugere que a pessoa aprenda a lidar com as conseqüências de seu problema, e isso melhora seu relacionamento com a síndrome. Mas é mais superficial", diz Feldman, da Unifesp.

De acordo com José Oswaldo de Oliveira Jr., neurocirurgião funcional do grupo de dor crônica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, a hipnose também é eficiente e diminui o uso de medicamentos.

O grupo de dor do hospital utiliza ainda o chamado "biofeedback". Segundo Oliveira Jr., o procedimento auxilia a monitorar a contração muscular e funciona como um treinamento para manter os músculos mais relaxados, o que também pode amenizar a dor.

**Massagem e calor:** Em geral, as técnicas de massagem trazem alívio temporário e são indicadas para relaxar a musculatura. Como não há uma modalidade que comprovadamente supere as outras, o importante é escolher as que trazem bem-estar - e buscar terapias mais suaves, para não sentir ainda mais dor.

Outro método muito utilizado para relaxar os músculos é esquentar a região dolorida. O calor proporciona dilatação dos vasos sanguíneos, melhora a nutrição do músculo e causa relaxamento. Muitos pacientes observam que, quando o corpo está muito rígido, um banho quente ou uma bolsa com água aquecida pode ajudar.

Para Feldman, da Unifesp, entretanto, o calor não é eficaz para dores da fibromialgia. Segundo o reumatologista, o método alivia apenas dores decorrentes de outros processos, como maljeito muscular e inflamações.

**Acupuntura:** a técnica tem se mostrado benéfica em cerca de 40% dos casos, se aplicada em conjunto com outros tratamentos.

Um novo estudo realizado durante dois anos com 58 mulheres pela médica Rosa Targino de Araújo também apontou que a técnica melhora a qualidade de vida dos fibromiálgicos. A pesquisa, feita para sua tese de doutorado e defendida em agosto na Faculdade de Medicina da USP, indica que 20 sessões, realizadas duas vezes por semana, podem trazer efeitos por até três meses.

As agulhas ativam o sistema nervoso periférico e provocam liberação de endorfina, dopamina e serotonina, substâncias com efeito analgésico, de

acordo com Hong Jin Pai, médico acupunturista do centro de dor da clínica de neurologia do Hospital das Clínicas da USP.

Os efeitos, segundo o especialista, duram em média quatro dias. Por isso, são indicadas duas sessões semanais no primeiro mês de tratamento. "A acupuntura tem efeito cumulativo e o paciente pode receber alta do segundo ao quarto mês."

Amélia Pasqual Marques, professora de fisioterapia da Faculdade de Medicina da USP e autora principal do livro "Fibromialgia e Fisioterapia: Avaliação e Tratamento" (ed. Manole), também ressalta que pesquisas recentes mostraram melhora na qualidade do sono dos fibromiálgicos - que costumam ter problemas para dormir bem e se sentem cansados, como se nunca repousassem profundamente.

Como a técnica não oferece bons resultados a todos os fibromiálgicos, deve-se observar o progresso do tratamento. "Os resultados começam a aparecer depois da terceira sessão, com pico de melhora a partir da sexta. Se não houver melhora até então, provavelmente a acupuntura não será o melhor tratamento para esse paciente", explica Feldman, da Unifesp.

Fibromiálgicos que não se sentem confortáveis com as agulhas devem evitar a acupuntura, uma vez que podem ficar mais tensos e desenvolver quadros de dor mais intensa." (Julliane Silveira)

## B: Liberdade

"De repente, soltaram-se os grilhões e ele se libertou".

Mesmo sem uma despedida formal, afastou-se rapidamente. Deixou tudo que não fosse ele, inclusive o próprio corpo, pois, de agora em diante, nada disso ter-lhe-ia qualquer utilidade.

Sabíamos que isso iria acontecer em breve, mas, diante do fato consumado, sempre fica o espanto. Nunca estamos plenamente preparados para uma condição definitiva, o que a torna sempre inesperada. Conseguiu atingir os 80 anos.

Não foi a idade, porém, que o limitou. Foi o tempo de doença, precocemente manifesta e inadequadamente tratada na fase inicial, que determinou esses três últimos anos de limitação. Seráááá? (como ele sempre questionava, prolongando a vogal final). Hoje não há mais dúvidas.

Uma mesma enfermidade crônica causa piores conseqüências quando perdura mal tratada dos 40 aos 60, por exemplo, do que quando é bem cuidada ou se manifesta após essa idade. São bons exemplos o diabetes, a hipertensão arterial, a obesidade e a depressão. Curiosamente, porém, as doenças crônicas são, em geral, muito mais valorizadas entre os idosos, visto que, erroneamente, entende-se que os mais jovens podem conviver com elas sem prejuízos.

Ainda nos escondemos, muitos, na ilusão de que os problemas de saúde dos outros nunca ocorrerão conosco. Assim ele viveu mais da metade de sua vida, visto que já fora avisado de que algo precisava de atenção especial desde os 36, sofreu o primeiro susto aos 46 e, daí em diante, a cada período, um novo evento lhe avisava de que os limites estavam se restringindo.

Se analisada à luz do conhecimento atual, torna-se evidente que essa evolução poderia ter sido diferente, contendo a voracidade da doença e se preparando para uma liberdade menos ampla no futuro. Esses conceitos, porém, não eram tão claros poucas décadas atrás.

Certamente, isso fez com que a dieta ficasse sempre para amanhã, o uso correto dos remédios fosse respeitado só nos períodos pós-complicações e a tolerância aos novos limites nunca fosse levada a sério.

Quem o conheceu entende isso facilmente. Ele, que sempre valorizou o prazer de ir e vir, de estar a cada instante em um lugar diferente, de não se prender à nenhuma outra vontade



que não à sua, não admitia ter de se submeter àquilo que, na época de poucos sintomas, parecia-lhe injustificado.

Nos anos recentes, porém, quando cada ação precisava de uma ajuda, a vida lhe deixou de ser prazerosa. Assemelhava-se a uma ave acostumada a longos vôos aprisionada em uma minúscula gaiola. Dessa condição só poderia advir uma insatisfação, manifesta com a rejeição por tudo e por todos que representavam as malhas de sua cerca funcional.

Mesmo descontente, permitiu-nos comemorar o seu octogésimo aniversário. Seu espírito, porém, ansiava por ser liberto do corpo doente que o aprisionava. Assim aconteceu, poucas semanas depois, serenamente, cercado pelos seus e ainda com planos de voltar a dirigir seu carro.

Se não conseguimos fazê-lo entender a tempo a importância de planejar o futuro, creio que fomos capazes de lhe permitir ser fiel ao seu passado." (Wilson Jacob Filho)

Fonte: Folha de São Paulo, quinta-feira, 04 de outubro de 2007 - <http://www1.folha.uol.com.br/fsp/equlibrio/eq0410200701.htm>

### Ciência e Tecnologia

#### 5. Analgesia sem perda de movimento: combinação de substâncias tira a dor sem comprometer outras funções – novo composto anestésico atuaria apenas em fibras responsáveis pela condução da dor

Estudo realizado por cientistas norte-americanos pode dar origem a uma anestesia local capaz de inibir a dor sem causar paralisia ou prejudicar outras sensações do paciente. Testes pré-clínicos mostraram que a injeção da mistura de um derivado do anestésico lidocaína e a substância capsaicina bloqueia seletivamente a atividade dos neurônios associados à transmissão da sensação da dor, porém sem afetar outros neurônios sensoriais ou motores, diferentemente das anestésias atualmente disponíveis. Os anestésicos atuais interferem na ação de todos os neurônios e geram efeitos colaterais como paralisia temporária e dormência. Seus componentes conseguem penetrar através das membranas das células sem passar pelos canais de sódio presentes em sua superfície. Uma vez dentro dos neurônios, os anestésicos inibem a ativação desses canais de sódio, os quais têm papel importante na transmissão do impulso elétrico no sistema nervoso. A novidade neste anestésico é a utilização da molécula QX-314, um derivado inativo da lidocaína, desprovido da capacidade de penetrar nas membranas celulares dos neurônios. Entretanto, se tiver acesso ao interior das células, essa molécula consegue bloquear os canais de sódio. A grande estratégia utilizada no estudo foi usar uma substância que facilitasse a entrada dessas moléculas apenas nos neurônios nociceptivos. A capsaicina, capaz de abrir os canais TRPV1, específicos desses neurônios, foi a ferramenta usada, pois permitiria a entrada da QX-314 nos neurônios nociceptivos, que ficariam impedidos de serem ativados devido ao bloqueio de seus canais de sódio. A vantagem desta anestesia é a seletividade aos neurônios nociceptivos, eliminando, desta forma, as deficiências motoras que acompanham a anestesia local convencional.

**Autores e procedência do estudo:** Binshtok AM, Bean BP, Woolf CJ - *Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts 02129, USA;*

**Referência:** *Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers.* Nature 2007 Oct 4;449(7162):607-10

#### 6. Abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP reduz a excitabilidade de neurônios sensoriais sensibilizados – demonstração experimental por registros eletrofisiológicos confirma envolvimento desses canais no efeito da prostaglandina E2

A literatura científica tem sugerido que o principal mecanismo de ação de analgésicos como a dipirona e opióides administrados periféricamente ou na medula espinal é a abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP (K<sup>+</sup>ATP) a partir da estimulação da via do óxido nítrico (NO) e, conseqüentemente, do segundo-mensageiro guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Acredita-se que o resultado final desse processo seja a hiperpolarização da membrana neuronal e redução do disparo de potenciais de ação pelos neurônios sensoriais. Dessa maneira, ocorre então o restabelecimento da excitabilidade neuronal previamente alterada por mediadores inflamatórios, como a prostaglandina E2 (PGE2), por exemplo. Em um importante estudo recentemente publicado por pesquisadores da Faculdade de Medicina de Indianápolis, EUA, este paradigma foi demonstrado eletrofisiologicamente. Inicialmente os autores mostraram que neurônios isolados de gânglios das raízes dorsais correspondentes à região L4 a L6 possuem RNAm correspondente às proteínas responsáveis pela expressão das subunidades dos canais K<sup>+</sup>ATP. A exposição destes neurônios à PGE2 aumentou sua excitabilidade, que havia sido revertida pelo tratamento com um agonista específico para estes canais, o diazóxido. Um análogo do segundo-mensageiro GMPc permeável às células mimetizou o efeito do diazóxido, sendo que seu efeito foi revertido pelo antagonista de canais K<sup>+</sup>ATP glibenclamida. Em conclusão, os autores sugerem que a ativação de correntes de potássio sensíveis ao ATP pode ser importante para modular o aumento da excitabilidade que acompanha a inflamação ou outras condições de injúria.

**Autores e procedência do estudo:** Chi, X.X.; Jiang, X.; Nicol, G.D - Departamento de Farmacologia e Toxicologia, Faculdade de Medicina, Indianápolis, EUA.

**Nota da Redação:** este é o primeiro trabalho a comprovar *in vitro* dados obtidos com experimentos comportamentais que se iniciaram no final da década de 70, quando o grupo do Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira (Ferreira & Nakamura, 1979, a, b, c), da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, sugeriu que a sensibilização dos nociceptores ocorria devido ao aumento nos níveis de cálcio e do segundo-mensageiro adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Em contrapartida à sensibilização, também foi sugerido que o aumento nos níveis de GMPc poderia restabelecer a excitabilidade neuronal. A partir de então, uma seqüência de trabalhos demonstrou que o aumento nos níveis de GMPc é dependente da síntese de NO e que o final desta via de sinalização é a ativação de uma proteína quinase dependente de GMPc, a qual fosforila canais K<sup>+</sup>ATP (Ferreira e cols., 1991; Sachs e cols., 2004; Rodrigues & Duarte, 2000).

**Referências citadas:**

- a) Ferreira SH, Nakamura M. *I - Prostaglandin hyperalgesia, a cAMP/Ca<sup>2+</sup> dependent process*. Prostaglandins. 1979 Aug;18(2):179-90;
- b) Ferreira SH, Nakamura M. *II - Prostaglandin hyperalgesia: the peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists*. Prostaglandins. 1979 Aug;18(2):191-200;
- c) Ferreira SH, Nakamura M. *III - Prostaglandin hyperalgesia: relevance of the peripheral effect for the analgesic action of opioid-antagonists*. Prostaglandins. 1979 Aug;18(2):201-8;
- d) Ferreira SH, Duarte ID, Lorenzetti BB. *The molecular mechanism of action of peripheral morphine analgesia: stimulation of the cGMP system via nitric oxide release*. Eur J Pharmacol. 1991 Aug 16;201(1):121-2;
- e) Sachs D, Cunha FQ, Ferreira SH. *Peripheral analgesic blockade of hypernociception: activation of arginine/NO/cGMP/protein kinase G/ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel pathway*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 9;101(10):3680-5;
- f) Rodrigues AR, Duarte ID. *The peripheral antinociceptive effect induced by morphine is associated with ATP-sensitive K(+) channels*. Br J Pharmacol. 2000 Jan;129(1):110-4.

**Referência:** *ATP-sensitive potassium currents reduce the PGE2-mediated enhancement of excitability in adult rat sensory neurons*. Brain Research. 1145, 28-40, 2007.



7. Estudo mostra que a morfina altera o componente afetivo da dor mais que o componente sensorial - segundo os autores, essa diferença no perfil de ação pode ser considerada na clínica a fim de melhorar a efetividade de protocolos terapêuticos que utilizam essa droga e diminuir efeitos colaterais pela redução da dose

Embora atualmente seja considerado que o efeito analgésico da morfina está associado tanto à modulação do sistema sensorial nociceptivo quanto do sistema afetivo, a sensibilidade destes dois componentes à morfina ainda não é bem compreendida. Em um recente trabalho publicado no periódico *Pain*, Elizabeth van der Kam e colegas demonstraram que o tratamento de ratos com morfina em baixas doses é capaz de modular o componente afetivo avaliado pela capacidade que os animais têm de evitar lugares aversivos em situações de inflamação. Com esta mesma dose a morfina não alterou o componente sensorial da dor inflamatória. De acordo com os autores do trabalho, estes resultados sugerem que o componente afetivo da dor é mais sensível à morfina do que o componente sensorial.

**Autores e procedência do estudo:** Elizabeth Louise van der Kam(\*), Jean De Vry, Klaus Schiene, Thomas Michael Tzschentke - *Grünenthal GmbH, Preclinical Research and Development, Department of Pharmacology, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Germany;*

**Referência:** *Differential effects of morphine on the affective and the sensory component of carrageenan-induced nociception in the rat.* *Pain.* 2007 Sep 5 – article in press.

8. Lição não aprendida: mesmo após a publicação de trabalhos mostrando os riscos apresentados pelos medicamentos inibidores seletivos da COX-2, a indústria ainda estimula a busca por novas substâncias do tipo

Pesquisadores japoneses liderados por Shigeru Ushiyama realizaram ensaios pré-clínicos para avaliar o perfil farmacológico de um novo inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), o CS-706. Foi verificado que esta droga é mais seletiva para a isoforma COX-2 que para COX-1, o que também foi observado quando comparado com outros antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) não-seletivos como a indometacina, o naproxeno e o diclofenaco. Esta seletividade pareceu ser também semelhante à apresentada pelo celecoxib, outro inibidor seletivo da COX-2. Em relação à capacidade de ação sobre a dor, o CS-706 se mostrou capaz de aliviar a dor inflamatória aguda e a dor crônica articular induzida por administração de estímulo inflamatório local, mostrando efeitos antinociceptivos mais potentes que o celecoxib e o rofecoxib (outro AINEs COX-2 seletivo). Seus efeitos sobre a inflamação articular também foram observados quando administrado previamente ao estímulo inflamatório, suprimindo o edema, ou inibindo sua progressão. Em adição, a administração única de uma dose alta (cerca de 100mg/kg) não induziu lesão gástrica em ratos. Com base nestes resultados, os autores concluem que o CS-706 é uma droga com potente atividade antiinflamatória e antinociceptiva por inibição seletiva da COX-2, apresentando também um bom perfil de segurança gástrica. No entanto, ainda resta a questão: sabendo que os medicamentos inibidores específicos da COX-2 possuem mecanismos de ação semelhantes, será que o CS-706 não possuiria a mesma capacidade de induzir graves problemas cardiovasculares, como os apresentados por outros medicamentos, levando à sua retirada do mercado? Esse é um importante ponto a ser considerado, já que o grande poder mercantilista das indústrias farmacêuticas, aliado à falta de informação dos profissionais da saúde, estimula a busca por novas drogas seletivas para a COX-2, medicamentos estes que parecem continuar a ser uma grande fonte de lucro para tais empresas.

**Autores e procedência do estudo:** Shigeru Ushiyama (a,\*); Tomoko Yamada (a); Yukiko Murakami (a); Sei-ichiro Kumakura (a); Shin-ichi Inoue (b); Keisuke Suzuki (c); Akira Nakao (c); Akihiro Kawara (c) and Tomio Kimura (c) – (a) *Biological Research Laboratories;* (b) *Drug Metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratories;* (c) *Medicinal Chemistry Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo, Japan;*

**Referência:** *Preclinical pharmacology profile of CS-706, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor, with potent antinociceptive and anti-inflammatory effects.* Eur J Pharmacol. 2007 Sep 11; article in press.

#### 9. PGE2 facilita respostas mediadas pelos receptores P2X3 via ativação de receptores EP3 e estimulação do AMPc/proteína quinase A em neurônios do gânglio da raiz dorsal

Demonstrações experimentais realizadas por vários pesquisadores mostram indiscutivelmente o papel do mediador prostaglandina E2 (PGE2), liberado durante um processo inflamatório ou após uma injúria tecidual, na sensibilização de neurônios sensoriais. Entre os receptores expressos nestes neurônios encontramos os receptores para ATP tipo P2X3, também demonstrados participarem da sensibilização nociceptiva. Contudo, a interação da PGE2 com os P2X3 ainda não está totalmente descrita. Um grupo de pesquisadores da Universidade do Texas, em Galveston, EUA, verificou aumento na amplitude da corrente de íons, ativada pela ação de ATP em receptores P2X3, pela PGE2, porém sem causar mudanças na cinética de correntes na maioria dos neurônios do gânglio da raiz dorsal de médio e pequeno diâmetros. O aumento da resposta ao ATP pareceu não ocorrer devido a mudanças na afinidade do ATP pelo receptor, mas, sim, pela ativação da proteína quinase A (PKA) por PGE2. Esta hipótese, testada *in vitro*, foi suportada pela capacidade de ativadores de PKA mimetizarem a ação da PGE2, e pelo bloqueio da ação da PGE2 por inibidores desta proteína quinase. Em sincronismo com os experimentos *in vitro*, observações comportamentais sugeriram que um análogo do ATP aumenta a hipernocicepção e a alodinia induzidas por PGE2, sendo este efeito revertido por inibidores da PKA. Finalmente, os autores verificaram também o envolvimento de receptores prostanóides EP neste efeito, utilizando drogas agonistas e antagonistas específicas para estes receptores (EP1, EP2, EP3 e EP4), e concluíram que a ativação e o disparo de potenciais de ação induzidos pela PGE2 são mediados pelo receptor do subtipo EP3.

**Autores e procedência do estudo:** Congying Wang, Guang-Wen Li and Li-Yen Mae Huang (\*) - *Department of Neuroscience and Cell Biology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX 77555-1069, USA;*

**Referência:** *Prostaglandin E2 potentiation of P2X3 receptor mediated currents in dorsal root ganglion neurons.* Molecular Pain 2007, 3:22.

#### 10. Degranulação de mastócitos presentes nas meninges pode ser um dos mecanismos envolvidos nas migrâneas

Cefaléias associadas a migrâneas (enxaquecas) afetam grande parte da população e são alvo de vários estudos que procuram compreender os mecanismos que levam à sua ocorrência. Atualmente se considera que fibras dolorosas que inervam a camada externa das meninges (a membrana conhecida como *dura mater*) seriam um dos principais elementos envolvidos nestas dores. Esta camada meníngea, além de ser ricamente inervada por nociceptores, também possui uma rica população de células imunes, como mastócitos. Estas células são normalmente associadas a processos nociceptivos após sua degranulação. Com base nestes dados, Dan Levy e colegas do Departamento de Anestesia do *Harvard Institutes of Medicines*, examinaram a hipótese de que as fibras nociceptoras presentes nas meninges poderiam ser ativadas por esses mastócitos presentes na dura mater após sua degranulação, o que poderia ser um dos mecanismos envolvidos nas cefaléias enxaquecosas. Os autores provocaram degranulação de mastócitos pela administração intraperitoneal do composto 49/80 (2 mg/kg) e verificaram, por meio de registros eletrofisiológicos realizados no gânglio trigeminal, intensa ativação dos nociceptores meningeais. Para relacionar essa degranulação de mastócitos à ativação de nociceptores meningeais, foi realizada a marcação para a expressão da proteína quinase ativada por mitógeno ERK (pERK), a qual mostrou ser mais intensa nas proximidades dos locais onde ocorreu degranulação de mastócitos, sendo inibida

por sódio cromoglicato, um estabilizador de membrana de mastócitos, que impede sua degranulação. Além disso, foi observada relação entre a ativação dos nociceptores meníngeais por degranulação de mastócitos e a ativação do núcleo espinal trigeminal (evidenciada por aumento na expressão de proteína c-Fos nos corpos celulares dos neurônios aí presentes). Segundo os autores, pode-se sugerir a partir dos resultados, a existência de uma relação direta entre a ativação de nociceptores presentes na dura mater e a degranulação de mastócitos. Mais ainda, o trabalho é interessante por, além de mostrar a ativação do núcleo trigeminal após a ativação destes nociceptores, demonstra a interação entre o sistema imune e as dores de cabeça/migrâneas.

**Autores e procedência do estudo:** Dan Levy (\*), Rami Burstein, Vanessa Kainz, Moshe Jakubowski, Andrew M. Strassman - *Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical.*

**Referência:** *Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache.* Pain 130 (2007) 166–176.