

Divulgação Científica**1. Uso de radiação no tratamento da dor crônica**

A neuralgia do trigêmeo é um distúrbio neuropático unilateral que causa episódios de dor intensa, descrita pelos pacientes como semelhante a um choque elétrico. A dor pode ser provocada por estímulos táteis, como o ato de escovar os dentes, mastigar, falar ou até mesmo um golpe de vento frio na face. Todos eles podem desencadear uma crise dolorosa.

Atualmente, o alívio da dor nestes casos é obtido principalmente com o uso de anticonvulsivantes como a carbamazepina e a oxcarbazepina. Entretanto, alguns pacientes não respondem de forma satisfatória à terapia, não toleram o medicamento ou desenvolvem alergia ao mesmo, ou já atingiram a dose limite sem resultados efetivos.

Nestes casos, a medicina lança mão de outros métodos:

1. Técnicas percutâneas (injeção de substâncias como glicerol ou glicina, radiofrequência ou compressão do gânglio), realizadas em 5 minutos sob anestesia local ou sedação, indicadas para pacientes idosos ou para aqueles com contra-indicação de uma cirurgia maior;
2. Cirurgias complexas, onde a base do crânio é aberta para procurar o nervo trigêmeo, sendo indicada para pacientes mais jovens porque envolve neurocirurgia com microscópio e internação em UTI;
3. Radiocirurgias.

A radiocirurgia estereotáxica vem sendo estudada desde os anos 70, porém sua utilização se tornou limitada devido à ausência de técnicas de neuroimagem adequadas para orientar a localização apropriada da região a ser operada.

O desenvolvimento de técnicas de captação de imagens para a localização acurada de estruturas do sistema nervoso central teve um avanço muito grande nos anos 90. Desde então, muitos autores tem demonstrado a eficácia e segurança da radiocirurgia estereotáxica *Gamma Knife* (utilizando radiação gama localizada) em termos de alívio da dor. Porém, os inúmeros trabalhos publicados até o momento, mostram a utilização de doses muito variáveis de radiação. Em geral, doses muito altas de radiação aumentam a sensação dolorosa da face após o procedimento. A dose máxima sugerida é de 90 Gy (*Gray*: unidade de radiação absorvida pela matéria).

Kim e colaboradores (2010) sugerem a utilização de radiação variando entre 80 e 85 Gy. O estudo foi realizado entre 1997 e 2008, no Hospital da Universidade Nacional de Seul, contando com 104 pacientes, sendo que 60 receberam radiação gama na dose de 80 Gy e 44 receberam a dose de 85 Gy. A área irradiada (2 a 4 mm entre a junção do nervo trigeminal e a ponte) foi localizada através de estereotáxico e neuroimagens. Os pacientes foram avaliados 1, 3, 6 e 12 meses após a radiocirurgia e depois a cada 12 meses, através da escala de intensidade de dor do *Barrow Neurological Institute*. Os pacientes também foram avaliados em relação ao desenvolvimento de déficits neurológicos e aparecimento de neuralgia trigeminal secundária.

Foi observado que a dose de 85 Gy promoveu o alívio da dor de forma mais rápida em relação à dose de 80 Gy, sem causar complicações secundárias e não houve diferença significativa entre as duas doses em termos de eficácia, já que 86,7% dos pacientes que receberam a dose de 80 Gy relataram alívio da dor facial contra 86,3% dos pacientes que receberam a dose de 85Gy.

Dessa forma, sugere-se que a utilização da radiocirurgia *Gamma Knife* é a opção de tratamento menos invasivo para pacientes com neuralgia trigeminal que não respondem ao tratamento com medicamentos.

* Para ver como funciona o equipamento de radiação estereotáxica *Gamma Knife* clique no link: http://www.youtube.com/watch?v=pzrVgv_yPnM

Referências

- Zakrzewska JM. *Medical management of trigeminal neuropathic pains*. Expert Opin Pharmacother. 2010, 11(8):1239-54;
- Shaya M, Jawahar A, Caldito G, Sin A, Willis BK, Nanda A. *Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a study of predictors of success, efficacy, safety, and outcome at LSUHSC*. Surg Neurol., 2004, 61:529-35;
- Han I, Shin D, Chang J, Kim K, Chang J, Huh R, Chung S. *Effect of Various Surgical Modalities in Recurrent or Persistent Trigeminal Neuralgia*. Stereotact Funct Neurosurg., 2010, 88:156-62;
- Kim YH, Kim DG, Kim JW, Han JH, Chung HT, Paek SH. *Is It Effective to Raise the Irradiation Dose from 80 to 85 Gy in Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia?* Stereotact Funct Neurosurg., 2010, 88:169-76.

2. Pesquisas demonstram que ajuda psicológica diminui a dor em pacientes

A dor crônica acomete milhões de pessoas no mundo inteiro. No Brasil, cerca de 28% da população diz sofrer desse mal. Não é incomum encontrarmos estes pacientes com muitas outras reclamações, além da dor. Como se sabe, a dor possui envolvimento bastante significativo de componente emocional, pois estímulos idênticos são sentidos de maneira diferente por cada indivíduo e muitos antidepressivos são utilizados como analgésicos para pacientes com dores crônicas (vide o alerta "*Mais um medicamento para dor lombar crônica?*" desta edição).

Um paciente com dor crônica dificilmente consegue ter um estilo de vida normal, pois seu estado psicológico sofre muitas alterações. Por conta deste aspecto da dor crônica, o Centro de Dor e Neurocirurgia do Hospital Nove de Julho, em São Paulo, criou há quatro anos um grupo de apoio psicológico gratuito para pacientes que sofrem de dor crônica, com a campanha "Viva sem dor". A metodologia se baseia em um rodízio de pacientes, onde são atendidos 15 deles por vez, com sessões que duram cerca de uma hora, onde se discute as incapacidades e ressalta-se a importância da adesão ao tratamento psicológico e farmacológico. Este ano, o hospital adotou o tema da Associação Internacional de Estudo da Dor (IASP), a dor crônica de origem musculoesquelética.

O hospital mostra resultados bastante positivos e incentivadores. A coordenadora da campanha acredita que não se pode pensar em tratamento de dor crônica apenas com medicamentos. E muitos pacientes desse grupo concordam com ela. Dona Stela, 51 anos, teve enxaqueca diariamente por 30 anos e não procurava ajuda médica, utilizava-se apenas de analgésicos. No entanto, a dor foi ficando insuportável e por fim ela resolveu procurar ajuda. Stela relata que a psicologia a ajudou a se conhecer e perceber que seu perfeccionismo desencadeava crises de enxaqueca. Hoje, ela relata ter crises quinzenais e para ela foi um avanço enorme. Para maiores informações, o Hospital Nove de Julho disponibiliza um telefone para contato: (11) 3539-9901.

Há estudos que relatam a eficácia de tratamento psicológico na dor crônica, entretanto, a consulta a um médico especializado no assunto não pode ser dispensada.

Fonte: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm232708.htm>

3. O uso de antiinflamatórios não-esteroidais está associado com derrames

Uma pesquisa realizada na Dinamarca, com aproximadamente meio milhão de pessoas, evidenciou risco elevado de derrames com o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs). O trabalho foi apresentado no Congresso de 2010 da Sociedade Européia de Cardiologia.

O estudo foi conduzido através das informações coletadas nos registros dinamarqueses de pessoas consideradas saudáveis. Não participaram da pesquisa pessoas que haviam sido hospitalizadas nos cinco anos anteriores ou aquelas para as quais foram prescritas medicações para doenças crônicas por mais de dois anos.

A equipe iniciou a pesquisa nos registros de toda a população da Dinamarca com idade acima de 10 anos e correlacionou com os registros de prescrição de medicamentos. Os pesquisadores descobriram que 45% desses indivíduos saudáveis tinham recebido ao menos uma prescrição para AINEs entre 1997 e 2005.

Eles então utilizaram dados sobre derrames a partir de outros registros, sobre hospitalizações e mortes, e calcularam o risco para derrames fatais e não-fatais associados ao uso de AINEs, através de modelos de risco proporcional de Cox e análises de cruzamento de casos.

Os resultados mostraram que o uso de AINEs foi associado a um risco aumentado para derrames. Esse risco abrangeu de quase 30% com ibuprofeno e naproxeno até 86% com diclofenaco. Além disso, foi encontrada uma relação com a dose, com o risco aumentado para derrames atingindo 90% com doses de ibuprofeno acima de 200mg e 100% com doses de diclofenaco acima de 100mg.

Devido às diversas hipóteses sobre o mecanismo ligando AINEs a eventos cardiovasculares, como o efeito trombótico aumentado sobre plaquetas, endotélio e/ou placas ateroscleróticas, pressão sanguínea em elevação e efeito sobre os rins e retenção salina, os pesquisadores informam que os resultados não são tão surpreendentes em vista das evidências acumuladas do aumento no risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) com esses medicamentos, acrescentando que o mecanismo seria provavelmente o mesmo.

Eles enfatizam que se metade da população toma esses remédios, mesmo que ocasionalmente, então isso poderia ser responsável por um aumento de 50% a 100% no risco de derrames.

Referência: Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, Andersen SS, Rasmussen S, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. *Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 (4):395-405.

[4. Analgésico opióide é retirado do mercado norte-americano](#)

O napsilato de propoxifeno é um analgésico opióide, estruturalmente relacionado com a metadona, utilizado para alívio de dores moderadas a fortes, com presença ou não de febre. No dia 19 de novembro do presente ano, a Agência Reguladora dos Estados Unidos (FDA) notificou que a *Xanodyne Pharmaceuticals* aceitou o pedido de retirada de dois de seus medicamentos que contêm propoxifeno, Darvon® e Darvoncet®, devido a estudos que mostram o uso desse fármaco e modificações significantes, mesmo em doses terapêuticas, na atividade elétrica do coração: prolongamento do intervalo PR, alargamento do completo QRS e prolongamento do intervalo QT, aumentando as chances de ocorrência de ritmo cardíaco anormal.

O FDA, ao concluir que os riscos do propoxifeno superam os benefícios do mesmo no alívio da dor, recomendou aos fabricantes de medicamentos contendo o propoxifeno a retirada dos mesmos do mercado, a descontinuação do tratamento com essa substância aos usuários, a interrupção da prescrição por médicos e a suspensão da utilização da substância em qualquer formulação.

No Brasil, os medicamentos acima citados não são comercializados. No entanto, aqui se comercializam outros medicamentos que contêm propoxifeno. Agora, nos resta esperar o posicionamento e, posteriormente, as ações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Fonte:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm234389.htm>

5. FDA aprova uso do BOTOX para enxaqueca crônica

A toxina tipo A (TBA) é uma neurotoxina produzida pela *Clostridium botulinum*, popularmente conhecida como BOTOX®, que bloqueia a liberação de acetilcolina nas placas motoras e, conseqüentemente, bloqueia a junção neuromuscular (paralisia). Devido a esse efeito, o uso da TBA com finalidade terapêutica é feito em anomalias onde há atividade muscular exacerbada, por exemplo, na distonia (termo utilizado para caracterizar doenças que envolvem espasmos musculares involuntários, produzindo movimentos e posturas anormais e frequentemente dolorosas).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) já aprovou diversos protocolos de tratamentos de anomalias com a TBA, tais como blefaroespasma (fechamento ocular forçado, intermitente ou sustentado, devido à uma contração involuntária bilateral dos músculos orbiculares dos olhos), distonia de membro (contrações involuntárias da musculatura de um membro, resultando em movimentos repetitivos ou posturas anormais em uma extremidade), distonia cervical (espasmos dos músculos da região cervical), distonia oromandibular (movimentos involuntários anormais ou espasmos nos músculos inferiores da face), distonia laríngea (distonia focal com comprometimento dos músculos envolvidos no processo de vocalização), espasmo hemifacial (contrações unilaterais dos músculos da face) e, mais recentemente, para incontinência urinária (apenas para os casos onde as terapias convencionais medicamentosas não foram eficazes).

A Agência Reguladora dos Estados Unidos (FDA) aprovou recentemente o uso da TBA para enxaqueca crônica (pulsação intensa ou latejamento em uma área da cabeça, frequentemente acompanhados por náusea, vômito e sensibilidade à luz e/ou a som), caracterizada com incidência de 14 crises ou mais de enxaqueca ao mês. O protocolo de tratamento consiste em aplicações de Botox aproximadamente a cada 12 semanas na área ao redor da cabeça e pescoço. Esse tratamento, todavia, é bastante dispendioso e os especialistas o aconselham apenas em casos extremos, não responsivos aos outros diversos tipos de tratamentos convencionais, pois pode desencadear ptose palpebral e facial, hipotonia mandibular, cefaléias, dores musculares ou hipotonia nos músculos do pescoço, costas e ombros e, por isso, o paciente precisa assinar termo de consentimento acerca de possíveis efeitos colaterais/adversos. Contudo, não deixa de ser uma alternativa para os pacientes que já tentaram, embora sem sucesso, diversas terapias para o alívio de sua enxaqueca.

Fonte: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229782.htm>

6. Estudo relaciona uso de analgésicos com malformações em meninos

Um estudo publicado na revista científica *Human Reproduction*, desenvolvido por cientistas da Dinamarca, Finlândia e França, que relacionaram a ingestão de analgésicos durante a gestação a um maior número de nascimentos de bebês com criptorquidia (também conhecido como testículo ectópico - apresentam o testículo escondido ou fora do lugar), levou especialistas na área de reprodução humana a pedir que mais pesquisas sobre o assunto sejam feitas o quanto antes.

O serviço nacional de saúde britânico, o NHS, aconselha às mulheres evitarem tomar remédios durante a gravidez, mas permite o uso do paracetamol em doses pequenas e durante períodos curtos para aliviar a dor. Mais da metade das mulheres grávidas na Europa e nos Estados Unidos admitiram tomar moderadamente analgésicos.

O estudo foi realizado em mais de duas mil mulheres grávidas e os pesquisadores concluíram que as mulheres que usaram mais de um analgésico simultaneamente, como por exemplo, o

paracetamol e o ibuprofeno, apresentaram sete vezes mais riscos de ter filhos com algum tipo de criptorquidia do que as mulheres que não tomaram analgésicos. O segundo trimestre, de 14 a 27 semanas de gestação, pareceu ser um período particularmente sensível.

Os pesquisadores suspeitam que os analgésicos interfiram na atividade natural dos hormônios masculinos em fetos de meninos, atrapalhando seu desenvolvimento normal. Estudos feitos em ratos parecem reforçar essa teoria, pois a exposição a perturbadores endócrinos parece ser o mecanismo por trás de um aumento em problemas reprodutivos entre jovens do sexo masculino no mundo ocidental. Este estudo sugere que atenção particular deve ser dada ao uso de analgésicos suaves durante a gravidez, já que isso pode ser uma razão importante desses problemas.

Referência: Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, Boberg J, Petersen JH, Toppari J, Jensen TK, Brunak S, Skakkebaek NE, Nellemann C, Main KM, Jégou B, Leffers H. *Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat*. Hum Reprod. 2010 Nov 8.

7. Mais um medicamento para dor lombar crônica?

A dor lombar ou lombalgia localiza-se na parte inferior (lombar) da coluna vertebral. Estima-se que três em cada quatro adultos terão dores nas costas em algum momento de sua vida, o que pode ser resultado de má postura, sedentarismo, execução de exercícios de maneira errônea, dentre outros fatores.

O tratamento convencional da dor lombar é feito farmacologicamente, com analgésicos e/ou opióides, diversos tipos de fisioterapia e medicina alternativa, como acupuntura. Em casos mais severos, quando há defeito estrutural na coluna, pode haver necessidade de cirurgia.

A agência reguladora dos Estados Unidos (FDA) aprovou o uso do Cymbalta® (duloxetine) no tratamento de dor musculoesquelética crônica, baseado em estudos que envolveram mais de 29 mil usuários desse medicamento e mais de 600 pacientes com osteoartrite e dor lombar crônica. O Cymbalta® foi primeiramente utilizado para depressão em 2004. O FDA já havia aprovado esse medicamento para o tratamento da neuropatia diabética periférica em 2004, para ansiedade generalizada e manutenção do tratamento de depressão maior em 2007 e para fibromialgia em 2008. Segundo o FDA, a aprovação foi baseada em quatro estudos aleatórios, duplos-cegos e controlados com placebo. No final do período, os pacientes tiveram redução significativa da dor quando comparados aos pacientes que receberam placebo.

Esta aprovação reflete um grande problema mundial relacionado à indústria farmacêutica, pois para aprovação e/ou lançamento de um novo fármaco deveria haver estudos onde tivesse um grupo controle que utilizasse fármaco de escolha para a patologia estudada, o que não ocorre (vide editorial "A acupuntura para dor lombar e as terapias alternativas: mais eficazes que o efeito placebo?").

Vale enfatizar que o Cymbalta®, assim como quaisquer outros medicamentos, não está livre de efeitos colaterais, que incluem náusea, boca seca, insônia, sonolência, constipação, fadiga e tonturas. Outros efeitos secundários graves incluem danos ao fígado, reações alérgicas tais como urticária, erupções cutâneas e/ou inchaço da face, pneumonia, depressão, pensamentos e comportamentos suicidas. A dose recomendada pelo FDA desse medicamento é de 60 miligramas uma vez ao dia.

Fonte: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm232708.htm>

Ciência e Tecnologia

8. Metaloproteínas contribuem para dependência física da morfina

Os opióides são fármacos que atuam nos receptores opióides e são usados principalmente na terapia da dor (aguda e crônica) de alta intensidade. Infelizmente, esta droga pode ativar

complexos mecanismos de tolerância e dependência e alguns dos fatores moleculares e celulares também envolvem complexas estruturas neurais. Este trabalho avaliou a contribuição das metaloproteinases (MMP) no desenvolvimento de dependência física da morfina em modelos experimentais. As metaloproteinases são enzimas envolvidas em processos fisiológicos como, por exemplo, remodelamento de tecidos e reprodução bem como em processos patológicos como a inflamação e metástases. Os animais estudados receberam um tratamento crônico de morfina e logo em seguida foram tratados com naloxona. A brusca retirada da morfina induziu um aumento significativo da MMP-9 ao nível espinal. Corroborando com esse achado, a inibição espinal da MMP-9, assim como a mutação do gene dessa metaloproteinase, reduziu os sinais comportamentais da retirada da morfina, assim como as alterações neuroquímicas. Os autores ainda relatam que o provável mecanismo para este fato envolve a fosforilação de receptores NMDA, ERK1/2, CaMKII e CREB, que pode levar a um aumento na expressão gênica de fatores envolvidos na dependência da morfina. Os membros da equipe DOL acreditam que os mecanismos envolvidos na tolerância da morfina são muito complexos, assim como os mecanismos mediados pela MMP-9 e a tolerância e a dependência da morfina precisam ser melhor investigados.

Referência: Liu WT, Han Y, Liu YP, Song AA, Barnes B, Song XJ. *Spinal matrix metalloproteinase-9 contributes to physical dependence on morphine in mice*. J Neurosci. 2010, 2;30(22):7613-23.

9. Anticorpo contra NGF diminui dor na osteoartrite

A dor é o principal sintoma da osteoartrite, sendo que a terapia para seu controle baseia-se principalmente na utilização de antiinflamatórios não-esteroidais como o paracetamol, entre outros. Além de serem pouco efetivos na dor da osteoartrite, seus efeitos colaterais limitam o uso crônico, indicando que novos tratamentos são muito bem vindos. Nos últimos anos, cresce o consenso de que o Fator de Crescimento do Nervo (NGF) participa na cascata de eventos envolvida na gênese de dores agudas e crônicas, e inclusive, na dor observada na osteoartrite. Em edições anteriores do DOL informamos que estudos clínicos estavam sendo realizados, nos quais pacientes com osteoartrite eram tratados com anticorpos monoclonais para o NGF, com o intuito de reduzir a dor destes pacientes. O resultado do primeiro estudo foi publicado recentemente no jornal *New England of Medicine*, e indica que o *Tanezumab*, um anticorpo monoclonal humanizado, contra o NGF, foi capaz de reduzir a dor nesses pacientes em aproximadamente 60%. Como consequência, os pacientes apresentaram uma melhora na função dos membros afetados, com poucos efeitos colaterais. Tudo indica que esse anticorpo será lançado em breve no mercado.

Referência: Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, Brown MT. *Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee*. N Engl J Med. 2010, 363(16):1521-31.

10. Descoberto gene relacionado à nocicepção térmica

Um estudo publicado em novembro, no periódico *Cell*, identificou o gene $\alpha 2\delta 3$ a partir do genoma da *Drosophila*, como um gene para nocicepção térmica conservado evolutivamente. A *Drosophila* é um tipo de mosca conhecida popularmente como "mosca do vinagre", "mosca da banana" ou "mosca da fruta". Utilizando RNAs de interferência específicos para neurônios que abrangem todo o genoma da *Drosophila*, os autores identificaram centenas de novos genes relacionados com a nocicepção térmica na mosca da fruta, incluindo uma subunidade da família do canal de cálcio $\alpha 2\delta$. A conservação em mamíferos de um gene homólogo ao $\alpha 2\delta 1$ da mosca, o $\alpha 2\delta 3$, foi confirmada na nocicepção térmica através de camundongos nocaute que apresentaram uma menor sensibilidade basal ao calor e uma resposta mais demorada da hipernocicepção térmica inflamatória. Em humanos, os pesquisadores

encontraram polimorfismos de base única no canal $\alpha 2\delta 3$ que foram associados com redução na sensibilidade a dor térmica aguda em voluntários saudáveis e na dor lombar crônica pós-cirúrgica. O $\alpha 2\delta 3$ é um subtipo de canal de cálcio dependente de voltagem da família $\alpha 2\delta$, que controla a função e o desenvolvimento das sinapses. Além disso, este subtipo de canal é o alvo molecular da gabapentina e da pregabalina, fármacos utilizados no tratamento da dor neuropática em humanos. Assim, a descoberta desses genes associados à nocicepção térmica e à conservação dos mecanismos neurobiológicos da nocicepção em diferentes filos fornecem pontos de partida para se encontrarem novos genes relacionados à dor e, com isso, ajudar a definir os mecanismos moleculares da nocicepção.

Referência: Neely GG, Hess A, Costigan M, Keene AC, Goulas S, Langeslag M, Griffin RS, Belfer I, Dai F, Smith SB, Diatchenko L, Gupta V, Xia CP, Amann S, Kreitz S, Heindl-Erdmann C, Wolz S, Ly CV, Arora S, Sarangi R, Dan D, Novatchkova M, Rosenzweig M, Gibson DG, Truong D, Schramek D, Zoranovic T, Cronin SJ, Angjeli B, Brune K, Dietzl G, Maixner W, Meixner A, Thomas W, Pospisilik JA, Alenius M, Kress M, Subramaniam S, Garrity PA, Bellen HJ, Woolf CJ, Penninger JM. *A Genome-wide Drosophila Screen for Heat Nociception Identifies $\alpha 2\delta 3$ as an Evolutionarily Conserved Pain Gene*. Cell. 2010, 143(4):628-38.