

**Divulgação Científica****1. Massagem terapêutica alivia a dor**

A massagem terapêutica é amplamente usada para a reabilitação física de atletas com a finalidade de promover a recuperação dos músculos machucados. Um trabalho publicado na revista *Science Translational Medicine*, realizado por cientistas do Canadá e Estados Unidos, demonstrou como a massagem terapêutica afeta a função celular. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da massagem em pessoas sem condicionamento físico que sofrem dor muscular. Participaram desse estudo 11 voluntários que realizaram exercícios físicos exaustivos e receberam a massagem por profissionais. Antes e após os exercícios, os músculos das pernas dos voluntários foram submetidos a biópsias. Os pesquisadores observaram que depois de dez minutos de massagem, vias de sinalização que respondem a estresse mecânico foram ativadas. A massagem reduziu sinais de inflamação e células musculares massageadas eram capazes de formar novas mitocôndrias (organelas relacionadas à produção de energia). Além disso, o resultado foi similar ao produzido por analgésicos. Em conclusão, a massagem terapêutica facilita a recuperação após danos musculares.

Referência e fonte:

- Crane JD, Ogborn DI, Cupido C, Melov S, Hubbard A, Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. *Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage*. *Sci Transl Med*. 2012, 4(119):119ra13;
- <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/1042888-efeito-da-massagem-contrad-dor-e-similar-ao-de-analgésico.shtml>

**2. Substância alivia a dor da depilação, mas requer cuidados**

A xilocaína® ou lidocaína (2-(dietilamino)-N-(2,6dimetilfenil) acetamido) é um fármaco do grupo dos antiarrítmicos da classe I (subgrupo 1B), e um anestésico local que é usado no tratamento da arritmia cardíaca e da dor local, sendo utilizado para bloquear a dor em operações cirúrgicas.

A xilocaína também passou a ser usada em formulações cosméticas recentemente, como em loções pós-sol para o alívio das queimaduras e também em manipuladas para diminuir a dor da depilação. Para quem sofre com a dor na hora da remoção dos pelos, a substância até parece ser a solução dos problemas, mas deve ser usada apenas com prescrição médica.

Os dermatologistas recomendam a aplicação de pomadas anestésicas com lidocaína ou similares em baixas concentrações e em consultório, principalmente se a aplicação for em grandes áreas, antes de tratamentos com laser, mas isto necessita de conhecimento prévio do paciente pois se trata de um medicamento e não deve ser usado continuamente. O uso da xilocaína é seguro em pacientes jovens, sem lesões na pele que aumentem a absorção do produto.

Em clínicas de estética sua utilização deve sempre ser feita com autorização médica e deve ser aplicada na pele duas horas antes do procedimento. Sua utilização na depilação deve ser definida para cada paciente, pois variações como peso, local a ser tratado e tipo de pele devem ser levadas em consideração.

Cremes que possuem em sua fórmula a lidocaína associada a outras substâncias que proporcionam uma sensação de dormência na pele existem no mercado, aliviando a dor na hora da depilação. Já o uso injetável só é liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com supervisão médica ou odontológica ou como prescrição nos casos de cremes e sprays.

Fonte: [http://suapele.terra.com.br/interna2.php?id\\_conteudo=796&pagina=7](http://suapele.terra.com.br/interna2.php?id_conteudo=796&pagina=7)

### 3. FDA aprova nova formulação de fentanil

O fentanil é um analgésico pertencente à família dos opioides. Este fármaco de origem sintética exerce forte ação agonista nos receptores  $\mu$  opioides (MOR) e é cerca de 100 a 150 vezes mais potente que a morfina na analgesia da dor oncológica. O fentanil, altamente lipofílico, age predominantemente em compartimentos supraespinhais, especialmente na região talâmica. Seu uso intravenoso está relacionado principalmente à anestesia. Entretanto, a administração transdérmica deste fármaco pode ser feita através de adesivos (patch).

Estima-se que aproximadamente 80% dos pacientes com câncer têm ou irão ter dor moderada a forte. Porém, esta dor é bastante difícil de ser tratada e cada paciente reage de maneira diferente a um mesmo medicamento. O fentanil adesivo representa uma ótima alternativa para pacientes com dificuldade de deglutição (idosos e crianças), os que têm dificuldade em seguir protocolo medicamentoso contínuo, dentre outros.

Recentemente, a agência de regulação dos E.U.A., o FDA aprovou o spray sublingual de fentanil no tratamento da dor oncológica em pacientes adultos com câncer, os quais são tolerantes à terapia convencional opioide. Esta nova formulação do fentanil parece ser promissora para alívio rápido da dor no câncer, pois há maior biodisponibilidade (que a forma oral, por exemplo). Entretanto, o fentanil tem sido usado inadequadamente em todo o mundo, inclusive como droga de abuso. No Canadá, por exemplo, foram relatadas 112 mortes por abuso de fentanil entre 2002 e 2004. Destas, 7 foram provocadas pela administração oral do fentanil transdérmico.

Haja visto o alto potencial de abuso do fentanil, este spray pode representar uma maneira fácil e rápida de uso abusivo para adictos. Porém, assim como outras drogas com alto potencial de abuso, o uso do fentanil deve ser massivamente monitorado e controlado por entidades responsáveis para tal.

Referência:

- Durogesic® D-TRANS® fentanil transdérmico - Fentanila – adesivo transdérmico matricial;
- *Complications of Oral Exposure to Fentanyl Transdermal Delivery System Patches*. J. Med. Toxicol. (2010) 6:443–447;
- *Oral Abuse of Fentanyl Patches (Duragesic\_): Seven Case Reports*. J Forensic Sci, January 2008, Vol. 53, No. 1.

### 4. O açúcar pode auxiliar na anestesia

Para muitas pessoas, fazer visitas periódicas ao dentista pode ser um terror. Talvez esse terror não seja uma fraqueza e sim um fato que deve ser levado em consideração, pois está comprovado que as anestésias para procedimentos odontológicos básicos falham em até 40% dos casos.

Entretanto, um estudo recente descobriu uma associação que pode amenizar o desconforto desses pacientes que não são anestesiados de forma eficaz. Pesquisadores descobriram que a adição de manitol (um açúcar presente em frutas e vegetais e parecido com sorbitol) aos demais componentes da anestesia melhora o efeito anestésico. Seu efeito potencializador da anestesia pode ser devido ao aumento da permeabilidade das membranas que envolvem as fibras nervosas sob o dente, permitindo que a anestesia infiltre-se com maior facilidade.

No estudo, o açúcar ajudou a reduzir a dor de 40 indivíduos que fizeram três consultas ao dentista.

A injeção anestésica mais comum no consultório odontológico é o bloqueio do nervo alveolar inferior (IAN). Esta injeção consiste na associação de lidocaína e epinefrina, sendo a lidocaína um anestésico de uso local e a epinefrina um vasoconstritor, que diminui a absorção de lidocaína na corrente sanguínea, permitindo que ela fique maior tempo no local

de ação pretendido. No estudo, 40 pacientes receberam aleatoriamente três tipos de bloqueio IAN diferentes durante três visitas ao dentista. O primeiro era a mistura padrão de lidocaína e epinefrina, o outro continha a mesma composição mais cerca de um mililitro de manitol, e o último tinha um maior volume da mistura de lidocaína com epinefrina, com o mesmo mililitro de manitol.

As injeções com manitol foram as que diminuíram mais a sensação de dor entre os pacientes. A mistura com um volume maior de lidocaína e adrenalina teve um melhor resultado, embora o alívio da dor não tenha sido uniforme entre os dentes, o que será mais bem estudado.

Este estudo tem relevância já que a lidocaína pode causar tonturas, dores de cabeça, visão embaçada e outros efeitos adversos em concentrações mais elevadas do que a que foi usada neste estudo. No entanto, o manitol pode permitir que os dentistas usem menos lidocaína e tenham resultados mais satisfatórios.

Referência: Wolf R, Reader A, Drum M, Nusstein J, Beck M. *Anesthetic efficacy of combinations of 0.5 m mannitol and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks: a prospective randomized, single-blind study.* Anesth Prog. 2011, 58(4):157-65.

## 5. AAS parece não reduzir riscos cardíacos em determinados pacientes

O ácido acetilsalicílico (AAS, Aspirina®) é um fármaco cujo mecanismo de ação consiste em inibir irreversivelmente as ciclooxigenases (COX, contidas principalmente nas plaquetas). Consequentemente, um dos seus efeitos terapêuticos é a prevenção da agregação plaquetária e a vasoconstrição, provocados pelo tromboxano A<sub>2</sub>, um postanóide com atividade agregante produzido pelas COX. Além disso, o AAS é indicado também para alívio sintomático de dores de intensidade leve a moderada, como dor de cabeça, dor de dente, dor de garganta, dor menstrual, dor muscular, dor nas articulações, dor nas costas, dor da artrite e alívio sintomático da dor e da febre nos resfriados ou gripes. Atualmente, é bastante comum cardiologistas receitarem AAS para diversos pacientes, até mesmo aqueles que nunca tiveram eventos cardiovasculares. Além disso, há pacientes que fazem automedicação com AAS para “afinar o sangue”.

Entretanto, segundo um artigo de revisão recente de pesquisadores britânicos, o AAS não é recomendado para pacientes que não sofrem de problemas cardiovasculares. Esta revisão utilizou 9 estudos aleatórios com pelo menos 1000 participantes cada, onde estavam incluídas as informações sobre doença cardiovascular, resultados não vasculares e morte.

É indiscutível que o AAS seja eficiente em reduzir os riscos de eventos cardiovasculares em pacientes que sofrem/sofreram de doenças cardíacas em até 30%. Entretanto, não houve resultados claros sobre efeitos cardíacos benéficos do AAS em pacientes que não sofrem de problemas cardíacos. Ao contrário, estes pacientes parecem ter aumento nos riscos de feridas e sangramentos no estômago, até mesmo quando tomada em doses baixas.

Esta revisão levanta a questão de que utilizar medicamentos para prevenir determinadas patologias pode ser prejudicial. Afinal, quaisquer benefícios em longo prazo do AAS podem ser facilmente anulados pelos riscos de hemorragias estomacais. Vale ressaltar que pacientes que fazem o uso de AAS por algum motivo cardiovascular devem continuar tomando regularmente este medicamento.

Referência e fonte:

- *Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes.* ARCH INTERN MED PUBLISHED ONLINE JANUARY 9, 2012 WWW.ARCHINTERNMED.COM E2 2012 American Medical Association
- <http://oglobo.globo.com/saude/doses-diaras-de-aspirina-nao-reduzem-risco-cardiaco-3643686#ixzz1jNPepHpd>

**Ciência e Tecnologia****6. Canabinoides e dor neuropática**

Um grupo de pesquisadores da Filadélfia realizou um estudo sobre o efeito do uso concomitante de paclitaxel, um antineoplásico, e de canabidiol (CBD), um canabinoide encontrado no gênero *Cannabis*. Tal associação foi feita com o intuito de verificar se o desenvolvimento da alodinia, a frio e mecânica, causada pelo paclitaxel, é prevenida por CBD.

Os camundongos utilizados, machos e fêmeas, foram tratados com paclitaxel, veículo cremophor ou solução salina, para avaliar alodinia. Na avaliação da prevenção de alodinia, os camundongos foram tratados com CBD ou cremophor.

Dentre os primeiros resultados encontrados têm-se que o paclitaxel induz alodinia a frio apenas em fêmeas. Assim, somente neste grupo a alodinia mecânica foi posteriormente avaliada. Deste modo, constatou-se alodinia a frio e mecânica em fêmeas tratadas com paclitaxel e a prevenção desta em fêmeas tratadas concomitantemente com CBD. Evidenciou-se a indução de alodinia a frio por uso isolado de cremophor, sugerindo que este tenha papel no efeito do paclitaxel.

De modo geral, o trabalho traz três contribuições, a saber: a avaliação de alodinia em camundongos, possibilitando estudos futuros com ferramentas genéticas (nocaute); uma comparação dos efeitos de paclitaxel entre fêmeas e machos; e a caracterização dos efeitos do canabidiol (CBD), prevenindo a alodinia induzida pelo uso de paclitaxel e do veículo cremophor na alodinia induzida por paclitaxel.

Por fim, são sugeridos mais estudos sobre a contribuição de cremophor para a ocorrência de alodinia e sobre o mecanismo envolvido na prevenção da alodinia por CBD.

Referência: WARD, S.J., RAMIREZ, M.D., NEELAKANTAN, H., WALKER, E.A. *Cannabidiol prevents the development of cold and mechanical allodynia in paclitaxel-treated female C57Bl6 mice*. *Anesth Analg*. 2011, 113(4):947-50.

**7. N,N-dimetilefingosina (DMS): um possível indicador da dor neuropática**

Encontrar indicadores, tentar quantificar a dor e fornecer ferramentas aos médicos para que os pacientes não tenham que graduar a dor com um teste, seria uma condição ideal para nós, profissionais e pesquisadores, em identificar e escolher a melhor terapia para aliviar a dor crônica (vide editorial desta edição), uma condição debilitante que afeta milhões de pessoas por todo o mundo. Porém, isso não parece estar tão distante quanto imaginamos!

Um estudo publicado na revista *Nature Chemical Biology* teve como principal objetivo investigar a base química da dor neuropática, realizando análise do perfil metabólico de amostras (corno dorsal, gânglio da raiz dorsal, nervo tibial e plasma) coletadas de ratos Sprague-Dawley 21 dias após sofrerem transecção do nervo tibial (TNT), um modelo de dor neuropática que induz alodinia.

Após análise das características metabólicas das amostras dos animais operados (TNT) e SHAM (falso operados), os resultados mostraram que a maioria das perturbações metabólicas que caracterizam a fase crônica da dor neuropática está localizada na medula espinal. Foram identificadas múltiplas alterações no metabolismo da esfingomielina-ceramida (importante em muitos processos celulares como formação de mielina, apoptose e sinalização celular), onde metabólitos desregulados dessa via podem estar ligados a alterações fisiológicas da dor neuropática. Após a injúria do nervo periférico, a degradação da membrana celular pode contribuir para alterações no catabolismo da esfingomielina e ao analisar sua cascata metabólica, foram observados vários metabólitos com maior expressão (*upregulated*) ou concentração, alterações estas que podem contribuir para alterações da hipersensibilidade neuronal e sinalização celular durante o desenvolvimento da dor neuropática.

Dentre os metabólitos, a N,N-dimetilefingosina (DMS) endógena, um catabólito da ceramida, é conhecido por aumentar a concentração de cálcio intracelular em astrócitos bem como inibir a captura de glutamato por células da glia, resultando em excessiva ativação de receptores NMDA nas sinapses sensoriais espinais, um evento associado com a dor neuropática. Até então, nenhum trabalho havia investigado, caracterizado e quantificado o DMS endógeno no contexto de dor neuropática. Para investigar se a concentração de DMS detectada em ratos 21 dias após a injúria é suficiente para desenvolver comportamento de dor neuropática *in vivo*, DMS intratecal foi administrado em ratos saudáveis, observando o desenvolvimento de alodinia mecânica que persistiu por pelo menos 3 dias. Um aumento da ativação de astrócitos e liberação de IL-1 $\beta$  e MCP-1 (ou CCL2 - proteína quimiotática de monócitos-1) induzido por DMS, foi observado.

Contudo, maiores investigações tornam-se necessárias para determinar a enzima específica responsável pela biossíntese de DMS. Provavelmente, inibidores das enzimas responsáveis pela produção de DMS, N-metiltransferase (responsável pela N-metilação de bases esfingóides) ou ceramidase (catabolismo da ceramida), sejam moléculas terapêuticas promissoras para tratar a dor neuropática.

Referência e fonte:

- Patti GJ, Yanes O, Shriver LP, Courade JP, Tautenhahn R, Manchester M, Siuzdak G. *Metabolomics implicates altered sphingolipids in chronic pain of neuropathic origin*. Nat Chem Biol. 2012, 8(3):232-4.
- <http://noticias.uol.com.br/ultnot/cienciaesaude/ultimas-noticias/efe/2012/02/15/cientistas-encontram-molecula-chave-para-detectar-e-tratar-dor-cronica.jhtm>

#### 8. R-profenos são inibidores seletivos da oxigenação de endocanabinóides pela COX-2

Os endocanabinóides 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e araquidonoiletanolamida (AEA) podem exercer um papel analgésico e anti-inflamatório pela ativação dos receptores canabinóides CB1 e CB2. Eles também podem ser substrato das oxigenases de ácidos graxos, lipoxigenases e cicloxigenases e alguns membros das famílias do citocromo P450, sendo convertidos em metabólitos oxigenados bioativos. O 2-AG e o AEA são oxigenados para ésteres de prostaglandina glicerol (PG-Gs) e prostaglandina etanolamida (PG-EAs), respectivamente, pela COX-2 e não pela COX-1. Estes metabólitos oxigenados por sua vez estão relacionados com nocicepção mecânica e hiperalgisia térmica. O 2-AG e o AEA podem também ser hidrolisados rapidamente para ácido araquidônico pela monoacilglicerol lipase (MAGL) e a hidrolase de amidas de ácidos graxos (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH), terminando assim a sinalização endocanabinóide e produzindo o substrato para produção de leucotrienos e prostaglandinas.

Logo, observa-se que estes endocanabinóides estão ligados a uma complexa rede pró- e anti-nociceptiva de lipídeos bioativos, podendo ser importantes agentes analgésicos produzidos em processos inflamatórios com um alto potencial terapêutico na dor neuropática. Neste campo, esforços crescentes têm sido dirigidos para a obtenção de inibidores do metabolismo destes endocanabinóides no sítio neuroinflamatório. Os inibidores da FAAH, por exemplo, são candidatos promissores, bem como os inibidores da MAGL. Entretanto, os efeitos canabimiméticos destes inibidores, observados em modelos animais, pode limitar o uso destes inibidores.

A busca de novos inibidores do metabolismo de canabinóides levou ao recente trabalho publicado na *Nature Chemical Biology* por Duggan KC e col. (2011). Este trabalho traz pontos interessantes tanto do ponto de vista farmacológico quanto da biologia da COX-2. Os autores já haviam descrito que o ibuprofeno pode ser um potente inibidor não competitivo da oxigenação do 2-AG pela COX-2, mas são fracos inibidores competitivos da oxigenação do ácido araquidônico. Como a COX-2 é induzida nos sítios neuroinflamatórios, os autores

tentaram identificar se anti-inflamatórios não-esteroidais seletivos ou não seletivos, poderiam prevenir o metabolismo da 2-AG e do AEA pela inibição COX-2. Em ensaios bioquímicos controlados, os autores identificaram que os inibidores fracos e irreversíveis da oxigenação do ácido araquidônico pela COX-2 apresentam potente inibição substrato-seletiva para a oxigenação dos endocanabinoides. Entre estes inibidores estão os enantiômeros (R) dos profenos (ácido arilpropionico) como o (R)-naproxeno, (R)-ibuprofeno e (R)-flurbiprofeno, os quais foram incapazes de inibir a oxigenação do ácido araquidônico pela COX-2. Neste trabalho ainda, através das análises das estruturas cristalizadas do complexo droga-COX-2 os autores puderam identificar como os R-profenos se ligam a esta ciclooxigenase. O efeito dos R-profenos em inibir seletivamente a oxigenação da 2-AG e AEA foi observado também em culturas de gânglios da raiz dorsal estimuladas para produzir COX-2 e dissociados de qualquer efeito sobre a FAAH ou MAGL. Estes resultados expandem o leque de compostos capazes de inibir a oxigenação de endocanabinoides de forma seletiva podendo ser um novo mecanismo para o tratamento da dor neuropática.

Referência: Kelsey C Duggan, Daniel J Hermanson, Joel Musee, Jeffery J Prusakiewicz, Jami L Scheib, Bruce D Carter, Surajit Banerjee, J A Oates & Lawrence J Marnett. *(R)-Profenos are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2*. Nature Chemical Biology 2011, 7, 803–809.

#### 9. Eletroacupuntura (EA) atua sobre receptores de ATP e controla dor neuropática

Receptores P2X3 desempenham um papel chave na transmissão de sinais de dor em modelos de dor neuropática, e o ATP pode desempenhar um papel significativo na progressão de sinais de dor, sugerindo que o controle dessas vias através de eletroacupuntura (EA) é, potencialmente, um tratamento eficaz para a dor neuropática crônica. Para determinar a significância da EA sobre a dor neuropática mediada pelo receptor P2X3 nos neurônios do gânglio da raiz dorsal, limiar de retirada mecânica (MWT) e latência de retirada térmica (TWL) foram registrados e a expressão de P2X3 foi avaliada por imunohistoquímica (IHC) e hibridação *in situ* (HIS). Além disso, as correntes que foram evocadas em neurônios do gânglio da raiz dorsal de ratos após lesão por constrição crônica (ICC) em receptores P2X3 e os agonistas ATP e  $\alpha$ ,  $\beta$ -metileno-ATP ( $\alpha$ ,  $\beta$ -meATP) foram examinadas. O presente estudo demonstra que o tratamento EA pode aumentar os valores MWT e TWL e diminuir a expressão de receptores P2X3 em neurônios do gânglio da raiz dorsal em ratos submetidos a CCI. O tratamento com EA atenua correntes evocadas por  $\alpha$ , $\beta$ -meATP. A EA induz um aparente efeito analgésico através da diminuição de expressão e inibição de receptores P2X3 em neurônios do gânglio da raiz dorsal de ratos com CCI. Existe um efeito similar sobre o efeito analgésico entre ratos com EA contralateral e aqueles com EA ipsilateral. Muitas clínicas de dor indicam a EA para o tratamento da dor neuropática. O tratamento com EA apresenta controvérsias na medicina translacional, pois trabalhos clínicos não apresentam evidências suficientes para sua indicação, principalmente porque há uma carência de trabalhos clínicos rigidamente controlados e que possam ser comparados a ponto de oferecer um consenso científico.

Referência: Tu WZ, Cheng RD, Cheng B, Lu J, Cao F, Lin HY, Jiang YX, Wang JZ, Chen H, Jiang SH. *Analgesic effect of electroacupuncture on chronic neuropathic pain mediated by P2X3 receptors in rat dorsal root ganglion neurons*. Neurochem Int. 2012, 60(4):379-86.

#### 10. Regulação GABAérgica na dor incisional em ratos

Neste trabalho, os autores verificaram a regulação da neurotransmissão GABAérgica na dor pós-incisional. Inicialmente, foi verificado que a administração intratecal de muscimol (agonista do receptor GABA-A) assim como o baclofen (agonista do receptor GABA-B) reduz o comportamento nociceptivo induzido pela incisão na pata. Estes resultados sugerem o envolvimento GABAérgico na dor pós incisional. Verificaram, ainda, que o tratamento

sistêmico e intratecal com o L-838,417 (agonista benzodiazepínico – subunidades  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ ) reduz a nocicepção mecânica e térmica após a incisão, sugerindo o envolvimento destas subunidades GABAérgicas em mediar o processo nociceptivo induzido pela incisão. Ainda, utilizando testes comportamentais em roedores, foi verificado que os agonistas exibem um melhor efeito antinociceptivo no primeiro dia após a cirurgia, sugerindo que a modulação GABAérgica é alterada num período mais tardio, um dia após a cirurgia. Entretanto, a expressão dos receptores GABA no corno posterior da medula espinal não foi modificada após a cirurgia, descartando a hipótese de alteração na expressão do receptor na modulação GABAérgica após a incisão. Em resumo, este trabalho sugere que há modulação GABAérgica após a incisão em roedores. Entretanto, trabalhos posteriores serão necessários para esclarecer o mecanismo da modulação inibição GABAérgica após incisão.

Referência: Reichl S, Augustin M Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. *Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats*. Pain. 2012, 153(1):129-41.