

Divulgação Científica**1. Abuso de opioides na gravidez e síndrome de abstinência em bebês**

Na última década, triplicou o número de recém-nascidos com síndrome de abstinência por substâncias derivadas do ópio. Um novo estudo, divulgado no *The Journal of the American Medical Association*, quantificou o crescimento do problema, bem como o aumento dos custos no tratamento desses recém-nascidos. Baseado em dados de mais de quatro mil hospitais, eles perceberam que grande parte do problema é devido ao vício em remédios para dor, entre eles oxicodona e codeína. Só em 2009, 13,5 mil bebês teriam nascido no país com síndrome de abstinência neonatal.

A condição conhecida como síndrome de abstinência neonatal pode causar convulsões, problemas respiratórios, desidratação, dificuldade de alimentação, tremores e irritabilidade. Muitas crianças são hospitalizadas por várias semanas. Elas devem ser acalmadas com carinho e colocadas em quartos escuros. Se não houver êxito, os recém-nascidos recebem morfina, metadona ou outra droga relacionada com a que o bebê foi exposto no útero. Esse processo requer uma monitorização cuidadosa. Ainda não existe um estudo conclusivo sobre quais são os impactos em longo prazo para a saúde de bebês que nascem com sintomas de dependência, apesar de pesquisas apontarem para um risco mais alto de problemas no desenvolvimento. Entretanto, estes reagem bem durante as primeiras semanas de vida. O que tem de mais alarmante é o custo muito elevado com os bebês que nascem com o problema. Crianças do estudo gastaram uma média de 16 dias no hospital, comparado com apenas três para os demais bebês, geralmente em unidades neonatais de cuidados intensivos, que são especialmente caras.

Referência e fontes:

- Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, McAllister JM, Davis MM. *Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009*. JAMA. 2012 307(18):1934-40.
- http://www.nytimes.com/2012/05/01/health/research/prescription-drug-abuse-soars-among-pregnant-women.html?_r=1&ref=americanmedicalassociation
- http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2012/05/120501_bebes_vicio_is.shtml

2. Dor em triatletas

Estudos mostram que triatletas tendem a treinar mais horas por semanas que outros grupos de atletas de esportes individuais. Isso pode ocasionar maior incidência de lesões, sendo importante a análise das consequências em longo prazo da participação nesse esporte.

Em um estudo realizado com 327 atletas participantes do *Ironman Triathlon 2008*, sessenta por cento deles relataram uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) nos três meses antes da competição, sendo 25,5% no dia anterior à competição, 18% imediatamente antes, e 47,4% durante a prova, sendo que quase metade utilizou o medicamento sem prescrição. A maioria dos usuários de AINEs conhecia os sintomas gastrintestinais como efeito colateral, mas desconhecia efeitos sobre a função renal e risco de hemorragia gástrica.

Dor em membro inferior relacionada ao exercício (DMIRE) é a principal causa de interrupção do treinamento. Outro estudo mostrou que triatletas com história prévia de DMIRE possuem propensão 2,4 vezes maior de apresentar alterações neuromusculares após a etapa de ciclismo da competição, quando comparados com triatletas sem esse tipo de dor.

Um estudo epidemiológico, com o objetivo de estabelecer a incidência de dor cervical e lombar em triatletas, mostrou que 48,7% dos participantes apresentavam dor cervical e 67,8% dor lombar.

Segundo o estudo, os atletas com maior risco de dor cervical foram aqueles com maior número de anos de prática esportiva. Já no caso de dor lombar, os atletas com maior risco foram aqueles com maior número de participações em competições. Já a história prévia de lesões relacionadas ao esporte aumentou o risco para ambos os tipos de dor.

O conhecimento dos efeitos fisiológicos da prática desse esporte pode permitir uma melhor programação dos treinamentos. Além disso, a divulgação de efeitos deletérios de substâncias usadas rotineiramente por esses atletas pode prevenir futuros problemas.

Referências:

- Villavicencio AT, Burneikiene S, Hernández TD, Thramann J. *Back and neck pain in triathletes*. Neurosurg Focus. 2006 21(4):E7.
- Chapman AR, Hodges PW, Briggs AM, Stapley PJ, Vicenzino B. *Neuromuscular control and exercise-related leg pain in triathletes*. Med Sci Sports Exerc. 2010 42(2):233-43.
- Gorski T, Cadore EL, Pinto SS, da Silva EM, Correa CS, Beltrami FG, Krueel LF. *Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use*. Br J Sports Med. 2011 45(2):85-90.

3. Identificação e tratamento de dor neuropática em pacientes com câncer

Naleschinski et al. trouxeram na edição de março da *Pain: Clinical Updates*, um apanhado atual sobre a identificação e o tratamento da dor neuropática em pacientes com câncer. A dor neuropática é um problema clínico significativo em pacientes oncológicos, podendo ser resultante da doença ou do tratamento desta.

Os autores descrevem síndromes de dor neuropática relacionadas com o câncer, como a síndrome paraneoplásica neurológica e a infiltração ou compressão do Sistema Nervoso Central ou Periférico por tumor ou metástase. Já no tocante à terapia, referem-se à dor após intervenções cirúrgicas – ocorrendo, por exemplo, dor pós-mastectomia, dor após tratamento radioterápico e neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ). Também pode ser ocasionada neuralgia pós-herpética, por causa da ocorrência de herpes zoster aguda, facilitada pela imunossupressão relatada em casos de câncer.

Devido a diferentes causas e tipos de dor, Naleschinski et al. propõem que a avaliação da dor neuropática em pacientes oncológicos necessita ser melhorada, de modo que o autorrelato seja atrelado ao histórico de dor e a exames físicos, facilitando a terapia.

Além disso, os autores apontam que o manejo da dor neuropática deve ser diferente do que é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a dor oncológica nociceptiva, mas o que se observa é que não há estudos de teste de intervenções não farmacológicas ou farmacológicas em pacientes com dor neuropática induzida por câncer. O que existe é uma extrapolação de estudos gerais sobre dor neuropática. Para agentes de prevenção ou manobra de sintomas associados à NPIQ, os estudos encontrados são de baixo valor analítico, o que gera a demanda por ensaios clínicos bem projetados.

O artigo defende que as intervenções farmacológicas precisam respeitar o princípio de maior alívio de dor e menores efeitos adversos, onde as principais drogas utilizadas são opioides, anticonvulsivantes e antidepressivos. Observou-se que os opioides apresentaram eficácia no tratamento de dor neuropática periférica e os anticonvulsivantes e os antidepressivos no manejo de dor pós-herpética. O tratamento tópico com lidocaína e capsaicina (em concentração alta de 8%) se demonstraram eficazes na dor neuropática periférica e na dor pós-herpética. As terapias não farmacológicas apresentaram a vantagem de serem menos onerosas e não invasivas, além de não apresentarem, em sua maioria, efeitos adversos. Naleschinski et al. concluem que pode-se, pois, associar as intervenções farmacológicas às não farmacológicas, ponderando os benefícios do tratamento com a qualidade de vida do paciente.

Referência: Naleschinski D, Baron R, Miaskowski C. *Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer*. Pain: Clinical Updates. Vol. XX, Issue 2. March 2012.

4. Exame cefaliátrico

A cefaléia certamente é um dos mais frequentes quadros dolorosos que nos afligem. A maioria das pessoas já apresentou ao menos um episódio de dor de cabeça na vida. Associado a sua importância epidemiológica, o montante financeiro despendido anualmente para o tratamento das cefaleias cresce ano após ano. Assim, um diagnóstico diferencial entre as inúmeras causas desta queixa é de suma importância. Ele possibilita o tratamento adequado e eficaz, com menor custo. Um exame rápido e minucioso, como o exame cefaliátrico, possibilita fornecer o diagnóstico sem a necessidade de recursos extremamente caros, como ressonância magnética, tomografia computadorizada ou arteriografia.

O exame cefaliátrico consiste da avaliação física do segmento cefálico do paciente, subdividido por inspeção (estática e dinâmica), palpação (de nervos periféricos, musculatura crânio-cefálica, articulação têmporo-mandibular e procura de pontos dolorosos), percussão (de seios da face e crânio) e ausculta (artérias carótidas e crânio). Este exame clínico é facilmente aplicável, rápido e prático e todos os profissionais de saúde se beneficiam.

Ressonância funcional, espectroscopia, implante de eletrodo profundo para Parkinson e epilepsia e transplante de células-tronco são alguns dos inúmeros avanços alcançados na área da saúde. Porém, deve haver um sincronismo entre a evolução tecnológica e conhecimentos adquiridos através da semiologia. Neste contexto, percebemos que o exame cefaliátrico, em conjunto com a história clínica, consiste na mais importante ferramenta do arsenal para diagnóstico diferencial de cefaléias.

Fonte:

http://www.youtube.com/watch?v=wrRU8jAHdp8&feature=results_main&playnext=1&list=PLEBB0A997FD80E6DD

5. Aracnoidite adesiva

Aracnoidite adesiva, a forma mais grave de aracnoidite, representa um processo inflamatório que envolve as membranas pia-aracnóide do cérebro e canal espinal. Esta doença é muito cruel, pois quando sintomática, a dor e a incapacidade associada são tipicamente constantes e pode ser funcionalmente devastadora para o paciente. Atualmente, não existe cura para aracnoidite adesiva e sabe-se que a cicatriz da aracnoidite adesiva é "para sempre". Na década de 60 e 70, uma série de neurocirurgias, incluindo Charles V. Burton, tentou tratar a doença. Para tanto, foram realizados procedimentos operatórios usando enzimas locais para afrouxar o tecido cicatricial e instrumentos microcirúrgicos para remoção do tecido cicatricial dos nervos. Os pacientes muitas vezes melhoravam por um curto tempo voltando a piorar depois.

Para facilitar o entedimento sobre a aracnoidite, aqui vai uma breve explicação.

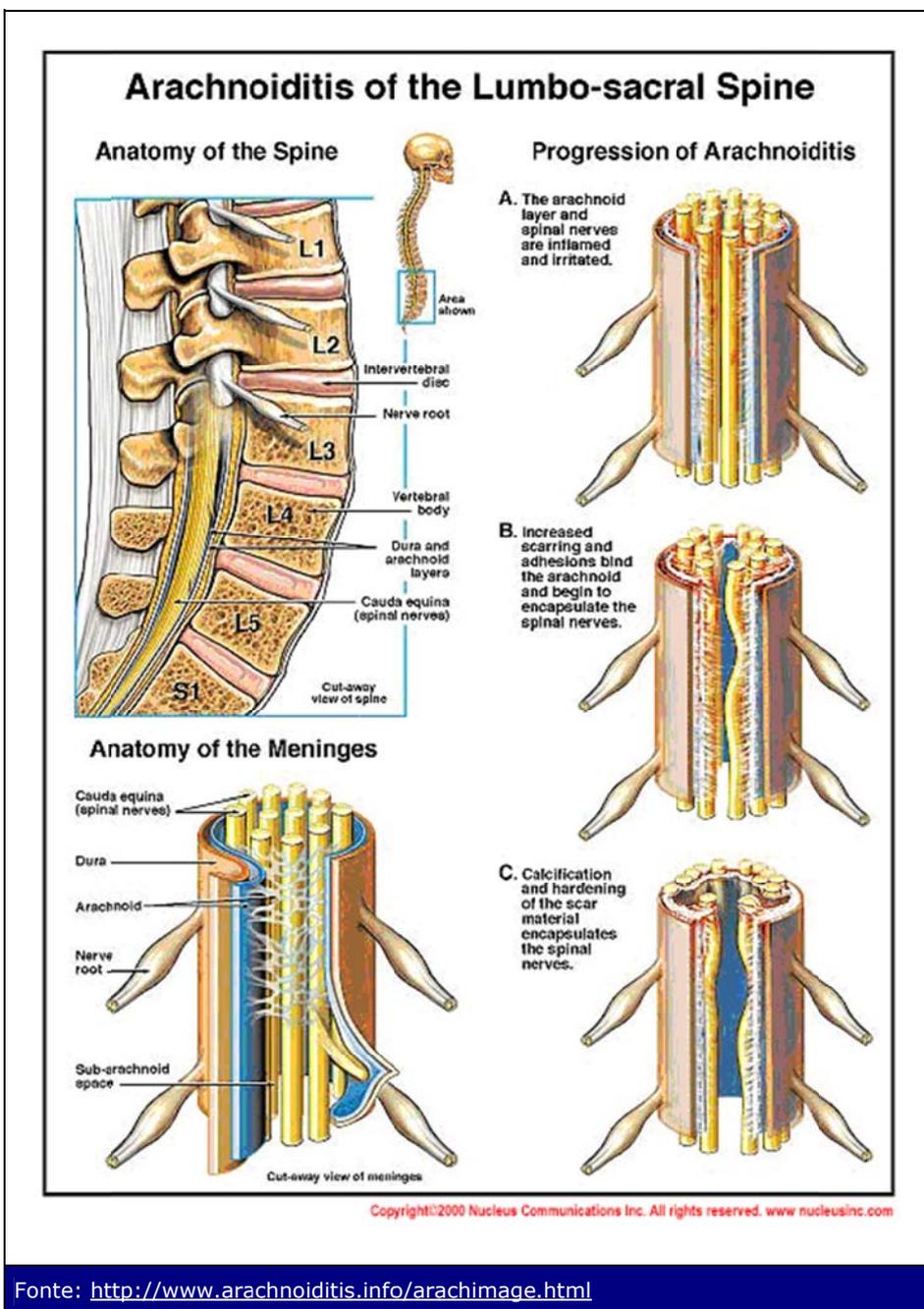
As raízes nervosas são revestidas por membranas que protegem e nutrem os nervos. As camadas são: interna (pia-máter), intermediária (aracnóide) e externa (dura-máter). Estas membranas são muito delicadas e facilmente lesionadas. As pessoas que tem aracnoidite descreve sua dor como uma dor "tipo queimação". A dor é localizada na região inferior das costas e muitas vezes irradia para as pernas. Frequentemente ela persiste enquanto "repousa". A aracnoidite também pode causar disfunção neurológica.

As causas da aracnoidite incluem tuberculose, meningite, sífilis, espondilite anquilosante, siringomielia, analgesia por anestesia epidural, bloqueio epidural, cirurgia da coluna e estudos mielográficos. Atualmente, cirurgia e estudos mielográficos são as causas mais comum. Testes mielográficos, em que corantes especiais são colocados no fluido em torno das membranas seguido por raios-X, podem irritar as membranas aracnóides conduzindo à

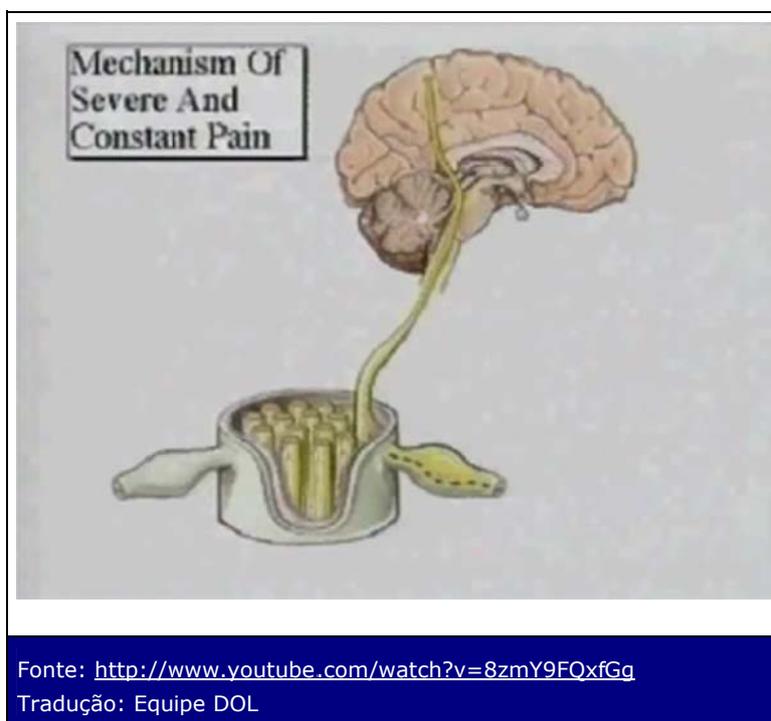
aracnoidite. Utilizar apenas os corantes solúveis em água (mais recentes) pode ajudar a evitar essa condição.

A aracnoidite é uma doença extremamente difícil de tratar. Não há cura! A maioria dos pacientes continuará a ter um pouco de dor, bem como depressão. Medidas para aliviar a dor são úteis na maioria dos casos. Algumas não estão limitadas somente ao uso de medicamentos para dor, mas também massagens, unidade TENS, exercício limitado, e autoajuda especializada como imagens, auto-hipnose, habilidades de enfrentamento e grupos de apoio.

Abaixo, segue ilustração demonstrando a progressão da aracnoidite e, na sequência, vídeo intitulado "Mecanismo da dor severa e constante", no qual o autor Charles V. Burton discute um pouco mais sobre aracnoidite adesiva.



Fonte: <http://www.arachnoiditis.info/arachimage.html>



Fonte:

- http://www.arachnoiditis.info/content/adhesive_arachnoiditis/adhesive_arachnoiditis.html
- http://www.arachnoiditis.info/content/holt_articles/holt_on_arachnoiditis.html

Ciência e Tecnologia

6. Variações genéticas do receptor P2X7 resultam em variabilidade para dor crônica

Pesquisadores de 14 instituições de pesquisa, distribuídas em quatro países, se uniram a fim encontrar fatores genéticos determinantes para uma predisposição a dor crônica. Iniciaram o estudo com uma busca da relação do genoma de 18 grupos de camundongos geneticamente distintos e avaliaram a severidade e a hipersensibilidade tátil após a indução de neuropatia por SNI (*Spared Nerve Injury*). Este estudo encontrou correlação com variações no gene P2x7, responsável por codificar o receptor P2X7. Este receptor ionotrópico é ativado principalmente por ATP (trifosfato de adenosina), e leva à abertura de canais iônicos ou à formação de poros de membrana através da ligação com a proteína Panexina-1, permitindo o extravasamento de moléculas com até 900 Da. Este receptor tem sido estudado em processos que levam à ativação do inflamossoma. Com a abertura do seu canal catiônico, ocorre a saída de íons K⁺ resultando na ativação de caspase-1 via inflamossoma (um dos principais responsáveis pela catalise da formação de interleucina-1 β ativa, e que tem papel relacionado a vários tipos de dor). Neste trabalho, Sorge e colaboradores mostram que a função do P2X7R na formação de poro de membrana também tem um papel na dor crônica. Foram encontrados dois alelos contrastantes deste receptor: P451 e L451, onde há uma prolina ou leucina na posição 451, localizado no domínio citoplasmático da cadeia proteica do receptor. A mutação que leva à incorporação do aminoácido prolina no lugar da leucina já havia sido relacionada à deficiência na formação do poro na membrana da célula pela ativação do receptor P2X7. Estes dados foram confirmados pelos pesquisadores deste

trabalho, que associaram esta deficiência a perda de conectividade com a panexina-1. Eles mostraram que cinco de sete grupos geneticamente distintos de camundongos com menor alodinia apresentavam o alelo L451; enquanto que os camundongos P451 tiveram a sensibilidade nociceptiva robustamente afetada pela indução de neuropatia por SNI. Observaram também que essa mutação altera a formação do poro, mas não sua função com o canal de cátions. Os pesquisadores criaram, então, peptídeos fusionando a sequência de aminoácidos 445-455 do P2X7R de ambos os alelos P451 ou L451 com um peptídeo da proteína do domínio de transdução do Vírus da Imunodeficiência Humana chamada TAT, o qual já tinha sido relacionado ao bloqueio a formação de poros por P2X7R. Estas fusões originaram duas moléculas peptídicas intituladas: P451-TAT e L451-TAT. Sorge et al. demonstraram que dos dois peptídeos apenas P451-TAT possui efeito inibidor da formação do poro mediado pelo P2X7R, e mostrou não afetar a atividade do canal catiônico. A administração desta molécula via endovenosa reverte a alodinia mecânica após a indução de neuropatia por SNI em camundongos. Eles também buscaram avaliar, em seres humanos, a participação destas variáveis genéticas na modulação da dor. Em dois estudos de corte com mulheres submetidas à cirurgia de mama (mastectomia) ou com pacientes que sofrem de osteoartrite, os autores mostraram correlação das variantes genéticas que possuem deficiência na formação do poro de membrana por P2X7R com o risco e o tipo de dor nestes pacientes. Os resultados sugerem que, seletivamente, a formação de poros por P2X7R pode ser uma nova estratégia para o tratamento da dor crônica individualizada.

Referência: Sorge RE, Trang T, Dorfman R, Smith SB, Beggs S, Ritchie J, Austin JS, Zaykin DV, Meulen HV, Costigan M, Herbert TA, Yarkoni-Abitbul M, Tichauer D, Livneh J, Gershon E, Zheng M, Tan K, John SL, Slade GD, Jordan J, Woolf CJ, Peltz G, Maixner W, Diatchenko L, Seltzer Z, Salter MW, Mogil JS. *Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity*. Nat Med. 2012 Mar 25;18(4):595-9. doi: 10.1038/nm.2710.

7. As proteínas da família Piezo desempenham papel fundamental na nociceção mecânica

A transdução de estímulos mecânicos por células receptoras é essencial para sensações tais como audição, tato e dor. Estudos genéticos têm identificado diversos canais iônicos essenciais para a mecanotransdução em invertebrados. No entanto, ainda não se tinham evidências do envolvimento desses canais iônicos na mecanotransdução em mamíferos. Recentemente, Coste e col. e colaboradores da *Universidade de Scripps Research Institute (TSRI)*, La Jolla, e *Genomic Institute of the Novartis Research Foundation (GNF)*, San Diego, Califórnia, identificaram em camundongos um grupo de proteínas formadoras de canais iônicos evolucionariamente conservados dos invertebrados denominadas Piezo. Os autores avaliaram o papel fisiológico de um membro da família Piezo (DmPiezo) de moscas da espécie *Drosophila melanogaster*. Os resultados mostram que cultura de células humanas expressando proteína DmPiezo produzem correntes catiônicas induzidas por estímulos mecânicos. Além disso, as respostas comportamentais à estímulos mecânicos nocivos foram severamente reduzidas em larvas de *Drosophila melanogaster* que não expressam a proteína DmPiezo, sem afetar a resposta a outros estímulos nocivos ou ao tato. Portanto, esses dados demonstram a relevância fisiológica da família de proteínas Piezo na mecanotransdução in vivo, apoiando o papel dessas proteínas na nociceção.

Referência: Kim SE, Coste B, Chadha A, Cook B, Patapoutian A. *The role of Drosophila Piezo in mechanical nociception*. Nature. 2012 483(7388):209-12.

8. Efeitos fisiológicos da dor aguda pós-operatória

A dor aguda pós-operatória tem sido frequentemente vinculada à ativação simpática, que aumenta a frequência cardíaca, pressão arterial, condutividade dérmica e níveis plasmáticos de catecolaminas. A frequência cardíaca e a pressão arterial podem ser parâmetros utilizados

para definir e/ou avaliar o andamento da terapêutica analgésica e é por isso que Ledowski et al. investigaram a possível relação entre a intensidade da dor pós-operatória e alterações autonômicas, endócrinas e respiratórias.

Após pequena cirurgia no joelho ou cotovelo, 85 pacientes adultos em sala de recuperação pós-anestésica classificaram a dor percebida repetidamente em uma escala numérica (pacientes com dor severa, de escala numérica maior que três, receberam analgésico). Simultaneamente, foram analisados e registrados parâmetros de variabilidade de pressão arterial média, frequência cardíaca e respiratória, eletrocardiograma e oximetria de pulso. Amostras de sangue na entrada e na saída dos pacientes na sala de recuperação e ainda quando a dor autorrelatada diminuía em escala numérica foram coletadas e, então, dosados os níveis de noradrenalina e adrenalina no plasma.

Nos casos de dor severa, houve aumento de pressão arterial média e nos níveis de noradrenalina em relação aos casos de escala numérica menor que quatro. O mesmo não aconteceu significativamente com os outros parâmetros avaliados, sugerindo que estes não podem ser empregados no monitoramento da dor.

O estudo foi comentado por Wilfrid Jänig, na mesma edição de publicação, observando que os resultados que Ledowski et al. obtiveram podem ser explanados pelo complexo caráter multidimensional da dor (o que pode influenciar o relato dos pacientes); pela ativação de sistemas de proteção à percepção de injúrias, que envolvem modulação dos sistemas neuroendócrino, autônomo e somático e de centros superiores do Sistema Nervoso Central sem necessariamente haver ativação de nociceptores – na imaginação de eventos dolorosos, por exemplo; e, por fim, a possível semelhança dos pacientes pós-operados com o modelo de defesa quiescente, no qual há hiporeatividade somatomotora, diminuição de pressão arterial e frequência cardíaca e analgesia por opioides endógenos.

Ledowski publicou em 2006, um estudo sobre a influência da dor pós-operatória nas leituras de condutância dérmica (CD) e observou que a gravidade da dor pós-operatória influencia significativamente CD. De acordo com o estudo, usando valores de corte, o número de flutuações na média de CD por segundo pode ser uma ferramenta útil para avaliação da dor no pós-operatório.

Referências:

- Ledowski, T; Reimer, M; Chavez, V; Kapoor, V; Wenk, M. *Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control*. Pain 2012 153(4): 759-764.
- JÄNIG, W. *Autonomic reactions in pain*. Pain 2012 153(4): 733-735
- Ledowski, T; Bromilow, J; Paech, M. J; Storm, H; Hacking, R; Schug, S. A. *Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity*. Br. J. Anaesth. 2006 97(6): 862-865

9. Morfina aguda induz ativação de células satélites e aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias no GRD de ratos via MMP-9

Atualmente é sabido que as células da glia podem ser ativadas em vários estados patológicos como, por exemplo, dor aguda e crônica. Também tem sido mencionado que estas células podem estar envolvidas na tolerância e hiperalgesia induzida pelo tratamento crônico com opioides, devido ao aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias. A metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9) tem sido implicada na ativação de IL-1 β durante a dor neuropática. Entretanto, não se sabe se o tratamento com opioides pode induzir a ativação de células gliais no sistema nervoso periférico. O trabalho deste alerta contribui para o entendimento da terapia com opioides, a tolerância induzida por esses fármacos e a contribuição do sistema nervoso periférico, pela avaliação da ativação das células gliais – células satélites – e o aumento da expressão de IL-1 β no gânglio da raiz dorsal (GRD). Os resultados sugerem que a administração subcutânea de morfina (10 mg/kg) induz ativação

das células satélites no GRD mas não induz ativação das células da glia na medula espinal. Este efeito é transiente com pico na segunda hora após a administração de morfina. Foi verificado também que a morfina aguda induz aumento na expressão de IL-1 β nas células satélites. A ativação de células satélites e aumento na expressão de IL-1 β induzida por morfina foi abolida após a deleção de MMP-9 ou tratamento com antagonista opióide, naloxona. Ainda foi verificado que o tratamento com siRNA contra a IL-1 β não somente reduziu o aumento na expressão de IL-1 β mas, também, prolongou a analgesia induzida por opioides. Com este trabalho podemos concluir que durante a analgesia aguda induzida por morfina ocorre aumento da expressão de IL-1 β nas células satélites do GRD. A MMP-9 pode mascarar e diminuir o tempo de analgesia induzida por morfina por interações glia-neurônio. O trabalho sugere ainda que o bloqueio da ativação da glia periférica pode prolongar a analgesia aguda induzida por morfina. Corroborando este achado se verificou aumento na expressão de MMP-9 em neurônios de pequeno e médio calibre os quais também expressam receptores opioides.

Referência: Berta T, Liu T, Liu YC, Xu ZZ, Ji RR. *Acute morphine activates satellite glial cells and up-regulates IL-1 β in dorsal root ganglia in mice via matrix metalloprotease-9*. Mol Pain. 2012; 8:18.

10. Dissociando o efeito pruriginoso do efeito analgésico da morfina

Um dos principais efeitos colaterais do uso de morfina é o prurido que ela causa nos pacientes, principalmente quando administrada na forma espinal. No entanto, o mecanismo envolvido neste efeito ainda não havia sido elucidado, o que dificulta seu controle. Pesquisadores da Universidade de Washington demonstraram recentemente que é possível dissociar os efeitos analgésicos da morfina de seus efeitos pruriginosos. Eles demonstraram que enquanto o efeito analgésico da morfina se dá pela ação no receptor MOR, os efeitos pruriginosos são causados por uma ação seletiva sobre uma isoforma específica dos receptores opioides, o MORD1. Além disto, os pesquisadores observaram que a ação pruriginosa da morfina via o receptor MORD1 é exclusivamente dependente da ativação cruzada de outro receptor que tem sido demonstrado como importante para o prurido, o receptor para o peptídeo liberador de gastrina (GRPR). Neste sentido, os autores demonstraram que as vias intracelulares ativadas pela estimulação do receptor MOR, que causa analgesia, e pela estimulação do MORD1/GRPR, que causa o prurido, são diferentes e sendo assim há a possibilidade de inibição seletiva, ou seja, poderíamos inibir a coceira e a dor no tratamento com morfina.

Referência: *Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids*. Liu XY, Liu ZC, Sun YG, Ross M, Kim S, Tsai FF, Li QF, Jeffrey J, Kim JY, Loh HH, Chen ZF.