

Divulgação Científica**1. COX-3: possível local de ação do paracetamol**

Pesquisadores de Utah verificaram que o paracetamol (acetaminofeno) parece agir sobre uma variação da enzima COX-1, relacionada à dor e a inflamação. A ação do ibuprofeno, da aspirina e de outros antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) se deve em parte ao efeito que essas drogas exercem sobre as enzimas COX-1 e COX-2. Embora o acetaminofeno alivie a dor e a febre, a droga não tem efeito antiinflamatório intenso, nem age sobre a COX-1 ou a COX-2. Em estudos com cães, pesquisadores detectaram dois tipos diferentes de COX-1. A variação da COX-1 encontrada principalmente em extratos de tecido encefálico foi denominada COX-3. Em humanos, a COX-3 foi encontrada abundantemente em amostras de tecido encefálico e cardíaco.

Diferentemente do que ocorre com a COX-1 e a COX-2, o acetaminofeno inibiu intensamente a atividade da enzima recém-descoberta. Outros AINEs testados também foram capazes de inibir potentemente a COX-3. Deste modo, a inibição da COX-3 pode representar o mecanismo de ação primária pelo qual o acetaminofeno alivia a dor e, possivelmente, a febre.

Referência: Proceedings of the National Academy of Sciences 2002;10.1073

2. Mentol tópico no tratamento da neuralgia pós-herpética

S. J. Davies e cols., do University College of London (Reino Unido), descrevem o caso de uma paciente de 76 anos, portadora de neuralgia pós-herpética, possivelmente do tipo "nociceptor irritável", resistente aos tratamentos de rotina. Óleo de menta, contendo mentol a 10%, foi aplicado localmente, obtendo-se imediata abolição da dor, tendo este efeito persistido por 4 a 6 horas. O tratamento prosseguiu por 2 meses com pleno sucesso e discretos efeitos colaterais.

Nota da Redação: O achado é relevante, mas como se trata de apenas um caso clínico, requer estudos controlados e comparações com outros tratamentos.

Referência: Clin. J. Pain 18(3):200-202, 2002.

3. Mastectomia e dor da mama fantasma

Um estudo da instituição Johns Hopkins sugeriu que a mastectomia pode originar dor semelhante à dor do membro fantasma. A pesquisa se baseou em relatos de 279 mulheres submetidas à referida cirurgia. Deste grupo, 48% das pacientes foram submetidas à cirurgia reconstrutiva da mama. Do total de mulheres, cerca de 40 % relatou dor na mama ausente e 50% relatou sensações como coceira, incômodo, agulhadas e pressão. A dor e os sintomas duraram em média 20 meses. Os autores compararam esta dor da mama fantasma à dor que aparece após amputações, onde a secção de fibras nervosas pode ocasionar dor de origem neuropática, bastante descrita na literatura.

Nota da Redação: A dor do membro fantasma caracteriza-se por sensação dolorosa em um membro ou parte do corpo submetida à amputação. Tem difícil tratamento e frequentemente não há registro de melhora ao longo do tempo. O fato da dor da mama fantasma ter desaparecido após um certo período pode não caracterizá-la como dor do membro fantasma, mas sim como uma sensibilização da região decorrente do processo cirúrgico.

(Alerta informativo)

4. Cefaléia em salvas sem dor

A cefaléia em salvas ("cluster headache") é caracterizada por fortes crises de cefaléia estritamente unilateral, orbitária e/ou temporal, durando 15-180 minutos. Pode ocorrer sudorese da frente e da face, congestão nasal, lacrimejamento, miose, ptose e edema palpebral. As crises ocorrem de maneira seriada e duram de semanas a meses (os chamados "períodos de salvas"), separados por períodos de remissão durante meses ou anos. O pesquisador Rolf Salvesen, da Universidade de Troms, na Noruega, descreveu um caso incomum de cefaléia em salvas sem dor na edição de agosto do *Neurology*. Curiosamente, o paciente de 22 anos relatou todos os sintomas característicos da cefaléia em salvas, exceto a dor. Este foi o primeiro caso deste tipo de cefaléia sem dor já publicado. Em estudo prévio, foi proposto que a dor e os sintomas autonômicos da cefaléia em salvas podem ser gerados independentemente e o paciente apresentar os sintomas do lado contralateral àquele onde a dor se origina. O caso apresentado sugere fortemente que os sintomas autonômicos podem ser primários e não secundários à dor.

Referência: *Neurology*, 2000, v.3, p. 451.

5. A nova ciência das dores de cabeça

Em edição recente, a revista *Time* abordou novas descobertas em relação ao tratamento da enxaqueca citadas em um simpósio bienal da Migraine Trust, organização cuja patrona era a falecida princesa Margaret, que sofria de enxaquecas. O artigo reúne comentários sobre novas perspectivas de tratamento para os pacientes que sofrem de enxaqueca, principalmente em relação à prevenção das crises. O mesmo ainda aborda os mecanismos de desencadeamento da enxaqueca propostos após o desenvolvimento de técnicas de obtenção de imagens que permitiram o estudo do fluxo sanguíneo no cérebro vivo e o aprendizado sobre as terminações nervosas inseridas na dura-máter. Vale a pena conferir. O link é <http://www.time.com/time/covers/1101021007/story.html>.

Nota da Redação: Confira também as páginas relacionadas ao tema listadas no link <http://www.time.com/time/covers/1101021007/webresources.html>, além de outras informações na seção "Pipeline of Pain", aonde pode-se ver as vias da dor de cabeça ilustradas, e dicas para prevenir ou tratar as cefaléias na seção "How to Cope".

Ciência e Tecnologia

6. Eficácia do cetoprofeno na analgesia pré-emptiva

Priya e cols. avaliaram o efeito do cetoprofeno na analgesia pré-emptiva. O estudo foi realizado em 50 pacientes submetidos à cirurgia torácica, sob anestesia geral, que receberam 100 mg de cetoprofeno intravenoso 30 minutos antes (grupo I), ou imediatamente após a cirurgia (grupo II). Foram analisados os escores de dor baseados na escala de análise visual (VAS) e no tempo de solicitação de analgésicos pelos pacientes. O número de pacientes que solicitaram analgésicos foi significativamente menor no grupo I ($p < 0,001$) quando comparado ao do grupo II. Deste modo, os autores concluíram que a analgesia pré-emptiva com cetoprofeno i.v. proporcionou melhor alívio da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia torácica.

Referência: *J Postgrad Med* 2002 Apr-Jun; 48(2): 109-12

7. DREAM: reduzindo a expressão de dinorfina

A aferência do estímulo nociceptivo na medula espinal é controlada pelo balanço entre influências facilitatórias e inibitórias desta transmissão. Portanto, a resultante deste controle responde, em parte, pela magnitude da sensação de dor. DREAM é um gene recentemente descoberto, ligado ao gene da dinorfina. A transcrição do DREAM produz uma proteína que

suprime a maquinaria genética que lê o código de DNA para a síntese de dinorfina, diminuindo assim a produção endógena desta substância com atividade antinociceptiva. A deleção do gene DREAM em animais experimentais resulta em aumento da expressão da dinorfina, reduzindo o comportamento nociceptivo destes animais. Assim, a descoberta do DREAM surge como uma alternativa para o controle da dor.

Referência: Cell, Vol. 108, 297-300, February 8, 2002

[8. Comparação entre a acupuntura superficial e profunda no tratamento da dor lombar miofascial: um estudo duplo-cego randômico](#)

Comparou-se neste estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, os efeitos terapêuticos da acupuntura de superfície (na qual se insere a agulha a 2mm de profundidade) e a profunda (com inserção profunda no músculo) em 42 pacientes com dor miofascial lombar. Os pacientes foram divididos em dois grupos, com duração do tratamento de oito sessões, tendo-se utilizado o questionário de McGill na avaliação da dor. Ao término do estudo, não houve diferença significativa da dor entre os grupos. No entanto, estes pacientes continuaram a ser acompanhados por mais 3 meses e foi observada uma redução maior da dor naqueles tratados com acupuntura profunda, passando a ser significativa a diferença entre os grupos. Os resultados sugerem um melhor efeito analgésico com a estimulação profunda quando comparada com a superficial.

Referência: Clin J Pain 2002 May-June; 18(3): 149-53

[9. Controle da dor de longa duração na neuralgia trigeminal com anestésicos locais utilizando-se um cateter no nervo mandibular](#)

Os autores relatam o caso de uma paciente, de 78 anos, com neuralgia do trigêmeo irresponsiva à carbamazepina e com dor incontrolável. Foi inserido um catéter para aplicação de anestésicos locais no nervo mandibular. Analisou-se a eficácia do bloqueio contínuo em três períodos de acordo com as diferenças na posição do catéter e no protocolo utilizado para injetar as drogas. Também foram avaliados, utilizando-se a escala analógica visual, dados sobre a qualidade, intensidade e localização da dor. O tratamento foi efetivo no controle da neuralgia. Pelo fato deste procedimento ser reversível e ter poucos efeitos tóxicos, poderá ser utilizado como mais um recurso terapêutico, principalmente naqueles pacientes com indicação para cirurgia de descompressão vascular.

Referência: Clin J Pain 2002 May-June; 18(196-9)

[10. A farmacologia do placebo](#)

Fabrizio Benedetti e Antonella Pollo, da Faculdade de Medicina da Universidade de Turim (Itália), apresentaram interessante revisão sobre a Farmacologia dos Placebos (The International Journal of Pain Medicine and Palliative Care, 1: 42-47; 2001). Os autores forneceram evidências de que o efeito placebo pode estar associado à ativação de mecanismos endógenos opióides e dopaminérgicos.

Referência: The International Journal of Pain Medicine and Palliative Care, vol 1, nº 2, 2001

[11. Correlação da fosforilação de tirosina das subunidades de NR2B de receptores NMDA e o desenvolvimento da inflamação e hiperalgesia](#)

Guo e cols. investigaram os níveis de fosforilação da subunidade NR2 de receptores NMDA após a administração intraplantar de adjuvante completo de Freund e sua correlação com o desenvolvimento da inflamação e hiperalgesia. Proteínas da medula espinal (L4-L5) foram imunoprecipitadas com anticorpos anti-NR2A e anti-NR2B e subsequentemente analisadas com 4G-10, um anticorpo anti-fosfotirosina específico. Os pesquisadores observaram que ocorre elevação rápida e prolongada da fosforilação de tirosina da subunidade NR2B, mas não da subunidade NR2A, após a inflamação, quando comparada com os animais controle. A

elevação da fosforilação de tirosina da subunidade NR2B mostrou-se dependente dos neurônios aferentes primários, uma vez que a elevação da fosforilação foi relacionada com a duração da inflamação e hiperalgesia. Além disso, a administração de anestésico local na pata injetada bloqueou reversivelmente a fosforilação induzida pela inflamação, retardando a hiperalgesia.

Também se observou que o aumento da fosforilação de tirosina das subunidades NR2B foi abolido pela administração intratecal (i.t.) de genistain (inibidor de tirosinoquinase), PP2 (inibidor de tirosinoquinase da família Src), AINDA (antagonista de receptor para glutamato do grupo I), L733,060 (antagonista de receptores NK1) e *chelerythrine* (inibidor de proteínquinase C, PKC). A administração i.t. de PP2 também retardou a hiperalgesia e alodinia. Esses dados relacionam a fosforilação de tirosina dos receptores NMDA, "in vivo", com o desenvolvimento e manutenção da hiperalgesia inflamatória, além de sugerir que a transdução de sinais acima da fosforilação de tirosina das subunidades NR2B, envolve receptores acoplados à proteína G, PKC e Src.

Referência: The journal of Neuroscience, July 15, 2002, 22(14):6208-6217