

Divulgação Científica**1. Hipnose para o tratamento da dor – cientistas investem seus esforços para desvendar os mecanismos envolvidos nesse efeito**

A diminuição da dor por meio de hipnose é tema de vários estudos, sendo inclusive, apesar de controversa, uma prática bastante utilizada por alguns profissionais de saúde. Uma técnica conhecida como “analgesia hipnótica focalizada” produz diminuição da dor em um local específico do corpo por meio de sugestão ao paciente. Entretanto, o que não se sabe é se essa analgesia é limitada a uma determinada área, ou se essa diminuição na sensibilidade dolorosa ocorre em outras áreas do corpo. Utilizando estímulos elétricos, os cientistas israelenses Yair Sharav e Michael Tal estudaram esses efeitos, aplicando procedimentos hipnóticos na mesma área onde eram aplicados os choques, ou quando estimulação e hipnose eram direcionadas a locais diferentes, tanto em pacientes que eram considerados “altamente hipnotizáveis” quanto em pacientes “fracamente hipnotizáveis”. Os autores concluíram que a analgesia hipnótica focalizada é muito maior na área para a qual foi direcionada, embora possa haver diminuição da dor em áreas diferentes do corpo. Apesar disso, “esta diminuição da dor pode estar ocorrendo nas áreas distantes devido a um efeito placebo”, dizem os autores do estudo. Os autores ainda afirmam que, interessantemente, ao contrário da analgesia obtida por distração da atenção, para que a analgesia hipnótica focalizada funcione é necessária maior atenção para a área do corpo para qual está sendo direcionada, o que sugere que mecanismos cerebrais diferentes dos da hipnose “convencional” são responsáveis por esse efeito.

Autores e procedência do estudo: Yair Sharav & Michael Tal - *The Hebrew University-Hadassah, Jerusalem, Israel;*

Referência: *Focused hypnotic analgesia: Local and remote effects.* Pain 124 (2006) 280–286.

2. Ingestão de frutas cítricas podem diminuir risco de desenvolvimento de artrite reumatóide, informa site específico sobre a doença

Dados recentes obtidos por um estudo mostraram que a ingestão de frutas cítricas, como laranja e tangerina, pode ajudar a diminuir o risco de aparecimento de artrite reumatóide. Apesar dos resultados apresentados ainda serem preliminares, e não totalmente conclusivos, os achados sugerem que os responsáveis por esse efeito seriam os antioxidantes que essas frutas contêm. Segundo as evidências, mulheres que ingeriram quantidades inferiores a 40 microgramas de beta-criptoxantina, um componente encontrado nas frutas cítricas, apresentaram maior propensão a desenvolver artrite reumatóide que as mulheres que consumiram quantidades maiores de beta-criptoxantina. Essa informação foi anunciada no site “*learningaboutarthritis.com*”, que apresenta inúmeras informações sobre a doença, inclusive com dados e protocolos utilizados para seu tratamento.

3. Website mantido por sociedades americanas traz informações atualizadas sobre o alívio da dor

O site intitulado *Making Sense of Pain Relief* (algo como “dando sentido ao alívio da dor”) foi criado em conjunto pelas sociedades americanas *American Chronic Pain Association*, *American Pain Foundation* e *National Pain Foundation*, e, além de fazer parte de uma campanha educacional com o objetivo de esclarecer informações sobre o alívio da dor, as quais muitas vezes são confusas, apresenta links para outros sites sobre dor. A página também conta com a colaboração da Pfizer Inc., que, junto com as outras associações,

prepara as informações de modo a auxiliar as pessoas a compreenderem a situação atual e os procedimentos críticos envolvidos no manejo da dor.

Ciência e Tecnologia

4. Dor pós-operatória pode ser resultado de ativação de células da glia presentes na medula espinal – astrócitos e micróglia espinais estariam envolvidos na sensibilização induzida por lesão nos tecidos periféricos

A participação das células da glia nas alterações do limiar nociceptivo após danos a nervos periféricos e inflamação têm sido estudada significativamente. A ativação da micróglia espinal e de astrócitos parece ocorrer de tal maneira que mudanças na atividade espontânea de neurônios são induzidas, contribuindo para dores com características neuropáticas. Considerando que a contribuição da glia espinal para a hipersensibilidade à estimulação mecânica após incisão na pata ainda não havia sido estudada, o grupo de pesquisadores liderado por Hideaki Obata, do Japão, delineou seu trabalho no sentido de verificar qual seria a relevância da ativação dessas células na hipernocicepção mecânica apresentada por ratos Sprague-Dawley após submissão ao modelo de incisão na pata. Os animais foram avaliados pelo método de filamentos de von Frey e a ativação dessas células foi medida 1, 2, 3 e 5 dias após a incisão na pata por meio de imunohistoquímica. Os resultados mostraram ativação de astrócitos 24 horas após a incisão, a qual atingiu intensidade máxima, assim como a ativação da micróglia, em 3 dias. Como controle, os autores fizeram comparação com ratos que haviam sido tratados com o inibidor de metabolismo de células da glia fluorocitrato, o qual produziu redução na hipernocicepção mecânica de maneira dose-dependente (administrado 24 horas após a incisão da pata). Com base nestes dados, os autores concluem que a lesão na pata leva à ativação de células glias espinais após 24 horas, o que contribui para a hipernocicepção mecânica. Além disso, sugerem que os astrócitos espinais podem ser um potencial alvo para drogas desenhadas para diminuir a dor pós-operatória.

Autores e procedência do estudo: Hideaki Obata (*), James C. Eisenach (†), Hesham Hussain (†), Tanishua Bynum (†) and Michelle Vincler (†) – (*) *Department of Anesthesiology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Gunma, Japan;* (†) *Department of Anesthesiology and Center for the Study of Pharmacologic Plasticity in the Presence of Pain, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina;*

Referência: *Spinal Glial Activation Contributes to Postoperative Mechanical Hypersensitivity in the Rat.* The Journal of Pain, Vol 7, No 11 (November), 2006: pp 816-822.

5. Análise de pacientes com dores crônicas devido a trauma de extremidades baixas sugere que fatores socioeconômicos podem facilitar o aparecimento da dor de longa duração

Apesar da etiologia da dor crônica após trauma ainda não ser bem compreendida, inúmeros estudos retrospectivos mostram que uma significativa proporção de pacientes com dores crônicas possuem histórico de injúria traumática. Uma análise por longo tempo (7 anos) da prevalência e da ocorrência de fatores predisponentes à dor crônica foi realizada em pacientes com trauma severo de extremidades baixas por pesquisadores da Universidade de Johns Hopkins, liderados por Renan Castillo. A intensidade de dor crônica foi avaliada pelo Escala Graduada de Dor Crônica (GCPS – *Graded Chronic Pain Scale*), que mede tanto a severidade da dor quanto a sua interferência nas atividades diárias do paciente. Os autores enfatizam que os pacientes que sofrem de traumas severos das extremidades baixas afirmam ter dores crônicas em grau significativamente maior que a população geral, em níveis comparáveis aos pacientes com cefaléia associada a migrâneas e pacientes com lombalgias. Interessantemente, alguns fatores detectados parecem influenciar o

aparecimento do quadro doloroso precocemente, como menor nível de instrução e altos níveis de consumo médio de álcool antes da ocorrência do trauma. Além disso, alta intensidade de dor, distúrbios do sono e de descanso, e altos níveis de depressão e ansiedade três meses após o trauma também parecem ter influenciado a presença de dor após sete anos. Mais ainda, foi verificado que os pacientes tratados com medicamentos narcóticos durante os 3 primeiros meses após o trauma tinham menores níveis de dores crônicas. O estudo em questão mostra que, aparentemente, fatores como os avaliados podem ter influência na continuidade da dor por longo tempo após o trauma. Ainda, pacientes que se enquadram nessas categorias de risco que procuram por tratamento da dor e/ou tratamento psicológico parecem ter diminuídas a probabilidade e a severidade da ocorrência de dores crônicas.

Nota da redação: O que chama a atenção neste estudo é que este é um dos poucos trabalhos que avaliam a influência de fatores sociais e econômicos no desenvolvimento da sensibilidade dolorosa de longa duração. Outros estudos do mesmo tipo devem ser realizados para confirmar o impacto desses fatores na diminuição do limiar de dor pós-operatório.

Autores e procedência do estudo: Renan C. Castillo (a), Ellen J. MacKenzie (a), Stephen T. Wegener (b), Michael J. Bosse (c), *The LEAP Study Group – (a) Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; (b) Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; (c) Department of Orthopaedic Surgery, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC, USA.*

Referência: *Prevalence of chronic pain seven years following limb threatening lower extremity trauma.* Pain 124 (2006) 321–329.

6. Produção de morfina por células animais – evidência de vias biossintéticas comuns entre plantas e animais?

Desde a descoberta das substâncias endógenas agonistas de receptores opióides, como as endorfinas e encefalinas, estabeleceu-se o conceito da importância fisiológica dos receptores opióides. O que não se imaginava era que, além desses agonistas peptídicos, as células animais também pudessem produzir morfina, um alcalóide encontrado principalmente em algumas espécies de plantas. Neste sentido, inúmeros trabalhos têm detectado a presença desta molécula em vários tecidos animais, incluindo o cérebro, as glândulas adrenais, o coração e também em uma forma excretada na urina, sugerindo, assim, a possível produção endógena de morfina. Mais ainda, alguns trabalhos têm procurado demonstrar quais rotas bioquímicas poderiam estar sendo ativadas na síntese deste alcalóide em células animais. Um recente estudo publicado por Richard Kream e George Stefano apresentou um modelo baseado em evidências experimentais que poderia representar uma das rotas bioquímicas envolvidas na síntese deste alcalóide.

Nota da redação: Embora pareça bem clara a existência da produção endógena de morfina, ainda resta saber se, como as endorfinas e encefalinas, a morfina endógena apresenta alguma importância fisiológica, principalmente no que diz respeito ao sistema nociceptivo.

Autores e procedência do estudo: Richard M. Kream & George B. Stefano - *Neuroscience Research Institute, State University of New York at Old Westbury, NY, U.S.A & Department of Biochemistry, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, U.S.A.*

Referência: *De novo biosynthesis of morphine in animal cells: An evidence-based model.* Med Sci Monit, 2006; 12(10): RA207-219.

7. Alívio na ponta agulha para dor crônica no pescoço: associação de acupuntura com tratamento de rotina aumenta chance de bons resultados

A acupuntura é uma prática milenar chinesa na qual agulhas são utilizadas para estimular pontos energéticos no corpo e, com isso, restaurar o equilíbrio corporal e curar as mais

variadas doenças. Esta prática acaba de ganhar um estudo aleatório, realizado em diversos centros de pesquisa diferentes, com pacientes com dores crônicas no pescoço. Médicos alemães, procurando obter evidências práticas de resultados obtidos com o uso de acupuntura na clínica médica, observaram mais de 14.000 sujeitos com dores crônicas nessa área e constataram que aqueles submetidos a sessões de acupuntura (15 sessões) aliadas ao tratamento comum nos hospitais e clínicas apresentavam melhora na dor significativamente maior que os pacientes submetidos apenas ao tratamento convencional. A dor cervical foi avaliada por diversas escalas que avaliam a qualidade de vida, a percepção da dor e outros fatores. Como conclusão, os autores afirmam que a acupuntura deve ser considerada uma opção relevante a ser utilizada como adjuvante no tratamento de pacientes com dores crônicas no pescoço.

Autores e procedência do estudo: Claudia M. Witt (a), Susanne Jena (a), Benno Brinkhaus (a), Bodo Liecker (b), Karl Wegscheider (c), Stefan N. Willich (a) – (a) *Institute of Social Medicine, Epidemiology, and Health Economics, Charité University Medical Center, Berlin, Germany*; (b) *Techniker Krankenkasse, Hamburg, Germany*; (c) *Institute of Statistics and Econometrics, University of Hamburg, Hamburg, Germany*;

Referência: *Acupuncture for patients with chronic neck pain*. Pain 125 (2006) 98–106.

8. Agonistas de receptores serotoninérgicos podem ser eficazes no alívio de dores neuropáticas associadas ao nervo trigêmeo

Um dos grandes desafios para os terapeutas de dores orofaciais é o tratamento de dores com características neuropáticas. A compressão da raiz nervosa trigeminal por eventos vasculares é uma das causas observadas nestas patologias, e o controle da sintomatologia dolorosa ainda é feito por procedimentos do tipo “tentativa e erro”. Atualmente, trabalhos têm mostrado a inibição da vasodilatação e conseqüente inflamação próxima à raiz nervosa por uso de agonistas de receptores serotoninérgicos, os quais também se mostraram efetivos em atenuar a alodinia mecânica induzida em ratos submetidos ao modelo experimental de neuralgia trigeminal. Nesse sentido, Kanai e cols., pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade de Kitasato, no Japão, examinaram a efetividade do agonista específico de receptores serotoninérgicos 1A/1B/1D sumatriptan no alívio da dor de pacientes com neuralgia trigeminal. Os pacientes avaliados (n=15) sofriam de dores episódicas diagnosticadas como neuragia trigeminal de causa idiopática com duração de pelo menos 1 mês. Além de receberem no primeiro dia o medicamento (3mg) por via subcutânea, os pacientes tomaram sumatriptan por via oral durante uma semana (50mg, 2 vezes ao dia). A avaliação da dor, feita pela escala visual analógica, mostrou significativa diminuição da dor após administração de sumatriptan por via subcutânea. Além disso, tanto após uma semana de tratamento como uma semana após interrupção do uso, os pacientes apresentavam melhora no quadro de dor. Embora alguns dos pacientes tenham apresentado efeitos colaterais indesejáveis após tomarem a medicação, os quais desapareceram após suspensão da droga, os autores afirmam que o tratamento com o sumatriptan por via subcutânea seguido por administração por via oral é bastante efetivo na produção de analgesia imediata e mediata em pacientes com neuralgia trigeminal.

Autores e procedência do estudo: Kanai A, Suzuki A, Osawa S, Hoka S. - *Department of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine, Japan*;

Referência: *Sumatriptan alleviates pain in patients with trigeminal neuralgia*. Clin J Pain. 2006 Oct;22(8):677-80.

9. A contribuição da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial para a dor neuropática é dependente de ATP

Durante muito tempo atribuiu-se ao nucleotídeo ATP uma única função: a de ser a “moeda energética” dos seres vivos, não sendo creditada a ele a possível participação em outros

sistemas. As últimas décadas de pesquisa demonstraram que essa molécula está envolvida em diversas redes de sinalização celular em vários tecidos, tanto em condições de normalidade quanto em quadros patológicos. Um recente estudo dos pesquisadores Elizabeth Joseph e Jon Levine, da Universidade da Califórnia (EUA), demonstrou que o tratamento com inibidores de qualquer complexo da cadeia transportadora de elétrons é capaz de reduzir de maneira significativa a dor neuropática em modelos de terapia HIV/AIDS, quimioterapia do câncer e diabetes. Além disso, o tratamento com inibidores competitivos de mecanismos dependentes de ATP também foi capaz de atenuar a neuropatia nos mesmos modelos citados acima. Dessa forma, os autores concluem que existe uma contribuição da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial para a dor neuropática, sendo esta ATP-dependente.

Nota da redação: Sem dúvida o ATP medeia diversos processos de sinalização celular, incluindo situações patológicas. Contudo, tendo em vista que o neurônio neuropático é uma célula cujo requerimento energético está grandemente aumentado em relação ao neurônio em seu estado normal, os resultados descritos podem estar relacionados à diminuição em sua atividade metabólica pela indisponibilidade de ATP, atenuando, desta maneira, o quadro neuropático.

Autores e procedência do estudo: Elizabeth K. Joseph & Jon D. Levine - *Department of Medicine, Division of Neuroscience and Biochemical Sciences Program, University of California at San Francisco, San Francisco, USA.*;

Referência: *Mitochondrial electron transport in models of neuropathic and inflammatory pain.* Pain. 121(1-2), p.105-114, 2006.

Revisões do Mês

10. Revisão aborda possíveis estratégias analgésicas além da inibição das enzimas ciclooxigenases

Em uma revisão recente publicada no periódico *Trends in Pharmacological Sciences*, dois farmacologistas europeus discutem estratégias analgésicas hierarquicamente abaixo da inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), abordando os efeitos obtidos por ativação de três sintases e quatro receptores específicos de prostaglandinas. Uma interessante revisão dos fenótipos nociceptivos de camundongos geneticamente modificados é apresentada, assim como os principais mecanismos neuronais envolvidos na dor inflamatória. Apesar de deixar de lado vários outros alvos hierarquicamente ativados após as COX, como os canais de potássio, por exemplo, e os opióides periféricos, os autores sugerem alvos farmacológicos interessantes para obtenção da analgesia.

Autores e procedência do estudo: Hanns Ulrich Zeilhofer (1) and Kay Brune (2) – (1) *Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, and Institute of Pharmaceutical Sciences, Zurich, Switzerland* – (2) *Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Erlangen-Nurnberg, Germany*;

Referência: *Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases.* TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.27 No.9.

11. Pesquisadores americanos revisam o uso de Dexmedetomidina na prevenção de dores pós-anestesia

Um artigo recentemente publicado revisa a importância do uso da Dexmedetomidina como cuidado adicional na prevenção de dores pós-anestesia refratárias aos tratamentos convencionais. O uso desse medicamento na analgesia e sedação profunda ganhou popularidade devido à sua marcante eficácia e segurança em relação a outros agentes conhecidos utilizados para esse fim, como, por exemplo, os opióides e os benzodiazepínicos. Entretanto, embora seus benefícios como terapia paliativa estejam sendo evidenciados,



ainda são necessários mais estudos para determinar seu mecanismo de ação. Além disso, seu uso parece ser complicado pelo seu alto potencial de interagir com outras drogas e sua capacidade pronunciada de induzir efeitos colaterais.

Autores e procedência do estudo: Jackson KC, Wohlt P, Fine PG - *University of Utah Health Sciences Center, USA*;

Referência: *Dexmedetomidine: a novel analgesic with palliative medicine potential.* J Pain Palliat Care Pharmacother. 2006;20(2):23-7.