

**Ciência e Tecnologia****1. Indução da COX-2 no SNC contribui para hiperalgisia**

Processos inflamatórios induzem a expressão de ciclooxygenase-2 (COX-2) com conseqüente liberação de prostanoídes que sensibilizam nociceptores periféricos causando hiperalgisia. A inflamação periférica também pode sensibilizar tecidos adjacentes ao lesado (hiperalgia secundária), produzir dor nas articulações, febre, letargia e anorexia. Samad e colaboradores sugerem que estas respostas aumentam a expressão da COX-2 na medula espinal e em outras regiões do SNC elevando os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no líquido. O maior indutor da COX-2 no SNC é a IL-1β. A administração intra-espinal da enzima conversora de interleucina ou de inibidores da COX-2 reduzem os níveis de PGE<sub>2</sub> centrais induzidos pela inflamação e a hiperalgisia mecânica. Dessa maneira, a inibição da indução da COX-2 mediada pela IL-1β em neurônios ou inibição da atividade da COX-2 central, previnem a produção central de prostanoídes e reduzem hiperalgisia inflamatória.

Referência: Nature Mar 22 ;410 (6827),:471-5, 2001

**2. Receptores ativados por proteases na nocicepção**

Há evidências substanciais de que proteases, tais como trombina e tripsina, possam regular a atividade de células alvo através da ativação de uma família de receptores estimulados por proteases acoplados à proteína G (PARs). Todos os sinais de inflamação, como dor, edema e eritema, são observados após a ativação destes receptores in vivo. Os receptores PAR foram identificados nos terminais aferentes dos neurônios sensoriais primários. O subtipo PAR2 parece contribuir para a transmissão do sinal nociceptivo e, uma vez ativado, desencadeia hiperalgisia térmica. Embora a ativação dos PARs pareça desencadear atividade pró-nociceptiva, o alerta contido no DOL número 9 intitulado "Uma alternativa aos AINES no tratamento da osteoartrite" indica que enzimas protolíticas apresentam efeito analgésico em testes clínicos. Assim, os mecanismos e natureza dos seus efeitos precisam ser melhor compreendidos.

Referência: Trends in Pharmacological Sciences 22(3): 146-152, 2001

**3. Mecanismos envolvidos na neuropatia diabética**

A neuropatia diabética atinge tanto nervos somáticos quanto autonômicos. Pitre e colaboradores observaram que há redução significativa das conexinas 32 e 36 e ausência da conexina 46, em nervos penianos de ratos diabéticos indicando, portanto, alteração das junções gap. Estes resultados são importantes a medida que podem conduzir a novas estratégias para proteger as células neuronais de alterações que acompanham o diabetes.

Referência: Neuroscience Letters 303(1):67-71, 2001

**4. Portadora de asma induzida por aspirina não apresenta hipersensibilidade a inibidor da COX-2**

Inibidores seletivos da COX-2 são atualmente contra-indicados em pacientes asmáticos sensíveis à aspirina, os quais são usualmente sensíveis a outros analgésicos não esteroidais. Fred Mark e colegas observaram que uma paciente com história de reação anafilática à aspirina não apresentou nenhuma reação adversa quando tratada com Celocoxib, inibidor seletivo da COX-2. Essa evidência é sugestiva que a hipersensibilidade à aspirina relacionada com a asma estaria ligada basicamente à inibição da COX -1. O bloqueio dessa enzima no pulmão levaria ao aumento do seu substrato, o ácido araquidônico, facilitando a formação de substâncias broncoconstritoras como as leucotrienas.

---

Referência: South Med J 94(2):255-257,2001

#### 5. Hormônios sexuais na modulação vagal da nociceção tônica

Estudos com ratos machos submetidos à vagotomia subdiafragmática e gonadectomia mostraram alterações do comportamento nociceptivo durante a fase 2 do teste de formalina. Estes achados são indicativos de que mecanismos dependentes da gônada, mas independentes do androgênio gonadal, contribuem para os efeitos pró-nociceptivos da atividade vagal aferente em machos. Em fêmeas, tanto a gonadectomia quanto a vagotomia isoladas, não afetaram o teste de formalina, embora os dois procedimentos somados reduziram significativamente o comportamento nociceptivo durante a fase 2. O achado de que o estrógeno produz aumento do comportamento nociceptivo em fêmeas gonadectomizadas após vagotomia, mas não em fêmeas com gônadas intactas, sugere que a interação entre estrógeno e atividade aferente nociceptiva é abolida pela função vagal. Em conclusão, a ação não-androgênica da função testicular em ratos machos e o estrógeno em fêmeas parecem influenciar o efeito da atividade vagal no comportamento nociceptivo induzido pelo teste de formalina.

Referência: The Journal of Pain April 2 (2):, 2001

#### 6. Efeito analgésico periférico da morfina na cirurgia dental

A eficácia analgésica da morfina local, em modelo clínico de dor dental foi avaliada sob diferentes condições. Pacientes submetidos à cirurgia dental receberam, de modo aleatório, injeção de anestésico local articaína com 1 mg de morfina no tecido submucoso inflamado, não-inflamado e perineuralmente (nervo mandibular). Os pacientes controles receberam articaína com salina. Os resultados mostraram que a injeção de 1 mg de morfina associada ao anestésico local no tecido inflamado, mas não em tecidos não-inflamados e perineurais, resultou em prolongada analgesia pós-operatória. A administração subcutânea de 1 mg de morfina não foi efetiva, excluindo a possibilidade de que os efeitos fossem centrais. A necessidade do processo inflamatório para a ocorrência de efeitos analgésicos, assim como os efeitos opióides periféricos anteriormente descritos em modelos animais, é também observada em situações clínicas.

Referência: J Pain Symptom Manage 21(4):330-7, 2001

#### 7. Novo medicamento previne os efeitos adversos gastrointestinais da morfina

Um novo medicamento, chamado de ADL 8-2698, previne os efeitos gastrointestinais da morfina administrada via intravenosa sem afetar a analgesia, antagonizando seletivamente receptores  $\mu$ -opióides localizados no sistema entérico. Os efeitos adversos gastrointestinais produzidos pelos opióides (retardo no esvaziamento gástrico, aumento do tônus do músculo liso, espasmos, cólicas, constipação e distensão abdominal) podem ser revertidos por antagonistas dos receptores  $\mu$ -opióides, como por exemplo naloxone e nalmefene. Entretanto, estas drogas possuem ação central, antagonizam também o efeito analgésico.

Referência: Clinical Pharmacology e Therapeutics 69 (1):66-71, 2001

#### 8. Colesterol (LDL) combinado com oxigênio está relacionado à severidade de doenças cardíacas

A formação do colesterol de baixa densidade combinado com o oxigênio (LDL-ox) pode ser resultante de um estresse oxidativo, como uma situação de hipóxia, e é considerado mais perigoso que o LDL por promover obstrução dos vasos sanguíneos. Pesquisadores japoneses liderados pelo professor Makiko Ueda dosaram os níveis de LDL-ox em pacientes com angina estável (dor em conseqüência de esforço físico), angina instável (dor mesmo em repouso) e em pacientes que sofreram ataque cardíaco. Os resultados apontaram correlação direta entre os níveis plasmáticos de LDL-ox e a severidade de doenças cardíacas, ou seja, quanto mais

grave a condição, maior a concentração de LDL-ox. Segundo especialistas, o estudo poderá permitir o desenvolvimento de um novo método de diagnóstico para avaliar o risco de ataque cardíaco em pacientes propensos ou não.

Referência: *Circulation*, 103 (15):1955-1960, 2001

#### 9. Tratamento espiritual da dor crônica é eficaz?

Cento e vinte pacientes portadores de dor crônica resistente aos tratamentos convencionais foram selecionados para participarem de estudo sobre o eventual valor terapêutico do tratamento espiritual. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em diferentes grupos para receberem tratamento espiritual do tipo "face a face" ou "à distância". O estudo, realizado em Clínica para Tratamento da Dor de Exeter (Reino Unido) não evidenciou qualquer efeito analgésico para este tipo de tratamento.

Referência: *Pain* 91: 79-89, 2001

#### 10. Estudo com PET confirma que os analgésicos opióides ativam mecanismos colinérgicos espinais

Estudo realizado com o emprego de PET (Tomografia por Emissão de Positrons) em macacos demonstrou que a injeção intravenosa de morfina (10 mg/kg) aumenta a ligação [18 F] FBT em terminais nervosos colinérgicos espinais, indicando aumento da liberação de acetilcolina na medula espinal. Em paralelo, demonstrou-se aumento da concentração de acetilcolina em microdialisados do corno dorsal da medula espinal cervical.

Referência: *Pain* 91: 139-145, 2001

### Divulgação Científica

#### 11. Massagem substitui acupuntura na dor lombar persistente

A massagem pode propiciar benefícios duradouros no tratamento da dor lombar, situação em que a acupuntura parece ser relativamente inefetiva, como mostra um estudo de Daniel C. Cherkin, do Grupo de Saúde em Seattle. Pacientes (262) com dor lombar e idade entre 20 a 70 anos receberam o tratamento tradicional chinês de acupuntura, massagem terapêutica e materiais para auto educação. Depois de dez semanas, os sintomas e a disfunção foram significativamente melhores no grupo que utilizou massagem comparado com aquele que fez o auto tratamento ou acupuntura. Depois de um ano, os índices de sintomas e disfunção do grupo de massagem não eram melhores que o grupo de auto cuidado, todavia eram significativamente melhores do que os do grupo de acupuntura. Por outro lado, o grupo que fez massagem utilizou durante este período muito menos drogas analgésicas que os demais. Os autores não sabem como explicar os efeitos terapêuticos tanto da acupuntura como o da massagem na efetividade do tratamento na dor lombar persistente (ciática - lombalgia).

#### 12. Pequenos orifícios no coração podem ser as causas de enxaquecas severas

Cerca de um quarto da população possui uma abertura na parede que separa as câmaras superiores do coração. Essa abertura, chamada forâmen oval, é mantida durante a vida intra-uterina, quando é permitido ao sangue passar pelos pulmões. No entanto, a mesma deve ser fechada na primeira respiração do bebê, o que nem sempre ocorre. Os orifícios podem continuar abertos permitindo que pequenas quantidades de sangue venoso das veias tenham acesso aos pulmões. Peter Wilmshurst do Hospital Royal Shrewsbury demonstrou que mergulhadores particularmente vulneráveis a síndrome da descompressão mantinham essas aberturas e, muitas com tamanho acima de 11 mm de diâmetro. Metade dos mergulhadores envolvidos, segundo o pesquisador, possuíam um histórico de enxaquecas precedidas por distúrbios na fala e visuais e mudanças na sensação cutânea. Os

mergulhadores submetidos a uma operação simples para fechamento dessa abertura, a qual foi feita por inserção de um catéter cardíaco, relataram não só a diminuição da vulnerabilidade à síndrome de descompressão como também diminuição da frequência e severidade ou mesmo fim das enxaquecas. Wilmshurst conclui que mais pesquisas devem ser feitas a fim de correlacionar aberturas no coração e a ocorrência de enxaquecas.

### 13. Tipo de parto influencia a resposta do bebê à dor e ao estresse

A experiência precoce de dor sentida pelo bebê durante o parto pode influenciar a resposta posterior a estímulos dolorosos, tornando a criança mais vulnerável a eles, como demonstra o estudo realizado pelo Dr. Alyx Taylor e colaboradores do Queen Charlotte's and Chelsea, em Londres. Os pesquisadores dividiram os bebês em três grupos: nascidos de parto normal, nascidos de parto normal assistido (fórceps ou ventosa) e aqueles nascidos de parto cesariano eletivo. Os níveis de cortisol na saliva durante a vacinação e 20 minutos após esse procedimento, e a medida de tempo em que os bebês permaneceram chorando após a vacina foram utilizados para avaliar o grau de estresse e dor. Os resultados demonstraram que os níveis de cortisol foram significativamente maiores nos bebês nascidos de parto assistido, expostos a estresse mais acentuado no momento do parto e menor no grupo de bebês nascidos de cesárea eletiva, exposto a menor trauma durante o parto. A duração do choro mostrou um padrão semelhante. Estudos anteriores demonstraram que o estresse fetal ou neonatal agudo pode afetar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que parece ser importante em doenças como a depressão e ansiedade. O estudo em questão conclui, portanto, que bebês que sofreram estresse intenso no momento do parto poderiam vir a ter chances maiores de desenvolver essas doenças futuramente.

### 14. Bebês vacinados durante a amamentação sentem menos dor

Em um trabalho recente apresentado no Encontro Anual das Sociedades Acadêmicas de Pediatria em Baltimore, pesquisadores canadenses, do Instituto de Pesquisa do Hospital Infantil Montreal da Universidade McGill propuseram que a amamentação atenua a sensação de dor e atua sobre a recuperação da mesma. Os autores avaliaram vários indicadores de dor e desconforto durante a injeção e no minuto seguinte e compararam as respostas de bebês que estavam sendo amamentados e bebês que estavam simplesmente no colo das mães. Bebês que foram medicados enquanto amamentados apresentaram menos sinais de angústias em comparação aos que estavam apenas sendo segurados pelas mães. Por ser uma manipulação muito simples, os autores sugerem a utilização desse procedimento para redução da dor em bebês.

### 15. Enxaqueca dá prejuízo para o HC-FMRP

Um estudo feito na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP demonstrou que o Hospital das Clínicas perde cerca de R\$ 800 mil por ano com os funcionários que sofrem de enxaqueca. O estudo indicou que 28% dos 4 mil funcionários do HC sofrem de enxaqueca e têm uma queda de 56% em sua produtividade durante as crises. Segundo o Dr. Bigal, responsável pela pesquisa, a medicação e um pequeno repouso no início da dor poderia representar uma economia de 65% deste valor.

### 16. Ambiente familiar influencia o risco de enxaqueca infantil

Fatores ambientais parecem influenciar a incidência de enxaqueca em crianças, de acordo com um estudo realizado na Finlândia, com 1290 estudantes de 8 e 9 anos. As crianças foram observadas durante seis meses, a cefaléia foi relatada por 725, e destas 10% tinham enxaqueca. Os pesquisadores sugerem que depois da predisposição genética à enxaqueca, problemas no lar, como ambiente empobrecido e infelicidade na família sejam fatores mais importantes para a ocorrência do quadro.