Dor On Line
www.dol.inf.br

Arquivo de edições: Março de 2010 - Ano 10 - Número 116

Divulgação Científica

1. Tratamento da dor crônica pode favorecer quedas em idosos

Um estudo publicado no periódico *Archives of Internal Medicine* com participantes acima de 60 anos, avaliou que idosos com dor crônica nas articulações e que fazem uso de sedativos e antidepressivos para dormir ou tratar distúrbios de humor, correm mais risco de sofrer quedas, fato que colabora muito para aumento do índice de mortalidade por fraturas.

Pesquisadores que acompanharam os idosos dizem que 40% sentiam dores crônicas em mais de uma junta e 24% em uma única. Após 18 meses, ocorreram 1.029 quedas, sendo que mais da metade caiu ao menos uma vez no período, demonstrando que o risco de queda foi 50% mais alto entre os que não tinham dor. O estudo foi publicado no Jama (periódico da Associação Médica Americana) e contou com um total de 79.081 participantes.

O geriatra Clineu Almada Filho, da UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo) diz que muitas drogas, como diuréticos, psicotrópicos, sedativos, antipsicóticos e outras usadas para tratar doenças crônicas agravam a hipotensão arterial e, com isso, o idoso, ao se levantar, fica atordoado e sofre queda.

A degeneração das articulações é comum em idosos e isso interfere no equilíbrio, pois ao andar ele sente dor. O risco de morte é de 50% no período de um ano após a queda.

Referência: John C. Woolcott; Kathryn J. Richardson; Matthew O. Wiens; Bhavini Patel; Judith Marin; Karim M. Khan; Carlo A. Marra. *Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons.* Arch Intern Med, Nov 2009; 169: 1952 – 1960.

2. Enxaqueca crônica e risco de infarto

Um estudo da *Yeshiva University*, nos Estados Unidos, publicado na revista *Neurology*, diz que pessoas que sofrem de enxaqueca, com ou sem aura (alterações visuais), tem o dobro do risco de sofrer de infarto e, têm também, mais chance de derrames e outras patologias cardiovasculares.

Os pesquisadores compararam 6.102 pessoas com enxaqueca crônica em relação a 5.243 pessoas que não sofriam da doença, através do preenchimento de questionários sobre sua saúde em geral.

As pessoas que sofriam de enxaqueca tinham 200% mais risco de infarto, 50 % a mais de ter diabetes, hipertensão e colesterol alto e, dentre aqueles com enxaqueca e aura, a chance de infarto aumentava para 300%.

Segundo os autores, as pessoas com enxaqueca têm alterações neuroquímicas e vasculares que prejudicam o fluxo sanguíneo, o que pode causar lesões no endotélio e aumentar o risco cardiovascular. Além disso, crises freqüentes acarretam estresse, má qualidade do sono e alterações hormonais, acrescenta o neurologista Mário Peres, do Hospital Albert Einstein.

Apesar da existência de vários medicamentos para prevenir as crises, o controle envolve mudanças nos hábitos de vida, como boa qualidade de sono e alimentação.

Referência: Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. *Migraine and cardiovascular disease: a population-based study.* Neurology. 2010; 74(8):628-35.

3. Acupuntura no tratamento da cólica

Pesquisadores afirmam haver evidências promissoras para o tratamento da cólica por meio da acupuntura. A dismenorréia pode ser tão severa em algumas mulheres que pode vir acompanhada de náuseas, diarréias, enxaquecas e dores nas costas. O tratamento tradicional inclui analgésicos, aplicação de calor e exercícios. O *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (BJOG) mostrou estudos onde foi encontrada uma pequena diferença entre

acupuntura real e falsa para o tratamento da dismenorréia. Esta revisão envolveu a análise de 27 estudos incluindo quase 3.000 mulheres. Os estudos utilizaram várias formas de acupuntura – da forma clássica à injeção no acuponto. A análise feita pelo time do *Kyung Hee Medical Centre* observou que as pacientes com dismenorréia severa obtiveram uma redução maior dos seus sintomas ao usar a acupuntura, quando comparada com tratamentos farmacológicos. Eles enfatizaram ainda algumas falhas metodológicas de certos estudos, e que os resultados precisariam ser interpretados com precaução. Não obstante, evidências promissoras foram encontradas. O editor-chefe do BJOG, Professor Philip Steer, notou que algumas mulheres que tiveram dismenorréia, mal puderam "trabalhar normalmente". Ele ainda afirma: "Mulheres com dismenorréia primária deveriam consultar seu ginecologista para conhecer o melhor tratamento disponível para elas. Não deveriam usar terapias complementares exclusivamente, à custa do tratamento convencional, a menos que melhorias significantes ocorressem".

Referência: Cho SH, Hwang EW. *Acupuncture for primary dysmenorrhoea: a systematic review.* BJOG. 2010 Feb 17.

Fonte:
http://www.bjog.org/details/journalArticle/588225/Acupuncture_for_primary_dysmenorrhoea_a_systematic_review.html

4. Botox e enxaqueca

Pesquisadores americanos publicaram na revista científica Archives of Dermatology que a injeção de botox, utilizada para redução de rugas de expressão, ajuda a reduzir as crises de enxaquecas. A toxina botulínica tipo A (BTX) é usada profilaticamente para reduzir a freqüência de enxaqueca, com respostas inconsistentes na literatura. O objetivo deste estudo foi determinar se injeções de toxina botulínica em doses utilizadas na face superior para fins cosméticos (que diferem das doses normalmente utilizadas por especialistas de cabeça), poderia impedir enxaquecas oculares e de implosão, mas não enxaquecas de explosão.

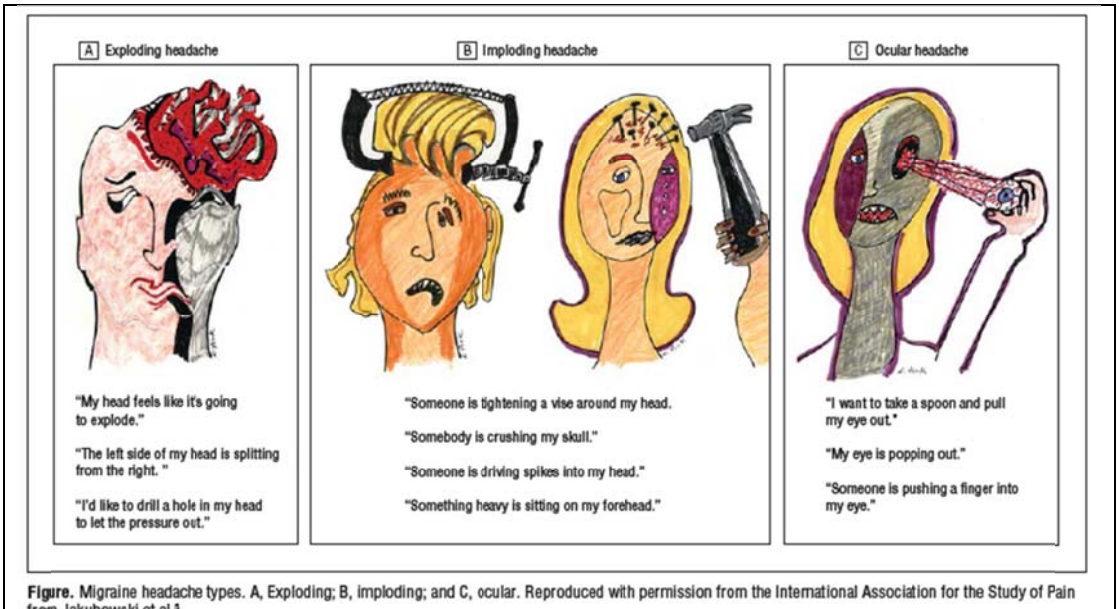

Figure. Migraine headache types. A, Exploding; B, imploding; and C, ocular. Reproduced with permission from the International Association for the Study of Pain from Jakubowski et al.[5]

Figura: Kim CC, Bogart MM, Wee SA, Burstein R, Arndt KA, Dover JS. *Predicting migraine responsiveness to botulinum toxin type A injections.* Arch Dermatol. 2010; 146(2):159-63.

Os participantes do estudo foram recrutados entre os pacientes que haviam recebido ou estavam planejando receber injeções de BTX para fins cosméticos e que, também, relataram ter enxaqueca.
Os especialistas avaliaram 18 pacientes, onde alguns sofriam de enxaqueca com aura e outros com dores "implosivas", e fizeram a aplicação da toxina botulínica tipo A na parte superior da face para redução de rugas. Após três meses, 13 pacientes apresentaram redução na freqüência das dores de cabeça. Pacientes que não tiveram diminuição das crises apresentavam dores "explosivas" (pressão dentro da cabeça).
O nosso informativo mensal DOL já tratou anteriormente da aplicação de botox contra a dor (veja boletim 4 - ano 2000, boletim 20 - ano 2002, boletim 30 - ano 2003, boletim 70 - ano 2006 e boletim 72 - ano 2006).
Cabe aqui ressaltar alguns aspectos relacionados ao tipo de pesquisa apresentada neste alerta. Além do grupo experimental reduzido, para inferir as conclusões apresentadas e a aplicação típica de reducionismo de modo a identificar grupos onde a aplicação de BTX tenha algum impacto no controle da dor relatada, chamamos atenção, também, para as palavras do médico Alexandre Feldman (boletim 20 - ano 2002), que alerta para o preço exorbitante do tratamento com Botox (5 ng do produto custavam 400 dólares americanos à época das declarações).
Originalmente desenvolvida para o tratamento do estrabismo na oftalmologia, o Botox bloqueia a liberação de acetilcolina nas sinapses, provocando paralisia muscular por um período de até três meses, sem que haja possibilidade de reverter o processo. Há necessidade, portanto, de que médicos e pacientes estejam cientes dos riscos do uso da mesma como ptose palpebral e facial, hipotonia mandibular, cefaléias, dores musculares ou hipotonia nos músculos do pescoço, costas e ombros, sintomas que podem persistir por três meses. Devido a esses fatos, Feldman considera que o Botox não seja uma alternativa terapêutica que valha a pena para o tratamento de enxaqueca.
Referência
Kim CC, Bogart MM, Wee SA, Burstein R, Arndt KA, Dover JS. *Predicting migraine responsiveness to botulinum toxin type A injections.* Arch Dermatol. 2010; 146(2):159-63.

5. Respiração lenta e profunda pode reduzir sensação de dor

Um estudo realizado nos Estados Unidos e publicado na revista *Pain*, na edição de Janeiro de 2010, relaciona a meditação como uma estratégia de auto-regulação particularmente benéfica para o controle da dor. Neste trabalho, foi aplicado um modelo de dor para testar um componente-chave da meditação: a respiração lenta. Esta reduz o desprazer da dor para um grupo de pacientes com dor crônica em relação aos controles saudáveis.
Os investigadores norte-americanos avaliaram dois grupos de mulheres com idades entre 45 e 65 anos, um composto de voluntárias diagnosticadas com fibromialgia e um grupo-controle com mulheres saudáveis.
As análises das avaliações revelaram que a respiração lenta teve seu maior impacto na percepção a estímulos de dor moderada. Realizando testes com calor na palma das mãos das voluntárias, constatou-se que quando as mulheres reduziam as suas taxas de respiração em 50%, estas relatavam sentir menor intensidade e menos desconforto da dor. Entretanto, entre as mulheres com fibromialgia, esses efeitos ocorriam apenas se relatassem sentimentos e pensamentos positivos, o que indica a importância do controle da depressão nessas pacientes.
Os resultados deste trabalho experimental fornecem suporte para relatórios anteriores sobre os benefícios da respiração e meditação no controle da dor. No entanto, pacientes com dor crônica podem necessitar de mais orientação para obter o benefício terapêutico através da respiração reduzida.

Referência: Zautra AJ, Fasman R, Davis MC, Craig AD.*The effects of slow breathing on affective responses to pain stimuli: an experimental study.* Pain. 2010 1:12-8.

6. Consumo regular de analgésicos leva à perda auditiva

Um estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos avaliou o uso crônico de analgésicos e suas relações com a disfunção auditivas e efeitos ototóxicos resultantes. Num período de 18 anos, 26.000 homens foram avaliados ao utilizarem freqüentemente aspirina, acetaminofeno (Tylenol) e um AINE (Ibuprofeno). O resultado demonstrou que existe o aumento de risco de Perda Auditiva (PA), principalmente em homens com idade inferior a 60 anos. A investigação tomou tal impacto devido a PA ser considerada a desordem sensorial mais freqüente nos EUA. Os dados demonstram, ainda, que 10% da população geral e pelo menos metade da população com idade superior a 65 anos são atingidos. Vale ressaltar que estudiosos assemelham esses números ao Brasil, predizendo que a PA é equivalente ou superior à dos EUA, sendo considerado por especialistas um problema de saúde pública, pois afeta a capacidade de comunicação, reduz a autonomia e pode levar ao isolamento social e à depressão.

Nesse sentido, observou-se que o consumo regular (duas ou mais vezes por semana) de acetaminofeno aumenta em 99% o risco de PA em homens com menos de 50 anos e em 38% em homens entre 50 e 59 anos. A partir dos 60 anos, o risco cai para 16%. Já naqueles que usam regularmente aspirina, o risco de PA foi 33% maior para homens abaixo dos 59 anos. Não foi observado aumento de risco nos participantes com mais de 60 anos. Em relação aos AINEs, o risco foi 61% maior para homens abaixo dos 50 anos, 32% maior para a faixa entre 50 e 59 anos e 16% para aqueles com 60 anos ou mais.

Referência

Curhan SG, Eavey R, Shargorodsky J, Curhan GC. *Analgesic use and the risk of hearing loss in men.* Am J Med. 2010 123(3):231-7.

Ciência e Tecnologia

7. Receptores nucelares do fígado e osteoartrite

A osteoartrite (OA), condição mais comum de artrite em seres humanos, é caracterizada pela degeneração progressiva da cartilagem articular acompanhada de dor articular crônica. Mediadores inflamatórios como citocinas e a prostaglandina E2 (PGE2) encontram-se em concentrações elevadas nas articulações de pacientes com OA, desempenhando um papel importante na progressão da degradação da cartilagem e dor associada à sensibilização de nociceptores.

Um trabalho recente, publicado na revista PNAS, mostra que receptores nucleares do fator de transcrição da família X de fígado (Liver X Receptors, LXRα e-β) são expressos em vários outros tecidos e, também, na cartilagem articular, com o receptor LXRβ sendo a isoforma predominante.

O trabalho mostra que a perturbação genética da expressão do gene Lxrβ em camundongos resulta em um aumento significativo da degradação de proteoglicanos (aggrecan, componente da matriz extracelular da articulação) e produção de PGE2 na cartilagem articular quando desafiados com IL-1β, indicando um papel protetor dos receptores LXRβ na cartilagem.

Os receptores LX pertencem a um grupo de receptores nucleares que, após sua ativação por um ligante, regulam a transcrição de genes. Seus agonistas naturais são derivados do colesterol oxidado (oxisterols). A principal função dos receptores de LX no fígado é a regulação do metabolismo do colesterol. Agonistas destes receptores aumentam a sensibilidade à insulina e estimulam a secreção desta. A ativação de LXRs inibe a inflamação

e as reações auto-imunes. Além disso, estudos farmacológicos e manipulações genéticas indicam que estes receptores inibem a aterogênese.
Os receptores LX também estão envolvidos na regulação da secreção de renina, inibem a formação de amilóide no sistema nervoso central, regulam a função gonadal e esteroidogênese tanto em gônadas quanto adrenais, influenciam na proliferação e diferenciação dos queratinócitos e inibem a proliferação de tumor em células.
No entanto, possíveis efeitos colaterais devem ser levados em conta, incluindo o reforço da lipogênese, hipertrigliceridemia e esteatose hepática. A função dos receptores de LX também é modulada por muitas drogas usadas atualmente, como as estatinas, fibratos e derivados tiazolidinedionas. O trabalho apresentado neste alerta usa explantes de cartilagem humana e mostra que a ativação de LXRs pelo GW3965 (um ligante sintético), reduz significativamente os níveis de degradação e perda de aggrecan do tecido elicitado por citocinas. Além disso, a ativação dos receptores LX inibe drasticamente a produção de PGE2 induzida por citocinas na cartilagem humana, bem como por uma linha de células sinoviais sarcóides. Estes efeitos foram atingidos, pelo menos parcialmente, pela repressão da expressão das enzimas ADAMTS4, uma agrecanase fisiológica da cartilagem e das ciclooxigenase-2 e prostaglandina E sintase-1 microssomal, enzimas-chave no processo de síntese de PGE2. Consistente com as observações in vitro, a administração oral de GW3965 aliviou a dor em um modelo de ratos com rasgo meniscal, um modelo de osteoartrite experimental.
Referência: Li N, Rivéra-Bermúdez MA, Zhang M, Tejada J, Glasson SS, Collins-Racie LA, Lavallie ER, Wang Y, Chang KC, Nagpal S, Morris EA, Flannery CR, Yang Z. *LXR modulation blocks prostaglandin E2 production and matrix degradation in cartilage and alleviates pain in a rat osteoarthritis model.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(8):3734-9.

8. Ativação de GRK2 modula negativamente intensidade e duração da dor inflamatória

A GRK2 é um tipo de quinase envolvida na dessensibilização de receptores acoplados à proteína G. Trabalhos recentes têm demonstrado que animais que são parcialmente deficientes em GRK2 apresentam um aumento tanto na intensidade quando na duração da dor inflamatória, sugerindo um papel modulador da GRK2 neste processo. Com o intuito de avançar ainda mais no entendimento da participação da GRK2 no controle da dor inflamatória, o grupo da Dra. Kavelaars, do Laboratório de Psiconeuroimunologia do *University Medical Center Utrech*, desenvolveu animais que não expressavam essa quinase em células específicas, que participam na gênese da dor inflamatória. Os animais que não expressavam a GRK2 apenas em neurônios nociceptivos de fibras aferentes do tipo C só apresentavam um aumento na intensidade da dor inflamatória, mas não na sua duração. Por outro lado, animais que não expressavam a GRK2 na microglia apresentavam uma prolongação na duração da dor inflamatória, mas a intensidade era a mesma, quando comparado com animais selvagens. Esses resultados mostram, pela primeira vez, um papel celular específico da GRK2 em controlar tanto a intensidade quanto a duração da dor inflamatória. Eles ainda sugerem que o desbalanço na atividade da GRK2 pode estar relacionado com a cronificação do processo doloroso durante a inflamação.
Referência: Eijkelkamp N, Heijnen CJ, Willemen HL, Deumens R, Joosten EA, Kleibeuker W, den Hartog IJ, van Velthoven CT, Nijboer C, Nassar MA, Dorn GW 2nd, Wood JN, Kavelaars A. *GRK2: a novel cell-specific regulator of severity and duration of inflammatory pain.* J Neurosci. 2010;30(6):2138-49.

9. Bloqueio seletivo prolongado local de nervos sensórios

A anestesia local sensório-seletiva tem sido um objetivo fundamental no desenvolvimento da anestesia local. Por exemplo, ela permitiria que as mulheres se livrassem da dor durante o trabalho de parto, sem comprometer a sua capacidade de empurrar o feto. Este alerta traz um trabalho que demonstra que o bloqueio sensório seletivo pode ser produzido por

concentrações específicas de surfactantes, tais como os usados para aumentar o fluxo de drogas através da pele em combinação com o QX-314, um derivado da lidocaína que é de difícil penetração nos nervos. Por exemplo, a injeção de 25 mM de QX-314 e 30 mM de brometo de octil-trimetil-amônio (otab) produziu uma anestesia local que durou até 7 horas. A seletividade sensorial foi obtida com a utilização de tensoativos catiônicos, neutros, aniônicos e, também, com outro derivado da lidocaína, o QX-222. A injeção simultânea de otab e QX-314 *s.c.* em um local remoto ao nervo ciático não resultou em um bloqueio do nervo sensorial prolongado, sugerindo que o efeito observado é devido a uma interação local entre o surfactante e o derivado da lidocaína, e não um efeito sistêmico.
Referência: Sagie I, Kohane DS. *Prolonged sensory-selective nerve blockade.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(8):3740-5.

10. Percepção da dor é alterada por polimorfismo de nucleotídeo SCN9A

Os canais de sódio dependentes de voltagem (Nav) são importantes para a eletrogênese e condução de impulsos nervosos. A existência de isoformas exclusivas, que podem ser reguladas dinamicamente pela inflamação e danos no sistema nervoso sensorial periférico associado à dor, torna estas isoformas importantes alvos para drogas. Estes canais são proteínas transmembrana complexas, que permitem o influxo rápido de sódio, que é a base para a gênese dos potenciais despolarizantes em células excitáveis, e diversos experimentos transgênicos em camundongos já implicaram os canais NaV1.7, NaV1.8 e NaV1.9, tanto na dor de origem inflamatória quanto neuropática. Vários estudos têm demonstrado que o canal de sódio NaV1.7 apresenta uma função crucial no sistema nociceptivo periférico, pois polimorfismos no gene que o expressa têm sido associados a síndromes dolorosas congênitas, como a eritromelalgia, bem como a deficiência em sentir dor.
O gene responsável por este canal é chamado SCN9A e é responsável por três desordens da dor humana. As mutações podem causar uma completa ausência de dor, uma dor episódica severa na desordem paroxística de dor extrema e eritermalgia primária.
A investigação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene SCN9A foi associada com diferenças na percepção da dor também na população em geral, como mostra um recente trabalho publicado na revista PNAS.
A genotipagem de 27 SNPs do SCN9A em 578 indivíduos com diagnóstico radiográfico de osteoartrite e uma avaliação do escore de dor levou a uma associação significativa entre o escore de dor e SNP rs6746030. O alelo mais raro A foi associado com os escores de dor aumentada em comparação com o alelo mais comum G. Este SNP foi, então, genotipado em 195 pessoas avaliadas com dor ciática, 100 amputados com dor fantasma, 179 indivíduos após discectomia lombar e 205 indivíduos com pancreatite (1277 pessoas no total), encontrando associação entre a percepção maior da dor e o alelo A. Os dois alelos do SNP rs6746030 alteram a seqüência de codificação do canal de sódio NaV1.7. Cada um foi expresso em separado em células transfectadas HEK293 e avaliados por eletrofisiologia (*patch-clamping*). Os dois alelos mostraram diferenças voltagem-dependentes na inativação lenta, onde o alelo A seria capaz de aumentar a atividade do canal. Por último, 186 fêmeas saudáveis caracterizadas por suas respostas a um conjunto diversificado de estímulos nocivos foram genotipadas. O alelo A do rs6746030 foi associado com um limiar de dor alterado e os efeitos mediados pela ativação de fibras aferentes do tipo C. O trabalho concluiu que indivíduos experimentam diferentes quantidades de dor a estímulo nociceptivo, dependendo do seu genótipo SCN9A rs6746030.
Referência: Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, Drenth JP, Dai F, Wheeler J, Sanders F, Wood L, Wu TX, Karppinen J, Nikolajsen L, Männikkö M, Max MB, Kiselycznyk C, Poddar M, Te Morsche RH, Smith S, Gibson D, Kelempisioti A, Maixner W, Gribble FM, Woods CG. *Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2010. [Epub ahead of print].