

**Divulgação Científica****1. Medicamento para baixar os níveis de colesterol**

O FDA (*Food and Drug Administration*) informa ao público que o uso de sinvastatina (medicação usada para baixar o colesterol) em dose elevada (80mg) causa lesão muscular. O efeito foi comparado com pacientes que tomam as doses mais baixas e outros medicamentos da classe das estatinas.

Uma pesquisa analisou a redução nos níveis de colesterol e de homocisteína ao longo de 6,7 anos em pacientes que tiveram ataque cardíaco. O acompanhamento de 6.031 pacientes que tomam 80mg de sinvastatina comparado com 6.033 pacientes que tomam 20mg de sinvastatina levou a observação de que o grupo com a maior dose do medicamento desenvolveu miopatia (lesão muscular) com sintomas de dor muscular, sensibilidade, fraqueza e elevação de enzimas musculares no sangue.

Quando são utilizadas doses superiores de sinvastatina junto com um medicamento antiarritmico (amiodarona) há risco de degradação do músculo esquelético (rabdomiólise), que é a forma mais grave de miopatia, podendo, além de lesão muscular, levar ao desenvolvimento de insuficiência renal.

Os fatores de risco para desenvolver rabdomiólise são idade, hipotireoidismo e insuficiência renal. No entanto, a rabdomiólise é um evento raro de sintomas adversos relatados com todas as estatinas.

Fonte: FDA Drug Safety Communication: *Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury*, Boletim FDA 19/3/2010 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>

**2. Enfermagem e a dor na criança internada**

A imaturidade do sistema nervoso seria capaz de poupar as crianças das sensações dolorosas, mas esta hipótese atualmente é questionável, pois crianças de um ano e seis meses são capazes de expressar e localizar muito bem a dor.

O método utilizado para avaliação da dor em crianças de zero a dois anos é a escala comportamental NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*), composta por seis indicadores de dor (cinco comportamentais e um fisiológico). A escala inclui a análise da expressão facial, choro, movimentação de braços e pernas, estado de sono e padrão respiratório. O método usado para crianças de dois a sete anos é a escala de faces que vai da sorridente até a muito triste e, em crianças com mais de sete anos, é a escala numérica verbal que vai de zero (sem dor) a dez (dor intensa).

As mudanças comportamentais são os indicadores mais importantes, principalmente em crianças intubadas, traqueostomizadas ou com retardo mental. Devido a isso, a participação dos pais é muito importante.

O objetivo do estudo realizado em uma *Unidade de Pediatria e Hospital Dia* de um hospital geral, particular, de grande porte, foi analisar o conhecimento da equipe de enfermagem em relação aos instrumentos para avaliar a dor em crianças internadas para um tratamento mais adequado. A pesquisa se baseou em nove enfermeiros e nove técnicos de enfermagem com, no mínimo, um ano de experiência, utilizando recursos da abordagem quantitativo-exploratório. Foi elaborado um roteiro de entrevista com cinco questões sobre conhecimentos dos instrumentos para avaliação da dor, assistência à criança com dor e sentimento do profissional frente à dor da criança.

A equipe de enfermagem, que passa a maior parte do tempo com o paciente pediátrico e mantém uma relação de proximidade com ele e seus familiares, é a primeira a perceber a

dor da criança, em decorrência de mudanças nas atividades ou no comportamento, por isso a relevância e necessidade de avaliar a dor e promover uma assistência para seu alívio. Segundo os direitos da criança e do adolescente internado, toda criança tem o direito de não sentir dor enquanto existam meios para evitá-la, mas, para isso, é necessário avaliar de forma adequada a dor.

Os resultados indicaram que os técnicos e enfermeiros não conhecem todos os instrumentos para avaliar a dor em crianças internadas, mas destacaram a importância de avaliar a dor, a humanização, as possibilidades terapêuticas e a necessidade de desenvolver a percepção. Em relação à sua experiência em lidar com a dor, destacaram a impotência, a racionalização do uso de analgésicos e a importância da comunicação com familiares e com a criança.

Referência: Kanai, K.Y., Fidelis, W.M.Z. Conhecimento e percepção da equipe de enfermagem em relação à dor na criança internada. *Revista Dor* 2010;11(1):20-27 1.

### 3. Como a indústria farmacêutica se aproveita da medicina baseada em evidências

Em edições anteriores do DOL, temos ressaltado o poder que as indústrias farmacêuticas exercem sobre as prescrições de medicamentos de várias formas, entre elas o poder do marketing farmacêutico. Um trabalho publicado recentemente traz novas informações sobre essas ações da indústria farmacêutica. Nos últimos anos, a área médica vem usando uma nova sistemática para o estabelecimento dos procedimentos clínicos: a medicina baseada em evidências, que é um movimento médico que se baseia na aplicação do método científico a toda prática médica, especialmente às tradições médicas estabelecidas que ainda não foram submetidas ao escrutínio sistemático científico. Esta área vem ganhando adeptos no meio médico e principalmente nas diferentes Escolas de Medicina. A medicina baseada em evidência fundamenta-se principalmente na conduta médica orientada por estudos clínicos aleatórios. Não haveria nada de anormal, mas o grande problema é que as empresas farmacêuticas parecem manipular os resultados destes estudos clínicos e se apoiar neles para dar crédito aos seus medicamentos, formando uma nova modalidade médica: a medicina baseada no marketing. Este trabalho traz à tona documentos internos de algumas empresas, demonstrado de forma inequívoca que nem sempre os resultados dos estudos clínicos são idôneos. Dessa forma, nós nos sentimos novamente no dever de informar que este tipo de ação continua ser realizado pela indústria e apelar a médicos e outros profissionais da saúde que avaliem profundamente os estudos clínicos; é de fundamental importância compará-los com estudos realizados independentemente da própria indústria que desenvolve o medicamento.

Referência: Spielmans, G.I., Parry, P.I. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents*. *Bioethical Inquiry* (2010) 7:13–29

### 4. Mortes por overdose de metadona são desproporcionais ao número de prescrições

O uso dos opióides sempre foi uma preocupação para entidades reguladoras de medicamentos e, também, para as equipes de saúde. A metadona, um fármaco opióide, foi desenvolvida na primeira metade do século XX na Alemanha, provavelmente pela possível falta de ópio e seus derivados durante a guerra e até hoje é usada como analgésico, antitussígeno e até mesmo para o tratamento da leucemia. Pesquisadores mostraram no 26º encontro anual da *American Academy of Pain Medicine* que, nos Estados Unidos, a metadona aparece em apenas 5% das prescrições de opióides. No entanto, 30% das mortes envolvendo o uso de opióides está relacionada ao uso indevido de metadona. Especialistas apontam que esse problema tem causas multifatoriais. Uma das causas é que ao longo do ano de 2006, o FDA (*Food and Drug Administration*) recomendou que a dose do início do tratamento seria 80mg/dia, dose que para algumas pessoas já seria o suficiente para levá-los a óbito. Essa dose inicial foi modificada para 30mg/dia. Outra solução proposta pelo FDA

seria exigir as REMS (estratégias de avaliação e risco) antes da prescrição de opióides, o que ao menos teria o aval dos médicos para o uso do medicamento.

Fonte: *American Academy of Pain Medicine (AAPM) 26th Annual Meeting: Poster 228*. Presented February 3-5, 2010.

<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=25242>

#### 5. Neuropatia em pessoas diabéticas

Neuropatia diabética é um termo empregado para descrever a lesão dos nervos em virtude da glicemia elevada decorrente do diabetes. A neuropatia diabética é uma das complicações mais temidas por provocar dores intensas. A doença afeta os nervos periféricos e a dor do diabetes varia da sensação de formigamento nos dedos das mãos e pés até dor intensa, que pode ser aguda, superficial e passageira ou profunda e sensível ao toque.

A Federação Europeia de Sociedades Neurológicas atualizou os dados existentes sobre o tratamento farmacológico da dor neuropática. Foram usados dados das principais revistas médicas e chegou-se à conclusão de que não há um tratamento eficaz. No estudo foram incluídos pacientes com polineuropatias diabéticas e neuralgia pós-herpética. Uma das drogas usadas é a pregabalina, que tem ação direta em subunidade dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central. Isso reduz o influxo de cálcio nos terminais nervosos. A pregabalina também diminui a liberação de neurotransmissores como o glutamato, a noradrenalina, substância P e aumenta os níveis de GABA neuronal, produzindo um aumento dose-dependente na atividade da descarboxilase do ácido glutâmico, que é a enzima que converte o neurotransmissor excitatório glutamato no inibitório GABA em uma única etapa. Estas ações levam ao efeito analgésico, atuando também contra a ansiedade, convulsões e é eficaz para atenuar a dor nevralgica do herpes zoster (cobreiro).

Drogas que geralmente têm eficácia similar em várias condições, salvo em neuralgia do trigêmeo, radiculopatia crônica e neuropatia do HIV, são os antidepressivos tricíclicos, a pregabalina, gabapentina, tramadol e opióides, a duloxetina, venlafaxina, lidocaína tópica e *patches* de capsaicina (em condições restritas). A terapia combinada parece útil para gabapentina e opióides.

Referência: Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision*. Eur J Neurol. 2010 Apr 9. [Epub ahead of print]

### Ciência e Tecnologia

#### 6. Excreção de morfina e derivados biossintéticos na urina de camundongos

Foi estabelecido firmemente que os seres humanos excretam em sua urina uma quantidade pequena, mas constante, do alcalóide isoquinolínico morfina (fármaco narcótico do grupo dos opióides, que é usado no tratamento sintomático da dor). Uma revisão sobre o assunto já foi alvo de um boletim anterior do DOL (Boletim: 76 Ano: 2006), baseado em dados histológicos e de cultura de tecidos, buscando verificar mecanismos de biossíntese comuns entre a *Papaver somnifera* e tecidos animais e implicando esta produção endógena a processos de adicção etílica e dando suporte ao envolvimento de morfina e receptores opioides  $\mu$  em áreas límbicas associadas a comportamentos ligados à ingestão do etanol.

Não está claro se a origem desta morfina é alimentar ou endógena. Não há dúvida de que o alcalóide isoquinolínico simples, o tetrahidropapaverolina (THP) é encontrado no cérebro de humanos e roedores, bem como na urina humana. Isto sugere uma possível relação biogenética entre os dois tipos de alcalóides.

O estudo utilizou THP não marcado ou [1,3,4-D<sup>3</sup>]-THP injetado intraperitonealmente em camundongos, cuja urina foi analisada. Este precursor potencial foi extensivamente

metabolizado (96%) e entre os metabólitos encontrados foi detectado a salutaridina, um produto de acoplamento fenólico e precursor biossintético da morfina na papoula.

O produto da redução da salutaridina, o [7D]-salutaridinol, foi administrado por via intraperitoneal em animais vivos, e levou à formação de [7D]-tebaina, que foi excretada na urina. A [N-CD3] tebaina também foi administrada e originou [N-CD3] morfina e o congêneres [N-CD3]-codeína e [N-CD3]-oripavina na urina. Estes resultados mostram pela primeira vez que os animais vivos têm a capacidade biossintética para converter um componente normal dos roedores, o THP, em morfina. A morfina e seus precursores não são normalmente encontrados em tecidos ou órgãos, provavelmente devido à degradação metabólica. Assim, somente a parcela não-metabolizada dos alcalóides isoquinolínicos é excretada na urina e pode ser detectada. O trabalho fez uso por espectrometria de massa de alta resolução para a análise de urina. Esta técnica provou ser um método poderoso para rastrear morfina endógena e seus precursores biossintéticos.

Referência: Grobe N, Lamshöft M, Orth RG, Dräger B, Kutchan TM, Zenk MH, Spiteller M. *Urinary excretion of morphine and biosynthetic precursors in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107(18):8147-52.

#### [7. Descoberta outra enzima que converte AMP em adenosina no sistema nociceptivo](#)

A adenosina é um importante mediador endógeno sintetizado por diferentes enzimas conhecidas como ectonucleotidases, pela hidrólise do monofosfato de adenosina (AMP) em adenosina. A adenosina possui um importante papel na antinocicepção, principalmente pela ativação do receptor A1. Zylka e colaboradores demonstraram em 2008 que uma ectonucleotidase, a PAP (fosfatase ácida prostática), suprime a dor devido a geração de adenosina e conseqüente ativação do receptor A1 no corno dorsal da medula espinal. No entanto, os neurônios nociceptivos possuem outras enzimas que podem hidrolisar AMP em adenosina. Dessa forma, com o intuito de elucidar qual outra ectonucleotidase estaria envolvida na síntese de adenosina nos nociceptores, o mesmo grupo de pesquisa desenvolveu e publicou recentemente no *Journal of Neuroscience* um estudo demonstrando que os neurônios nociceptivos peptidérgicos e não-peptidérgicos expressam no gânglio da raiz dorsal e na lâmina II do cordão espinal a enzima ecto-5'-nucleotidase (NT5E). A NT5E é uma proteína que está ancorada na membrana da célula e catalisa a hidrólise do AMP em adenosina. Neste estudo, o grupo de Zylka demonstrou que animais nocautes para a NT5E apresentam maior sensibilidade ao calor no modelo de dor inflamatória induzida por CFA e no modelo de neuropatia induzida por *spared nerve injury*. Além disso, foi observado que os efeitos antinociceptivos da NT5E são devidos a hidrólise de AMP em adenosina no circuito nociceptivo e ativação do receptor A1. Assim, a ectonucleotidase NT5E representa um novo alvo molecular para o tratamento da dor.

Referência: Sowa NA, Taylor-Blake B, Zylka MJ. *Ecto-5'-nucleotidase (CD73) inhibits nociception by hydrolyzing AMP to adenosine in nociceptive circuits*. J Neurosci. 2010 30(6):2235-44.

#### [8. NT5E recombinante possui efeitos antinociceptivos via receptor A1](#)

Recentemente foi descrito que a ectonucleotidase NT5E está presente nos neurônios nociceptivos peptidérgicos e não-peptidérgicos de camundongos. Esta enzima está ancorada na membrana da célula e catalisa a conversão de AMP em adenosina, sendo responsável por aproximadamente 50% de toda atividade hidrolítica do AMP nos neurônios nociceptivos. O mesmo grupo publicou no mês de abril de 2010 um estudo demonstrando que animais tratados pela via intratecal com a NT5E recombinante exibiram uma antinocicepção térmica de forma dose-dependente. Além disso, a hipernocicepção térmica e mecânica no modelo de dor inflamatória induzida por CFA e no modelo de dor neuropática SNI (*spared nerve injury*) foram reduzidos pela administração da NT5E, sendo que este efeito tem uma duração de

pelo menos dois dias e é dependente da ativação do receptor de adenosina A1. Este estudo associado aos outros estudos do mesmo grupo de pesquisa sugere que as ectonucleotidases representam uma nova classe de drogas antinociceptivas com potencial terapêutico.

Referência: Sowa NA, Voss MK, Zylka MJ. *Recombinant ecto-5'-nucleotidase (CD73) has long lasting antinociceptive effects that are dependent on adenosine A1 receptor activation*. Mol Pain. 2010, 6:20.

#### 9. Resolvinas reduzem dor inflamatória em camundongos

Acreditava-se até pouco tempo que a resolução da inflamação aguda era um processo passivo, porém um conjunto de evidências tem demonstrado que processos bioquímicos ativos permitem a tecidos inflamados retornarem a homeostase. Dentre os mediadores pró-resolução podemos destacar as resolvinas. As resolvinas, como a RvD1 e RvE1, são uma família de mediadores lipídicos biossintetizados a partir dos ácidos graxos ômega-3 ácido docosahexaenóico e do ácido eicosapentanóico, e possuem um importante papel na resolução de doenças inflamatórias como asma, retinopatia e doença periodontal.

Um estudo publicado no mês de maio no Nature Medicine demonstrou que a administração intratecal e intraplantar das resolvinas RvD1 e RvE1 atenuou a dor inflamatória induzida pela injeção intraplantar de carragenina, CFA e formalina. Além disso, a RvE1 apresenta efeitos anti-inflamatórios inibindo o edema de pata, a migração de neutrófilos e expressão de citocinas e quimiocinas induzidos pela carragenina na pata dos animais. O presente estudo demonstrou que o efeito antinociceptivo das resolvinas está associado a uma modulação da plasticidade sináptica dos neurônios do corno dorsal. Os autores relatam que a RvE1 abole não somente o aumento na frequência das correntes pós-sinápticas excitatórias e a dor espontânea induzida pelo TRPV-1, mas também bloqueia o aumento da frequência das correntes pós-sinápticas excitatórias induzidas pelo TNF- $\alpha$  e a hiperatividade do receptor NMDA (um tipo de receptor ionotrópico do neurotransmissor excitatório glutamato). Além disso, a inibição da via de sinalização ERK em ambos os neurônios pré e pós-sinápticos são importantes para o efeito antinociceptivo da RvE1. Este estudo demonstrou um papel até então desconhecido das resolvinas na nocicepção, sendo que estas podem representar novos analgésicos para o tratamento da dor inflamatória.

Referência: Xu ZZ, Zhang L, Liu T, Park JY, Berta T, Yang R, Serhan CN, Ji RR. *Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions*. Nat Med. 2010;16(5):592-7, 1p following 597.

#### 10. Receptores GABA espinais no efeito da eletroacupuntura na alodinia ao frio

A dor neuropática, causada geralmente por lesão nervosa periférica, continua sendo uma síndrome dolorosa de grande dificuldade de tratamento. Esta síndrome é caracterizada por dor espontânea, hipernocicepção e alodinia térmica e mecânica. Os mecanismos que caracterizam esta síndrome são complexos e parecem envolver componentes periféricos e centrais.

Recentes trabalhos demonstraram que a eletroacupuntura (EA) diminui significativamente a hipernocicepção e a alodinia mecânica e térmica em vários modelos de dor neuropática.

Ainda, tem sido demonstrada a participação de receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> na modulação da dor e que agonistas destes receptores podem apresentar efeitos antinociceptivos em modelos animais.

Uma vez que a anti-alodinia induzida pela EA e a participação do GABA espinal neste mecanismo são pouco compreendidos, um grupo de pesquisadores da Coreia e do Japão estudou este efeito e publicou recentemente um trabalho no periódico *Brain Research*. Neste estudo, utilizando o modelo de dor neuropática de ressecção dos nervos espinais S1 e S2 que inervam a cauda, os pesquisadores observaram que a EA de baixa frequência (2Hz) no ponto Zusanli (ST36) por 30 minutos pode atenuar a alodinia ao frio no teste de imersão da

cauda (4°C). Este efeito não é observado quando a EA é realizada em uma região que não corresponde a um ponto de acupuntura. Foram realizados pré-tratamentos com gabazina (antagonista GABA<sub>A</sub>) intratecal nas doses de 0,03, 1 ou 3ng ou saclofeno (antagonista GABA<sub>B</sub>) intratecal na dose de 3, 10 ou 30µg. A gabazina na dose de 1 e 3ng bloqueia significativamente os efeitos da EA na anti-alodinia. O saclofeno na dose de 30µg bloqueia o efeito da EA e 10µg somente reduz o efeito da EA, enquanto que na dose de 3µg nenhuma modificação é observada.

Esses resultados sugerem que a anti-alodinia induzida pela EA de baixa frequência depende, parcialmente, da ativação de receptores inibitórios espinais incluindo os receptores GABA.

Referência: Park JH, Han JB, Kim SK, Park JH, Go DH, Sun B, Min BI. *Spinal GABA receptors mediate the suppressive effect of electroacupuncture on cold allodynia in rats*. Brain Res. 2010;1322:24-9.