

**Divulgação Científica****1. Observe as dores de cabeça do seu filho**

Em pesquisa recente desenvolvida pela psicóloga Luciana Leonetti Correia, na USP-Ribeirão Preto, crianças apresentam reação de desconforto à intensidade de som, movimento e luz, que podem se manifestar nos primeiros meses de vida, sendo um importante indicador de dor de cabeça em posteriores fases do desenvolvimento. A psicóloga apresentou estes resultados em sua tese de doutorado defendida em março, "...a chance da criança apresentar queixas de dor de cabeça é cerca de cinco vezes maior nas famílias cujas mães também apresentam essa dor...", expõe a pesquisadora, que também participa como *trainee* do grupo canadense "Dor na saúde da Criança".

O estudo foi realizado com um grupo de 75 crianças na fase pré-escolar, com idades variando entre três e cinco anos. Segundo relato materno, a queixa sobre a dor de cabeça prevaleceu em 29%. As mães biológicas responderam a questionários sobre indicadores de temperamento e comportamento da criança e queixas de dor de cabeça por parte delas e dos membros da família.

O objetivo foi investigar a relação entre dor de cabeça, temperamento e problemas de comportamento em crianças com idade pré-escolar, que eram procedentes da população geral, sem diagnóstico prévio de dor de cabeça. A amostra de crianças foi dividida em dois grupos: um que apresentou queixas de dor de cabeça e outro que não apresentou.

Os resultados para problemas de comportamento forneceram indicadores potenciais de risco para psicopatologia da criança. Do total das crianças pesquisadas, a prevalência para queixas de dor abdominal foi de 15%. O estudo também encontrou associação entre as queixas de dor abdominal e de cabeça. "Isso indica a importância de se atentar para um conjunto de indicadores de dor. Além disso, outros estudos na literatura que investigam esta questão têm proposto que ambas as queixas podem fazer parte de uma única condição sintomatológica, que seria a migrânea-abdominal", explica Luciana.

Referências: Criança com dor de cabeça tem mais problemas de comportamento. Publicado em 14/abril/2010. Rosemeire Soares Talamone, do Serviço de Comunicação Social da Coordenadoria do Campus de Ribeirão Preto - Agência USP de Notícias. <http://www.usp.br/agen/?p=21860> (acessado em 18/06/2010)

**2. Academia Americana de Neurologia é contra a recomendação de estimulação nervosa elétrica transcutânea**

De acordo com os autores de um trabalho conjunto da Universidade do Kansas, em *Kansas City* e do *Toronto Western Hospital*, em Ontário, Canadá, a estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) não é recomendada para o uso na dor lombar crônica. Os pesquisadores fizeram uma revisão de literatura sistemática no *Medline* e na *Biblioteca Cochrane* até abril de 2009, procurando por trabalhos clínicos nos quais TENS foi utilizada para tratar dor associada a condições neurológicas. Nessa revisão, incluíram a dor lombar crônica e a polineuropatia diabética. As evidências sugerem que a TENS não é recomendada para o tratamento da dor lombar crônica devido à ausência de prova eficaz, mas pode ser considerada para o tratamento da neuropatia diabética dolorosa. Em um editorial que acompanha o trabalho, Andreas Binder e Ralf Baron, da *Universidade de Christian-Albrechts-Universität Kiel* na Alemanha, enfatizaram que a ausência de evidência não é evidência de ausência e, na falta de ensaios clínicos bem conduzidos, a conclusão apropriada seria que a eficácia da TENS é indeterminada, e não negativa.

Referências:

- <http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?id=26662>

- Dubinsky RM, Miyasaki J. *Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology. 2010 Jan 12;74(2):173-6. Commented in: \* Neurology. 2010 Jan 12;74(2):104-5 e Neurology. 2010 May 25;74(21):1748-9; author reply 1749.

### 3. Esclerose múltipla parece estar relacionada com a enxaqueca em mulheres

A cefaléia, que acomete pelo menos uma em cinco mulheres nos Estados Unidos no período de um ano, foi objeto de um estudo apresentado no 62º encontro anual da *American Academy of Neurology* (AAN) em Toronto, Ontário, Canadá. Este estudo sugere que a cefaléia é um sintoma bastante comum em pacientes portadores de esclerose múltipla (EM), porém não se sabe qual evento precede o outro.

O estudo consistiu no emprego de mais de 116 mil mulheres e destas, 375 foram diagnosticadas com EM durante o acompanhamento de duração de aproximadamente 16 anos. Quase 8 mil delas (15%) relataram no início da pesquisa sofrer de enxaqueca, diagnosticada por médico em 1989.

Fatores relacionados com possíveis confusões como idade, latitude da residência, níveis de vitamina D, consumo de cigarros, descendência escandinava foram ajustados e chegou-se à evidência que relaciona o histórico de enxaqueca com o aumento de incidência de EM.

Há muitos fatores que podem estar influenciando nessa possível relação entre enxaqueca e EM, tais como depressão e medicamentos como interferon, que podem desencadear enxaqueca como efeito adverso.

Médicos especialistas, contudo, argumentam que é bastante improvável que a enxaqueca seja fator causador de EM e, sim, a enxaqueca ser um possível sintoma da EM.

O estudo apenas aponta uma possível correlação entre EM e enxaqueca, não sabendo se há relação direta e nem mesmo se um desencadeia o outro. As amostras de pacientes com EM no estudo foram extremamente altas, quando se trata de uma doença bastante rara, o que levanta questionamentos de outros pesquisadores.

Referências: *American Academy of Neurology (AAN) 62nd Annual Meeting*. Presented April 10-17, 2010.

<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=26035>

### 4. Tratamentos para alívio da dor crônica

Centros e programas de reabilitação da dor variam amplamente em finalidade e foco. As ofertas podem incluir uma série de aulas que duram alguns dias ou algumas semanas. Alguns programas são residenciais e outros diários. Um denominador comum entre os programas é a abordagem em equipe, incluindo médicos, psicólogos, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais e, em muitos casos, nutricionistas, assistentes sociais e padres. A equipe trabalha para desenvolver um plano individualizado, com a intenção de solucionar os problemas da dor crônica que acometem tanto o paciente quanto os familiares.

Os programas de reabilitação em dor freqüentemente oferecem:

- Uma avaliação completa: uma revisão de condições físicas e psicológicas, medicamentos, situação do trabalho e relacionamentos são usados para desenvolver uma abordagem no manejo da dor;
- Administração dos medicamentos: muitos pacientes com dores crônicas acabam usando opiáceos que, a longo prazo, podem piorar a dor, diminuindo a tolerância à dor ou causar outros efeitos colaterais. Reduzir ou eliminar certos medicamentos por vezes é muito benéfico;

- Fisioterapia: a piora do condicionamento físico, incluindo o ganho de peso e a perda de força e resistência, ocorre frequentemente em pacientes com dor crônica, tornando as atividades diárias de difícil execução. O fisioterapeuta pode contribuir com várias abordagens para controlar a dor melhorando a segurança, a postura e determinando formas de movimentar o corpo com mais eficiência;
- Manejo do estresse: métodos de relaxamento, como a meditação, podem ser ensinados. Outra opção é o *biofeedback*, onde será exibido um instrumento informatizado ao pacientes com uma resposta física ao estresse. Através do *feedback*, os pacientes podem aprender a controlar melhor suas respostas físicas ao estresse. Cuidados psicológicos, gestão do estilo de vida, terapia de grupo, orientação familiar, acupuntura ou hipnose podem também ser oferecidas.

Enquanto um plano de reabilitação da dor não conseguir eliminar a dor, o cuidado de uma equipe de especialistas em tratamento da dor pode ajudar os pacientes a mudar sua forma de viver com a dor e, assim, levar uma vida mais gratificante.

Fonte: <http://healthletter.mayoclinic.com/>

## 5. Acupuntura alivia mesmo a dor do parto?

O uso da acupuntura nas especialidades médicas de obstetrícia e ginecologia tem aumentado gradativamente, principalmente para o controle da dor. No entanto, acupuntura parece não ajudar significativamente no alívio das dores do parto, de acordo com a observação de uma nova meta-análise publicada no *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*.

O editor da revista lembra que em 2004 três ensaios controlados e aleatórios apontaram eficácia da acupuntura nesse tipo de dor, o que foi contrariado por estudos mais recentes, inclusive dois deles placebos controlados e outros dois *sham*-controlados.

Para atualizar a análise, foram avaliados 10 ensaios aleatórios controlados envolvendo 2.038 mulheres recebendo somente acupuntura em comparação à analgesia convencional para alívio da dor do trabalho de parto.

Desta vez, os pesquisadores encontraram evidências escassas de que mulheres submetidas à acupuntura tenham menos dor do parto do que aquelas nos grupos controle.

Nessa revisão, a acupuntura não pareceu ter qualquer outra consequência materna, fetal ou estar associada a dano. No entanto, dos dez trabalhos avaliados, seis eram de acupuntura manual e quatro de eletroacupuntura (EA), onde diferenças importantes foram encontradas. As pacientes demonstraram diminuição significativa da dor durante o tratamento com EA, comparado com falsa-EA, porém o efeito não é duradouro, pois em dois trabalhos a EA foi eficaz nos primeiros trinta minutos.

Ainda, a acupuntura pode reduzir a necessidade do emprego de outras formas de alívio da dor, como a meperidina, ou outros métodos analgésicos e, novamente, a evidência é limitada em relação à acupuntura manual quando comparada à EA.

Há de se ter uma visão extremamente cuidadosa antes de afirmar que a acupuntura não possui nenhum efeito na dor do parto. Primeiro, os estudos são originários de cinco diferentes países e os métodos utilizados para realizar a acupuntura podem ser diferentes em cada um deles. Segundo, por serem de centros diferentes, a escolha dos pontos de acupuntura a serem utilizados, os métodos de estimulação, as durações das sessões e os tempos de tratamento também podem ser diferentes. Terceiro, os tempos de treinamento e de expertise dos praticantes somente foram relatados em três estudos, e esse fator é muito importante em relação à acupuntura manual, pois a forma de estimulação da agulha pode ser diferente.

Referências:

- Lee H, Ernst E. *Acupuncture for labor pain management: A systematic review*. Am J Obstet Gynecol. 2004 Nov;191(5):1573-9.

- Cho SH, Lee H, Ernst E. *Acupuncture for pain relief in labour: a systematic review and meta-analysis*. BJOG. 2010 Jul;117(8):907-20.

#### 6. Escala de dor para camundongos

A expressão facial é amplamente utilizada como medida de dor em recém-nascidos, dada a dificuldade em avaliar a dor por meio de anamnese. Outros animais também podem exibir expressões de dor, mas este fato nunca foi sistematicamente avaliado. Um grupo de pesquisa resolveu explorar este fato e desenvolveu uma escala de caretas para camundongos (MGS), um sistema de codificação de comportamento padronizado com alta precisão e confiabilidade para ensaios envolvendo estímulos nocivos de duração moderada que são acompanhadas por expressões faciais de dor. Essa medida de dor espontânea emitida pode fornecer *insights* sobre a experiência subjetiva de dor em camundongos, ampliando o repertório de possibilidades para avaliação da nocicepção e hipernocicepção em modelos comportamentais de experimentação animal.

Referência: Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. *Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse*. Nat Methods. 2010 Jun;7(6):447-9.

### Ciência e Tecnologia

#### 7. Cobiprostona protege contra lesões gástricas induzidas pelo uso de AINEs

Um recente estudo, publicado na revista *Gastroenterology*, divulgou que a cobiprostona ajuda na prevenção de lesões gastrointestinais em pacientes que utilizam drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs). Os AINEs estão entre as drogas mais usadas no mundo e o seu uso em longo prazo resulta em injúrias gastrointestinais (GI). A cobiprostona atua como um ativador de canais de cloro e possui potente atividade no trato gastrointestinal. No estudo, os pesquisadores avaliaram 124 pacientes adultos que usavam AINEs para osteoartrite ou artrite reumatóide. Os pacientes receberam tratamento placebo ou cobiprostona 18mcg administrado uma vez, 36mcg (em duas vezes) ou 54mcg (em três vezes). Todos os pacientes tomavam 400mg de naproxeno duas vezes por dia durante o estudo de 12 semanas.

Na 12ª semana, os pacientes que receberam cobiprostona apresentaram uma menor incidência de lesões ulcerosas.

A incidência de erosões gástricas, comparada ao grupo placebo, foi significativamente menor com cobiprostona 36mcg. Além disso, o tempo para o desenvolvimento da lesão ulcerosa ou erosão foi significativamente tardio no grupo tratado com cobiprostona. Os pacientes que usaram cobiprostona também foram capazes de utilizar o naproxeno por um período maior (por uma média de 71 dias no grupo de 54mcg e 49 dias no grupo placebo), e foram menos suscetíveis a suspender o tratamento por eventos adversos. Os pesquisadores concluíram que a cobiprostona foi bem tolerada e potente na prevenção de injúrias do trato gastrointestinal associadas às terapias de AINEs.

Fontes:

<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?id=26458&langtype=1046>

[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)60289-2/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)60289-2/abstract)

[http://findarticles.com/p/articles/mi\\_m0EIN/is\\_2007\\_Oct\\_15/ai\\_n21041402/](http://findarticles.com/p/articles/mi_m0EIN/is_2007_Oct_15/ai_n21041402/)

#### 8. Novas evidências para os mecanismos de ação da acupuntura

A acupuntura tem sido utilizada por mais de dois mil anos para diversos fins, inclusive para o tratamento da dor. Apesar desse longo uso, os mecanismos envolvidos nos efeitos produzidos pela acupuntura ainda não foram totalmente elucidados. Pesquisadores deram

um passo na direção de elucidar esses mecanismos. Foi demonstrado que a liberação de adenosina no sítio de inserção da agulha de acupuntura e sua ação em receptores do tipo A1 é fundamental para o efeito analgésico.

Isso foi comprovado pelo fato de que em animais que não expressam o receptor A1 a acupuntura não produz efeitos analgésicos. Os autores demonstraram que a administração de adenosina nos pontos de acupuntura produz um efeito analgésico semelhante.

Esta contribuição para a elucidação dos mecanismos pelos quais a acupuntura promove seus efeitos abre novas perspectivas no controle da dor, como por exemplo, a administração periférica pontual de adenosina.

Referência: Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, Jensen TK, Pei Y, Wang F, Han X, Chen JF, Schnermann J, Takano T, Bekar L, Tieu K, Nedergaard M. *Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture*. Nat Neurosci. 2010 May 30. [Epub ahead of print]

#### 9. Inibidores de canais de sódio e morfina

Um estudo recente determinou o efeito antihiperálgico do CNSB002, um bloqueador dos canais de sódio sensíveis a batraquiotoxina (BTX), com propriedades antioxidantes, que pode ser administrado isoladamente ou em combinação com morfina em modelos de dor inflamatória e dor neuropática em ratos.

Por meio de curvas de dose-resposta para a morfina e CNSB002 administrados por via intraperitoneal isoladamente e em combinações, foi verificado o efeito antihiperálgico para a retirada da pata por calor nocivo em dois modelos: a inflamação induzida por carragenina e neuropatia diabética induzida por estreptozotocina (STZ). O CNSB002 é uma arilalquilpiperazina inibidora de canais de sódio dependentes de voltagem capaz também de atuar como um antioxidante, diminuindo a concentração de espécies reativas de oxigênio. No entanto, não encontramos dados de eletrofisiologia para esta nova ferramenta farmacológica que demonstre especificidade entre as diferentes isoformas de canais de sódio dependentes de voltagem.

Os valores de ED50 para a morfina, quando administrado em combinação com CNSB002 (5mg/kg) foi inferior a dose máxima não-sedativa. A antinociceção da morfina (3,2mg/kg) foi aumentada pela administração concomitante com CNSB002 de 28,0 e 31,7% para 114,6 e 56,9% de reversão da hiperálgia inflamatória e neuropática respectivamente. O efeito antihiperálgico máximo de doses não-sedantes da morfina pode ser significativamente aumentada quando a droga é usada em combinação com CNSB002.

Referência: Kolosov A, Goodchild CS, Cooke I. *Studies of synergy between morphine and a novel sodium channel blocker, CNSB002, in rat models of inflammatory and neuropathic pain*. Pain Med. 2010 Jan; 11(1):106-18.

#### 10. Canabinóides modulam a dor na anemia falciforme

A anemia falciforme é uma doença hereditária causada por uma mutação de ponto (GAG -> GTG: Glu6Val) no gene da globina beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal denominada hemoglobina A (HbA). A doença falciforme caracteriza-se por numerosas complicações, entre elas, dor intensa. Um recente trabalho publicado na revista *Blood* avaliou algumas respostas comportamentais à dor, alterações neuroquímicas e os efeitos analgésicos da morfina e de canabinóides em camundongos transgênicos que expressam HbS. Os cientistas observaram hiperálgia cutânea e músculo-esquelética em camundongos *Berkley* homocigoto e hemizigoto (BERK e hBERK1, respectivamente), pois o limiar e a latência de retirada de pata (para o estímulo térmico e mecânico, respectivamente) e a força de agarre foram menores nesses camundongos quando comparados com os camundongos controles que expressam HbA (HbA-BERK). Nervos periféricos e vasos sanguíneos apresentaram-se estruturalmente

alterados em BERK e hBERK1, com expressão diminuída de receptores opioides  $\mu$  e aumentadas ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e a substância P. Eles observaram, ainda, aumento na fosforilação da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38), STAT-3 e MAPK/ERK, acompanhada pelo aumento da COX-2, IL-6 e receptores *Toll-like* 4 (TLR4) na medula espinal de hBERK1. Essas mudanças neuroquímicas e estruturais, periféricas e na medula espinal, podem contribuir para a hiperalgesia em camundongos que expressam HbS. O grupo mostrou que os camundongos que expressam HbS exibem respostas comportamentais à dor características às observadas em pacientes com anemia falciforme e as mudanças neuroquímicas apresentadas sugerem ativações dos nociceptores e gliais. Em BERK e hBERK1, a hiperalgesia foi atenuada por morfina e pelo agonista de receptores canabinóides, CP 55,940. Este estudo demonstrou que os canabinóides aplicados localmente e administrados sistemicamente podem ser benéficos para tratar a dor em indivíduos portadores da anemia falciforme.

Referência: Kohli DR, Li Y, Khasabov SG, Gupta P, Kehl LJ, Ericson ME, Nguyen J, Gupta V, Hebbel RP, Simone DA, Gupta K. *Pain related behaviors and neurochemical alterations in mice expressing sickle hemoglobin: modulation by cannabinoids*. Blood. 2010 Mar 19.