

Divulgação Científica**1. O contato corporal pode reduzir a dor em neonatos pré-termo**

Avaliar a dor em bebês sempre foi uma das maiores preocupações dos profissionais da saúde. Um estudo realizado por pesquisadores canadenses demonstrou que o contato corporal, ou método Mãe-Canguru, ajuda a reduzir a dor em neonatos prematuros. O objetivo deste estudo foi determinar se o Método Mãe-Canguru seria eficaz em recém-nascidos prematuros extremos. O estudo foi realizado em três unidades intensivas neonatais, no Canadá. Os pesquisadores avaliaram 61 neonatos pré-termo entre 28 e 31 semanas de gestação. Para a realização do teste do pezinho, o lactente foi mantido no Método Mãe-Canguru por 15 minutos antes e durante a coleta de sangue, enquanto no grupo controle o lactente foi colocado em posição prona (decúbito ventral) enrolado em um cobertor, na incubadora. Os autores compararam três expressões faciais, frequência cardíaca máxima e saturação de oxigênio mínima com os dados iniciais. Eles concluíram que o recém-nascido prematuro extremo possui mecanismos endógenos obtidos por meio do contato corporal que diminuem a resposta à dor, mas não tão eficientemente quanto os neonatos pré-termo com maior idade gestacional. Alertas anteriores publicados no DOL (Boletim: 2 Ano: 2000 e Boletim: 73 Ano: 2006) mostram que a amamentação ajuda a aliviar a dor em bebês mais eficientemente que o uso de chupetas, de placebo ou do ato de embalar os bebês durante as intervenções. Ainda não se sabe a razão pela qual a amamentação alivia a dor, mas sugere-se que um dos fatores seja o conforto do bebê junto à mãe ou porque o bebê está distraído enquanto é amamentado. Curiosamente, a doçura do leite também parece contribuir para o conforto dos bebês, pois alguns estudos revelam que uma solução de glicose tem o mesmo efeito da amamentação.

Referências: Johnston CC, Filion F, Campbell-Yeo M, Goulet C, Bell L, McNaughton K, Byron J, Aita M, Finley GA, Walker CD. *Kangaroo mother care diminishes pain from heel lance in very preterm neonates: a crossover trial*. BMC Pediatr. 2008 Apr 24;8:13.

<http://www.medcenter.com/Medscape/Content.aspx?id=8446>

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2431-8-13.pdf>

2. Solução elétrica ganha espaço no controle da dor neuropática

A técnica de neuromodulação ganha espaço na medicina moderna, segundo reportagem publicada na revista Veja (edição 2179). O neurologista Arthur Cukiert, editor do livro *Neuromodulation*, a ser lançado em setembro, durante o congresso Brasileiro de Neurocirurgia, afirma que "graças a esta técnica, as vítimas das mais diversas doenças estão conseguindo levar uma vida normal".

O procedimento consiste na implantação de um eletrodo no cérebro ou na medula, de modo a regular por meio de descargas elétricas controladas a atividade elétrica do sistema nervoso central. Dentre as áreas de atuação da técnica ganham destaque a dor neuropática, com eficácia de 60% nos pacientes com o eletrodo implantado no córtex cerebral ou na medula. Os pulsos elétricos têm função de substituir os estímulos dolorosos, chegando antes deles ao cérebro.

Para cada doença há uma região específica a ser modulada. As doenças tratadas com a técnica são a doença de Parkinson, epilepsia, depressão, obesidade mórbida e coma.

Por ser um procedimento cirúrgico, a neuromodulação é indicada por enquanto apenas para os pacientes resistentes aos medicamentos, e seu custo pode variar de R\$ 40.000,00 a R\$ 100.000,00.

Fonte: Revista Veja, Edição 1897. 23 de março de 2005

http://veja.abril.com.br/230305/p_070.html

3. Maconha medicinal: benefícios para pacientes com dor neuropática

Fumar maconha em cachimbo pode reduzir significativamente a dor crônica em pacientes com dor neuropática por trauma ou cirurgia, revelou um pequeno, porém, inédito estudo feito na *McGill University*, em Montreal, Canadá. O experimento, envolvendo 23 participantes, também melhorou o sono e reduziu a ansiedade entre os que fumaram a droga.

Em artigo publicado na revista científica *Canadian Medical Association Journal*, os cientistas observaram que são necessários mais estudos, em larga escala, com a utilização de inaladores.

Entre 1 e 2% da população mundial sofre de dor neuropática crônica porém há poucos tratamentos eficazes disponíveis.

Segundo relatos de alguns pacientes que sofrem dessa condição, fumar maconha melhora seus sintomas, no entanto, faltam estudos clínicos com pacientes fumando a erva. Durante o estudo, foram usadas maconhas com três potências diferentes - contendo 2,5%, 6% e 9,4% do ingrediente ativo tetrahydrocannabinol (THC) e placebos.

Sob supervisão de enfermeiros os participantes inalaram uma dose única de 25mg de THC, três vezes ao dia, durante cinco dias. Depois de um intervalo de nove dias eles repetiram o processo até completar quatro ciclos. Comparados aos pacientes que ingeriram placebos, os participantes que receberam as maiores doses de THC sentiram menos dor, dormiram melhor e sentiram menos ansiedade, concluíram os autores do estudo.

A melhoria na dor foi relativamente pequena, quando comparada com Gabapentina ou Pregabalina, mas os autores ressaltam que os participantes do trabalho possuíam dor refratária que não obtiveram sucesso no tratamento convencional.

O autor comenta que este é o primeiro estudo clínico com pacientes não internados usando maconha fumada de que se tem notícia. Estudos de longo prazo, com *cannabis* mais potentes e usando inaladores especiais que permitem maior controle das dosagens são necessários para que se obtenham resultados mais precisos e também para que se avalie a segurança do tratamento.

Segundo o médico Tony Dickenson, do *University College of London*, vários pacientes com dor crônica dizem se beneficiar da *cannabis*, mas ele alerta que a automedicação é perigosa. Talvez seja importante encontrar pacientes que respondam particularmente bem à *cannabis*, pois é possível que ela não seja adequada para alguns grupos, como pacientes mais idosos. Os pesquisadores não conseguiram tantos voluntários quanto queriam para os testes e isso demonstra como esse tipo de pesquisa é difícil de realizar. No final, os autores acrescentam que fumar a droga nas dosagens estudadas não produziu os efeitos mentais comumente associados à *cannabis* e que o estudo foi um passo importante e precisa ter continuidade.

Ao todo, 12 estados americanos já aprovaram a lei do uso medicinal da maconha, mas apenas a Califórnia permite centros, que funcionam como uma espécie de farmácia e são conhecidos como *pot clubs* (clube da maconha). Cidades como Los Angeles e São Francisco possuem até redes desses fornecedores, onde o paciente é tratado como um sócio, portando carteirinha e tendo benefícios como serviço de manobrista.

Referência: Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, Collet JP. *Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial*. CMAJ. 2010 Aug 30. [Epub ahead of print]

4. Pânico de seringa ou efeito demorado do comprimido?

O FDA aprovou um analgésico de administração intranasal nos EUA. O ceterolaco trometamina é um antiinflamatório não-esteroidal (AINE) inibidor não seletivo da ciclooxigenase. Os dois principais estudos que levaram à aprovação desta via de administração pelo FDA avaliaram, cada um, 300 pacientes cirúrgicos. O uso do

medicamento via spray nasal mostrou eficácia na diminuição da intensidade da dor pós-cirúrgica, tornando-a aceitável quando comparada a do grupo placebo. Além disso, os pacientes que utilizaram o cetorolaco nasal foram capazes de diminuir o uso da morfina após 48 horas.

A administração do medicamento é feita através de spray nasal e é dividida nas seguintes faixas etárias:

- Pacientes adultos com idade inferior a 75 anos, a dose é de 15,75mg em cada narina a cada 6 ou 8 horas, sendo a dose máxima de 126mg;
- Pacientes adultos com idade igual ou superior a 75 anos, a dose é de 15,75mg em apenas uma das narinas a cada 6 ou 8 horas, sendo a dose máxima de 63mg;
- Não há estudos sobre o uso desse medicamento em crianças.

A formulação nasal é de fácil aplicação, com melhor adesão do paciente ao tratamento, assim como a maior biodisponibilidade e efeito mais rápido em relação ao tratamento oral. A nova formulação supre, ao menos em parte, a lacuna existente de uma opção analgésica não-opiíode não injetável para tratamento de dores ambulatoriais.

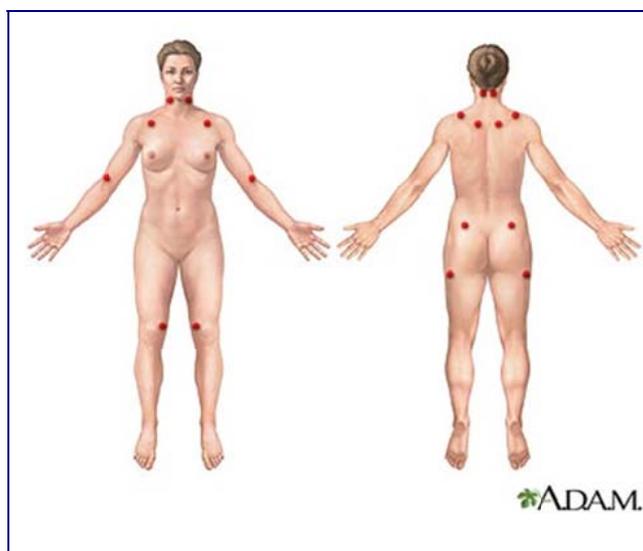
A principal reclamação dos usuários sobre essa formulação é o desconforto nasal. Todavia, os fabricantes deixam em evidência os possíveis efeitos colaterais desencadeados pelo uso dessa via de medicamento. Os efeitos colaterais mais problemáticos até o momento são os efeitos gastrointestinais, como úlceras pépticas, sangramento e/ou perfuração gastrintestinais, comuns aos AINES.

Fonte: <http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=27817>

5. Atividade física reduz os sintomas da fibromialgia

Um recente estudo indica melhoras significativas no funcionamento físico e redução da dor em adultos minimamente ativos e que sofrem com fibromialgia. Os sintomas associados à fibromialgia incluem dor, fadiga, distúrbios do sono, dor de cabeça e alteração do humor. Além disso, o colégio Americano de Reumatologia utiliza alguns critérios de classificação para fibromialgia, como a presença de resposta dolorosa em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos (*tender points*) determinados anatomicamente por um especialista.

Indivíduos com fibromialgia tendem ao sedentarismo porque os maiores sintomas dessa doença (dor e fadiga) impõem dificuldades para permanecerem fisicamente ativos. No entanto, os autores sugerem a incorporação de pequenas atividades na rotina diária, através de caminhadas, uso de escadas, jardinagem.



No estudo foram avaliados os efeitos do aumento da atividade física no estilo de vida (LPA) de 46 mulheres com fibromialgia encorajadas a trabalhar em direção ao acúmulo de 30 minutos de exercícios de intensidade moderada, de 5 a 7 dias por semana, por 12 semanas. O grupo controle constitui-se por 38 mulheres, com fibromialgia, designadas a receber somente educação e suporte. Os autores concluíram que o grupo LPA melhorou significativamente o funcionamento físico e reduziu os relatos de dor quando comparados com o grupo de pacientes que tiveram apenas suporte educacional.

Referências:

<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=27791>

<http://arthritis-research.com/content/pdf/ar2967.pdf>

Fontaine KR, Conn L, Clauw DJ. *Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia: results of a randomized trial*. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):R55.

Ciência e Tecnologia

6. Saliva de Caracol-do-mar e analgesia

Cientistas observaram que a conotoxina da saliva do Caracol-do-mar ajuda estas criaturas a capturarem suas presas paralisando-as ou tornando-as mais lentas. Embora os cientistas tenham tentado transformar estes compostos em analgésicos, surgiram problemas relacionados à via de administração de tais drogas, por se tratarem de peptídeos. O analgésico Prialt, por exemplo, é uma versão sintética da conotoxina- ω MVIIA, que deve ser injetado diretamente na medula espinhal para obter efeitos, limitando seu uso. Existem cinco tipos de conotoxinas, cujas atividades foram determinadas e são chamados de α (alfa), δ (delta), κ (kapa), μ (mi) e ω (omega). Cada conotoxina possui um alvo distinto:

- a conotoxina- α inibe receptores nicotínicos de acetilcolina em nervos e músculos;
- a conotoxina- δ inibe a inativação dos canais de sódio voltagem-dependente;
- a conotoxina- κ inibe os canais de potássio;
- a Conotoxina- μ inibe os canais de sódio voltagem-dependentes no músculo;
- a Conotoxina- ω inibe canais de cálcio voltagem-dependentes tipo N.

Devido ao potencial analgésico da conotoxina e a dificuldade relacionada à via de administração deste composto, um grupo de pesquisadores liderados por David Craik, da *Universidade de Queensland*, desenvolveram uma nova forma de analgésico sintetizado a partir da conotoxina- α que pode ser administrada por via oral. A ciclização peptídica da conotoxina- α cVc1.1 poderá aliviar a dor em pessoas com neuropatia periférica, com uma dose muito menor do que os medicamentos existentes no mercado e sem causar dependência. Craik e cols. indicam que tal droga poderá revolucionar o tratamento das formas mais graves de dor.

Referência: Clark RJ, Jensen J, Nevin ST, Callaghan BP, Adams DJ, Craik DJ. *The Engineering of an Orally Active Conotoxin for the Treatment of Neuropathic Pain*. Angew Chem Int 2010 3;49(37):6545-8.

7. Mutação causa dor intensa

Existem várias desordens neurológicas humanas que têm sido associados com mutações em canais iônicos. Canais iônicos são proteínas que atravessam a membrana celular e regem o movimento de íons para dentro ou para fora da célula. A função do canal iônico é fundamental para muitas funções celulares diferentes e a perda de função dos canais tem sido associada à enxaqueca, epilepsia e vários transtornos de dor patológica.

Os canais do tipo TRP (*Transient Receptor Potencial*) são canais iônicos que têm sido implicados aos aspectos da sensação. No entanto, apesar de estudos realizados em

camundongos sugerindo que vários TRPs desempenham papel fundamental nas vias da dor, nenhuma doença humana hereditária relacionada à sensação de dor havia sido ligada a mutações em canais do tipo TRP.

Um estudo recente identificou a associação de mutação em um gene específico, chamado TRPA1, em indivíduos de uma família na Colômbia, América do Sul, com uma síndrome de dor hereditária chamada síndrome da dor familiar episódica (SDFE). A SDFE está associada com episódios de dor debilitante na parte superior do corpo que geralmente são desencadeadas pelo estresse, jejum físico ou fadiga.

Relatos da literatura estabeleceram que o TRPA1 é expresso como receptor associado ao processo de dor em roedores e em seres humanos e que desempenha um papel importante na resposta a irritantes em modelos de dor em camundongos. O estudo publicado na revista *Neuron* sugere que uma mutação com ganho de função do TRPA1 está associada com a SDFE e pode dar origem a episódios de dor intensa estereotipada que afeta principalmente a parte superior do corpo. Compostos farmacológicos que são conhecidos por inibir o canal TRPA1 normal também foram eficazes na inibição do canal mutante, sugerindo que as drogas que inibem TRPA1 podem ser úteis na terapia da SDFE. Assim, o estudo indica a importância de determinar se as variantes do canal TRPA1, ou a desregulação do mesmo contribui para o risco e gravidade da dor crônica em outras populações de pacientes.

Referência: Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, Woods CG, Jones NG, Paterson KJ, Fricker FR, Villegas A, Acosta N, Pineda-Trujillo NG, Ramírez JD, Zea J, Burley MW, Bedoya G, Bennett DL, Wood JN, Ruiz-Linares A. *A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome*. *Neuron*. 2010;66(5):671-80.

8. Espécies reativas de oxigênio derivadas das células gliais participam da gênese da dor neuropática

Várias evidências apontam as espécies reativas de oxigênio (ROS) como importantes mediadores envolvidos na gênese da dor inflamatória e neuropática. De fato, a administração de substâncias que bloqueiam a produção de ROS ou mesmo inibem sua atividade tem apresentado efeito analgésico em vários modelos experimentais, sugerindo que a modulação desse sistema poderia ser um alvo para o desenvolvimento de drogas analgésicas. Avançando no conhecimento dos mecanismos envolvidos no papel dos ROS na gênese da dor, o grupo do Dr. Lee (*Seoul National University*) demonstrou em um trabalho recente que a principal fonte de ROS durante o processo de neuropatia periférica seria a NADPH oxidase-2 (NOX-2). A expressão dessa enzima aumentaria após as lesões de nervo periférico, principalmente nas células da glia da medula espinal, sendo que a produção dos ROS pela NOX2 estaria envolvida na ativação destas células. Além disso, os pesquisadores observaram que animais deficientes para a NOX2 apresentavam hiperalgesia térmica e mecânica reduzida após a lesão de nervos periféricos quando comparados com animais selvagens. Os autores sugerem que a inibição seletiva da NOX2 com consequente redução na produção de ROS seria uma excelente alternativa para o desenvolvimento de drogas para o tratamento da dor neuropática.

Referência: Kim D, You B, Jo EK, Han SK, Simon MI, Lee SJ. *NADPH oxidase 2-derived reactive oxygen species in spinal cord microglia contribute to peripheral nerve injury-induced neuropathic pain*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(33):14851-6.

9. Um anestésico e analgésico para tratar a depressão

A resposta rápida antidepressiva após a administração da ketamina no tratamento de pacientes com depressão resistente sugere uma nova abordagem para o tratamento de transtornos de humor em relação às semanas ou meses necessários para a medicação padrão.

Os mecanismos subjacentes a esta ação da ketamina não foram identificados. Ela é uma droga dissociativa usada para fins de anestesia, com efeito hipnótico e analgésico e, muitas vezes, consumida por causar efeitos psicotrópicos. Atua como um antagonista não competitivo do receptor NMDA, que é um receptor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico (glutamato)/aspartato e seu agonista exógeno N-metil-D-aspartato. A ketamina inibe o receptor do NMDA por dois mecanismos distintos: a) Bloqueia o canal aberto, reduzindo o tempo médio durante o qual o canal se encontra aberto; b) Liga-se ao receptor fechado e, por um mecanismo alostérico, diminui a frequência de abertura do canal. Baixas concentrações de ketamina causam predominantemente o bloqueio do canal fechado, enquanto altas concentrações bloqueiam tanto o canal fechado como aberto. Este mecanismo de antagonismo do receptor do NMDA dependente da concentração de ketamina tem implicações clínicas, verificando-se propriedades analgésicas a baixos níveis de ketamina e os efeitos anestésicos a concentrações muito mais altas. No entanto, a ketamina também altera o funcionamento dos receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e opióides e dos canais de sódio.

O trabalho publicado na Revista Science por um grupo de cientistas do Departamento de Psiquiatria e Neurobiologia da Escola de Medicina da Universidade de Yale observou-se que a ketamina ativa rapidamente a via alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), levando ao aumento de proteínas sinápticas, sinalização e aumento do número e função de novas sinapses na coluna e no córtex pré-frontal de ratos. Além disso, o bloqueio da sinalização mTOR induzida pela ketamina bloqueia completamente a sinaptogênese e respostas comportamentais em modelos de depressão. Esses resultados demonstram que os efeitos da ketamina são opostos aos déficits sinápticos que resultam da exposição a estresse e pode contribuir para as suas ações antidepressivas. Nos estudos clínicos iniciais, que foram replicados no Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA, quase 70 por cento dos pacientes que são resistentes ao tratamento com todas as outras formas de antidepressivos obtiveram melhora dos sintomas depressivos dentro de horas após o recebimento da ketamina, durando de 7 a 10 dias. No entanto, seu uso clínico tem sido limitado, pois tem que ser por via intravenosa sob supervisão médica e em alguns casos pode causar sintomas psicóticos em curto prazo.

Referência: Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists*. Science 2010 329(5994):959-64.

10. pH ácido aumenta a responsividade dos nociceptores musculares

Durante o processo inflamatório ocorre uma diminuição do pH no local inflamado, o qual ativa canais iônicos sensíveis a ácidos (ASIC). Esses canais são encontrados tanto no sistema nervoso central como no periférico, sendo que o ASIC1, ASIC2 e ASIC3 são expressos nos nociceptores. Alguns trabalhos têm demonstrado que uma diminuição do pH após uma inflamação muscular causa hiperalgisia e aumenta os níveis de RNAm para ASIC1 e 3 no gânglio da raiz dorsal (GRD). Gautam e colaboradores publicaram recentemente no *Neuroscience* um estudo demonstrando que após a administração de carragenina no músculo, os neurônios do GRD que inervam o músculo tornam-se mais responsivos ao pH ácido. Além disso, foi observado que após a inflamação ocorrem mudanças nas propriedades biofísicas das correntes ativadas por pH, como o aumento na amplitude da corrente e uma rápida dessensibilização, que são propriedades características de canais ASIC. Estes dados sugerem que a ativação dos canais do tipo ASIC é importante para o desenvolvimento e manutenção da hiperalgisia associada à inflamação muscular.

Referência: Gautam M, Benson CJ, Sluka KA. *Increased response of muscle sensory neurons to decreases in pH after muscle inflammation*. Neuroscience. 2010;170(3):893-900.