

Divulgação Científica**1. Água e sal para inflamação de garganta**

A infecção do trato respiratório superior (ITRS) é um dos problemas médicos mais comuns no cotidiano de pessoas saudáveis. A revista *The New York Times* (27/09/2010) publicou uma reportagem comentando que um simples copo de água salgada pode servir para atenuar o resfriado comum.

Feridas, coceira na garganta e congestão respiratória são alguns dos sintomas mais comuns do resfriado e gargarejos com água salgada parecem ajudar por diversas razões. A solução salina pode tirar o excesso de fluidos do tecido inflamado da garganta, diminuindo a dor. Além disso, a redução de muco na garganta remove substâncias irritantes como alérgenos, bactérias e fungos do local inflamado.

O gargarejo (água e sal, chás, água e limão, etc.) é uma prática bem aceita e bastante utilizada tradicionalmente para prevenir ITRS, porém sua eficácia não havia sido avaliada.

Em 2005, um grupo de pesquisadores japoneses demonstrou que o gargarejo simples com água é capaz de diminuir a incidência de ITRS em 36%. Também foi observada a diminuição da tosse e da secreção de muco em indivíduos que apresentaram sintomas de ITRS durante o estudo. Este estudo foi realizado com 387 indivíduos saudáveis entre 18 e 65 anos, que faziam gargarejos com água três vezes ao dia, durante 60 dias no período do inverno, a "temporada de gripes e resfriados". Os autores acreditam que o turbilhonamento da água durante o gargarejo lava o local e evita a propagação de patógenos. Este é um dado questionável, já que vírus e bactérias se ligam em receptores específicos em células humanas.

Outro artigo publicado em 2009 por um pesquisador do *Medical Center da Universidade de Michigan* comenta que durante a gripe sazonal (H1N1) podem ser recomendadas práticas alternativas para a prevenção da gripe, entre elas o gargarejo com água.

Segundo a *Mayo Clinic*, uma organização sem fins lucrativos da área de serviços médicos e de pesquisas médico-hospitalares, para se obter melhores resultados terapêuticos, o preparo do gargarejo envolve dissolver meia colher de chá de sal em um copo cheio de água morna e gargarejar a solução por alguns segundos.

Referências:

The New York Times (<http://www.nytimes.com>), 27 de setembro de 2010;

Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, Shimbo T, Tamakoshi A, Watanabe M, Kamei M, Takano, Y, Tamakoshi, A. *Prevention of Upper Respiratory Tract Infections by Gargling: A Randomized Trial*. Am J Prev Med, 29(4): 302 – 307, 2005;

Moyad MA. *Conventional and alternative medical advice for cold and flu prevention: what should be recommended and what should be avoided?* Urol Nurs, 29(6): 455 – 458, 2009.

2. Qi Gong (imposição das mãos) pode ser uma terapia para a dor crônica

O *Qi Gong* (qìgōng - 氣功 - lê-se tchi kon) é um método chinês de condicionamento físico e mental que tem como um de seus objetivos a prevenção da saúde e o tratamento de doenças com mais de três mil anos de existência (junto com a acupuntura, a moxabustão, a massagem e a fitoterapia). Este método faz parte do arsenal terapêutico da medicina tradicional chinesa. Existem em quatro grandes escolas filosóficas desta prática: *Qi Gong Confucionista*, *Qi Gong Religioso* (Taoísta e Budista), *Qi Gong Marcial* e *Qi Gong Terapêutico*. Estas escolas são totalmente independentes uma da outra diferenciando claramente seus objetivos.

Além disso, o *Qi Gong* é dividido em estático (*jìng* - 靜), dinâmico (*dòng* - 動), interno (*nèi* - 內) e externo (*wài* - 外). *Qi Gong* estático tem a aparência exterior de imobilidade, enquanto

o dinâmico envolve movimentos contínuos. O interno objetiva a circulação do Qi dentro do corpo enquanto o externo provê a emissão do Qi pelas mãos.

Foi através de Qi Gong externo que 50 indivíduos com mais de cinco anos de dores crônicas foram avaliados quanto à redução na intensidade de sua dor a cada tratamento. Eles foram separados em dois grupos de maneira aleatória, onde receberam o tratamento e um tempo equivalente de atenção especial (placebo). Esses grupos não apresentavam diferenças significativas quanto à linha basal, exceto pelo conhecimento prévio do Qi Gong. Os participantes do grupo que recebeu a terapia obtiveram uma diminuição significativa na intensidade da dor na quarta semana de tratamento, no entanto, na oitava semana essas diferenças na intensidade da dor diminuíram em ambos os grupos, sendo iguais do ponto de vista estatístico.

Nota da Redação:

A análise crítica de ensaios clínicos deve sempre lembrar que cegar (*blinding*) os pacientes quanto às diferenças nos tratamentos pode corresponder em até 17% nas diferenças entre as respostas. A correta montagem dos grupos de experimentação, garantindo o caráter ALEATÓRIO, pode prevenir uma superestimação de até 60% nas diferenças entre as respostas dos grupos e que o efeito placebo na anestesia pode contribuir com diferenças de até 20% nas respostas de alívio doloroso.

Referências:

<http://www.prweb.com/releases/2010/09/prweb4477844.htm>

Vincent A, Hill J, Kruk KM, Cha SS, Bauer BA. *External qigong for chronic pain*. Am J Chin Med. 2010;38(4):695-703;

Goldacre B., *Bad Science, chapter 4, 2009*. Editora HarperCollins, Londres, UK.

3. Picadas de abelhas para dor

Segundo o trabalho apresentado pela médica Izabella Rached (aluna de doutorado da Faculdade de Medicina da USP), o veneno de abelhas pode ajudar no tratamento da artrite. A conclusão deu-se após uma picada acidental de abelhas nos pacientes com artrite, melhorando o quadro clínico destes. A partir desta a médica conduziu sua tese intitulada "Efeito do veneno de abelha na artrite induzida por antígeno em coelhos".

Segundo a pesquisadora, a crença popular na ligação das duas coisas é tão grande que existe até comercialização ilegal do veneno para o tratamento de doenças reumatológicas. Os médicos são céticos em relação a isto, mas esta crença tem bastante força.

A diminuição da dor causada pela artrite está associada a um hormônio chamado glicocorticóide, uma substância endógena cuja quantidade aumenta para diminuir as inflamações.

A médica relata que a aplicação do veneno provocava uma primeira inflamação nos coelhos, estimulando a produção e liberação do cortisol para que o processo antiinflamatório começasse a acontecer. Logo em seguida, a artrite era induzida clinicamente nos coelhos. A surpresa da pesquisadora foi constatar que os altos níveis de glicocorticóide na corrente sanguínea dos coelhos conseguiram atenuar a inflamação provocada pela artrite.

A inflamação causada pelo veneno de abelha aumentou o nível do glicocorticóide endógeno e fez com que a artrite, exercendo o papel de segunda inflamação, perdesse força quando em sua atuação. Isso mostra que o veneno de abelha pode servir como tratamento preventivo contra a doença.

Referência: Folha.com - Equilíbrio e Saúde - Pesquisa indica que veneno de abelha pode tratar artrite - 25/08/2010 <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/788143-pesquisa-indica-que-veneno-de-abelha-pode-tratar-artrite.shtml>

4. FDA aprova novo medicamento para gota

A gota é o excesso de ácido úrico no sangue que pode desencadear o acúmulo de cristais desse ácido nas articulações e tecidos moles, causando inchaço intermitente, vermelhidão, calor, rigidez nas articulações e, conseqüentemente, dor intensa. A causa desse acúmulo não é totalmente conhecida, entretanto, está fortemente relacionada com obesidade, pressão alta, colesterol elevado e diabetes. A incidência da gota é maior em homens, em mulheres após a menopausa e em pessoas portadoras de deficiência renal.

O tratamento convencional da gota é feito com medicamentos que impedem a formação do ácido úrico, por exemplo, o alopurinol, inibidor da xantina oxidase, enzima responsável pela formação desse ácido. Todavia, assim como todo tratamento farmacológico, o da gota não é eficaz para todos os pacientes. O FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou em quatro de setembro deste ano, nos EUA, uma nova droga chamada de *Krystexxa* (princípio ativo: pegloticase), para tratamento de pacientes não responsivos ao tratamento convencional. A pegloticase é uma enzima recombinante suína chamada de uricase, similar à raburicase, ambas capazes de metabolizar o ácido úrico a alantoína, reduzindo, assim, o risco de precipitação de cristais de urato, já que a alantoína é 5 a 10 vezes mais solúvel que o ácido úrico. Ao contrário da rasburicase, a pegloticase preguiçada tem sua meia-vida de eliminação estendida de oito horas para 10 a 12 dias, diminuindo, assim, a frequência de sua administração (a cada duas semanas em infusão intravenosa).

Como nenhum medicamento é isento de efeitos adversos, um a cada quatro pacientes no ensaio clínico teve reação alérgica grave ao receber infusão do *Krystexxa*, portanto recomenda-se a prévia utilização de um corticosteróide e um anti-histamínico para minimizar o risco de reações adversas. Além da reação alérgica, também houve queixa de náuseas, hematomas no local da injeção, irritação nas vias nasais, constipação, dor no peito e vômito. Não houve estudos desse medicamento em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Por ser um medicamento intravenoso, a orientação médica deve ser constante.

Fontes:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm225810.htm>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Pegloticase>

5. Terapia laser de baixa intensidade para a dor cervical aguda

A terapia por LASER (um acrônimo para Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação) de baixa intensidade é amplamente utilizada por fisioterapeutas com o propósito de analgesia e redução da inflamação. A eficácia analgésica do laser esta embasada na sua capacidade de favorecer mudanças fisiológicas, principalmente através da bio-estimulação, melhora da microcirculação e inibição de substâncias álgicas.

Em 1905, Albert Einstein propôs algumas considerações teóricas onde um átomo absorve um fóton (um quantum de luz) incidente e o re-emite ao acaso após certo tempo (emissão espontânea), mas que, também, este mesmo átomo deve re-emitir seu fóton absorvido se um segundo fóton interage com ele (emissão estimulada). O fóton re-emitido tem o mesmo comprimento de onda do fóton que o estimulou e, igualmente importante, tem a mesma fase. O equipamento para gerar o feixe laser foi desenvolvido na segunda metade do século XX.

A luz produzida pelo efeito laser e utilizada nesta terapia consiste em feixes coerentes de um único comprimento de onda do espectro visível ao infravermelho, que pode ser emitida em uma onda contínua ou de modo pulsados.

O objetivo do estudo foi investigar os efeitos clínicos da terapia laser de baixa intensidade em pacientes com dor cervical aguda e radiculopatia. O estudo duplo-cego aleatório controlado com placebo foi realizado entre janeiro de 2005 e setembro de 2007 na Clínica de Reabilitação da Faculdade de Medicina da Universidade de Belgrado, Sérvia. Sessenta pacientes receberam 15 tratamentos ao longo de três semanas com um laser (ativo ou

inativo, quando do placebo). O laser foi aplicado na projeção da pele da posição anatômica do segmento vertebral envolvido. A intensidade da dor foi avaliada pela escala analógica visual quando da movimentação da cervical. A qualidade de vida também foi avaliada. A avaliação foi realizada antes e após o tratamento e ao final do período de tratamento de três semanas. A intensidade da dor no braço e a extensão do pescoço foram estatisticamente diferentes entre os grupos experimentais. A terapia laser de baixa intensidade foi mais eficaz que o placebo para a dor no braço e o aumento da amplitude do movimento de extensão em pacientes com dor cervical aguda e radiculopatia.

Referência: Konstantinovic LM, Cutovic MR, Milovanovic AN, Jovic SJ, Dragin AS, Letic MDj, Miler VM. *Low-level laser therapy for acute neck pain with radiculopathy: a double-blind placebo-controlled randomized study*. Pain Med. 2010 Aug;11(8):1169-78.

Ciência e Tecnologia

6. Enxaqueca familiar e expressão de co-transportador de sódio-bicarbonato em membrana celular

A acidose tubular renal proximal (pRTA), condição na qual o corpo fica em estado de acidez, provocada pela secreção deficiente de prótons no túbulo proximal do rim, e alterações oculares causadas por mutações em homozigose no gene SLC4A4, que codifica a proteína do co-transportador eletrogênico de $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ NBCe1 podem estar relacionadas à enxaqueca hemiplégica, uma forma rara de enxaqueca com aura que apresenta herança autossômica dominante. Um trabalho recente relata o caso de duas irmãs com pRTA, alterações oculares e enxaqueca. A análise genética descartou mutações patológicas nos genes conhecidos por enxaqueca hemiplégica familiar, mas identificou uma deleção homozigota de 65 pares de base ($\Delta 65\text{bp}$) na porção C terminal do gene NBCe1. Vários membros dessa família, heterozigotos, também apresentaram glaucoma e enxaqueca com ou sem aura. Apesar da atividade eletrogênica normal em ovócitos de *Xenopus* expressando o gene mutado ($\Delta 65\text{bp}$), quase nenhuma atividade de transporte é encontrada em células de mamíferos devido a uma retenção predominante citosólica de $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$. Outras mutações de pRTA NBCe1 também foram identificadas em outros quatro pacientes homozigotos com enxaqueca. As análises imunológicas e funcionais desses mutantes demonstraram perda quase total da atividade NBCe1 nos astrócitos, que pode causar a enxaqueca através de desregulação do pH sináptico.

Referência: Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada IH, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G. *Defective membrane expression of the $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 ;107(36):15963-8.

7. O efeito analgésico de TENS envolve receptores opióides

Estudos prévios em humanos têm demonstrado que o efeito analgésico do TENS (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*, neuroestimulação elétrica transcutânea) de alta frequência não pode ser revertido por doses baixas de naloxona. O objetivo do presente estudo foi investigar a possível contribuição de receptores opióides para o efeito analgésico encontrado para a alta frequência de estimulação com diferentes doses de naloxona. A naloxona (em doses altas e baixas) e solução fisiológica foram administradas por via intravenosa em adultos jovens e saudáveis. Em cada visita, o TENS (100 Hz) era aplicado por 25 minutos na superfície externa do tornozelo esquerdo e, após isso, dor experimental foi induzida na face lateral do calcanhar esquerdo. Os escores de dor foram obtidos antes, durante e depois do TENS. O TENS manteve seu efeito analgésico após a injeção de solução salina e da injeção de uma dose baixa de naloxona. Quando uma alta dose de naloxona foi

administrada, a analgesia do TENS foi completamente bloqueada. Estes resultados sugerem que a TENS de alta frequência envolve os receptores opióides. Uma insuficiente quantidade de antagonista opiáceo provavelmente impediu estudos anteriores de demonstrar a importância dos receptores opióides na analgesia do TENS.

Referência: Leonard G, Goffaux P, Marchand S. *Deciphering the role of endogenous opioids in high-frequency TENS using low and high doses of naloxone*. Pain. 2010 151(1):215-9.

8. *Priming* hiperalgésico é restrito a nociceptores isolectina-B4-positivos

As mudanças neuroplásticas nos nociceptores que levam à transição da dor aguda para crônica levaram à descoberta do fenômeno de *priming*. Uma lesão prévia ativa a proteína quinase C epsilon (PKC ϵ), induzindo a um estado crônico caracterizado por prolongamento acentuado da hiperalgesia induzida por citocinas inflamatórias e, como mediador final, a prostaglandina E2 (PGE2). A este condicionamento, denomina-se *priming* hiperalgésico. A indução de *priming* é mediada pela ativação da proteína quinase C (épsilon) (PKC (epsilon)) no terminal periférico do nociceptor aferente primário. Dado que a hiperalgesia induzida pela translocação da PKC (épsilon) ocorre apenas em neurônios não-peptidérgicos positivos para isolectina B4 (nociceptores IB4(+)), mas não em neurônios peptidérgicos positivos para o receptor tirosina quinase (nociceptores TrkA(+)), o grupo do professor J.D. Levine, da Universidade da Califórnia testou a hipótese de que o *priming* hiperalgésico é restrito à subpopulação de nociceptores IB4(+).

Neste estudo foram avaliadas a população de nociceptores envolvidos no *priming* através da lesão seletiva de neurônios nociceptores IB4(+) com a administração intratecal de uma neurotoxina seletiva, a saporina IB4. A saporina é chamada de proteína inativadora de ribossomo, devido a sua atividade N-glicosidase e é obtida a partir de sementes de *Saponaria officinalis*. Estas toxinas, ao se inserirem em uma célula, tornam-se capazes de inativar enzimaticamente os ribossomos, fechando a síntese protéica, resultando em morte celular.

Enquanto a PKC ϵ está presente na maioria dos neurônios do gânglio da raiz dorsal, onde pode contribuir para a hiperalgesia mecânica aguda primária, o fenômeno de *priming* é restrito a nociceptores IB4(+), incluindo aqueles que são TrkA(+), já que a administração prévia de PGE2 apenas causou a hiperalgesia prolongada em animais que não receberam saporina IB4 i.t.. A ativação da PKC ϵ pode induzir hiperalgesia aguda na população IB4(-), mas não *priming*. O trabalho sugere que o *priming* hiperalgésico ocorre apenas em nociceptores IB4(+), e que os terminais periféricos nociceptores apresentam *pools* intracelulares separados, onde a PKC ϵ induz a sensibilização nociceptora e a indução de *priming* hiperalgésico.

Referências:

Ferrari LF, Bogen O, Levine JD. *Nociceptor subpopulations involved in hyperalgesic priming*. Neuroscience. 2010;165(3):896-901;

Joseph EK, Levine JD. *Hyperalgesic priming is restricted to isolectin B4-positive nociceptors*. Neuroscience. 2010;169(1):431-5.

9. Glucosamina/condroitina na osteoartrite, o placebo mais caro que conhecemos?

A osteoartrite ou artrose é uma doença crônica das articulações caracterizada pela degeneração da cartilagem e do osso adjacente, sendo a dor articular e rigidez seus principais sintomas. Esta é uma doença de difícil tratamento, sendo geralmente utilizados tratamentos paliativos para diminuir os sintomas. O uso de glucosaminas/condroitinas tem sido muito indicado como uma forma de reposição dos constituintes articulares (cartilagens) lesados. A comercialização destas substâncias tem faturamento anual de 2 bilhões de dólares e, apesar do apelo da indústria farmacêutica pelo uso dessas drogas, sua efetividade nunca foi demonstrada claramente, havendo muitas controvérsias na literatura. Um trabalho

recente se propôs a avaliar a efetividade dessas substâncias, analisando vários estudos multicêntricos. Os resultados desse estudo, levando em consideração todos estes ensaios clínicos indicam que o tratamento com glucosaminas e condroitinas não causa melhorias significativas nem na dor articular nem mesmo em uma possível lesão da articulação. Desta forma, este estudo levanta a questão se os reumatologistas devem ou não continuar prescrevendo esta medicação. Pelo que indica o trabalho parece que não. Cabe agora às autoridades de saúde rever as licenças para a venda destes medicamentos.

Referência: Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. *Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis*. BMJ. 2010; 341:c4675.

10. Antagonismo funcional do sistema endocanabinóide é causado pelo bloqueio crônico de uma enzima

O 2-araquidonoilglicerol (2-AG), um canabinóide endógeno, e a enzima que o degrada, a monoacilglicerol lipase (MGL), têm sido descritos em processos relacionados à dor. Em uma edição do DOL (ano 7 – número 84) já mostramos a sugestão da participação de um mecanismo central nos efeitos analgésicos do 2-AG. Além disso, a administração isolada do inibidor da enzima MGL causa antinocicepção e potencia os efeitos observados após a administração de 2-AG. Um recente trabalho publicado na revista científica *Nature Neuroscience* demonstrou que após administrações repetitivas de um inibidor da enzima MGL, a mesma perde sua atividade analgésica e produz tolerância cruzada a agonistas de receptores canabinóides do tipo CB1 em camundongos. Além disso, o bloqueio da monoacilglicerol lipase causa dependência física e dessensibilização dos receptores CB1 no cérebro. Já o bloqueio da enzima que degrada a anandamida, a FAAH, produziu analgesia contínua sem prejudicar os receptores CB1. Com isso, os autores concluem que os endocanabinóides apresentam diferentes perfis analgésicos que podem ser contínuos ou transitórios, associados com agonismo ou antagonismo funcional no sistema canabinóide cerebral, respectivamente.

Referências:

<http://www.dol.inf.br/Html/Bau/Bau-7-84.html>

Schlosburg JE, Blankman JL, Long JZ, Nomura DK, Pan B, Kinsey SG, Nguyen PT, Ramesh D, Booker L, Burston JJ, Thomas EA, Selley DE, Sim-Selley LJ, Liu QS, Lichtman AH, Cravatt BF. *Chronic monoacylglycerol lipase blockade causes functional antagonism of the endocannabinoid system*. Nat Neurosci. 2010; 13(9):1113-9.