

## Divulgação Científica

### 1. Técnica de distorção visual altera a percepção da dor

A dor é uma experiência complexa e subjetiva, que é formada por inúmeros fatores contextuais. Estudo publicado recentemente no periódico *Psychological Science* por pesquisadores da *University College London* demonstrou que a percepção da dor pode ser alterada por meio de uma técnica de distorção visual. Neste trabalho, Mancini e colaboradores observaram que ao olhar para a fonte de dor pode-se reduzir a sensação dela. Foi construída uma estrutura com espelhos que permite que o paciente ao olhar para a mão que sente calor veja um bloco de madeira e de forma surpreendente, sem ver a própria mão, eles suportam menos dor. Ao contrário, se a mão é ampliada pela reflexão em um espelho côncavo, o limite de resistência ao calor aumentou, sendo considerado um efeito analgésico. Assim, através desse estudo, pode-se concluir que a percepção da dor depende de fatores multissensoriais e é melhor encarar a fonte de dor do que desviar o rosto ao senti-la.

Veja mais no vídeo:

[http://www.bbc.co.uk/worldservice/emp/pop.shtml?l=pt&t=video&r=1&p=/portuguese/meta/dps/2011/02/emp/110210\\_videodorebc.emp.xml](http://www.bbc.co.uk/worldservice/emp/pop.shtml?l=pt&t=video&r=1&p=/portuguese/meta/dps/2011/02/emp/110210_videodorebc.emp.xml)

Referência: Mancini F, Longo MR, Kammers MPM, Haggard P. Visual distortion of body size modulates pain perception. *Psychological Science*, January 2011.

### 2. Antidepressivos tricíclicos versus doenças cardiovasculares

Há muitos anos os antidepressivos têm sido estudados e usados no lugar de analgésicos, sendo eficazes em muitos casos, principalmente na dor neuropática. Uma das classes de antidepressivos mais usados para alívio da dor é a dos tricíclicos (ATC).

Cientistas da Holanda publicaram um estudo prospectivo que consistiu na análise médica de 14.784 escoceses, participantes da Pesquisa de Saúde Escocesa, sem histórico conhecido de doenças cardiovasculares (DCV). Cerca de 2% destes pacientes utilizaram ATCs. Durante o estudo (que durou aproximadamente 8 anos), houve 1434 eventos de DCV, 26,2% destes fatais.

Os autores mostraram que os pacientes que utilizam ATC têm 35% mais propensão para DCVs que pacientes que não os utilizam.

Anteriormente, já havia estudo mostrando que o uso dos ATC aumentava o risco relativo para infarto do miocárdio em aproximadamente duas vezes, se comparados com os pacientes que não utilizavam antidepressivos.

Como todo estudo, este também teve suas limitações, os quais podem prejudicar as análises: falta de informações sobre a adesão ao tratamento e sobre a dose ingerida do medicamento. No entanto, a mensagem principal deste estudo é que a classe médica avalie cuidadosamente o uso de antidepressivos tricíclicos em pacientes propensos a doenças cardiovasculares, bem como seus conhecidos efeitos colaterais.

Fonte:

[http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=80&id=28349&\\_akacao=368281&\\_akcnt=f978a18d&\\_akvkey=11b7&utm\\_source=akna&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=geral+144+br&lan\\_gtype=1046](http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=80&id=28349&_akacao=368281&_akcnt=f978a18d&_akvkey=11b7&utm_source=akna&utm_medium=email&utm_campaign=geral+144+br&lan_gtype=1046)

Referências

- Hillel W. Cohen, DrPH, Geoffrey Gibson, PhD, Michael H. Alderman, MD. *Excess Risk of Myocardial Infarction in Patients Treated with Antidepressant Medications: Association with Use of Tricyclic Agents*. THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, Volume 108. January 2000;

- Mark Hamer, G. David Batty, Adrie Seldenrijk, Mika Kivimaki. *Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey*. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq438.

### 3. Problemas comportamentais graves na infância predizem dor crônica na vida adulta?

Um estudo realizado no Reino Unido apontou que pessoas com distúrbios comportamentais graves na infância têm o dobro de risco de dor generalizada crônica de longo prazo (CWP) do que as que não apresentaram problemas comportamentais.

Pais e professores avaliaram independentemente o comportamento das crianças em tais aspectos, como inquietude, preocupações, solidão, habilidade para fazer amigos, obediência, furtos, hábito de chupar os dedos e roer as unhas, mentir, implicar e faltar às aulas. Essa avaliação foi regularmente acompanhada aos 7, 11, 16, 42 e 45 anos.

Aos 42 anos, os participantes completaram um questionário sobre perturbações psicológicas na vida adulta. Já aos 45 anos, foram questionados se no último mês sentiram alguma dor que permaneceu por um dia ou mais. Aos que responderam sim, foi pedido que indicassem o local da dor em um manequim de quatro lados.

A CWP foi definida como dor no esqueleto axial e nos quadrantes contralaterais por, ao menos, três meses. A análise do estudo se baseou em dados de 8.572 dos 17.313 participantes que estavam vivos aos 45 anos.

A CWP foi ligeiramente mais comum em mulheres do que em homens (12,8% versus 11,7%). O risco relativo para CWP aos 45 anos foi duas vezes maior para crianças cujos professores tinham relatado problemas comportamentais graves persistentes em todas as idades (7, 11 e 16 anos) do que para as crianças sem problemas comportamentais em todas as idades.

Vale ressaltar que se trata de uma correlação encontrada e não de uma causalidade/fatalidade demonstrada.

Fonte:

[http://www.medcenter.com/medscape/content.aspx?id=28461&langType=1046&utm\\_source=feedburner&utm\\_medium=feed&utm\\_campaign=Feed%3A+medcenter%2FSpecialtiesPT+%28Medcenter+Medscape+Specialties+PT+WIDGET%29](http://www.medcenter.com/medscape/content.aspx?id=28461&langType=1046&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+medcenter%2FSpecialtiesPT+%28Medcenter+Medscape+Specialties+PT+WIDGET%29)

### 4. Consumo de energéticos pode causar dor de estômago em jovens

Um estudo realizado por Steven Lipshultz, publicado na *Pediatrics*, sobre o consumo de bebidas energéticas, alerta para os efeitos colaterais relacionados aos altos níveis de cafeína. De acordo com o estudo realizado na Nova Zelândia, uma lata de energético é suficiente para causar dor de estômago ou irritabilidade na maioria das crianças. Diversos trabalhos da literatura têm proposto que o mecanismo pelo qual a cafeína (uma metilxantina) causa dor de estômago é devido ao fato desta ser um inibidor de fosfodiesterases (PDE3 e PDE4). As fosfodiesterases são enzimas responsáveis por hidrolisar seletivamente o AMPc, que uma vez inibidas pela cafeína levam a uma maior concentração de AMPc. Sendo assim, os receptores de histamina do tipo 2 (H2- um tipo de receptor acoplado à proteína G, relacionado à via Gs-adenililciclase-AMP-cíclico-PKA), localizados na membrana basolateral das células parietais, ativam a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase (bomba de prótons), que efetua a troca de íons hidrogênio e potássio através da membrana celular parietal, mantendo um pH entre 1 e 3. Além disso, o pepsinogênio (enzima proteolítica inativa) se torna ativo quando em pH 2 a 3. Se não houver um fator protetor (principalmente muco), ocorrerá autodigestão, pois a parede gástrica é constituída em sua maior parte por músculo liso, (proteínas). Por fim, há uma lesão (úlcera gástrica) na parede do estômago, resultando em dor de estômago. Os fabricantes dos energéticos afirmam que os produtos melhoram o desempenho mental e físico. Mas, segundo pesquisadores, esses benefícios são questionáveis. Os fabricantes de energéticos contestaram a pesquisa.

Nós da equipe DOL levantamos a seguinte questão: a alegação e a afirmação que a pesquisa traz são em que situação? Pois, durante a presença de alimento no conteúdo gástrico, seria um detalhe não relevante, mas a probabilidade de ocorrer um possível evento de dor de estômago seria reduzida, frente a um grupo jejum, por exemplo.

Para fins de conhecimento, tendo como exemplo o Brasil, a ANVISA, por meio de sua RDC nº 273 de 22 de setembro de 2005, define as quantidades permitidas em compostos líquidos prontos para o consumo (ex: bebida energética), sendo: Inositol: máximo 20 mg/100 ml, Glucoronolactona: máximo 250 mg/100 ml, Taurina: máximo 400 mg/100 ml, Cafeína: máximo 35 mg/100 ml, Álcool etílico: máximo 0,5 ml/100 ml.

Logo, mesmo a pesquisa tendo por referência crianças, supondo que se levássemos em consideração um adulto, a bebida energética *Red Bull* de 250 mL, por exemplo, contém 32mg/100 ml de cafeína (dentro do permitido no Brasil), comparado com outras bebidas contendo cafeína como café coado (55,5mg/100mL), café expresso (133,3mg/100mL) e analgésico contendo cafeína (32-65mg/comprimido), poderíamos verificar que não haveria diferenças significantes para considerar e dar ênfase particularmente à cafeína presente em bebidas energéticas como o maior problema em causar tal dor.

Referências e fontes

- ABRAMS, A. C. *Farmacoterapia clínica: princípios para prática de enfermagem*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006;
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K.L. *Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill do Brasil, 2007;
- DALE, M. M. et al. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007;
- <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/875985-bebidas-energeticas-podem-afetar-figado-e-coracao-de-jovens.shtml>
- [http://www.misodor.com/ESTOMAGO\\_CIRURGICAL.html](http://www.misodor.com/ESTOMAGO_CIRURGICAL.html)
- <http://www.awmueller.com/deposito/cafeina.pdf>
- [http://www.puntofocal.gov.ar/notific\\_otros\\_miembros/bra175a1\\_t.pdf](http://www.puntofocal.gov.ar/notific_otros_miembros/bra175a1_t.pdf)

## 5. Efeito placebo pode funcionar mesmo quando informado ao paciente

O tratamento com placebo pode influenciar significativamente os sintomas subjetivos. Acredita-se que a resposta ao placebo requer ocultação ou dissimulação. Um grupo internacional de cientistas verificou que a administração não-enganadora e não-escondida é superior a um controle sem tratamento, combinado com as interações médico-paciente no tratamento da síndrome do intestino irritável (SII).

O estudo utilizou dois grupos aleatórios, realizado em um único centro acadêmico, envolvendo 80 pacientes (sendo 70% do sexo feminino) com síndrome do intestino irritável diagnosticada por critérios específicos. Os pacientes foram destinados para pílulas de placebo declarado, apresentadas como "pílulas de placebo feito de uma substância inerte, como pílulas de açúcar, que foram mostradas em estudos clínicos para produzir uma melhora significativa nos sintomas da SII por meio de processos mente-corpo de auto-cura", ou controles sem tratamento farmacêutico com a mesma qualidade de interação com os médicos e especialistas.

O trabalho demonstrou que os pacientes que receberam placebo declarado, no contexto de uma relação médico-paciente de apoio e uma justificativa convincente, tiveram melhora dos sintomas clinicamente significativos e obtiveram melhora significativa em comparação a um grupo-controle sem tratamento e combinado com a interação médico-paciente. Este é o primeiro estudo comparando placebo declarado para um controle sem tratamento. Estudos anteriores sobre os efeitos do tratamento com placebo declarado ou não incluíram nenhum tratamento-controle [1] ou combinado com tratamento químico ativo [2]. O estudo sugere que declarar abertamente as intervenções inertes, com uma justificativa plausível, pode produzir respostas placebo refletindo a melhora sintomática, sem engano ou dissimulação.

Os autores indicam também que o estudo tem várias limitações. O tamanho da amostra foi relativamente pequeno e a duração foi demasiada curta para obter estimativas de efeitos em longo prazo. A avaliação poderia ser descrita como uma "prova de princípio" de um estudo piloto. A replicação com um tamanho de amostra maior e um maior seguimento são necessários antes de indicar que decisões clínicas podem ser tomadas com base nesses dados.

Outras possíveis limitações do estudo advêm do viés de relatório (por exemplo, "desejando agradar o experimentador"). No entanto, dada à impossibilidade de avaliação do placebo duplo-cego versus controle aberto sem tratamento farmacêutico, os efeitos do viés de relatório não podem ser eliminados. Outra limitação relacionada é que os pacientes designados para o tratamento não farmacológico podem ter sido desapontados, aumentando as diferenças entre o placebo e o grupo controle sem tratamento, além de outros possíveis vieses.

#### Referências

- Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, Kowalczykowski M, Miller FG, Kirsch I, Lembo AJ. *Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome*. PLoS One. 2010 22 5(12), 15591;
- 1. Park LC, Covi L (1965) *Nonblind placebo trial*. Archives of General Psychiatry 12: 336–345;
- 2. Sandler AD, Bodfish JW (2008) *Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: a pilot study*. Child Care and Health Development 34: 104–10.

### Ciência e Tecnologia

#### 6. IGF-1 parece estar relacionado com o desenvolvimento da dor

O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) é um fator de crescimento polipeptídico descoberto como um fator endócrino, entretanto, estudos recentes revelaram que o IGF-1 tecidual pode agir de maneira autócrina e/ou parácrina. O IGF-1 está intensamente expresso em tecidos periféricos, como a pele, e parece ser essencial para a homeostase normal deste tecido. O efeito biológico do IGF-1 é mediado pelo seu receptor específico (IGF1R), o qual é encontrado no gânglio da raiz dorsal (GRD) da medula espinal, onde desencadeia efeitos relacionados à sobrevivência, proliferação e diferenciação de neurônios e glia no sistema nervoso periférico.

Em quadro de injúria tecidual, a síntese de IGF-1 parece estar aumentada e este aumento está associado com a formação de cicatriz hipertrófica. Adicionalmente, estudos *in vitro* demonstram que o IGF-1 parece estar intimamente relacionado com a sensibilidade nociceptiva dos neurônios aferentes primários através da modulação de receptores de potencial transiente vanilóide 1 (TRPV1) e dos canais de sódio dependentes de voltagem 1.7 (Nav1.7).

Cientistas do Japão demonstraram que a administração local de IGF-1 induz hipernocicepção mecânica e térmica dependente da dose, que foi atenuada pelo tratamento prévio com inibidor do IGF1R. Os níveis de IGF-1 do tecido, mas não do plasma, aumentaram após incisão plantar. Além disso, os receptores de IGRF-1, co-localizados com TRPV1 e periferina, estavam expressos predominantemente nos neurônios, assim como nas células satélite no GRD. Ainda, a incisão plantar também desencadeia aumento da expressão de Akt fosforilado nos neurônios do GRD, aumento este que é suprimido pela administração de inibidor do IGF1R.

Com esses dados, os autores demonstraram que após injúria incisional, há aumento da produção de IGF-1, sensibilizando neurônios aferentes primários através da via IGF1R/Akt.

Portanto, o IGF-1 é sintetizado localmente após injúria tecidual, contribuindo para sensibilização dos neurônios aferentes primários.

Referência: Miura M, Sasaki M, Mizukoshi K, Shibasaki M, Izumi Y, Shimosato G, Amaya F. *Peripheral sensitization caused by insulin-like growth factor 1 contributes to pain hypersensitivity after tissue injury*. Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan. Pain. 2011 Feb 4. [Epub ahead of print]

#### 7. Acupuntura aumenta a expressão de TRPV1

A acupuntura é um ramo da Medicina Tradicional Chinesa e um método de tratamento considerado complementar de acordo com a nova terminologia da OMS - Organização Mundial da Saúde. Consiste na aplicação de agulhas, em pontos definidos do corpo, chamados de "Pontos de Acupuntura" ou "Acupontos", para obter efeito terapêutico em diversas condições. Um estudo publicado no *Journal of Chemical Neuroanatomy* investiga a expressão de TRPV1 em resposta a estimulação de eletroacupuntura. Segundo os autores, uma característica morfológica do acuponto é o número de fibras nervosas sub-epidérmica com uma alta expressão de TRPV1 significativamente maior, que aumenta após a estimulação pela eletroacupuntura. Um ligeiro aumento foi detectado, também, nas células do conjuntivo da derme no acuponto.

Referência: Abraham, T.S., et al., TRPV1 expression in acupuncture points: Response to electroacupuncture stimulation. J.Chem. Neuroanat. (2011), doi:10.1016/j.jchemneu.2011.01.001

#### 8. A cascata de citocinas da hiperalgisia inflamatória causa perda cognitiva em idosos após intervenções cirúrgicas

O declínio cognitivo após cirurgia em idosos é um problema clínico com mecanismo incerto, um declínio cognitivo similar também segue uma infecção grave, quimioterapia ou trauma e atualmente está sem um tratamento efetivo. Uma variedade de mecanismos tem sido proposta. Um grupo de pesquisadores do Departamento de Anestesia e Cuidado Perioperatório da Universidade da Califórnia, em São Francisco, explorou o papel da inflamação, demonstrando recentemente o papel da IL-1 $\beta$  no hipocampo após a cirurgia em ratos com disfunção cognitiva pós-operatória. Em um trabalho posterior, eles demonstraram que o TNF- $\alpha$ , liberado antes da IL-1 e que provoca a sua produção no cérebro, é o responsável por este declínio, de acordo com a hipótese da liberação sequencial de citocinas inflamatórias que culmina em hiperalgisia, demonstrado há muitas décadas pelo Prof. Dr. Sérgio H. Ferreira. O bloqueio periférico do TNF- $\alpha$  é capaz de limitar a liberação de IL-1 e evitar neuroinflamação e declínio cognitivo em um modelo do rato de declínio cognitivo induzida por cirurgia. O TNF- $\alpha$  parece atuar em sinergia com a proteína adaptadora MyD88, uma via de sinalização comum à superfamília IL-1/TLR, para sustentar o declínio cognitivo pós-operatório. Estes resultados sugerem um potencial único para o tratamento terapêutico com biofármacos, como o anticorpo anti-TNF, para evitar o declínio cognitivo induzido pela cirurgia.

Referência: Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M. *Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107(47):20518-22.

#### 9. Analgesia por imunobiológicos anti-TNF- $\alpha$

Como discutido em várias edições do DOL, os imunobiológicos vem revolucionando o tratamento de inúmeras doenças, principalmente doenças autoimunes como a artrite reumatóide. No caso da artrite, as drogas que bloqueiam a citocina TNF- $\alpha$  são as mais utilizadas, o que condiz com o importante papel do TNF- $\alpha$  na patofisiologia da artrite, principalmente no que diz respeito ao seu efeito no processo inflamatório local. Em um

trabalho recente, pesquisadores da Universidade de Erlangen-Nuremberg, na Alemanha, demonstraram que o tratamento de pacientes com drogas bloqueadoras de TNF- $\alpha$  inibem o sinal nociceptivo que chega até o sistema nervoso central como tálamo e sistema límbico, antes de produzirem qualquer efeito sobre os parâmetros inflamatórios. Desta forma, este trabalho indica que, além dos efeitos antiinflamatórios, a terapia anti-TNF apresenta um efeito analgésico *per se*. Resta saber qual seria o mecanismo envolvido nesse efeito das drogas bloqueadoras do TNF- $\alpha$ . Teriam estas drogas efeitos no sistema nervoso central? Ou o TNF- $\alpha$  teria um efeito direto nas fibras nociceptivas?

Referência: Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G. *Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]

## 10. Modelos animais para avaliação de dor crônica não abrangem todos os aspectos clínicos humanos

A dor crônica está entre as principais causas de prejuízo nas atividades diárias de pacientes. Buscando auxiliar na terapêutica desse problema, muitas pesquisas têm se desenvolvido.

Mas, o que um estudo publicado esse ano aponta, é que os modelos animais, usados na fase pré-clínica dessas pesquisas, raramente revelam as alterações emocionais e de qualidade de vida decorrentes da dor persistente.

Esse estudo observou aspectos diários como alimentação, consumo de água, oscilação de peso e locomoção, bem como comportamentais, como ansiedade e depressão. Os animais foram monitorados por 16 dias, levando-se em conta seu ciclo circadiano.

Os autores mostraram que os modelos-padrões para estudo da dor persistente não conseguem revelar qualquer evidência de mudança comportamental, afetiva ou de qualidade de vida no animal, apesar de avaliarem eficazmente os parâmetros farmacológicos e fisiológicos da dor crônica.

É necessário o desenvolvimento de um modelo murino de dor persistente em que as alterações presentes em humanos sejam plenamente mimetizadas e as contribuições terapêutica e científica de pesquisas envolvendo a dor crônica sejam plenas.

Referência: Urban R, Scherrer G, Goulding EH, Tecott LH, Basbaum AI. *Behavioral indices of ongoing pain are largely unchanged in male mice with tissue or nerve injury-induced mechanical hypersensitivity*. Pain. 2011 Jan 24. [Epub ahead of print]