

**Divulgação Científica****1. O paciente pode alterar efeitos de analgésicos quando sugestionado**

Um estudo foi realizado para investigar os mecanismos cerebrais da resposta a opióides, pois evidências comportamentais e auto-relatos sugerem que crenças e expectativas de pacientes podem modular os efeitos terapêuticos e adversos de qualquer medicamento.

A pesquisa foi feita com 22 voluntários saudáveis (7 mulheres e 15 homens) com idade entre 21 e 40 anos, sem história de doenças neurológicas ou psiquiátricas e nenhum deles sofria de dor. Foi utilizado Remifentanil (analgésico opióide) por via intravenosa.

Os pesquisadores britânicos e alemães aplicaram calor nos pés dos pacientes, que em seguida tiveram de quantificar o grau de dor sentida em uma escala visual analógica que vai de 0 a 100. O registro da atividade cerebral na eficácia analgésica do opióide nos pacientes foi obtido por ressonância magnética funcional.

Após a aplicação do calor, o nível médio de dor sinalizado por eles foi de  $66 \pm 3$ . Os pacientes estavam conectados a um dispositivo intravenoso pelo qual recebiam doses de medicamentos (remifentanil) sem ser informados.

Depois de executar um controle inicial, desconhecido para os participantes, a equipe começou a dar a droga para ver seus efeitos sem a expectativa de tratamento pelo sujeito. A classificação da dor inicial média de 66 caiu para  $55 \pm 3$ .

Os voluntários foram, então, informados que a droga iria começar a ser administrada, embora nenhuma mudança foi feita e eles continuaram recebendo o opióide na mesma dose. A média das classificações de dor caiu para  $39 \pm 3$ .

Os voluntários foram, então, levados a crer que a droga fora suspensa e advertidos de um possível aumento na dor. Novamente, a droga estava sendo administrada da mesma maneira, sem qualquer alteração. A média da intensidade da dor aumentou para  $64 \pm 3$ . A dor foi equivalente à obtida na ausência de qualquer analgesia no início do experimento.

Os pesquisadores usaram imagens do cérebro para confirmar relatos dos participantes no alívio da dor. A ressonância nuclear magnética mostrou que as redes do cérebro responderam a dor em diferentes graus, de acordo com as expectativas dos voluntários em cada fase e combinando os seus relatórios de dor. O estudo foi publicado na revista especializada *Science Translational Medicine*, e demonstra a atuação das expectativas nos desfechos encontrados em testes de percepção dolorosa.

Referência: Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhaircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I. *The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanil*. *Sci Transl Med*. 2011 Feb 16;3(70):70ra14.

**2. Dor do parto: um fantasma para muitas mulheres**

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.

Fontes:

<http://www.fpabramo.org.br/galeria/gravidez-filhos-e-violencia-institucional-no-parto>

<http://www.fpa.org.br/sites/default/files/cap4a.pdf>

### 3. Dor crônica aflige mais as mulheres

A dor é considerada crônica quando tem sua duração prolongada por três meses ou mais. A cronicidade desta dor está relacionada à incapacidade do organismo em sanar a causa da mesma, que pode estar vinculada, por exemplo, à inflamação das articulações, doenças reumáticas, câncer, degenerações ou inflamações nos órgãos internos.

Estudo recente fez um mapeamento da dor no estado de São Paulo. Participaram da pesquisa 2.446 paulistanos com mais de 18 anos. Eles foram questionados e só encaixados no perfil de dor crônica se relataram sofrer de desconfortos, choques e pontadas por mais de três meses. Destes, 28% convivem com este incômodo, dos quais metade pratica automedicação para tentar solucionar o problema. As regiões mais atingidas pela dor crônica, segundo os pacientes, são as pernas (22% das queixas), costas (21%) e a cabeça (15%).

Aproximadamente 20% dos homens e 34% das mulheres estudados afirmaram sentir dor. Dentre as profissões, o índice desta dor é maior entre as donas de casa: 33,3%, seguido pelos aposentados (36%) e autônomos (35,7%). Acredita-se que os índices maiores de obesidade em mulheres, bem como os de fibromialgia, estejam relacionados com a taxa de dor crônica ser maior nas mulheres.

Além disso, o estudo também verificou que o baixo grau de escolaridade pode estar envolvido com aumento da propensão à dor. A dor crônica foi verificada em 33,7% dos analfabetos, ao passo que apenas 23,5% dos pacientes com nível superior completo apresentaram o problema. Os autores atribuem esse índice à procura de assistência especializada pelos pacientes graduados.

Fonte:

<http://delas.ig.com.br/saudedamulher/dor+aflige+mais+mulheres+e+e+problema+para+30/n1237657730522.html>

### 4. Auto-hipnose para a dor do parto

A hipnose vem sendo utilizada em vários seguimentos médicos como, por exemplo, para tratar doenças psíquicas e emocionais entre outras. Alguns estudos também têm sugerido que a hipnose poderia ser utilizada como adjuvante no tratamento da dor. No Reino Unido, onde o uso da hipnose já é muito comum, com vários relatos de pacientes que passaram por este procedimento antes do parto, os resultados mostram que ele apresenta um efeito benéfico considerável, podendo até reduzir completamente o uso de anestésicos durante o parto. Baseado nisso, o sistema de saúde público britânico vem estudando a possibilidade de implantar como obrigatoriedade o uso do parto-hipnose. No momento, eles aguardam os resultados de um estudo multicêntrico que vem sendo realizado com 900 mães de primeira viagem. Em breve, teremos os resultados deste estudo e voltaremos a discutir esse tópico no Dol, mas já fica neste boletim mensal um importante indício baseado no alerta "o paciente pode alterar efeitos de analgésicos quando sugestionado".

Fonte: <http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2011/02/sistema-de-saude-britanico-estuda-uso-de-hipnose-em-partos.html>

#### 5. Como o relógio pode mudar sua dor: a ilusão da duração e percepção da dor

Um grupo de pesquisadores da França avaliou se perceber a duração de um estímulo doloroso pode influenciar na intensidade da dor percebida. Uma população de 36 voluntários considerados saudáveis recebeu um estímulo nocivo térmico em duas condições experimentais. Em uma condição, o tempo no relógio foi manipulado de tal forma que forneceu a ilusão de um estímulo doloroso mais longo e na segunda condição, um estímulo doloroso mais curto.

Na verdade, a duração e a intensidade dos estímulos aplicados foram iguais em ambas as condições experimentais. No entanto, a intensidade da dor foi reduzida quando a percepção de tempo era ilusoriamente encurtada no relógio alterado. Este estudo sugere que perceber a duração de um estímulo nocivo pode influenciar na intensidade da dor.

Referência: Florence B. Pomares, Christelle Creac'h, Isabelle Faillenot, Philippe Convers and Roland Peyron. *How a clock can change your pain? The illusion of duration and pain perception.* PAIN, 152, 1, 230-234

### Ciência e Tecnologia

#### 6. Adenilil ciclase 1: um potencial alvo farmacológico para tratar dor inflamatória e neuropática

O maior desafio para desenvolver uma droga analgésica de uso clínico é evitar seus efeitos colaterais em tecidos não-neuronais (ex. fígado, sistema cardiovascular, etc). Devido a estas complicações, muitas drogas clinicamente eficazes foram retiradas do mercado.

Um estudo publicado por Wang et al. na revista *Science Translational Medicine*, chegou à molécula inibitória NB001 (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O), relativamente seletiva para a isoforma 1 da adenilil ciclase (AC1- estimulada por cálcio-calmodulina), e ineficaz para outras isoformas da AC. Desta maneira, células do coração, pulmão, rins, fígado, entre outras não seriam afetadas, pois a AC1 é expressa principalmente em neurônios, reduzindo assim possíveis efeitos colaterais. A AC1 é acoplada ao receptor NMDA (glutamato) e ativada de maneira cálcio-dependente, elevando a concentração de AMPc e contribuindo para a plasticidade neuronal relacionado com a dor crônica no corno dorsal da medula espinhal e córtex cingulado anterior, possivelmente contribuindo para dor neuropática.

Confirmando o exposto acima, estudos recentes mostram que camundongos nocautes para AC1 (adenilil ciclase 1) apresentam bloqueio à sensibilização de estímulos mecânicos não-nocivos em modelos de animais de dor inflamatória e neuropática, sugerindo ser um alvo extremamente promissor para tratar tais dores.

A concentração de AMPc foi reduzida significativamente pela administração de NB001, de maneira dose-dependente (96,9 ± 0,1% com 100 µM). Em camundongos nocaute AC1 ou tratados com NB001 administrado por via oral ou intraperitoneal, a dor crônica (incluindo a dor neuropática) é significativamente reduzida, apresentando assim efeito analgésico, mas o comportamento perante a dor aguda permanece inalterado.

O estudo demonstra que a NB001 pode ser um modelo terapêuticamente útil para uma droga analgésica para dor crônica, que beneficiará milhões de pessoas que sofrem cotidianamente com esse mal.

Referência: Wang H, Xu H, Wu LJ, Kim SS, Chen T, Koga K, Descalzi G, Gong B, Vadakkan KI, Zhang X, Kaang BK, Zhuo M. *Identification of an adenylyl cyclase inhibitor for treating neuropathic and inflammatory pain.* Sci Transl Med. 2011.

## 7. Ácido úrico e a osteoartrite de joelho

O ácido úrico (AU) está normalmente presente nas células e é liberado mediante dano ou morte celular. Neste contexto, ele é um dos principais marcadores do processo degenerativo celular e ativador da resposta imune, com a consequente liberação de citocinas.

Recentemente, foi identificada uma forte correlação entre os níveis séricos e sinoviais de AU com as citocinas liberadas na articulação e a progressão, severidade e intensidade de dor na osteoartrite (OA) de joelho.

De 132 pacientes avaliados, 85,6% mostraram índices elevados de AU sérico, bem como no líquido sinovial. Apesar das concentrações séricas serem maiores que as sinoviais, ambos os aumentos se correlacionam, inclusive com o aumento da concentração de citocinas. As concentrações de AU no líquido sinovial correlacionam-se com a severidade da doença. Os níveis de IL-18 correlacionam-se com a intensidade de dor e IL-18 mais TNF- $\alpha$  com o surgimento de osteófitos, formações ósseas ectópicas. Nenhum dos pacientes avaliados apresentava gota como comorbidade.

O AU pode ser mais um aliado no diagnóstico da OA, especialmente no que diz respeito à evolução e severidade da doença, pois é de fácil dosagem e presente em amostras corriqueiramente analisadas.

Referência: Anna E. Denoblea, Kim M. Huffmana, Thomas V. Stablera, Susan J. Kellya, Michael S. Hershfielda, Gary E. McDaniela, R. Edward Colemanb, and Virginia: B. Krausa. *Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation*. PNAS 2011; 108(5):2088-93.

## 8. Toxina botulínica pode aliviar dores osteoarticulares

Artrite reumatóide e osteoartrite são as doenças articulares mais comuns no mundo e as que mais causam perda funcional e dor. De 22 a 28% dos adultos nos EUA são portadores de artrite reumatóide (AR) e na Europa, 19% das pessoas tem dor articular persistente, dos quais 8% são devido a AR e AO.

Ainda não são bem conhecidos os mecanismos que contribuem para a gênese dessa dor, mas sabe-se que as fibras presentes na articulação são A $\delta$ , A $\beta$  e fibras C. Vários fatores externos, produtos de degradação celular, citocinas e substâncias endógenas contribuem para a sensibilização dessas fibras, levando a uma dor crônica.

A toxina botulínica, produzida pelo *Clostridium botulinum*, tem sido usada clinicamente devido as suas propriedades de paralisia muscular, para tratamento cosmético anti rugas, distonia cervical e blefaroespasma. Mais recentemente, foi descrita uma atividade antinociceptiva independente eficaz em alguns tipos de dor.

Sabe-se que a toxina, em injeções intradérmicas, consegue inibir o edema de pata induzido por formalina, bem como a liberação tecidual de glutamato e a transmissão nervosa espinal. Também inibe a liberação do peptídeo P e de citocinas e outros mediadores inflamatórios a nível periférico, além de reduzir a dor neuropática diabética.

Na resolução da dor osteoarticular, especialmente na refratária, a injeção intra articular da toxina mostra-se eficaz na redução da dor e no aumento da função motora em 9 mulheres e 2 homens com idades entre 42 e 82 anos. O alívio da dor durou de 3 a 10 meses e se iniciou após duas semanas da administração da toxina. A ação antinociceptiva foi ainda maior após reinjeções de toxina. Nesses estudos, nenhum dos pacientes apresentou qualquer reação adversa.

Mas os dados ainda são controversos e alguns autores discordam da eficácia da toxina, bem como suspeitam da segurança de seu uso a nível mais sistêmico.

Apesar de já estar liberada pelo FDA para uso em enxaqueca, a toxina botulínica ainda está em fase de testes para uso em dores osteoarticulares. Os dados ainda são recentes e carecem de maiores investigações. Mas por ora, pode-se dizer que, em relação à dor osteoarticular, a toxina botulínica pode ser uma nova opção de tratamento em pouco tempo.

---

Referência: Jasvinder A. Singh, MD, MPH Minneapolis VA Medical Center, *Botulinum toxin therapy for osteoarticular pain: an evidencebased review* Rheumatology (111R), One Veteran's Drive, Minneapolis Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011 February 6.

## 9. Analgesia por acupuntura: consensos e controvérsias

Um total de 3.975 artigos de pesquisa foi publicado no campo da acupuntura no período de 1991 a 2009, sendo que 1647 (41%) focaram o tema dor e analgesia. A acupuntura é uma prática antiga, mas a sua metodologia está sempre mudando, acompanhando o desenvolvimento da ciência e da tecnologia. No Congresso Mundial de Dor de 2010, realizado em Montreal, no Canadá, a acupuntura foi destaque em inúmeras apresentações, também se destacando na sessão plenária. O neurocientista Ji-Sheng Han, diretor do Instituto de Neurociência da Universidade de Pequim e fundador da Associação Chinesa para o Estudo da Dor, com extensa experiência em pesquisa sobre acupuntura, apresentou alguns pontos de consenso e outros que ainda apresentam controvérsias.

### Pontos de Consenso:

- A acupuntura, eletroacupuntura (EA) e estimulação elétrica transcutânea de acuponto (TEAS) podem ser consideradas como técnicas de estimulação contínua, e podem ser coletivamente intituladas técnicas relacionadas à acupuntura (*acupuncture-related technique* - ART). Esse termo proposto também inclui a estimulação nervosa por corrente elétrica transcutânea (TENS);
- Um interesse clínico e científico pelas ART ocorreu na última década, em comparação às três últimas décadas do século anterior, mostrando um aumento crescente nas publicações científicas relacionadas à acupuntura;
- O manejo da dor tem sido o mais estudado e também a condição mais bem documentada através do tratamento com ART;
- Para o controle da dor cirúrgica, a administração pré-operatória e pós-operatória de ART, pode melhorar a dor pós-operatória, assim como as náuseas e os vômitos;
- Na maioria das condições de dor crônica, ART reduz a dor, em comparação aos controles;
- Várias sessões de ART (1 a 2 vezes por semana, durante várias semanas) são suficientes para o tratamento da dor crônica, a fim de se obter um efeito cumulativo
- Para os indivíduos sensíveis e em estado de doença de hipersensibilidade, tratamentos mais fracos e esparsos de ART podem produzir melhores efeitos terapêuticos, em comparação com tratamentos mais fortes e mais frequentes;
- Receptores opióides centrais de vários tipos são importantes na mediação do efeito analgésico induzido pela ART em diferentes frequências;
- Componentes psicológicos, tais como o condicionamento e a expectativa, podem desempenhar um papel importante na ART, induzindo analgesia;
- Característica de frequência específica de ART induzindo analgesia sugere um componente fisiológico independente do psicológico, uma vez que o paciente não está em condições de caracterizar qual frequência produziria um melhor efeito terapêutico;
- A acupuntura tem efeitos analgésicos locais e distantes e pode ser mediada por diferentes mecanismos;
- Estudos adicionais, tanto clínicos como básicos, são necessários para melhor definir as condições ótimas de ART, a fim de maximizar o componente fisiológico para o custo de gerenciamento efetivo da dor.

### Pontos controversos:

- Os meridianos têm uma base estrutural original independente do sistema nervoso;

- Seleções dos acupontos devem ser adaptadas a cada paciente para conseguir o melhor efeito terapêutico, ao invés de utilizar acupontos predeterminados e prescrições padronizadas para cada doença;
- A inserção de uma agulha em qualquer parte do corpo pode produzir o mesmo efeito terapêutico;
- A maioria dos efeitos da acupuntura pode ser explicada por efeito placebo, um entendimento que pode levar à negligência da otimização do modo e de parâmetros mais precisos de estimulação;
- EA ou TEAS devem ser usados com mais frequência em ensaios clínicos futuros;
- TEAS deve ser utilizado no pré-operatório na maioria dos procedimentos cirúrgicos para a redução de custo efetividade da dor pós-operatória, bem como das náuseas e vômitos.

Hoje a ciência tem maior compreensão de como a acupuntura atua no corpo humano, deixando de habitar o campo empírico e se tornando um método terapêutico eficaz no tratamento da dor.

Referência: Han JS. *Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy*. Pain. 2011 Mar;152(3 Suppl):S41-8.

## 10. O caso da acupuntura para dor lombar crônica

Este recente editorial da revista *Spine* é de autoria do mesmo pesquisador que participa do estudo do placebo declarado para síndrome do intestino irritável, em nossa edição de nº 127, de fevereiro de 2011 – “Efeito placebo pode funcionar mesmo quando informado ao paciente”. Ele segue, também, o mesmo tema de nosso editorial da edição nº 124, de novembro de 2010 – “A acupuntura para dor lombar e as terapias alternativas: mais eficazes que o efeito placebo?”.

O autor começa estabelecendo que eficácia significa superioridade sobre os controles placebo em ensaios clínicos controlados aleatórios e a efetividade implica em maior ou igual benefício clínico quando comparado a um tratamento já estabelecido e comenta sobre dois ensaios recentes de acupuntura para dor lombar crônica, notáveis por seu tamanho, rigor e design inovadores de pesquisa, que incluíram hipóteses de eficácia e efetividade, incluindo o estudo alemão que já referenciamos no nosso editorial passado e um norte-americano que reproduziu os achados, mostrando que a acupuntura e a acupuntura placebo foram estatística e clinicamente superiores aos cuidados que incluíram fisioterapia, exercícios e antiinflamatórios não-esteroidais. Estas evidências levaram diversos órgãos, como o *German Federal Committee of Physicians and Health Insurers*, o *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* na Inglaterra e o *American College of Physicians* nos Estados Unidos a aprovarem e oferecerem a acupuntura como uma terapia para a dor lombar crônica.

O autor, então, concluiu que estas três diretrizes de política parecem indicar que a efetividade da intervenção para a dor lombar crônica (especialmente no contexto da relação custo-efetividade) tem prioridade sobre a eficácia. No entendimento do autor, a comunidade médica, no ambiente atual de consciência dos custos para a dor lombar crônica, coloca a efetividade acima da eficácia, representando uma mudança na qual os órgãos regulatórios, os órgãos de seguros e o “cuidado de saúde centrado no paciente” começaram a superar a “medicina baseada em evidências” para determinar a legitimidade de uma intervenção.

Referência: Li A, Kaptchuk TJ. *The case of acupuncture for chronic low back pain: when efficacy and comparative effectiveness conflict*. Spine (Phila Pa 1976). 2011 36(3):181-2.