

Divulgação Científica

1. O melhor remédio contra a dor

A busca por maneiras de gerenciar estados de dor levou pesquisadores a estudar a influência do bom humor nestas condições. O estudo foi realizado da seguinte maneira: os pesquisadores mediram as reações de voluntários à dor através da colocação de uma sacola de gelo sobre o braço para medir por quanto tempo os sujeitos a suportavam. Depois, eles foram divididos em diferentes grupos e submetidos a assistir diferentes vídeos, dentre eles, trechos de vídeos de comédia (Simpsons, Friends e South Park), vídeos considerados tediosos (intermináveis partidas de golfe) e vídeos destinados a produzir boa sensação, mas não risada (programas sobre a natureza). Quando foram novamente submetidos à dor, aqueles que tinham dado gargalhadas foram capazes de suportar até 10% mais o estímulo termal do que antes de rir, enquanto que o simples fato de se sentir bem em um ambiente não provocou o mesmo resultado.

Segundo os cientistas, o mérito deve-se à liberação, durante uma risada incontrolável, de endorfinas, substâncias químicas que geram euforia e também atuam como analgésico. O tipo de risada também se revelou importante. Conforme afirmam os pesquisadores, o benefício só faz efeito se a risada for daquelas intensas, de esvaziar o pulmão e proporcionar uma "dorzinha na barriga", observadas em programas de comédia como Mr. Bean e Friends, conhecidos como "humor pastelão". Além disso, o estudo também concluiu que as pessoas são mais predispostas a rirem quando acompanhadas do que sozinhas, podendo ajudar a explicar o papel do riso no estabelecimento da sociedade humana há dois milhões de anos. Definitivamente, "rir é o melhor remédio!".

Referência e fonte

- Dunbar RI, Baron R, Frangou A, Pearce E, van Leeuwen EJ, Stow J, Partridge G, Macdonald I, Barra V, van Vugt M. *Social laughter is correlated with an elevated pain threshold*. Proc Biol Sci. 2011 Sep 21. [Epub ahead of print]
- http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2011/09/110914_riso_estudo_pu.shtml

2. Chocolate reduz risco de doenças cardíacas?

Estudos recentes indicam que comer chocolate teria uma influência positiva sobre a saúde humana devido às propriedades antioxidantes e antiinflamatórias do alimento. Pesquisadores da Universidade de Cambridge fizeram uma revisão em grande escala de sete estudos sobre a associação entre o consumo de chocolate e o risco de desenvolvimento de distúrbios cardiometabólicos. O trabalho, publicado na revista científica *British Medical Journal*, envolveu 100 mil pessoas, com e sem problemas cardíacos, que ingeriram barras de chocolate, bebidas, bolachas e sobremesas contendo chocolate.

Como resultado, os pesquisadores descreveram que os índices mais altos de consumo de chocolate foram associados a uma redução de 37% do risco de doenças cardiovasculares e de 29% na incidência de derrames, em comparação aos índices mais baixos.

Apesar dos resultados serem animadores, a equipe britânica ressalta cautela nas conclusões sobre o estudo, devido à ingestão de chocolate ser altamente calórica, podendo resultar em ganho de peso, implicando em um importante fator de risco para doenças cardíacas e diabetes. Entretanto, os especialistas recomendam que, dado os aparentes benefícios do chocolate para a saúde, iniciativas para reduzir a quantidade de gordura e açúcar nos produtos deveriam ser exploradas.

Referência e fonte

- Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, Warnakula S, Wood A, Di Angelantonio E, Franco OH. *Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis*. British Medical Journal 2011; 343:d4488.
- http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2011/08/110829_chocolate_saude_mv.shtml

3. Fibrilação atrial, risco cardiovascular e AINEs

Um estudo realizado no norte da Dinamarca, baseado em dados médicos do país, avaliou informações de aproximadamente dez anos, buscando analisar o uso dos AINEs, que são antiinflamatórios não esteróides, e o risco para fibrilação atrial ou *flutter*, que pode ser definida como ritmo cardíaco irregular proveniente dos átrios (câmaras do coração). O artigo é o primeiro a incluir a arritmia mais comum na prática clínica à relação do uso de AINEs e do risco cardiovascular. Já se sabe que os AINEs compartilham propriedades analgésicas, antitérmicas, antiinflamatórias e, em alguns casos, antitrombóticas, e que são compostos por grupos quimicamente diferentes, classificando-se em inibidores seletivos e não seletivos de COX-2.

A pesquisa obtém como resultado o risco maior de fibrilação atrial em usuários de AINEs seletivos para COX-2. Constatou-se que fatores como idade avançada, doença crônica renal e artrite reumatóide também contribuem para a ocorrência do problema cardíaco. Os medicamentos celecoxib e diclofenaco apresentaram maiores incidências em comparação com o uso de ibuprofeno. Comprimidos com doses mais elevadas de ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco foram associados com riscos mais elevados do que comprimidos de baixa dose dos mesmos medicamentos.

Os pesquisadores precisaram ter alguns cuidados para caracterizar melhor os usuários e, mesmo com a falta de alguns dados sobre o estilo de vida destes participantes, puderam relacionar riscos maiores em pacientes idosos, pacientes com doenças renais e novos usuários de AINEs, pois os efeitos adversos renais aconteceram em curto prazo e esses efeitos podem estar relacionados com a fibrilação atrial. Em comparação com não usuários, os novos usuários (pacientes que aderiram ao uso de AINEs nos últimos 60 dias) possuem um risco aumentado em 40% usando AINEs não seletivos e 70% usando AINEs seletivos para COX-2.

O estudo demonstra, então, um risco mais elevado para o uso dos AINEs seletivos para COX-2, pois esses inibem a produção de derivados da prostaciclina, prejudicando uma variedade de processos fisiológicos, incluindo o risco de fibrilação atrial. Fica evidente que a atenção no momento da prescrição de AINEs é necessária, pois estes mostraram riscos relacionados ao seu uso, incluindo a fibrilação atrial.

Referência: Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman JK, Rothman JK. *Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study*. British Medical Journal 2011;343:d3450.

4. Fumar maconha medicinal melhora a dor neuropática

O consenso da possível utilização medicinal de se fumar maconha para tratamento de várias doenças vem crescendo. Um grande número de trabalhos básicos e clínicos dá suporte a esta proposta. Com relação ao tratamento da dor, isto também é verdade. Por exemplo, foi demonstrado que fumar maconha melhora a dor neuropática em pacientes com HIV. Mais recentemente, foi publicado um estudo clínico com 23 pacientes (21 completaram o estudo) demonstrando que fumar maconha terapêuticamente (três vezes por dia - 25 mg contendo 9,4% de Tetraidrocannabinol, por cinco dias) melhora a dor em pacientes com dor neuropática pós-traumática ou pós-cirúrgica. Além de ter este efeito benéfico, o fumo da maconha foi bem tolerado e ainda melhorou o sono dos pacientes. No momento, os autores

indicam que estudos com um número maior de pacientes e por um período mais longo devam ser realizados.

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 182(14):E694-701.

5. Abertura persistente do forame oval patente pode provocar dores de cabeça incapacitantes

O canal *Discovery Home & Healthy* exibiu recentemente um documentário relatando o caso de uma senhora de aproximadamente 40 anos, saudável, que começou a sofrer de dores de cabeça incessantes e que em pouco tempo a deixaram incapacitada de realizar qualquer uma de suas atividades diárias. Nenhum fármaco atenuava a dor que, após alguns meses, apresentou-se também com aura. Após consultar vários médicos, um deles lembrou-se de um trabalho lido que relacionava dores de cabeça a problemas cardíacos. A paciente foi diagnosticada com abertura persistente do forame oval patente e após cirurgia corretiva ficou totalmente livre das dores de cabeça.

O forame oval patente é uma abertura que comunica os átrios esquerdo e direito do coração e está presente apenas na vida intrauterina, com objetivo de facilitar a circulação entre a mãe e o feto. Em algumas pessoas, esse forame pode não se fechar após o nascimento. Estima-se que cerca de 30% da população esteja nessa condição sem que ao menos saiba e sem apresentar sintomas por toda a vida. Outros, no entanto, podem desenvolver sintomas como a enxaqueca. O DOL já tratou de assunto semelhante em alerta presente no nosso boletim de número 110, Ano 10 (<http://www.dol.inf.br/Html/Bau/Bau-10-110.html>).

Ainda não se sabe o mecanismo exato pelo qual a abertura persistente do forame provoca dores de cabeça, mas existem trabalhos com dados epidemiológicos bastante interessantes. Um dos mais recentes é o de Trabattoni e colaboradores, em que pacientes com abertura persistente do forame oval patente tiveram o número de crises de enxaqueca reduzidas em mais de 50% e a intensidade da dor nos ataques que ainda ocorriam reduzia em 60%. Dos pacientes submetidos à cirurgia corretiva, 89% apresentaram essa redução por tempo prolongado.

Há certamente uma relação entre ambos os sistemas, embora algum mecanismo a mais esteja envolvido, uma vez que não houve o completo desaparecimento da dor após a cirurgia corretiva. Pode-se pensar em um mecanismo independente da condição cardíaca ou um processo crônico de modificação permanente decorrente dela.

A dor continua a ser um processo de investigação contínua e instigante. Todo detalhe pode ser importante no diagnóstico de sua causa.

Referências

- Riederer F, Baumgartner H, Sándor PS, Wessely P, Wöber C. *Headache in 25 consecutive patients with atrial septal defects before and after percutaneous closure—a prospective case series*. Headache. 2011 51(8):1297-304.
- Trabattoni D, Fabbicchi F, Montorsi P, Galli S, Teruzzi G, Grancini L, Gatto P, Bartorelli AL. *Sustained long-term benefit of patent foramen ovale closure on migraine*. Catheter Cardiovasc Interv. 2011 77(4):570-4.

Ciência e Tecnologia

6. Análises de interações erradas na neurociência

Um artigo de cientistas holandeses publicado na *Nature Neuroscience* fez uma interessante pesquisa em artigos de neurociência à procura de um erro específico na aplicação de estatística. Eles avaliaram todos os artigos publicados em cinco revistas de prestígio (*Nature, Science, Nature, Neuroscience e Neuron*) em 2009 e 2010 e em cada quarta edição dos

volumes de 2009 e 2010 do The Journal of Neuroscience que envolviam estudos comportamentais, estudos de neurociência e sistemas cognitivos, muitos deles envolvendo o estudo da dor. Em 157 desses 513 artigos (31%), os autores descrevem pelo menos uma situação em que eles poderiam ser tentados a fazer o erro. Em 50% desses casos (78 artigos), os autores utilizaram a abordagem correta: eles relataram uma interação significativa dos efeitos estudados, o restante apresentou pelo menos um erro de interpretação estatística. O erro ocorre em muitas situações diferentes: quando os pesquisadores compararam os efeitos de um agente farmacológico *versus* placebo; pacientes *versus* controles; uma condição de tarefa contra outra, área do cérebro ou ponto de tempo; animal geneticamente modificado em relação ao tipo selvagem; mais jovens contra os participantes mais velhos, etc.

Nas palavras de Ben Goldacre, escritor do Blog "*Bad Science*", ele descreve o trabalho como: "Eles identificaram um erro gritante de estatística que, por ser tão difundido, aparece em cerca de metade de todos os artigos publicados em neurociência, por nós pesquisados. Para compreender a dimensão deste problema, primeiro temos que entender o erro estatístico que eles identificaram. Isso é um pouco difícil, e vai demorar 400 palavras de dor. No final, você vai entender um aspecto importante da estatística melhor do que a metade dos professores universitários profissionais publicando atualmente no campo da neurociência" [Ben Goldacre, <http://www.badscience.net/2011/10/what-if-academics-were-as-dumb-as-quacks-with-statistics/>].

O erro estatístico abordado ocorre geralmente quando se compara tamanhos de efeito em um grupo experimental/condição e um grupo controle/condição. Ao fazer uma comparação entre os dois efeitos, os pesquisadores devem observar a significância estatística entre os dois experimentos em vez da diferença entre os níveis de significância de cada situação ($P > 0,05$ e $P < 0,05$).

Referência: Nieuwenhuis S, Forstmann BU, Wagenmakers EJ. *Erroneous analyses of interactions in neuroscience: a problem of significance*. Nat Neurosci. 2011 14(9):1105-7

7. Desvendando os mecanismos da eletroacupuntura

Em um artigo publicado na *Neurochemical Research*, pesquisadores chineses avaliaram os efeitos da estimulação da eletroacupuntura e a injeção de CCK-8 e L-364,718 (colecistocinina-8 e um antagonista de receptor CCK-A) e as descargas de PEN (*pain-excited neuron*) ou PIN (*pain-inhibited neuron*) no núcleo parafascicular de ratos (nPf). A colecistocinina é um peptídeo hormônio que atua em receptores ligados a proteína G. O L-364,718 potencializa o efeito analgésico da eletroacupuntura. A CCK-8 é um conhecido peptídeo capaz de antagonizar a analgesia promovida pela morfina e também pela eletroacupuntura (EA).

Nesse estudo, testes comportamentais e neuroeletrofisiológicos foram realizados para determinar se os mecanismos antagônicos da CCK-8 são mediados por receptores de CCK-A nos neurônios de ratos. Durante a avaliação do teste *tail flick*, os pesquisadores observaram aumento das descargas em PEN e redução em PIN no nPf dos ratos, e que a eletroacupuntura foi capaz de reduzir a atividade elétrica de PEN e potencializar as de PIN. Porém, após a administração de CCK-8 no ventrículo lateral dos animais, o efeito analgésico da acupuntura foi abolido, inibindo também a modificação na atividade elétrica de PEN e PIN no nPf dos ratos. Com o objetivo de avaliar a participação do receptor CCK-A na reversão da analgesia promovida pela EA, os pesquisadores injetaram no nPf o antagonista L-364,718, uma droga que é estruturalmente derivada da família dos benzodiazepínicos.

O antagonista do receptor CCK-A reverteu os efeitos antagonistas da CCK-8, mantendo a analgesia promovida pela EA. Acredita-se que o efeito da CCK-8 em reverter a analgesia da EA ocorre devido a sua ligação com o receptor CCK-A. Dessa forma, a administração de L-364,718 bloqueia a ligação CCK-8 e receptor CCK-A, e a EA altera a atividade dos PEN e PIN

no nPf para manutenção da analgesia. O antagonista L-364,718 não foi capaz de potencializar o efeito da acupuntura, somente inibiu a ação da CCK-8, evitando o desaparecimento analgesia por EA.

Referência: Shi TF, Yang CX, Yang DX, Gao HR, Zhang GW, Zhang D, Jiao RS, Xu MY, Qiao HQ. *L-364,718 potentiates electroacupuncture analgesia through cck-a receptor of pain-related neurons in the nucleus parafascicularis*. *Neurochem Res*. 2011 36(1):129-38.

8. Crítica de artigo científico

As neuralgias são causadas por injúrias do sistema nervoso periférico ou central e podem persistir mesmo após ausência da lesão ou inflamação, sendo muitas vezes considerada uma "dor invisível". Qualquer tipo de injúria neuronal pode ser causa de dor neuropática, sendo a intolerância à glicose a causa mais comum nos E.U.A., causando elevado custo econômico por invalidez. A dor pode ser a primeira manifestação da *diabetes mellitus* que pode levar a diversos tipos de neuropatia, sendo a polineuropatia periférica por acometimento de fibras finas a mais frequente. Também pode ocorrer comprometimento do neurônio motor proximal devido à vasculite intraneural, distúrbios autonômicos, lesões por compressão, neuralgia aguda por isquemia neural, neuropatia por hipoglicemia e induzida por hipoglicemiante. O tratamento da neuropatia diabética dolorosa é semelhante ao preconizado para as demais neuralgias, sendo indicado inicialmente o controle glicêmico com terapia medicamentosa com drogas classificadas como primeira linha, dentre essas se encontram os antidepressivos tricíclicos, os seletivos de serotonina e noradrenalina (duloxetina e venlafaxina), os ligantes de canal de Ca $\alpha_2\text{-}\delta$ (gabapentina e pregabalina) e lidocaína tópica nos casos de dor localizada.

Em fevereiro de 2011 foi publicado na revista *Neurology* um artigo cuja conclusão suporta a recomendação da pregabalina como único agente efetivo (nível A) e as demais drogas citadas anteriormente como provavelmente efetivas (nível B), recebendo inclusive um alerta no nosso boletim DOL. Mas será que é possível um trabalho de revisão bibliográfica suportar tal recomendação? A pregabalina é uma droga de grande valia e mais uma opção no arsenal antálgico, pois possui efeitos comprovados no controle da fibromialgia, das neuropatias e dos transtornos de ansiedade generalizado, além de apresentar efeitos colaterais toleráveis e pequena interação medicamentosa com demais drogas. Mas para caracterizar como provavelmente efetiva (nível B) drogas amplamente utilizadas, como os tricíclicos e a gabapentina (similar a pregabalina em relação ao perfil farmacológico e provável mecanismo de ação), os trabalhos revisados deveriam apresentar metodologia consistente.

O artigo deixa explícita a falta de um instrumento de medida padronizado entre as publicações revisadas, assim como a desigualdade entre os critérios de inclusão dos pacientes pesquisados. Devido à caracterização da dor como sintoma multidimensional e a apresentação da neuropatia diabética ser variável (polineuropatia diabética inicial, acometimento motor ou autonômico, presença de isquemia, dor aguda intensa, dor insidiosa moderada) a comparação entre os estudos sem tal padronização se torna prejudicada. Outro ponto sujeito a questionamento é o possível conflito de interesses dos pesquisadores, pois conforme citado, uma das autoras envolvidas já havia recebido apoio financeiro da Pfizer, a única indústria que por enquanto detém a produção dessa droga.

O tratamento farmacológico da neuralgia diabética dolorosa é complexo, pois envolve resposta individual às drogas e necessidade de escalonamento das doses, sendo em alguns casos necessária a titulação ou rotação entre os fármacos do arsenal terapêutico, devido a efeitos adversos ou pobre efetividade da droga escolhida. O advento da pregabalina, cujo uso é bem tolerado pelos pacientes e apresenta fácil titulação, é relevante para o controle glicêmico e aumenta o número de opções de escolha. Porém, não podemos ser tendenciosos, mas sim criteriosos. Fazem-se necessários novos estudos com maior sistematização para comprovar a superioridade dessa droga sobre as demais.

Referências

- Dey D, Oaklander A.L., *Neuropathic Pain Syndromes. In: The Massachusetts general Hospital. Handbook Of Pain Management: Lippincott Williams e Wilkins 2006: 335-353*
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007 132(3):237-51.*

9. Expressão de receptores na cistite intersticial e hiperatividade urinária

A síndrome da hiperatividade da bexiga consiste em quadro de urgência ao urinar, com dor, aumento na frequência e noctúria. Muitas vezes é confundida com a cistite intersticial, que é uma inflamação nas vias urinárias. Por compartilharem os mesmos sintomas, entre eles a dor pélvica, o diagnóstico pode ser errôneo ou tardio, o que pode levar a uma falha na escolha de tratamento.

Um estudo alemão avaliou a presença e expressão de receptores envolvidos nestes quadros através de imunohistoquímica e RT PCR em busca de um padrão individual de receptores expressos no tecido muscular renal durante o desenvolvimento da patologia, facilitando assim o diagnóstico e a realização de uma terapia direcionada para cada indivíduo.

O estudo conclui que os receptores M2, P2X1, P2X2 e H1 estão significativamente aumentados em tecidos de pacientes que sofrem com a patologia em relação aos pacientes controles. Vale lembrar que o aumento da expressão desses receptores pode estar relacionado com a deficiência apresentada no tecido, o que significa que é importante investigar se a sua ação esta aumentada, não somente sua presença.

A terapia com antagonistas conhecidos para tais receptores, sozinhos ou em combinação, parece ter papel importante no tratamento e alívio de sintomas.

Referência: Neuhaus J, Schulte-Baukloh H, Stolzenburg JU, Speroni di Fenizio P, Horn LC, Ruffert H, Hartenstein S, Burger M, Schulze M, Schwalenberg T. *Individual receptor profiling as a novel tool to support diagnosis of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC).* World J Urol. 2011 Oct 4. [Epub ahead of print]

10. Alterações epigenéticas no DNA podem ser alvo para o entendimento do mecanismo de ação e da terapia para a dor crônica nas costas

A prevalência de dor crônica nas costas na população em geral é de 15 a 40%, o que leva a um sério problema de saúde com consideráveis consequências econômicas, com perda na produtividade e alto custo no tratamento, que muitas vezes não proporcionam o alívio da dor.

A dor crônica nas costas é um complexo contínuo de condições dolorosas que incluem a dor axial e a radicular, onde a primeira se trata de uma dor espontânea ou desencadeada por algum movimento, é localizada na espinha ou na região lombar e a segunda (radicular), é uma dor nas costas que se estende para uma ou ambas as pernas. O quadro está muitas vezes relacionado com a degeneração dos discos intervertebrais, que se desenvolve com o envelhecimento e fatores ambientais.

Um estudo canadense publicado recentemente tentou elucidar o mecanismo envolvido no desenvolvimento da dor crônica nas costas, bem como sua relação com a degeneração dos discos intervertebrais e o envelhecimento. Os pesquisadores confirmam a hipótese da degeneração dos discos com o envelhecimento e associam o fato a uma metilação que ocorre no gene que silencia o promotor de proteínas da matriz extracelular, responsáveis por manter a integridade tecidual e diminuir o atrito nos discos intervertebrais e articulações.

Este gene, determinado SPARC (*Secreted Protein, Acidic, Rich in Cysteine*) mostrou envolvimento direto com a degeneração dos discos intervertebrais com o uso de animais



nocautes, onde animais jovens (quatro meses) submetidos a um teste de gravidade apresentavam comportamento sugestivo de dor nas costas e também radiografias revelavam desgastes nos discos intervertebrais, compatíveis ao de animais adultos (quinze meses).

O estudo comprova a relação existente entre a metilação do promotor SPARC e consequente silenciamento do gene e a degeneração dos discos intervertebrais, frequentemente presente no quadro de pacientes com dor crônica nas costas. Modificações epigenéticas no DNA, que são as alterações químicas no DNA, como a metilação, se mostram importantes para a investigação do mecanismo e até mesmo da terapêutica para o alívio da dor.

Referência: Tajerian M, Alvarado S, Millicamps M, Dashwood T, Anderson KM, Haglund L, Ouellet J, Szyf M, Stone LS. *DNA methylation of SPARC and chronic low back pain*. Mol Pain. 2011 7:65.