

Divulgação Científica

1. Atletas tem maior resistência à dor

No pain, no gain ("sem dor, não há ganho"). Muitos já devem ter ouvido esta frase dita por atletas de alto rendimento, assim como em uma velha música feita pela banda *Scorpions*. Um grande esforço físico e mental é exigido de um atleta para a obtenção dos tão esperados resultados.

Um estudo realizado pela Universidade de Heidelberg, na Alemanha, revisou diversas pesquisas feitas nos EUA, Canadá, Austrália e Europa com 568 atletas e 331 sujeitos normalmente ativos, homens e mulheres, e concluiu que os atletas possuem maior tolerância à dor.

A análise revela que a percepção a dor é diferente em atletas quando comparada com pessoas ativas. Os atletas são mais resistentes que as pessoas que praticam atividades físicas de forma moderada. Porém, o nível mínimo em que a dor é percebida, chamado de limiar da dor, é o mesmo para todas as pessoas. Ou seja, um atleta tem a mesma percepção dolorosa em relação às outras pessoas, porém toleram mais. Essa tolerância varia em relação à prática esportiva. Atletas envolvidos em esportes de jogos têm uma maior tolerância à dor do que outros atletas, mas o limite da dor entre eles varia bastante.

Já os atletas de esportes de resistência são mais semelhantes entre si na sua tolerância, sugerindo que esse tipo de atleta tem um perfil físico e psicológico mais parecido, enquanto atletas envolvidos em outros esportes são mais diversificados entre si.

Vários estudos sobre o efeito do exercício físico em pacientes com dor demonstram um impacto positivo consistente sobre a qualidade de vida. Pode ser aconselhável no tratamento de pacientes com dor, já que os leva a se concentrarem no desenvolvimento de suas habilidades de enfrentar dificuldades, aumentando assim sua tolerância. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer a relação exata entre atividade física e modificações na percepção da dor na e na identificação dos fatores envolvidos e processos psicológicos e neurobiológicos. No entanto, a observação de que a percepção da dor é modificável pela atividade física proporciona uma promessa para o uso de métodos não invasivos, com poucos efeitos colaterais para os pacientes com condições de dor crônica.

Alguns estudos relatam que a liberação de adrenalina assim como muitas outras substâncias liberadas durante a atividade física levam os atletas a terem uma maior resistência à dor. Além disso, outro ponto que tem que ser levado em consideração é o componente emocional e competitivo envolvido no perfil dos atletas durante as competições, já que estes são estimulados a terem essas características desde muito cedo. Entretanto, o exercício físico só tende a trazer benefícios físicos e mentais a qualquer pessoa, além de resistência.

Referência: Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W. *Pain perception in athletes compared to normally active controls: a systematic review with meta-analysis*. Pain. 2012 153(6):1253-62.

2. Tratamento com botox para dor de cabeça ajuda somente pacientes com enxaqueca crônica

Os tipos mais comuns de cefaleia são a cefaleia tipo tensional (CTT) e a enxaqueca, também conhecidas como migrânea. Cerca de 40% dos adultos irão apresentar CTT pelo menos uma vez na vida. Já a prevalência de enxaqueca na população mundial, em torno de 8 a 18%, é responsável por um prejuízo anual de bilhões de dólares devido às faltas no trabalho em função de crises de enxaqueca.

São inúmeras as opções terapêuticas existentes atualmente. Por exemplo, medicamentos comumente usados são triptanos, derivados da ergotamina, anti-inflamatórios não

esteroidais, anticonvulsivantes como ácido valpróico ou topiramato, tricíclicos e muitos outros. Apesar desse arsenal terapêutico, existem aqueles que não conseguem um controle adequado das crises. Para essas pessoas uma nova opção de tratamento encontra-se disponível.

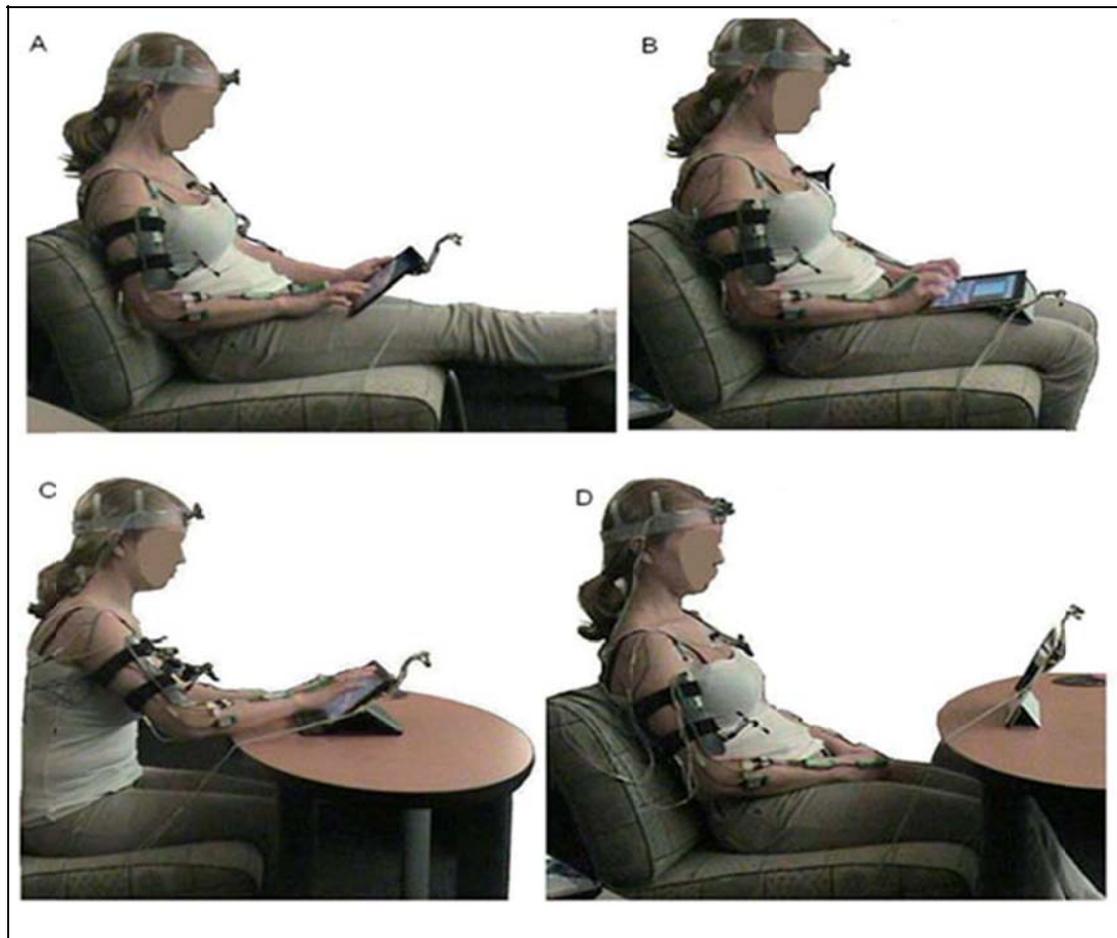
Foi observado que pessoas com cefaleia crônica que faziam uso da toxina botulínica A, também conhecida como Botox®, apresentavam melhora das crises. Um estudo publicado na revista *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, em abril de 2012, fez uma análise de outros 27 trabalhos prévios, e concluiu que a aplicação da toxina botulínica reduz moderadamente o número de crises de enxaqueca crônica. No entanto não houve uma associação significativa entre o seu uso e a melhora das enxaquecas episódicas ou de cefaleias tensionais.

Para os brasileiros que sofrem desse problema, este tratamento encontra-se aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde junho de 2011. Vale lembrar que é sempre recomendado procurar um neurologista nos casos de cefaleia crônica.

Referência: Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. *Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis*. JAMA. 2012 307(16):1736-45.

3. Dores causadas pelo uso de tablets

Os tablets são a nova sensação do momento. São práticos, leves, portáteis e podem ser equipados com softwares necessários no dia-a-dia, além de jogos que podem ser usados como passatempo ou até mesmo para o lazer. Devido à amplitude da utilidade e portabilidade destes aparelhos, muitas vezes seus donos os utilizam várias horas por dia, o que comumente resulta em dores nos ombros, pescoço e coluna devido ao posicionamento inadequado propiciado pela conformação do tablet. A maior diferença entre os tablets, laptops e os computadores de mesa é que os tablets possuem sistema funcional integrado no visor chamado *touch-screen*. O resultado desse dispositivo é a alta portabilidade e potencial de uso em varias posições e locais. Por isso, parâmetros físicos, tais como ergonomia, postura ou esforço muscular durante o uso dos tablets devem ser avaliados a fim de evitar uma postura incorreta, que pode ocasionar dor nos ombros, pescoço e coluna. A partir de 40 minutos de inclinação do pescoço, a musculatura da região cervical começa a sofrer um estresse que pode ocasionar dores. O problema está sendo tão comum que já foi lhe dado um nome próprio: *iPad Neck* ou na tradução "pescoço de iPad". Tendinite, mal-estar e dor de cabeça também podem estar associados ao uso prolongado deste aparelho. Um estudo realizado por pesquisadores de Harvard e da Microsoft analisou quatro diferentes posicionamentos comumente utilizados por usuários de tablets (figura 1) e concluiu que nos posicionamentos B e C há uma maior angulação do pescoço (52° e 54°, respectivamente), justamente pela tentativa de compensar a baixa inclinação do tablet que reduz a qualidade da visibilidade. Estas posições podem comprometer a musculatura local, ocasionando dores. Quando o tablet é posicionado de forma mais inclinada como nas ilustrações A e D, permite-se ao usuário a menor inclinação do pescoço para atingir a melhor visibilidade, reduzindo o estresse do músculo local e, conseqüentemente, dores posteriores. Também vale salientar que deve ser levado em conta que o risco é uma combinação de postura, duração e frequência da exposição, porém sempre podemos evitar o posicionamento inadequado, buscando a conformação mais confortável e seguindo as orientações acima.



Referência: Young JG, Trudeau M, Odell D, Marinelli K, Dennerlein JT. Touch-screen tablet user configurations and case-supported tilt affect head and neck flexion angles. *Work*. 2012 41(1):81-91.

4. Suco de sapo é a mais recente droga para cavalos de corrida

Extraída das costas de uma de rã, uma nova substância estaria sendo utilizada no *dopping* de cavalos de corrida. Mas, por meses, os testes pós-corridas não encontravam a substância, um analgésico mais poderoso que a morfina. Então, um laboratório na área de Denver ajustou seu procedimento de teste e, nas últimas semanas, mais de 40 cavalos de quatro estados americanos apresentaram resultado positivo para a substância dermorfina, que é suspeita de ajudar os cavalos a correr mais rápido.

Por causa de sua potência e habilidade de afetar o resultado de uma prova, o uso da dermorfina é considerado uma das violações de drogas mais sérias do setor.

A dermorfina é a mais recente de uma longa lista de drogas ilegais que chegaram aos hipódromos para melhora do desempenho. Veneno de cobra também já foi usado por treinadores para aliviar a dor e permitir que cavalos com lesões possam correr. Ele funciona como um bloqueador nervoso local, diferente da dermorfina, um supressor de dor mais amplo que é 40 vezes mais poderoso que a morfina. Se os cavalos não podem sentir suas lesões, é maior a probabilidade deles correrem mais.

A dermorfina é encontrada na pele de uma rã chamada *Phyllomedusa sauvageii*, que é nativa da América do Sul.

Outras drogas para melhora do desempenho encontradas em cavalos de corrida incluem as usadas para engordar artificialmente o gado e os porcos antes do abate.

Ainda não se sabe com que frequência a dermorfina é usada no turfe, mas muitos estados americanos não têm capacidade para testá-la.

Referência: Bogdanich W, Ruiz Rr. *Turning to Frogs for Illegal Aid in Horse Races*. The New York Times, June 19, 2012, disponível em <http://www.nytimes.com/2012/06/20/sports/horse-racing-discovers-new-drug-problem-one-linked-to-frogs.html>

5. O mito dos opióides

Uma entrevista sobre opióides com a Dra. Maria Carlos Cativo, anestesista que trabalha com dor crônica. Assista e verifique os tópicos que a médica trata sobre a terapêutica com opióides, seus mitos e problemas adversos.

Veja aqui: http://www.youtube.com/watch?v=H_AhXywXFxg

6. Dor de cabeça ao ingerir bebidas geladas

Pesquisadores da Universidade de Harvard nos Estados Unidos e pela Universidade da Irlanda em *Galway* estudaram porque as pessoas apresentam dores de cabeça súbitas ao ingerirem bebidas geladas ou mesmo sorvetes. Com o auxílio da ressonância nuclear magnética funcional, os autores descreveram que quando a pessoa ingere uma bebida gelada ocorre uma rápida vasodilatação de uma artéria cerebral ao mesmo tempo em que relatavam uma experiência dolorosa na região das têmporas. À medida que a dor dissipava, o fluxo sanguíneo voltava ao normal. A ideia dos autores é que o aumento na vasodilatação poderia promover um aumento na pressão intracraniana e conseqüentemente causar a dor. Os autores acreditam que este evento também possa estar envolvido na geração de outros tipos de dor, como em casos de enxaqueca.

Referência: Blatt MM, Falvo M, Jasien j, Deegan B, Laighin GÓ, Serrador J. *Cerebral Vascular Blood Flow Changes During 'Brain Freeze'*. FASEB J. April 2012 26 (Meeting Abstract Supplement) 685.4

Ciência e Tecnologia

7. Efeito do gengibre: uma nova abordagem em processos neuroinflamatórios

A neuroinflamação é um processo associado a doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Isquemia Cerebral e Parkinson, nas quais a ativação de células residentes como os astrócitos e a micróglia resulta na liberação de fatores inflamatórios como o óxido nítrico (NO), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-1 β (IL-1 β), o Ácido Araquidônico, eicosanóides e espécies reativas de oxigênio que participam efetivamente do processo de degradação neuronal.

A redução dos mediadores pró-inflamatórios liberados a partir da ativação das células residentes seria uma perspectiva terapêutica relevante. O gengibre (*zingiber officinale Roscoe*), da família Zingiberaceae, tem sido largamente utilizado como uma erva medicinal na fitoterapia tradicional por apresentar efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos e propriedades anticancerígenas que ainda permanecem sem esclarecimentos. Desta forma, o 6-shogaol e 6-gingerol são os metabólitos secundários mais abundantes da raiz desidratada e que demonstram maiores propriedades farmacológica tais como efeito anti-inflamatório, antipirético, analgésico, antitussígeno e hipotensor. Um recente estudo avaliou os efeitos anti-inflamatórios *in vitro* de 6-shogaol em células primárias de micróglia e em modelo de isquemia *in vivo* avaliando o efeito sistêmico induzido por LPS.

Considerando que a inibição da micróglia seria uma estratégia plausível em busca de agentes neuroprotetores, os dados mostram que o 6-Shogaol inibe significativamente a liberação de NO e a expressão da forma induzível de sua sintase (iNOS) em cultura de células primárias estimuladas por LPS. Além disso, o efeito foi maior quando comparado ao 6-gingerol ou N-monometil-L-arginina, agentes inibidores do NO. Outro dado relevante é que o 6-shogaol exerce seus efeitos anti-inflamatórios inibindo a produção de prostaglandina E2 (PGE2) e de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β e TNF- α , somado à modulação negativa da ciclooxigenase-2 (COX-2), da quinase p38 e expressão de fator nuclear kappa B (NF- κ B). Dessa maneira, o 6-shogaol, tanto em cultura primária de neurônios da glia quanto no modelo neuroinflamatório *in vivo*, demonstrou efeitos neuroprotetores na isquemia, através da modulação da micróglia. Estes resultados sugerem que 6-shogaol pode vir a ser um agente terapêutico eficaz para o tratamento de doenças neurodegenerativas, comprovando os efeitos benéficos dos princípios químicos do gengibre que contribuem para o bem-estar das pessoas nos mais diferentes casos.

Referência: Ha SK, Moon E, Ju MS, Kim DH, Ryu JH, Oh MS, Kim SY. *6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: A new approach to neuroprotection*. Neuropharmacology. 2012 63(2):211-23.

[8. Canais de sódio Nav 1.7 expressos em tipos diferentes de neurônios são importantes em sensações](#)

Canais de sódio voltagem dependente são fatores essenciais da sinalização e excitabilidade neuronal. Os canais de sódio voltagem dependentes Nav 1.7, Nav 1.8 e Nav 1.9 são expressos em neurônios periféricos e têm sido relacionados às vias de dor. Condições genéticas humanas raras envolvendo mutações no canal Nav 1.7 demonstram seu importante papel na nocicepção. No presente estudo publicado no periódico *Nature Communications*, Minett e colaboradores demonstram que a expressão do canal Nav 1.7 em diferentes subtipos de neurônios sensoriais e simpáticos induzem tipos distintos de sensação dolorosa. Os autores utilizaram uma ferramenta genética para eliminar o gene do canal Nav 1.7 em diferentes tipos de fibras, como: depleção de Nav 1.7 em todas as fibras sensoriais, eliminação do Nav 1.7 em fibras sensoriais que expressam Nav 1.8 e depleção do Nav 1.7 em fibras sensoriais e simpáticas. A eliminação do Nav 1.7 em todas as fibras sensoriais elimina a nocicepção mecânica, inflamatória e o reflexo de retirada de pata após estimulação térmica (frio e calor). No entanto, a nocicepção induzida pelo calor não foi alterada após eliminação do canal Nav 1.7 somente nos nociceptores Nav 1.8 positivos. Surpreendentemente, a resposta ao teste de *hotplate* e a dor neuropática não é alterada quando o canal Nav 1.7 é eliminado das fibras sensoriais. No entanto, quando o canal Nav 1.7 é depletado em ambas as fibras sensoriais e simpáticas, a sensação de dor induzida pelo teste de *hotplate* e no modelo de neuropatia foram reduzidas, o que mimetiza o fenótipo perda de função observado em pacientes com mutação no canal Nav 1.7. Estes resultados demonstram um importante papel do canal Nav 1.7 nos neurônios simpáticos na dor neuropática e assim a compreensão dos mecanismos envolvidos nas condições dolorosas dependentes de Nav 1.7.

Referência: Minett MS, Nassar MA, Clark AK, Passmore G, Dickenson AH, Wang F, Malcangio M, Wood JN. *Distinct Nav1.7-dependent pain sensations require different sets of sensory and sympathetic neurons*. Nat Commun. 2012 3:791.

[9. Modulação de hiperalgesia induzida pós-infusão de remifentanil pelo bloqueador beta propranolol em seres humanos](#)

O uso de opióides é muito importante para o alívio da dor moderada a grave, porém estudos recentes vêm demonstrando que o uso crônico desta terapêutica pode provocar

desenvolvimento de tolerância analgésica, dependência física e até mesmo hiperalgesia induzida por opióides (HIO).

Estes tipos de reações já foram demonstrados por outros pesquisadores através de modelos animais. O intuito de L.F. Chu et al. é justamente tentar demonstrar a modulação da hiperalgesia induzida pós-infusão de remifentanil (HPR) pelo antagonista de receptor b-adrenérgico propranolol em pacientes humanos.

Para realizar seus testes, os autores contaram com a participação de 10 homens saudáveis. Mulheres foram excluídas do estudo devido à modulação da resposta opióide pelo ciclo menstrual. O estudo foi realizado com a tese que o receptor b-adrenérgico possa modular a hiperalgesia induzida pós-infusão de remifentanil, com base em evidências que sugerem o papel do receptor b2-adrenérgico na HIO. O estudo foi realizado no formato duplo-cego, aleatório, controlado com placebo. Para induzir hiperalgesia mecânica secundária houve estimulação elétrica intradérmica, já para induzir hiperalgesia secundária por calor, utilizou-se um termoestimulador e para quantificação da hiperalgesia foi realizada a medida de uma área octogonal com a ajuda de Von Frey adaptado.

Os autores chegam à conclusão de que a administração conjunta de propranolol com remifentanil reduziu aumento da hiperalgesia mecânica secundária, que pode ser observada após a infusão de remifentanil sozinho. O propranolol foi infundido de acordo com um protocolo capaz de reduzir a frequência cardíaca, sem aumentar a analgesia a remifentanil. Não foi observada hiperalgesia pós-infusão de remifentanil para a hiperalgesia térmica e o propranolol não foi capaz de impedir sinais e sintomas de abstinência a opióides, como os observados nos voluntários que receberam infusão de remifentanil com placebo.

O artigo mereceu um comentário na revista ressaltando a importância do trabalho e o cuidado com que os autores usaram ao indicar a modulação por propranolol da hiperalgesia induzida pós-infusão de remifentanil e não para todos os opióides. O que mais marca o comentário são críticas, como a análise inadequada do tamanho da amostra, voluntários com massa corporal bastante variada, causando uma confusão sobre o fator fisiológico. O artigo, contudo, continua tendo sua valia, pois o uso de opióides é altíssimo em todo o mundo e o estudo trás novas oportunidades de estudo nessa área, além de ter realizado seus testes em humanos, o que nos fornece resultados mais fiéis daqueles encontrados no dia a dia, em hospitais por exemplo.

Referências:

- Chu L.F., Cun T., Ngai L.K., Kim J.E., Zamora A.K., Young C.A., Angst M.S., Clark D.J. *Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgesia by the b-blocker propranolol in humans*. PAIN 153 (2012) 974–981
- Werner, Mads U. *Vanguard research in opioid-induced hyperalgesia – but guard the basics*. Commentary / PAIN 153 (2012) 943–944.

10. Liberação de IL-6 na medula espinal amplifica a dor em ratos com artrite

Varias terapias têm sido pesquisadas para o tratamento da artrite, mas mesmo com um grande arsenal de medicamentos ainda não existe algum com baixa toxicidade e eficácia à todos os pacientes. Algumas terapias que incluem o uso de Tocilizumab (anticorpo contra os receptores solúveis (sIL-6R) e de membrana (IL-6R) da Interleucina-6) mostram um efeito bastante benéfico. Os papéis relacionados a estes receptores e a IL-6 na artrite reumatóide não estão bem esclarecidos. Neste estudo, Vazquez e colaboradores demonstram como a IL-6 pode mediar dor em pacientes com artrite reumatóide. Pacientes com osteoartrite avançada, por exemplo, muitas vezes relatam dor generalizada, além da articulação afetada, com baixos limiares de dor por pressão cutânea e subcutânea da perna. O cérebro de pacientes com artrite reumatóide tem grande modulação de regiões cerebrais envolvidas na recepção e interpretação de impulsos derivados de estímulos dolorosos. Neste estudo, os autores mostram que a administração de sIL-6R/IL-6, tanto na articulação quando na

medula espinal, causa hiperexcitabilidade dos neurônios da medula após um estímulo mecânico (inócuo ou nocivo) na articulação do joelho ou tornozelo de ratos, avaliada por eletrofisiologia. A administração da glicoproteína 130 solúvel (gp 130), que atua como sequestrador do complexo sIL-6R/IL-6 na medula espinal, reduziu esta hiperexcitabilidade. Também demonstraram que a indução da inflamação por injeção intra-articular de carragenina/caolina elevam as concentrações de IL-6 na medula (282% na segunda hora e 511% na quarta hora após a estimulação) e causam hiperexcitabilidade tanto para estímulos mecânicos inócuos quanto nocivos, reduzidas pela administração da gp 130 solúvel. Seus resultados apontam as células do gânglio da raiz dorsal e do corno dorsal como as responsáveis pela liberação de IL-6, encontrada na medula espinal. Os resultados demonstram um papel significativo periférico e espinal da IL-6, na sinalização e geração de sensibilização na inflamação, evocando a hiperalgesia em modelos experimentais de artrite. Referência: Vazquez E, Kahlenbach J, Segond von Banchet G, König C, Schaible HG, Ebersberger A. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat. *Enriq Arthritis Rheum.* 2012 64(7):2233-42.