

Divulgação Científica

1. Dor e seus fatores psicológicos

Existem pessoas que não se recuperam de um episódio de dor aguda, e sabemos que não é necessariamente por terem tido uma lesão mais grave ou por possuírem problemas de personalidade. De fato, no geral, os tratamentos para a dor crônica não são eficazes.

Baseado nisso, elaboram-se algumas reflexões interessantes sobre dor: O que é? Seria simplesmente um sintoma de lesão tecidual ou é algo mais complexo?

Uma maneira de abordar estas questões é determinar se é possível ter um sem o outro - dano tecidual sem dor ou dor sem dano tecidual. Machucar sem perceber sustenta a primeira hipótese, e sentir a pele doer no banho após um longo dia no sol sustenta a outra.

Tais questões são de grande interesse para os cientistas, pois a dor não é uma medida de dano tecidual. A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como uma "experiência sensorial e emocional desagradável, associada a dano presente ou potencial, ou descrita em termos de tal dano".

A dor geralmente é desencadeada por mensagens que são enviadas a partir dos tecidos do corpo quando os mesmos estão expostos a algo potencialmente perigoso. Os neurônios que carregam essas mensagens são chamados de nociceptores. O sistema que detecta e transmite eventos nocivos é chamado de "nocicepção". Criticamente, nocicepção não é suficiente e nem necessária para a dor, porém a maior parte do tempo, dor está associado com alguma nocicepção.

A quantidade exata ou tipo de dor depende de muitas coisas. Uma maneira de entender isso é considerar que uma vez que uma mensagem de perigo chega ao cérebro, ele tem que responder a uma pergunta muito importante: "Quão perigoso realmente é?". A fim de responder, o cérebro recorre a cada pedaço de informação credível - exposição anterior, influências culturais, o conhecimento, outros estímulos sensoriais - a lista é interminável.

Como todas essas coisas podem modular a dor? A teoria preferida entre os cientistas é que a dor depende da complexidade do cérebro humano.

Podemos pensar na dor como uma experiência consciente, que surge em resposta à atividade em uma rede particular de células cerebrais que estão espalhados por todo o cérebro. Podemos chamar a rede de "*neurotag*" e suas células de "membros".

Cada um dos membros do *neurotag* são também membros de outros *neurotags*. Se tivermos a ideia "hérnia discal" em nosso cérebro, por exemplo, ela tem que ser mantida por uma rede de células cerebrais (que podemos chamar isso de *neurotag* da hérnia de disco). E é muito provável que existam algumas células do cérebro que são membros do *neurotag* da hérnia e do *neurotag* de dor nas costas. Isto significa que se nós ativarmos a *neurotag* da ideia hérnia discal, aumentamos ligeiramente a probabilidade de ativar o *neurotag* de dor nas costas. Usando esse modelo, pensar que temos uma hérnia de disco tem o potencial de aumentar a dor nas costas. Assim, se houver outras regiões que atuem do mesmo modo, com pensamentos negativos, isso irá aumentar a sensação de dor.

A dor tem capacidade de se autoperpetuar. Sabemos que, quando a dor persiste, o sistema de nocicepção se torna mais sensível, isso por que a medula espinal envia mensagens de perigo para o cérebro a uma taxa que superestima o nível de verdadeiro perigo. Esta é uma adaptação normal para disparo persistente dos nociceptores da coluna vertebral. Como a dor é (erradamente) interpretada como uma medida do dano tecidual, o cérebro não tem outra opção, mas a presunção de que os tecidos estão se tornando mais danificados. Então, quando a dor persiste, automaticamente assume-se que o dano tecidual persiste. Com base nesse entendimento sobre o sistema nervoso mudando, esta presunção é muitas vezes

errada. O pedaço de conhecimento que está transformando a *neurotag* de dor está sendo reforçado por si só!

A ideia de que uma compreensão inexata da dor crônica aumenta essa dor, levantando a questão - O que acontece se corrigir esse pedaço impreciso de conhecimento? Não há evidência convincente de que a reformulação sobre dor, de acordo com sua biologia subjacente, é uma solução, e também não é algo fácil de fazer. Assim, diversos grupos de pesquisa têm buscado modos melhores de conseguir isso e a ideia de explicar dor decolou em programas de gerenciamento de dor e departamentos ambulatoriais em todo o mundo.

Referência: Moseley, L. *Pain really is in the mind, but not in the way you think*. <http://theconversation.edu.au/pain-really-is-in-the-mind-but-not-in-the-way-you-think-1151>. Acessado em 25 de setembro de 2012.

2. A memória da dor em crianças é o melhor indicativo de sua intensidade

Crianças normalmente recebem mais de 20 imunizações até os 18 anos de idade. O impacto da dor gerada por estes procedimentos dolorosos não acaba quando o estímulo é removido. As memórias das crianças para as dores se relacionam com a evasão do atendimento médico na idade adulta e podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção da dor crônica mais tarde.

As crianças podem desenvolver memórias de dor que são negativamente estimadas, ou seja, guardam na memória que sentiram mais dor comparado ao que sentiu imediatamente após o estímulo, ou desenvolver memórias que são precisas ou positivamente estimadas, as quais imaginam ter sentido dor menor ou igual ao que relatou logo após o estímulo. As crianças que desenvolvem memórias de dor negativamente estimadas são mais prováveis de ter experimentado uma maior intensidade de dor e estado de ansiedade durante experiências dolorosas anteriores. Estas crianças podem ter maior dificuldade durante as experiências de dor posteriores do que as crianças que têm a memória exata ou estimada positivamente a intensidade dolorosa.

O presente estudo analisou a influência de lembranças infantis de um estímulo doloroso em sua experiência de dor subsequente. Os resultados indicam que a memória das crianças sobre a intensidade da dor seria melhor indicador da intensidade da dor, que seu relato inicial logo após o estímulo doloroso. As crianças que desenvolveram memórias de dor negativamente estimadas possuem a tendência de desenvolver expectativas de maior dor comparado às crianças que possuem memória de dor precisamente ou positivamente estimada. O estudo mostra a relação entre esses níveis mais elevados de ansiedade e sensibilidade e as crianças memórias de dor negativamente estimadas.

Referência: Noel M, Chambers CT, McGrath PJ, Klein RM, Stewart SH. *The influence of children's pain memories on subsequent pain experience*. Pain. 2012 153(8):1563-72.

3. Cefaleia Autonômica Trigeminal

A analgesia congênita é uma doença rara que faz o indivíduo portador não ter sensibilidade à dor. Trata-se de um distúrbio genético que afeta menos de uma em um milhão de pessoas. Assim, seus portadores não percebem alterações de temperatura e embora eles sejam sensíveis ao tato, são incapazes de sentir dor física sendo propensos a graves lesões desde o nascimento. Devido a este fato, bebês portadores podem morder sua língua e seus dedos, ou se queimar sem perceberem. Alguns pais colocam óculos protetores, capacetes e meias nas mãos das crianças portadoras para protegê-las.

Trazemos neste alerta um update clínico da IASP sobre um tipo específico de cefaleias, a Cefaleia Autonômica Trigeminal e suas subclassificações. O texto adaptado do original em inglês apresenta a descrição das principais classes, suas sintomatologia, diagnóstico e tratamento. A divulgação deste tipo de cefaleia é importante, já que ela é facilmente

confundida com outros tipos, dificultando o diagnóstico correto. Esperamos com isso auxiliar os profissionais e pacientes que lidam com este tipo problema.

Cefaleia Autonômica Trigeminal: Diagnóstico e Tratamento

Proposto pela primeira vez em 1997 por Goadsby e Lipton, Cefaleia Autonômica Trigeminal (TAC) é agora um termo clínico aceito para um grupo de cefaleias primárias com dor e envolvimento autônomo do nervo trigêmeo na área facial, com as seguintes características em comum: curta duração, unilateral, crises de cefaleia extremamente graves acompanhados por sintomas autonômicos típicos. O autor coloca no ar uma importante pergunta: "Por que é importante para os médicos conhecer e reconhecer todos os diferentes tipos de TAC, uma vez que eles são relativamente raros?", e o mesmo traz a resposta: "Em primeiro lugar, estas condições incapacitantes são fáceis de reconhecer. Em segundo lugar, eles mostram uma excelente, mas altamente seletiva resposta ao tratamento. Na maioria dos casos, uma subclassificação é possível e razoável, porque regimes terapêuticos e respostas diferem." Até a presente data as síndromes aceitas como pertencentes a TAC, são:

- Cefaleia em salvas episódica e crônica
- Cefaleia hemicrania paroxística episódica e crônica
- Cefaleia unilateral de curta duração, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento (síndrome SUNCT)

Cefaleia em Salvas

Afeta uma em 1000 pessoas, porém em comparação com cefaleias primárias mais comuns, pode ser considerado um caso raro na prática clínica, porém é considerada como uma das síndromes de dor mais graves em seres humanos, onde há relatos de mulheres descrevendo os ataques como piores que um parto. O diagnóstico de cluster *headache* é tarefa exclusivamente clínica e em sua forma típica é inconfundível, porém existem ao menos 14 sinônimos para essa cefaleia, o que atrapalha estudos realizados sobre a mesma. Nenhum exame instrumental é capaz de definir ou diferenciar cefaleias idiopáticas, no entanto exames com técnicas de neuroimagem são de importância para se excluir anormalidade do cérebro.

Os ataques são caracterizados por dor unilateral grave acompanhada por fenômenos autonômicos, podendo aparecer até 8 vezes por dia, diferente da enxaqueca, as pessoas afetadas por cefaleia em salvas ficam inquietos, fazendo pressão sobre o local e alguns se excluem, podendo se tornar agressivo, além de apresentar sintomas autonômicos, como ptose, miose, lacrimação, injeção conjuntival, coriza e congestão nasal, esses sintomas aparecem somente durante o ataque a dor e são ipsilaterais à dor, indicando hiperatividade parassimpática e comprometimento simpático. A dor pode variar, podendo ser pulsátil, afiada ou pontiaguda e pode variar de cerca de ataque e mesmo entre os ataques. A dor geralmente envolve a divisão oftálmica do nervo trigêmeo, porém envolver qualquer parte da cabeça e até ocasionalmente não envolver a divisão oftálmica.

Tabela I - Critérios diagnósticos para cefaleia em salvas

- | |
|--|
| <p>A. Pelo menos cinco crises de cefaleia que preencham os critérios B-D.</p> <p>B. Crises de cefaleia unilateral grave ou muito grave com localização orbital, supraorbital e/ou temporal, que não tratados duram 15-180 minutos. Durante parte (mas menos de metade) do curso de tempo da cefaleia em salvas, os ataques podem ser menos graves, menos frequentes, ou de duração mais curta ou mais longa.</p> <p>C. A dor de cabeça é acompanhada por pelo menos um dos seguintes sintomas ipsilaterais à dor:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hiperemia conjuntival ou lacrimejamento |
|--|

2. Congestão nasal e/ou rinorréia
3. Edema palpebral
4. Sudorese de testa e face
5. Miose e/ou ptose
6. Um sentimento de inquietação e agitação

D. Os ataques têm uma frequência de um a cada dois dias à até 8 por dia

E. Histórico ou exame físico e neurológico não sugerem qualquer outro distúrbio, e/ou são dirigidos por investigação apropriada.

Cefaleia em salvas episódica: Pelo menos dois períodos em salvas com duração de 7 dias a 1 ano, separados por períodos livres de dor com duração igual ou superior a 1 mês.

Cefaleia em salvas crônica: Ataques ocorrem há mais de um ano sem remissão ou com remissão de <1 mês.

Cefaleia em salvas provável: Crises preenchendo todos menos um dos critérios para cefaleia em salvas.

Traduzida de May (May A. Cefaleia Autonômica do Trigeminal: Diagnóstico e Tratamento. Clinical Updates - PAIN - Abril 2012)

A cefaleia em salvas possui ritmicidade circadiana (na fase episódica) de relativa curta duração (15-180 minutos) dos ataques dolorosos. Na forma episódica, ataques ocorrem por dia, durante algumas semanas, seguidos por um período de remissão. Na forma crônica, as crises ocorrem sem períodos significativos de remissão ou com períodos de remissão anuais de menos de 1 mês. Em média, um período de cluster dura 6-12 semanas, enquanto remissões podem durar até 12 meses. O reconhecimento dessa periodicidade é de grande importância, pois um medicamento preventivo pode ser utilizado com eficiência, ou seja, a ritmicidade circadiana é uma marca da cefaleia em salvas em frequência e ritmicidade de ataques, intensidade da dor, sintomas autonômicos e em opções de tratamento. Existem relatos de cefaleia em salvas com sintomas diferentes do comum, o que é raro, mas pode acontecer. Com prevalência aproximada de 0,1%, a cefaleia em salvas afeta principalmente homens, onde os ataques ocorrem regularmente, e sua periodicidade parece estar relacionada com o ciclo sono-vigília. Ataques mais comumente aparecem na forma de cefaleia em salvas episódica, com duração de uma semana a vários meses. Os períodos são separados por remissões clínicas de pelo menos duas semanas. Cerca de 15 a 20% dos pacientes sofrem de sintomas crônicos sem remissões (cefaleia em salvas crônica). A característica mais saliente da cefaleia em salvas é a variação sazonal e relatada da regularidade no horário das crises de cefaleia.

Para tratar crises agudas de cluster headache podem ser utilizados: Oxigênio, triptanos, lidocaína e ergotamina. Para o tratamento preventivo podem ser utilizados: Verapamil, glicocorticóides, lítio, metisergida e topiramato. (Para a descrição de cada tipo de tratamento visualizar o link com o trabalho original). Quando se vai identificar uma TAC, todas devem ser consideradas, porém as mesmas se diferem.

Hemicrania Paroxística

Hemicrania paroxística é caracterizada por ataques relativamente curtos de dor unilateral severa na área orbital e temporal. A duração típica do ataque é de 10-20 minutos, e a frequência típica é maior do que 5 ataques por dia. A idade de início é geralmente na faixa de vinte anos, acometendo principalmente mulheres. Assim como cefaleia em salvas podem ser observadas as formas episódica e crônica. A dor é associada ao menos a um sintoma autonômico, como hiperemia conjuntival ipsilateral e lacrimejamento com congestão nasal e coriza.

A hemicrania paroxística possui resposta completa a indometacina, o problema é que a mesma causa problemas gástricos, o que levou ao uso de inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 e gabapentina, pois estes possuem menos efeitos colaterais. Neste caso também deve-se considerar todas TAC, porém o diferencial é a duração dos ataques e uma resposta completa a indometacina. O tratamento de escolha é a indometacina, mas também podem ser utilizados: Corticosteróides, verapamil, acetazolamida, celecoxibe.

Tabela II - Critérios Diagnósticos para hemicrania paroxística

- A. Pelo menos 20 crises preenchendo os critérios B-D.
- B. Crises de dor unilateral forte com localização orbital, supraorbital ou temporal com duração de 2-30 minutos.
- C. A cefaleia é acompanhada por pelo menos um dos seguintes:
 - 1. Hiperemia conjuntival ipsilateral e/ou lacrimejamento
 - 2. Congestão nasal ipsilateral e/ou rinorréia
 - 3. Edema palpebral ipsilateral
 - 4. Sudorese de face e ipsilateral de testa
 - 5. Miose ipsilateral e/ou ptose
- D. As crises têm uma frequência acima de 5 ataques por dia, para mais da metade do tempo, apesar de períodos com menor frequência poderem ocorrer.
- E. Os ataques são impedidos completamente por doses terapêuticas de indometacina.
- F. Ataques não atribuídos a outro transtorno.

Traduzida de May (May A. Cefaleia Autonômica do Trigeminal: Diagnóstico e Tratamento. Clinical Updates - PAIN - Abril 2012)

Síndrome SUNCT

Está entre as síndromes de dor de cabeça idiopáticas mais raras, sendo caracterizada por uma frequência extremamente elevada de ataques (podendo chegar a 200 ataques por dia), mas com dor menos severa do que outras é marcada pela ativação autonômica durante os ataques. Crises episódicas, sintomas autonômicos e unilateralidade, são compartilhados por outros tipos de cefaleias, incluindo cefaleia em salvas e hemicrania paroxística crônica. Estas características comuns sugerem uma semelhança fisiopatológica as síndromes e levou a sugestão de unificá-los em termo clínico como TAC. A dor geralmente duram entre 5 e 250 segundos, podendo ter até 30 episódios por hora, embora o mais comum seja de 5-6 episódios por hora, com frequência variável entre as séries. As características autonômicas mais aparentes são a hiperemia conjuntival e lacrimejamento.

O diagnóstico diferencial envolve a neuralgia do trigêmeo, incluem a distribuição da dor na divisão oftálmica do nervo trigêmeo, o desencadeamento de ataques por estímulos cutâneos, e a falta de um período refratário a esses gatilhos. Diferente da hemicrania paroxística, a indometacina não produz nenhum efeito importante e em contraste com a cefaleia em salvas, não há nenhum efeito importante de oxigênio, sumatriptano ou verapamil. Por razões práticas, a indometacina deve ser testada em primeiro lugar em todas as dores de cabeça de extrema curta duração, antes de se tentar outro medicamento. Nenhum tratamento consistente é conhecido para tratar a síndrome SUNCT, porém alguns relatos de caso trazem bons resultados com o uso de lamotrigina e outras opções são gabapentina e topiramato.

Tabela III - Os critérios diagnósticos para a síndrome SUNCT

- A. Pelo menos 5 crises preenchendo os critérios B-D.
- B. Crises de dor unilateral com localização orbital, supraorbital ou temporal unilateral, do tipo pontada ou pulsante com duração de 5-240 segundo.
- C. A dor é acompanhada de hiperemia conjuntival ipsilateral e lacrimejamento.
- D. As crises ocorrem com uma frequência de 3-200 vezes por dia.
- E. Ataques não atribuídos a outro transtorno.

Traduzida de May (May A. Cefaleia Autonômica do Trigeminal: Diagnóstico e Tratamento. Clinical Updates - PAIN - April 2012)

Hemicrania Contínua

A Hemicrania Contínua ainda não pertence as TAC, porém estudos vêm mostrando sinais clínicos compatíveis com TAC, hemicrania contínua foi incluída no trabalho para que o mesmo fique mais completo e atual. Hemicrania contínua é caracterizada por uma dor de cabeça, contínua, unilateral, que varia em intensidade e vai diminuindo sem desaparecer completamente. Definição da *International Headache Society* afirma que a dor de cabeça é do lado bloqueado. Normalmente há leves sintomas autonômicos como lacrimejamento, hiperemia conjuntival, sintomas nasais, ptose / miose e a síndrome geralmente responde bem à indometacina. Hemicrania é subdiagnosticada e o efeito indometacina é útil para distingui-la de outras cefaleias primárias. Contudo, casos com dor bilateral têm sido relatados e também características típicas de enxaqueca.

Em termos gerais, a dor de fundo de hemicrania contínua é mais grave do que a dor interparoxística das outras TAC, e os agravamentos em hemicrania contínua são mais longos do que os paroxismos das outras TAC, essa característica é particularmente importante na diferenciação da hemicrania contínua de hemicrania paroxística. Indometacina é a droga de primeira escolha, assim como em hemicrania paroxística. Em alternativa pode-se usar, gabapentina, cafeína e AINEs (por exemplo, naproxeno).

Tabela IV - Comparação de cefaleia em salvas com síndromes de dor de cabeça relacionadas

	<i>Cefaleia em Salvas</i>	<i>Hemicrania Paroxística</i>	<i>Síndrome SUNCT</i>	<i>Hemicrania Contínua*</i>
Epidemiologia Gênero (Masculino : Feminino) Prevalência Idade de Risco	 3:1 0,9% 28-30 anos	 1:3 0,02% 20-40 anos	 8:1 Muito rara 20-50 anos	 1:1,8 Rara 20-30 anos
Dor Característica Intensidade Localização Duração do ataque Frequência dos ataques	Chata, latejante Extremamente forte Periorbital 15-120 min 1-8/dia	Chata Forte Orbital, Temporal 2-45 min 1-40/dia	Pontadas Moderada a forte Orbital, Temporal 5-250 seg 1/dia a 30/hora	Pressão Moderada Unilateral, Temporal Flutuante, constante, com ataques

				sobrepostos
Sintomas autonômicos	++	++	+	(+)
Ritimicidade circadiana	+	(-)	-	-
Gatilho Alcoólico	++	(+)	(-)	-
Tratamento de escolha, aguda	Oxigênio a 100%, 15L/min; lidocaína intranasal; sumatriptan s.c.	Ácido acetilsalicílico (naproxeno e diclofenaco)	Nenhum	Diclofenaco
Tratamento de escolha, preventivo	Verapamil, carbonato de lítio, corticosteróides, topiramato, metisergida	Indometacina	Lamotrigina	Indometacina
Tratamento de segunda escolha e relatos ocasionais	Ácido valpróico, ergotamina, melatonina, pizotifeno, indometacina	Corticosteróides, verapamil, acetazolamida, celecoxibe	Gabapentina, carbamazepina, ácido valpróico, topiramato	Beta-ciclodextrina, naproxeno, cafeína, corticosteróides
<p>Fonte: Modificado de May (May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet 2005;366:843-55), Traduzida de May (May A. Cefaleia Autonômica do Trigeminal: Diagnóstico e Tratamento. Clinical Updates - PAIN - April 2012)</p> <p>Abreviaturas e símbolos: SUNCT = Dor de cabeça unilateral de curta duração, neuralgiforme com hiperemia conjuntival e lacrimejamento.</p> <p>+, Positivo; -, inexistente; (+), provável; (-) rara.</p> <p>*Hemicrania Contínua ainda não é reconhecida como TAC</p>				

Referências:

- May A. *Cefaleia Autonômica do Trigeminal: Diagnóstico e Tratamento*. Clinical Updates - PAIN - April 2012
- Goadsby PJ, Lipton RB. *A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases*. Brain 1997;120(Pt 1):193-209

4. Aviso sobre efeito adverso age como Nocebo

Por definição, um efeito nocebo é a indução de um sintoma percebido como negativo pelo tratamento simulado e/ou com a sugestão de expectativas negativas. Uma resposta nocebo é um sintoma negativo induzido pelas próprias expectativas negativas do paciente e/ou por sugestões negativas do pessoal clínico, na ausência de qualquer tratamento. Os mecanismos subjacentes incluem aprendizagem por condicionamento pavloviano e reação a expectativas induzidas por informação verbal ou sugestão. Respostas nocebo podem vir através de

sugestão negativa não intencional por parte dos médicos e enfermeiros, informações sobre possíveis complicações e as expectativas negativas por parte do paciente, aumentando a probabilidade de efeitos adversos.

Os médicos enfrentam um dilema ético uma vez que é necessário informar ao paciente as complicações potenciais de um tratamento, mas também minimizar a probabilidade destas complicações evitando induzi-los através do efeito nocebo. Formas possíveis de sair do dilema incluem enfatizar que o tratamento proposto é geralmente bem tolerado, ou então obter a permissão do paciente para informar menos do que totalmente sobre seus possíveis efeitos colaterais. Treinamento de comunicação na escola de medicina, treinamento, residência e educação médica continuada seriam desejáveis para que os médicos possam explorar melhor o poder das palavras para benefício dos pacientes, ao invés de seu detrimento.

Isso pode ser atingido pelo treinamento em comunicação com atores-pacientes ou dramatizações durante os estudos médicos ou nos currículos de cuidados psicossomáticos básicos que devem levar em conta a capacidade de aproveitar seletivamente o *poder das palavras* de um médico para o benefício do paciente. Esta habilidade em transmitir sugestões positivas e evitar as negativas também deve receber mais atenção na formação dos enfermeiros.

Isto e muito mais pode ser encontrado na revisão indicada deste alerta e no artigo do blog da PLOS.

Referências:

- Häuser W, Hansen E, Enck P. *Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice*. Dtsch Arztebl Int. 2012 109(26):459-65.
- Silberman, S. *Are Warnings About the Side Effects of Drugs Making Us Sick?* PLOS Blogs, July 16, 2012 - <http://blogs.plos.org/neurotribes/2012/07/16/are-warnings-about-the-side-effects-of-drugs-making-us-sick/> acessado em 25 de setembro de 2012.

5. Sacarose oral como uma droga analgésica para procedimentos dolorosos em bebês

Muitos bebês admitidos no hospital são submetidos a repetidos procedimentos dolorosos e, para aliviar sua dor, frequentemente lhes é ofertado sacarose como uma medida que reduz o comportamento e os parâmetros fisiológicos que expressam dor.

Recentemente Slater e colaboradores em publicação na revista *The Lancet*, revelaram dados inusitados sobre a sacarose ao investigarem se a administração de sacarose reduz a dor específica cerebral e a atividade da medula espinal após um procedimento doloroso em recém-nascidos, questionando a evidência atual sobre sua efetividade no alívio da dor neonatal.

Segundo o estudo, 0,5ml de sacarose 24%, 2 minutos antes da punção de calcâneo, administrada em 20 recém-nascidos (RN) a termo saudáveis, comparada com o grupo de 24 RN que recebeu 0,5ml de água estéril, não impediu o estímulo da atividade nociceptiva cerebral e não diminuiu a magnitude e a latência do reflexo medular espinal avaliados por eletroencefalograma (EEG), apesar de terem encontrado uma redução significativa dos escores de dor no *Premature Infant Pain Profile (PIPP)*.

Os autores concluem que a sacarose oral não afeta significativamente a atividade cerebral e o circuito nociceptivo da medula espinal do neonatal e, portanto, não pode ser um fármaco analgésico eficaz. A capacidade de sacarose para reduzir a pontuação clínica observacional após eventos nocivos em RN não deve ser interpretada como alívio da dor, sugerindo que a sacarose não deve ser usada rotineiramente nas unidades neonatais. No entanto, o estudo ressalta necessidade de estudos futuros semelhantes com maior controle estatístico para confirmar os resultados, além de alertar para a importância do investimento em medidas alternativas para o alívio da dor neonatal.

Cabe assinalar que tal estudo apresenta algumas críticas publicadas, como por exemplo, referente a definição de dor da Organização Mundial de Saúde (OMS), que diz que o acesso às emoções de bebês se dá pelo seu comportamento, e por tanto se houve redução no escore da PIPP (escala que avalia também o aspecto comportamental através da mímica facial), pode-se afirmar que existe alívio da dor. Ainda há de se considerar possíveis falhas metodológicas: reduzido tamanho amostral e que o EEG possa não representar um instrumento específico para se medir a dor. Outro aspecto que deve ser considerado é a dosagem da sacarose utilizada, que desconsidera o peso dos RN, fator que pode ter interferido na resposta deste grupo.

Referência: Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, Boyd S, Meek J, Fitzgerald M. *Oral sucrose as analgesic drug for procedural pain in newborn: a randomized controlled trial*. Lancet. 2010 376(9748):1225-32.

6. AINEs reduzem o risco de câncer?

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido intensamente estudados acerca de possíveis efeitos ainda não bem caracterizados. Um destes efeitos é na prevenção do desenvolvimento do câncer, haja vista que as ciclooxigenases, enzimas que são inibidas pelos AINEs, estão envolvidas na carcinogênese. Entretanto, a relação entre câncer de pele e AINEs ainda não tinha sido verificada. AINEs são amplamente usados no tratamento da dor e da inflamação, apesar das preocupações sobre os efeitos indesejáveis. Além dos conhecidos efeitos ulcerativos no estômago e duodeno, os AINEs convencionais causam danos significativos no intestino, que costumam passar despercebidos por médicos e pacientes. Tratamentos alternativos são menos eficazes do que os AINEs em muitos pacientes, como os efeitos sedativos e constipação com o uso de opioides. Isso acontece com AINEs não seletivos que agem bloqueando as isoformas 1 e 2 da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2). Pesquisadores do Hospital Universitário de Aarhus, na Dinamarca, avaliaram a associação entre o uso de AINEs com o risco de carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma de células basais (BCC) e melanoma maligno (MM) e verificaram que o uso de o uso frequente de AINEs (aproximadamente 7 anos de uso) reduziu o risco de SCC e MM. O uso desta classe de medicamentos não foi associado à redução do risco de BCC na cabeça e pescoço, entretanto, o risco de BCC em outros locais foi reduzido com o uso contínuo. Todas estas reduções de risco de tipos de câncer de pele foram semelhantes com diferentes AINEs não seletivos e também com diclofenaco, etodolaco e meloxicam. Apesar deste estudo ter formulado a hipótese de redução de risco de câncer de pele com o uso contínuo de AINEs, ainda assim serão necessários diversos outros estudos para que um dia os AINEs tenham mais essa finalidade.

Referência: Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HT. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: A population-based case-control study*. Cancer. 2012 118(19):4768-76.

Ciência e Tecnologia

7. Expressão de GRK2 reduzida temporariamente no nociceptor contribui para o aumento da dor inflamatória

A dor foi apontada por Cornelius Celsius como sendo um dos sinais cardinais clássicos da inflamação. Alterações plásticas nos neurônios periféricos que transmitem a nocicepção são responsáveis pelas modificações nas sensações dolorosas observadas durante o processo inflamatório. Essas mudanças neuroplásticas nos nociceptores que levam à transição da dor aguda para crônica levaram à descoberta do fenômeno de *priming*. Diversas proteínas participam dessas neuroplasticidade que ocorre na função do aferente nociceptivo primário as quais contribuem para a intensificação do processo doloroso induzido após uma

inflamação. Estudos recentes têm demonstrado a participação da quinase 2 de receptor acoplado a proteína G (GRK2), uma enzima que promove a fosforilação de receptores acoplados à proteína G (GPCR), na dor crônica.

Nestes estudos foi observado que animais nocautes para a proteína GRK2 desenvolvem uma hiperalgesia mecânica inflamatória aumentada e prolongada. Além disso, uma vez que a inflamação induz uma diminuição na expressão de GRK2 nos leucócitos e nos nociceptores, pode-se sugerir que a atenuação da expressão de GRK2 contribui para o desenvolvimento de uma prolongada e aumentada nocicepção. No presente trabalho, Ferrari e colaboradores investigaram se a enzima GRK2 é responsável pela exacerbação da hiperalgesia inflamatória durante o *priming* hiperalgésico. Os autores observaram que após a administração intratecal de oligonucleotídeo *antisense* para a proteína GRK2, que diminuiu reversivelmente a expressão de GRK2 nos neurônios sensoriais que inervam a pele, houve uma hiperalgesia prolongada e aumentada induzida após a administração dos estímulos inflamatórios prostaglandina E2, epinefrina e carragenina. Ainda, esse efeito persistiu duas semanas após a administração da última dose do *antisense*, mesmo após a expressão de GRK2 ter sido restaurada, sugerindo que a atenuação transitente de GRK2 produziu alterações neuroplásticas na função do nociceptor. No entanto, esta neuroplasticidade induzida pela diminuição transitória de GRK2 pode ser mecanisticamente distinta do *priming* hiperalgésico induzido pela ativação da proteína quinase C épsilon (PKC ϵ), uma vez que a hiperalgesia aumentada e prolongada induzida após a atenuação de GRK2 é PKC ϵ - e CPEB- (proteína de ligação do elemento de poliadenilação citoplasmático) independentes, mas é proteína quinase A (PKA)- e tirosina quinase Scr (Scr)- dependente. Assim, os animais tratados com GRK2 ODN-*antisense* apresentam hiperalgesia prolongada e aumentada induzida pela ativação direta de segundos mensageiros, sugerindo mudanças *downstream* dos GPCRs. Uma vez que a inflamação pode produzir uma redução de GRK2 tal mecanismo poderia ajudar a explicar uma tendência para o desenvolvimento de dor crônica, após a resolução da inflamação aguda.

Referência: Ferrari LF, Bogen O, Alessandri-Haber N, Levine E, Gear RW, Levine JD. *Transient decrease in nociceptor GRK2 expression produces long-term enhancement in inflammatory pain*. Neuroscience. 2012 222:392-403.

8. Novo alvo para bloqueio da dependência de opioides

Em um recente trabalho publicado na revista *Journal of Neuroscience*, pesquisadores descobriram que além do agonismo de receptores opióides, drogas como a morfina e a heroína agem como xenobióticos para ativar o receptor de reconhecimento padrão Toll-4 (TLR4), potencializando a ação da dopamina, responsável pela recompensa e consequentemente a dependência dos opióides.

Baseado nisso, uma série de experimentos foram realizados observando-se o comportamento aditivo em ratos e camundongos tratados somente com morfina ou pela administração de um isômero ótico não natural do naloxona, a (+)-naloxona, que agiria bloqueando o TLR4, seguida pelo tratamento com morfina.

Os animais que receberam (+)-naloxona antes da morfina não apresentaram comportamento de dependência, e houve uma redução na liberação de dopamina, comparado ao grupo que somente recebeu a morfina. Além disso, esses animais pré-tratados com (+)-naloxona continuaram apresentando um alívio da dor proporcionado pela morfina apesar da falta de sinais de dependência. Os mesmos experimentos foram conduzidos em animais deficientes para TLR4, e o comportamento observado foi o mesmo dos animais pré-tratados com (+)-naloxona.

A equipe também realizou ensaios de acoplamento para mostrar que tanto a (+)-naloxona como a morfina se ligam na mesma porção do TLR4, na proteína acessória MD2. Assim, a (+)-naloxona apresenta capacidade para bloquear a ação da morfina no receptor TLR4.

Foram testados também mais de 70 possíveis alvos de ação para o (+)-naloxona, incluindo receptores, enzimas, canais iônicos e transportadores, sendo que não obtiveram sucesso em nenhum desses alvos, além do TLR4.

O próximo passo será descobrir exatamente como o TLR4 controla esses comportamentos ligados à dependência induzida por opioides. Além disso, os pesquisadores afirmam que os ensaios clínicos para testar a eficácia da combinação de morfina com (+)-naloxona iniciarão dentro de 18 meses.

Referência: Hutchinson MR, Northcutt AL, Hiranita T, Wang X, Lewis SS, Thomas J, van Steeg K, Kopajtic TA, Loram LC, Sfregola C, Galer E, Miles NE, Bland ST, Amat J, Rozeske RR, Maslanik T, Chapman TR, Strand KA, Fleshner M, Bachtell RK, Somogyi AA, Yin H, Katz JL, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. *Opioid Activation of Toll-Like Receptor 4 Contributes to Drug Reinforcement*. J Neurosci. 2012 32(33):11187-11200.

9. Mais uma descoberta acerca da dor neuropática

A dor neuropática é uma das mais difíceis de ser controlada. Principalmente pelo fato dos medicamentos hoje disponíveis para tratar tal patologia são parcialmente eficazes e muitas vezes, ineficazes. Por isso, grandes esforços têm sido feitos para que a fisiopatologia da dor neuropática seja desvendada em sua totalidade para que medicamentos realmente efetivos sejam sintetizados. Lesões em nervos periféricos para indução de modelos experimentais de dor neuropática parecem induzir rapidamente um influxo dos íons cálcio e sódio, propagando os estímulos elétricos até os corpos celulares dos nervos nociceptivos, localizados nos gânglios da raiz dorsal (GRD), contribuindo para a ativação de diversas vias de proteinoquinasas, incluindo as proteinoquinasas A, C e as ativadas por mitógenos (MAPK).

As três MAPK mais conhecidas são a p38, a JNK e a ERK. A quinase c-jun N-terminal (JNK), com três isoformas conhecidas JNK1, JNK2 e JNK3, parecem estar com os níveis aumentados persistentemente nos astrócitos e também no GRD. Entretanto, a contribuição de cada diferente isoforma da JNK permanece obscura.

Um estudo recente de Manassero G. e colaboradores confirmou que JNK possui papel importante na regulação do limiar doloroso, bem como identificou que o desenvolvimento da dor neuropática não foi prevenido pela deleção de apenas uma isoforma, o que fez os autores acreditarem que as três isoformas de JNK conjuntamente parecem ser essenciais para o desenvolvimento da dor neuropática. O comportamento de autotomia, comum em modelos de dor neuropática, esteve ausente nos animais deficientes de JNK1 ou JNK3. De acordo com dados e conclusões deste trabalho, produtos do gene *Jnk*, sem dúvida, podem ser alvo terapêutico importante no tratamento da dor neuropática. Apesar deste não ser o primeiro estudo que indica esta possibilidade, foi um importante avanço em estudar separadamente as três isoformas da JNK, para aumentar as alternativas de desenvolvimento de um medicamento eficaz, bem como mais seletivo para que os efeitos colaterais sejam reduzidos.

Referência: Manassero G, Repetto IE, Cobianchi S, Valsecchi V, Bonny C, Rossi F, Vercelli A. *Role of JNK isoforms in the development of neuropathic pain following sciatic nerve transection in the mouse*. Mol Pain. 2012 May 22;8(1):39.

10. Melhor qualidade de vida em fibromialgia severa com o uso de Hormônio do Crescimento (GH)

Recentemente, Cuatrecasas et al. publicaram um estudo sobre o uso de baixas doses de hormônio do crescimento (GH) como adjuvante na terapia padrão de pacientes com Síndrome Fibromiálgica Severa e níveis plasmáticos baixos de Fator de Crescimento Insulínico (IGF-1). O estudo define a fibromialgia como uma síndrome dolorosa crônica, não articular e não inflamatória, na qual há aumento da sensibilidade em pontos sensíveis/dolorosos, e é frequentemente acompanhada de fadiga profunda. Segundo os

autores, anormalidades quanto ao hormônio do crescimento então presentes na metade dos pacientes com fibromialgia e o IGF-1 é um participante potencial na patofisiologia desta síndrome, onde pacientes com fibromialgia apresentam baixos níveis séricos deste.

Os autores seguiram o que foi proposto em 1990 pela American College of Rheumatology (ACR) para o diagnóstico de fibromialgia, que combina dor generalizada crônica (CWP), o que indica a dor em ambos os lados do corpo, acima e abaixo da cintura, e dor axial por pelo menos 3 meses, e sensibilidade à palpação manual, em pelo menos 11 de 18 pontos sensíveis definidos. Em 2010 uma nova definição foi aceita, onde o quadro clínico do paciente é o foco, incluindo perturbações do sono, fadiga, ansiedade, depressão, sintomas gastrointestinais, dor de cabeça, síndrome da fadiga crônica como condições associadas à fibromialgia, além da dor crônica e outros sintomas somáticos, mas sem aparente dano tecidual ou inflamação.

Diante destes dados, os autores conduziram o estudo por 18 meses, nos quais as 120 participantes foram divididas em dois grupos nos primeiros seis meses, um recebendo GH e o outro placebo, nos 6 meses seguintes todas as pacientes foram tratadas com GH, e ao final deste um ano o GH foi retirado, e, então, nos últimos 6 meses avaliou-se a terapia sem o GH associado.

Os resultados do estudo apontam que mais de 55% das pacientes tratadas com GH apresentaram menos de 11 pontos sensíveis, enquanto essa porcentagem foi de 33% nas que receberam placebo. Além disso, o relato de dor e fatores relacionados à doença (dias de trabalho perdidos, ansiedade, depressão e fadiga, por exemplo), mediante aplicação de questionário, foi menor. Adicionalmente, quando da retirada de GH, apresentou-se uma piora nestes aspectos, piora tal que se evidenciou menor nas pacientes que foram tratadas com GH por um ano, sugerindo, segundo os autores, uma memória de efeito. Cuatrecasas et al. conjecturam que a presença de receptores de GH, IGF-1 e IGF-2 no hipocampo e no córtex límbico podem levar aos efeitos do GH no alívio da dor.

O estudo de Cuatrecasas et al. foi comentado por Charles J. Malemud, que defende a importância dos resultados do estudo para o tratamento da fibromialgia, uma vez que o uso de baixas doses de GH, associado ao tratamento padrão, resultaram em melhora da qualidade de vida do paciente, incluindo uma redução no relato de dor, configurando um alvo para estudos futuros. O comentário também discute a possível relação da deficiência de GH encontrada em pessoas com fibromialgia, que, segundo o autor, pode estar relacionado aos distúrbios de sono destes pacientes, onde a produção deste hormônio estaria, então, prejudicada.

Referências:

- Cuatrecasas Guillem, Alegre C., Fernandez-Solà J., Gonzalez M.J., Garcia-Fructuoso F., Poca-Dias V., Nadal A., Cuatrecasas Gabriel, Navarro F., Mera A., Lage M., Peinó R., Casanueva F., Liñan C., Sesmilo G., Coves M.J., Izquierdo J.P., Alvarez I., Granados E., Puig-Domingo M. *Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia*. Pain 2012 153 7 1382-1389.
- Malemud C. J. *The basis for medical therapy of fibromyalgia with growth hormon*. Pain 2012 153 7 1342-1343.