

Divulgação Científica**1. Placebos estão agora disponíveis para comprar**

Muitos estudos científicos tem mostrado efeito terapêutico dos placebos em várias patologias. As explicações para estes efeitos partem do cunho psicológico, mas por mecanismos fisiológicos pouco entendidos. Estes fármacos ou procedimentos inertes eram disponíveis apenas para estudos clínicos para avaliar o efeito terapêutico de fármacos ou tratamentos. Contudo, agora é possível adquirir através do site <http://aplacebo.com> placebo a preços a partir de 5 euros. Este site inclui um questionário para ajudar a avaliar o placebo e proporciona uma fonte para vários tipos diferentes de placebo. Também existem vídeos explicativos de como o placebo atua e links para vários artigos científicos que mostram o "poder do placebo". Tipos de placebo disponíveis:

- Solução placebo 100ml básica
- Solução placebo homeopático (100ml)!!
- Placebo dose única
- Nosso placebo viagem única
- Gold e Platinum - Raros
- Placebo Virtual - SMS (texto)
- Monóxido de di-hidrogênio

Referência: Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. *Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms*. Pain. 2013; 154(4):511-4.

2. Tratamento da dor crônica

Um *update* clínico da IASP trata do gerenciamento da dor crônica. Não há nada de novo na ideia de se usar questionários de avaliação de variáveis psicológicas para complementar diagnóstico, principalmente para especialistas em dor. A nova ideia é utilizar tais medidas de uma forma mais ampla, tanto para orientar diagnóstico e tratamento, como também para uma análise de resultados de um tratamento que vem sendo realizado. Esta nova abordagem é motivada em parte por fracassos de abordagem biomédica para o controle de dor crônica e pelo desenvolvimento de novas tecnologias que permitem melhor uso dessas medidas.

Na prática da atenção primária as avaliações são fundamentais. Como exemplo, para pacientes com diabetes, devem ser realizados exames para se determinar taxa de glicose no sangue, lipídeos, peso, pressão arterial entre outros. O objetivo deste *Update* Clínico consiste em propor um modelo de cuidado da dor crônica por etapas, onde devem ser utilizados métodos validados e que permitam reconhecer a dor crônica e todas suas variáveis a fim de aperfeiçoar o tratamento e por consequência o resultado. Alguns passos para isso devem ser seguidos, como por exemplo:

- Passo 1 – Medir Intensidade e Interferência da Dor
- Passo 2 – Medir Humor
- Passo 3 – Medir o Efeito da Dor sobre o Sono
- Passo 4 – Medição de Risco

O registro sistemático destas medições é essencial para identificar que áreas podem causar problemas nas etapas do tratamento. Esse tipo de abordagem reduz a omissão involuntária de problemas chave no tratamento e que devem ser abordados pelos especialistas de dor, favorecendo assim o tratamento específico de cada paciente. Importante ressaltar que quando uma dor persiste sem um diagnóstico, ou quando tratamentos não resultam em melhora funcional ou do alívio da dor, o encaminhamento para um especialista em dor é indicado e o trabalho com uma equipe multidisciplinar também é essencial para melhor

diagnostico e tratamento, levando em consideração todas essas medidas analisadas. Este tipo de cuidado por etapas incorpora metas específicas de forma consistente e colaborativa, orientam o cuidado progressivo da dor crônica.

Referência: Tauben D. *Chronic Pain Management: Measurement-Based Step Care Solutions*. Pain. December 2012; Clinical Updates.

3. Roupas que aliviam dores nas costas

A má postura pode causar alterações graves na coluna como hérnia de disco, escoliose e/ou uma retificação da coluna, causando grandes problemas que variam desde dor nas costas até ao comprometimento do sistema nervoso periférico.

A melhor forma de corrigir a postura é através da prática de exercícios físicos completos como a natação ou a hidroginástica.

A Universidade Federal de Minas Gerais criou uma roupa especial para o alívio das dores causadas por má postura e para aqueles que têm alguma restrição ao movimento (pessoas que sofreram paralisia cerebral) e esta roupa pode também melhorar as atividades dos atletas. Para os testes foram usadas câmeras num programa especializado para registrar como o corpo se comporta em cada passo e, com isso, foi capaz de traçar estratégias para o corpo se manter em posição correta.

Além dos voluntários com deficiência essa roupa especial foi eficaz até para os profissionais que tem dor causada pela má postura laboral, minimizando o uso de medicamentos, gastos com fisioterapeutas e afastamentos médicos.

Fonte: <http://globov.globo.com/globo-news/globo-news-saude/v/roupa-especial-alivia-dores-e-corrigi-ma-postura/2509234/>

4. Imagem da dor

Uma dor não é fácil de determinar, sendo geralmente avaliada por auto-retrato, uma medida imperfeita da experiência subjetiva. A capacidade de se comunicar pode ser limitada dependendo da população (por exemplo, pessoas muito idosas, jovens ou com comprometimento cognitivo).

Imagens do cérebro podem fornecer medidas diretas de intensidade da dor e com isso comparar tratamentos com analgésicos. Um estudo com o uso de ressonância magnética funcional (fMRI) e metodologias de detecção de padrões foi desenvolvido e uma assinatura neurológica (padrões de atividade nas regiões do cérebro) da dor identificada.

Em quatro estudos com 114 participantes foram aplicados estímulos térmicos em sequências aleatórias e de intensidade variável no antebraço esquerdo de cada participante durante a digitalização fMRI. Os especialistas se surpreenderam ao descobrir que os sinais encontrados nos cérebros eram transferíveis entre diversas pessoas, permitindo aos cientistas prever quanto de dor uma pessoa estava sofrendo, com 90% a 100% de exatidão.

Os participantes foram divididos em quatro grupos: grupo 1, usado para identificar um padrão de atividade em todas as regiões do cérebro com dor induzida pelo calor, incluindo o tálamo, córtex somatossensorial, matéria cinzenta e outras regiões, a assinatura neurológica previu com precisão classificações de dor contínua. Grupo 2, testou-se a especificidade e sensibilidade da assinatura da dor contra o calor de uma nova amostra. Grupo 3, avaliou-se a especificidade em relação à dor social, o que ativa muitas das mesmas regiões do cérebro como dor física. Grupo 4, avaliou-se a capacidade de resposta da medida a um agente analgésico, remifentanil, durante a infusão, a resposta de assinatura foi reduzida.

Os pesquisadores identificaram uma assinatura neurológica baseada em fMRI associada à dor térmica, discriminada da dor física e sensível aos efeitos analgésicos dos opioides. Esta assinatura mostrou aumento da atividade encefálica em dor induzida experimentalmente,

estados hiperalgésicos ou antialodínicas, dor aguda induzida e dor tônica induzida (dor causada por um estímulo de maior duração) em pessoas saudáveis.

Segundo os pesquisadores, dos testes estudados, o teste de dor versus sem dor pode ser clinicamente útil no mais amplo leque de situações, mas é menos preditivo do que o teste da escolha forçada. Finalmente, os padrões de ressonância magnética de dor associadas podem variar de acordo com o local do corpo, tipo de dor (visceral contra cutânea), e causa clínica, exigindo o desenvolvimento de várias assinaturas de dor. No entanto, os resultados representam um passo para o desenvolvimento de assinaturas neurológico para vários tipos de dor e de outros processos cognitivos e afetivos.

Fonte e referência:

- Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med.* 2013; 368(15):1388-97.
- <http://g1.globo.com/mundo/noticia/2013/04/ressonancia-magnetica-do-cerebro-mostra-imagem-da-dor.html>

5. Viés de atenção pela informação de dor relatada diminuindo a eficácia da distração

A distração (desviar a atenção para longe da dor) é uma estratégia utilizada intuitivamente e comumente ao se lidar com dor e, estudos relativos a essa prática são variáveis, mostrando que sua eficácia pode variar de acordo com as circunstâncias, onde alguns estudos descobriram que a distração reduz a dor, enquanto outros não relataram nenhum efeito ou até mesmo efeitos antípodas. É razoável supor que algum viés seja capaz de trazer dificuldades para desviar a atenção, podendo resultar na falhar dessa distração. Este estudo traz como foco esses vieses, com a tese que um maior viés estaria associado com menores efeitos de distração. Com a intenção de descobrir até que ponto o viés dificultaria essa distração os pesquisadores utilizaram um ambiente com máximo controle sobre estímulos e outros parâmetros processuais, podendo assim fornecer microanálises do viés e suas consequências.

O estudo contou com a participação de inicialmente 56 alunos de graduação da Universidade de Ghent, porém com a amostra final de 53 alunos, em sua maioria mulheres (42). Os participantes realizaram uma auto-avaliação utilizando a Escala de Catastrofização da Dor e passaram por testes em que receberiam ou não estímulos dolorosos correlacionados a um alvo visual no computador, para avaliar a ansiedade ocasionada ou não pelo estímulo visual preditor do estímulo doloroso. Os participantes também realizaram testes em que deveriam encontrar um ponto na tela do computador, que estaria dividida em duas e com uma palavra em cada parte, possuindo palavras correlacionadas à dor e palavras sem qualquer relação com essa e teste de distração, onde com uso de estímulos auditivos e somatossensoriais, tentou-se desviar a atenção do estímulo, entre outros testes.

Com os resultados dos testes, observou-se viés de atenção para previsão de dor por pistas e não para dor relacionadas a palavras. Quando utilizados estímulos auditivos, os estímulos dolorosos foram considerados menos intensos, onde sinais de dor iminente foram utilizados, a eficácia da distração foi negativa. Em controvérsia com as expectativas dos autores, estes observaram que os participantes com pensamento catastrófico, estado de ansiedade e traços de ansiedade, não correlacionaram com a eficácia da distração ou com o nível de viés atencional para informações relacionadas com a dor. A manipulação da distração para o alívio da dor deve ser utilizada com cuidado, pois nem todos respondem a mesma forma a essas técnicas. Por exemplo, indivíduos que possuem inclinação para dor relacionada com informações, não reagem bem a técnicas simples de distração e, pessoas que percebem um estímulo mais doloroso também não conseguem muita eficiência com a distração. Assim os autores observaram que a distração da dor em pessoas com um viés atencional está longe do ideal e que o presente estudo, mesmo sendo um dos pioneiros sobre este assunto, fornece fundamentação plausível para futuros estudos, que devem investigar as

consequências do viés atencional, para a produção de modelos teóricos de orientação específicos.

Referência: Ryckeghem D.M.L.V., Crombez G., Hulle L.V., Damme S.V. *Attentional bias towards pain-related information diminishes the efficacy of distraction*. *Pain*. 2012; 153: 2345-51.

Ciência e Tecnologia

6. Interação neuroinflamatória na duração da dor na enxaqueca

Já sabemos que o início de uma crise de enxaqueca está relacionado a episódios de estresse celular neuronal (como o aumento da concentração de glutamato), que desencadeiam correntes de despolarização, seguidas de vasoconstrição e liberação de mediadores algésicos, como prótons, óxido nítrico e ATP. Esses mediadores, liberados no cérebro, são transportados pelos vasos sanguíneos e reconhecidos pelos corpos celulares de neurônios no gânglio trigeminal (GT), desencadeando episódios de dor intensa. Embora sua concentração seja suficiente para iniciar o evento doloroso, é incapaz de mantê-lo. De que maneira então o GT pode estar sendo estimulado para gerar a dor prolongada característica da doença?

Um trabalho publicado recentemente na revista *Science* propõe que a resposta para esta pergunta seja a conexão entre o estresse celular neuronal e a ativação de vias inflamatórias. Isso não é novo, mas o mecanismo celular relatado é inédito. Os autores demonstraram que o ambiente inflamatório, neste contexto, é regulado pela ativação de um complexo multiproteico conhecido como inflamassoma. Essa ativação se dá pelo envolvimento de uma família de canais chamados de panexina, responsáveis pelo aumento da permeabilidade da membrana celular durante episódios de estresse e lesão da célula. A principal característica desses canais é permitir o trânsito de nucleotídeos de sinalização, como o ATP, e de DAMPS (produtos resultantes de dano celular), como o HMGB1 entre os meios intra e extracelular. Assim como saem da célula durante lesão, ATP e HMGB1 podem também entrar na célula via canais de panexina 1, que levam a ativação do inflamassoma NLRP3 e, como resultado final do mecanismo de ativação desse complexo multiproteico ocorre a intensa liberação de IL-1 β mediado pela atividade da enzima caspase-1. Ou seja, há uma constante ativação desta via: a célula lesada libera ATP e HMGB1 que retorna e potencializa a ativação de NLRP3 da própria célula ou de células próximas e promove mais liberação de ATP e HMGB1. Nesse contexto, a ativação de outras proteínas importantes, tais como NF- κ B, COX-2 e iNOS contribuem para criar o cenário inflamatório. A ativação cíclica do complexo do inflamassoma, bem como a liberação de citocinas e produtos pró-nociceptivos, levam a constante sensibilização dos neurônios do GT, caracterizando o fenômeno doloroso, prolongado da enxaqueca.

Este trabalho nos faz refletir que o bloqueio dos canais de panexina 1 e/ou o complexo inflamassoma são possíveis alvos terapêuticos no controle das cefaleias, além de trazer um avanço no entendimento dos mecanismos participantes desse processo de dor.

Referência: Karatas H, Erdener SE, GURSOY-OZDEMIR Y, LULE S, EREN-KOÇAK E, SEN ZD, DALKARA T. *Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels*. *Science*. 2013; 339(6123):1092-5.

7. Antiinflamatório no combate a gripe

O antiinflamatório naproxeno também pode apresentar atividade antiviral contra vírus da gripe A, de acordo com uma equipe de cientistas franceses. A descoberta, o resultado de uma investigação baseada em estrutura molecular, foi publicada esse mês no *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.

Novas vacinas contra a gripe são desenvolvidas anualmente, porque a superfície das proteínas que eles objetivam nos vírus sofrem mutações rapidamente. Os pesquisadores,

liderados por Anny Slama-Schwok do *Institut National de la Recherche Agronomique*, em Jouy en Josas na França encontrou um alvo muito mais estável e confiável para a atividade antigripal. Os complexos chamados de ribonucleoproteínas são necessários para a replicação do vírus, e os pesquisadores perceberam que poderiam orientar a nucleoproteína, evitando a montagem dos complexos. Devido à sua função vital a nucleoproteína seria um bom alvo potencial para as drogas antivirais.

A estrutura tridimensional da nucleoproteína, desvendada em 2006, serviu de base para a busca de novas drogas que possam interferir com a sua ação. Os pesquisadores fizeram uma triagem virtual dentro do catálogo da Sigma-Aldrich na linha de produtos bioquímicos. O exame identificou o Naproxeno, um antiinflamatório que existe há décadas no Brasil mais conhecido pelos nomes genéricos de Naprosyn e Flanax (ambos do laboratório Roche). Assim como esperado, quando vinculado à nucleoproteína, impede a ligação do RNA. Em testes adicionais reduziu a carga viral em células infectadas com gripe A H1N1 e H3N2 e em ratos, demonstrando um índice terapêutico contra o vírus influenza A superior à de qualquer outro fármaco antiinflamatório com duas doses de 4 mg, no total de 8 mg por animal.

Especificamente, o naproxeno bloqueia os sítios de ligação do RNA da nucleoproteína, prevenindo a formação do complexo ribonucleoproteína, inativando nucleoproteínas vitais. Os investigadores escrevem que o naproxeno é um composto que pode ser melhorado por ajustes da molécula para aumentar a sua capacidade de se ligar a nucleoproteína.

Como um medicamento já aprovado, o naproxeno pode se tornar um tratamento contra a gripe de forma relativamente rápida, escrevem os pesquisadores. Sua condição de antiinflamatório não esteroide (AINE), que inibe a via da COX-2, assim como um antiviral iria aumentar a sua eficácia na gripe.

Vale lembrar que estes resultados ainda precisam ser demonstrados em testes clínicos em humanos, que a automedicação pode ser perigosa e que antiinflamatórios são contra indicados em casos suspeitos de dengue por aumento do risco de hemorragias.

Referência: Lejal N, Tarus B, Bouguyon E, Chenavas S, Bertho N, Delmas B, Ruigrok RW, Di Primo C, Slama-Schwok A. *Structure-Based Discovery of the Novel Antiviral Properties of Naproxen against the Nucleoprotein of Influenza A Virus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(5):2231-42.

8. Um agonista dos receptores de endocanabinoides que é eficaz em suplantando a dor e "não possui efeitos colaterais"

O primeiro receptor do sistema de endocanabinoides (CB1) foi descrito no final dos anos 1980, anos depois o segundo receptor da classe também foi descrito. Os receptores CB1 e CB2 podem ser encontrados no sistema nervoso central (SNC) e em células do sistema imune/certas regiões do SNC, respectivamente. A sua ativação está associada com uma variedade de funções vão desde a modulação da dor à memória, de modo que alguns trabalhos demonstraram que a ativação de receptores de endocanabinoides tem efeitos antiinflamatórios e agonistas não-seletivos desses receptores mostraram-se eficazes no controle da dor. Embora os efeitos analgésicos dos agonistas de receptores de endocanabinoides terem sido descritos, o potencial terapêutico desses fármacos é limitado por causa dos efeitos adversos associados a ativação de receptores CB1. Recentemente, um grupo de pesquisadores italianos investigaram os efeitos antinoceptivos de um agonista seletivo do receptor CB2, o MT178 em modelos animais de dor inflamatória e crônica. Foi constatado por meio de estudos de *binding* in vitro que o MT178 possui alta seletividade, eficácia e potência para os receptores CB2 de camundongo, rato e humano, quando comparado com o agonista não seletivo dos receptores CB, o WIN 55,212-2 (composto de referência). Os efeitos analgésicos do MT178 foram avaliados in vivo nos modelos de dor inflamatória (teste da formalina e contorções abdominais induzidas por ácido acético), neuropática (neuropatia diabética induzida por estreptomicina), câncer ósseo e muscular

induzido por ácido, sendo que em todos os modelos o MT178 reduziu de modo dose dependente a hipernocicepção, de modo similar ao composto de referência. Além disso, o MT178 não causou alteração locomotora ou catalepsia nos animais, efeitos adversos comumente observados após a ativação de receptores CB1, porém não se sabe quais efeitos adversos decorreriam da ativação de receptores CB2 no SNC. Por último, o MT178 inibiu a liberação de substância P induzida por capsaicina e a ativação de NF-κB (fator de transcrição sabidamente envolvido na modulação da dor) em cultura de neurônios do gânglio da raiz dorsal. Em suma, a administração sistêmica do MT178 mostrou-se muito eficaz em suplantando a dor, tanto em modelos de dor inflamatória ou crônica, e esse estudo possivelmente servirá de base para os possíveis *trials* clínicos que virão. Porém, ainda se faz necessário a realização de mais estudos para avaliar os possíveis efeitos adversos que resultaria do uso de um agonista seletivo dos receptores CB2 no tratamento da dor.

Referência: Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Tabrizi MA, Merighi S, Gessi S, Saponaro G, Baraldi PG, Borea PA, Varani K. *Antinociceptive effects of the selective CB2 agonist MT178 in inflammatory and chronic rodent pain models*. Pain. 2013 Feb 26. pii: S0304-3959(13)00063-8. doi: 10.1016/j.pain.2013.02.007. [Epub ahead of print]

9. Novas opções na profilaxia da enxaqueca

Cerca de 10% dos adultos experimentam episódios de enxaqueca incapacitantes. Isso é muita gente, especialmente quando mais de 40% delas experimentariam alívio se tivessem uma terapia profilática adequada. O que acontece hoje é que são usados basicamente dois protocolos terapêuticos: um com topiramato, que causa náuseas acentuadas e perda de memória de curto prazo; e o outro, que se baseia em uma combinação de tricíclico e beta bloqueador e que não tem apresentado efetividade satisfatória. Mas a indústria farmacêutica está propondo uma solução que pode trazer esperança a estes pacientes: o desenvolvimento de quatro novos anticorpos monoclonais anti-CGRP, em fase I e II de testes clínicos.

O CGRP é um pequeno peptídeo liberado pelas fibras amielínicas no gânglio trigeminal durante crises de enxaqueca. Algumas tentativas de antagonistas de CGRP já foram feitas e falharam. Entre 2009 e 2011 a Merck abortou duas moléculas em teste que visavam antagonizar o CGRP: o telcagepant e o MK-3207, pois apresentaram elevada hepatotoxicidade nos testes em pacientes. Também foram interrompidos os estudos com o BI44370 da Boehringer Ingelheim e do BMS-927711 da Bristol-Myers Squibb. Mas em fevereiro deste ano, a Amgen, a Arteaus, a Alder e a Labrys anunciaram que já possuem anticorpos monoclonais anti-CGRP em fase II de testes.

"Acreditamos que um anticorpo com uma meia-vida longa, cuja dose é apenas tomada uma vez por mês, vai realmente ser capaz de parar a dor de cabeça...", diz o diretor científico da Alder, John Latham. Stephen Silberstein, diretor do Centro de dor de cabeça da Universidade Thomas Jefferson na Filadélfia, Pensilvânia, EUA, que já trabalhou com muitas empresas neste contexto, da mesma forma espera grandes coisas a partir desses novos produtos: "Uma vez que os anticorpos não são moléculas similares ao CGRP, mas estruturas específicas que bloqueiam o alvo, não acreditamos que tenhamos problemas com hepatotoxicidade".

Mas para a comunidade científica nem tudo são flores, especialmente porque os anticorpos não podem cruzar a barreira hemato-encefálica (BHE), ou seja, não pode agir nos neurônios cerebrais diretamente. A indústria farmacêutica diz que isso não é problema e que somente a ação periférica pode ser suficiente. Além disso, especialistas da Wound Healing Society, temem efeitos colaterais imprevisíveis: "O CGRP e seu receptor são encontrados em todo o corpo. A presença de anticorpos anti-CGRP cronicamente pode não ser uma boa ideia", dizem o neurocientista Paul Durham e seus colegas da Universidade Estadual de Missouri, em Springfield, EUA. Além disso, os anticorpos enfrentarão um problema de mercado, pois são de alto custo e as patentes dos triptanos estão para vencer em breve, e ainda há quem



prefira tratar a prevenir. A indústria toma como precedente a toxina botulínica da Allergan, que apesar de custar aproximadamente cinco mil dólares a dose, bateu recordes de venda para a profilaxia da enxaqueca.

O jeito é esperar pra ver. Aguardar os resultados dos testes clínicos e ver como a toxicidade destes fármacos se revela. Sem dúvida, são fármacos que podem representar alívio a muitos pacientes! Vamos acompanhar!

Referência: Dolgin E. *Antibody drugs set to revive flagging migraine target*. Nat Rev Drug Discov. 2013; 12(4):249-50.