

Divulgação Científica**1. Lidocaína, magnésio e neuralgia trigeminal**

A neuralgia do trigêmeo (NT) é uma síndrome de dor crônica, caracterizada por paroxismos de dor excruciante nos lábios, gengivas, bochechas, queixo e muito raramente na região inervada pela divisão oftálmica do quinto par craniano. A dor da neuralgia do trigêmeo afeta de maneira dramática a qualidade de vida dos pacientes acometidos. A incidência é de três a cinco casos por ano por 100.000 pessoas, aumentando com a idade, sendo mais alta acima dos 80 anos e atingindo, principalmente, mulheres, numa relação de 3:2. A carbamazepina, gabapentina e a pregabalina são fármacos utilizados no tratamento da NT. Alguns pacientes mesmo utilizando essas medicações relatam dor intensa e intratável, e mesmo que essas medicações eliminem a sua dor, eles experimentam efeitos colaterais intoleráveis suficientes para justificar a suspensão do tratamento farmacológico. Considerando que a administração por via intravenosa de magnésio e lidocaína tem sido utilizada para o alívio da dor neuropática intratável, uma pesquisa utilizou pacientes com NT, que foram tratados por meio da infusão intravenosa da combinação de 1,2 g de magnésio e 100mg de lidocaína durante uma hora, uma vez por semana, por três semanas. Os resultados mostraram que todos os pacientes (N=9) com NT tiveram sua dor atenuada após a terapia de infusão intravenosa com magnésio e lidocaína. Dois pacientes relataram rápida e leve tontura, entretanto, nenhum paciente teve efeitos adversos severos após a terapia, que poderá ser utilizada no tratamento de pacientes com neuralgia do trigêmeo.

Referência: Arai YC, Hatakeyama N, Nishihara M, Ikeuchi M, Kurisuno M, Ikemoto T. *Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia*. J Anesth. 2013, DOI 10.1007/s00540-013-1641-5.

2. Uso de buprenorfina no controle da dor

Jenelle Prins, uma paciente com dor crônica nunca foi capaz de viver sem tomar pelo menos alguma medicação para sua dor após acidente de carro (em 1998) e de avião (em 1999). Seu tratamento era através do uso de diversos analgésicos, tais como os opioides, incluindo morfina, adesivos de fentanil e a metadona, assim como os benzodiazepínicos. Contudo, a paciente gostaria de obter alívio da dor, mas sem ter tantos efeitos colaterais que são ocasionados por esses fármacos (tais como náuseas, tonturas, sedação e euforia). Prins foi encaminhada para o *Oaklands Highland Hospital*, onde foi submetida ao tratamento por um protocolo relativamente novo e que não é amplamente utilizado para tratar a dor. Administrações de buprenorfina, um opiáceo semi-sintético de ação agonista parcial desenvolvido na Inglaterra para tratar a dor, mas utilizado nos Estados Unidos da América (EUA), principalmente como um meio para que as pessoas retirassem o uso dos narcóticos tais como heroína, morfina e outros analgésicos opiáceos. A buprenorfina pode ser efetiva no alívio da dor, além de causar menos efeitos colaterais quando comparados com os efeitos adversos provocados pelos opiáceos comuns como a oxicodona, codeína ou morfina, que são utilizados para o alívio da dor crônica.

A buprenorfina alivia a dor, possibilitando maior qualidade de vida aos pacientes e tem o benefício adicional de pouco suprimir o sistema respiratório, causa de muitas mortes por overdose a fármacos opioides. De fato, a overdose por prescrição de drogas é um enorme problema nos EUA, empatando com o acidente de carro como uma das principais causas de morte em todo o país. Mais de 1.650 pessoas nos EUA morreram de overdoses ocasionadas pela prescrição de analgésicos em 2010.

Desde 2011, 120 pacientes foram tratados na clínica de Oakland com a buprenorfina, em um programa intensivo de 12 semanas que inclui sessões individuais e em grupo,

aconselhamento psicológico e fisioterapia. Não obstante, mais pesquisas abordando o alívio da dor e drogas de abuso são necessárias para comprovar a eficácia da buprenorfina no alívio da dor crônica, e conseqüentemente, causando menos efeitos colaterais. O *USA Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso oral da buprenorfina em 2002 para tratar a dependência a opioide, mas não para o alívio da dor. Algumas pesquisas com o uso da buprenorfina estão em testes, e para prescrevê-los, os médicos precisam solicitar uma licença especial para o órgão controlador (*Drug Enforcement Administration*).

Referência: Chronicle research - Victoria Colliver is a San Francisco Chronicle staff writer. E-mail: vcolliver@sfchronicle.com Site: <http://www.sfchronicle.com/health/article/Pain-control-without-dangerous-drugs-4577425.php?t=d5a79220b018969cf6>

3. Dor e suicídio

Um estudo realizado em veteranos de guerra dos Estados Unidos com 4.863.036 pacientes, atendidos no sistema de cuidados para os veteranos entre outubro de 2004 e setembro de 2005, determinou a relação de pacientes com dor crônica que haviam cometido suicídio entre outubro de 2005 e setembro de 2008.

Os pesquisadores analisaram a associação entre diagnóstico clínico de dor relacionado às seguintes condições e subsequente suicídio: artrite, dor nas costas, fibromialgia, neuropatia, dor de cabeça, enxaqueca e dor psicogênica.

Alguns tipos de dor (enxaqueca, dor nas costas e dor psicogênica) mantiveram associação estatisticamente significativa com suicídio após avaliação psiquiátrica. O risco de suicídio foi maior em indivíduos que apresentaram dor psicogênica, seguido por enxaqueca e dor nas costas.

Apesar de relatos na literatura demonstrarem que a ansiedade tem uma associação de alta comorbidade com a dor crônica, sendo que alguns pesquisadores postulam que a dor neuropática crônica pode ser uma expressão do transtorno de estresse pós-traumático (Grande e cols., 2004; Otis e cols., 2011), o presente estudo não demonstrou correlação entre dor neuropática e suicídio.

Referências:

- Ilgen MA, Kleinberg F, Ignacio RV, Bohnert AS, Valenstein M, McCarthy JF, Blow FC, Katz IR. *Noncancer pain conditions and risk of suicide*. JAMA Psychiatry. 2013 70(7):692-7.
- Grande LA, Loeser JD, Ozuna J, Ashleigh A, Samii A. *Complex regional pain syndrome as a stress response*. Pain. 2004 110(1-2):495-8.
- Otis JD, McGlinchey R, Vasterling JJ, Kerns RD. *Complicating factors associated with mild traumatic brain injury: impact on pain and posttraumatic stress disorder treatment*. J Clin Psychol Med Settings. 2011 18(2):145-54.

4. ExAblate® reduz dor derivada de metástase óssea

O ExAblate® é um aparelho médico não-invasivo que utiliza um ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética com a finalidade de aquecer e destruir o tumor no interior do osso. Em 2004, o ExAblate® foi aprovado pelo FDA como terapia não invasiva e ambulatorial para tratar miomas uterinos. Em outubro de 2012, o FDA aprovou o uso do aparelho para tratar a dor derivada de metástase óssea em pacientes que não reagem ou não podem submeter-se à radioterapia para tratar sua dor. A dor é o sintoma mais comum e severo da metástase óssea e geralmente causa desconforto físico e emocional significativo. Um estudo clínico internacional, multicêntrico e aleatório comparou pacientes com metástase óssea dolorosa que se submeteram à terapia com ExAblate® e um grupo que se submeteu à terapia com placebo. Os pacientes que se submeteram à terapia com ExAblate® relataram um alívio da dor clinicamente significativo e melhora na qualidade de vida durante o

acompanhamento por três meses após o tratamento. Os pacientes relataram melhora significativa no bem-estar e redução no uso de medicamentos.

Referência e fonte:

- Choi J, Raghavan M. *Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases*. Cancer Control. 2012 19(2): 102-12.
- <http://us.insightec.com/FDA-approves-ExAblate-bone.html>

5. A música pode ser tão eficaz quanto os analgésicos para o tratamento da dor

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) a dor pode ser definida como uma “experiência desagradável que envolve aspectos sensoriais, emocionais e cognitivos que está associada a uma lesão real ou potencial”. Do popular “quem canta seus males espanta” às sofisticadas pesquisas, se descobriu a íntima relação entre coisas que são da mesma “família” como: dor, sentimento, sensibilidade, emoção e música. Onde começa um e onde termina o outro? Desse modo, será que ao interferir no componente emocional aliviaríamos a dor? A resposta para essa pergunta é sim, ouvir música não é só um entretenimento, uma medida para acalmar, mas também um ótimo agente para o alívio de dores. Isso acontece porque a música ativa o centro do prazer no cérebro, assim como o sexo e o chocolate. Ela libera dopamina e causa uma sensação de bem-estar, e ouvir a música preferida além de nos deixar felizes pode produzir uma distração emocional estimulante capaz de reduzir tanto a sensação de dor quanto a experiência afetiva negativa que a acompanha. Tem sido relatado por vários estudos que a música é eficaz no alívio da dor, em um dos estudos a musicoterapia reduziu o uso de analgésicos em mulheres submetidas a operação cesariana. Vale ressaltar que esse assunto já foi tema de outros boletins do DoL, (edições 134, 107, 70 e 69). Sabe-se que ainda serão necessários mais estudos para avaliar os custos e benefícios da implementação da musicoterapia, mas sabemos que o custo envolvido com a musicoterapia é muito pequeno em relação a outras intervenções e os efeitos colaterais são mínimos, e se o paciente não gostar é só trocar de música!

Referência e fonte: Hus, A. *The Relationship between Music Therapy and Post-Operative Pain Management*. 2007 (<http://healthpsych.psy.vanderbilt.edu/Web2007/MusicPain.htm>)

6. Mais cuidado com os anti-inflamatórios não esteroidais

Não é novidade que os anti-inflamatórios não esteroidais causam graves efeitos gastrointestinais e vasculares. Pesquisadores ingleses e a Fundação britânica do Coração fizeram uma meta-análise com 280 estudos envolvendo anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluído coxibes, versus placebo, envolvendo mais de 124 mil participantes, e 474 estudos que comparam dois AINEs, englobando mais de 229 mil pacientes. A grande maioria dos estudos (99 %) estudaram os efeitos de altas doses de anti-inflamatórios: diclofenaco (150 mg/dia), ibuprofeno (2400 mg/dia) e naproxeno (1000 mg/dia).

Os efeitos observados foram eventos vasculares maiores (infarto do miocárdio não fatal, derrame não fatal ou morte vascular), eventos coronários maiores (morte da coronária); derrame, mortalidade, falência do coração e complicações gastrointestinais (perfuração, obstrução ou sangramento).

A agência americana de controle de drogas e alimentos (FDA, *Food and Drug Administration*) estipulou que todas as indústrias responsáveis pela produção dos AINEs deixasse bem claro na bula os riscos relacionados a doenças cardiovasculares. A agência europeia (CHMP, *European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use*) foi mais incisiva, relatando contra-indicação dos coxibes nos pacientes com doença na coronária ou derrame, além da utilização cautelosa em pacientes com fatores de risco para doenças coronárias.

Os resultados dessa meta-análise demonstraram que a utilização, na maioria das vezes incorreta, de altas doses de diclofenaco ou ibuprofeno elevam os riscos cardiovasculares comparados aos da utilização de coxibes. Por outro lado, altas doses de naproxeno parecem ter riscos de problemas cardiovasculares menores.

É importante ressaltar que todo e qualquer anti-inflamatório não esteroidal deve ser utilizado com cautela e sempre com supervisão médica, haja vista que todos elevam os riscos de problemas cardiovasculares e gastrointestinais.

Referência: Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials*. Lancet. 2013 pii: S0140-6736(13)60900-9.

Ciência e Tecnologia

7. Espécies reativas de oxigênio e um importante papel na medula espinal em processos de dor neuropática

As três principais causas da dor neuropática central (DNC) são o traumatismo da medula, consequência de um acidente vascular cerebral (AVC) ou esclerose múltipla e todas são consideradas incuráveis. Nesse contexto, ainda não se sabe quais os mecanismos intrínsecos que ocorrem na medula espinal que participam do processo da DNC. Recentemente, espécies reativas de oxigênio (ROS) foram reconhecidas a desempenhar um importante papel na medula espinal. No entanto, não é claro como ROS afetam a transmissão sináptica no corno dorsal da medula espinal.

Para esclarecer como as ROS produzem impacto sobre sináptica transmissão, um estudo conduzido por Nakatsuka no Centro de Pesquisa da Dor em Osaka no Japão, investigou os efeitos das ROS na transmissão sináptica de neurônios da substância gelatinosa (SG) da medula espinal de ratos utilizando gravações de *patch-clamp* de célula inteira.

A administração de terc-butil-hidroperóxido (t-BOOH), um doador de ROS, na medula espinal, marcadamente aumentou a frequência e amplitude de espontânea de correntes excitatórias pós-sinápticas (sEPSCs) em neurônios da SG. E este aumento não foi suprimido pela utilização de tetrodotoxina, um bloqueador de canal de sódio.

No entanto, na presença de um antagonista do receptor glutamatérgico não-NMDA, 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona, o t-BOOH não alterou as correntes excitatórias pós-sinápticas.

Além disso, na presença de um antagonista do receptor transiente de potencial ankyrin 1 (TRPA1) (HC-030031) ou um antagonista do receptor de potencial transiente vanilóide 1 (TRPV1) (capsazepina ou AMG9810), o aumento induzida pelo t-BOOH na frequência de sEPSCs foi inibido.

Estes resultados indicam que as ROS aumentam a liberação espontânea de glutamato pré-sináptico em terminais de neurônios na SG através da ativação do canal TRPA1 e TRPV1. Ainda, a ativação excessiva destes canais iônicos por ROS pode induzir sensibilização central na medula espinal, resultando em dor crônica após traumatismos na medula.

Referência: Nishio N, Taniguchi W, Sugimura YK, Takiguchi N, Yamanaka M, Kiyoyuki Y, Yamada H, Miyazaki N, Yoshida M, Nakatsuka T. *Reactive oxygen species enhance excitatory synaptic transmission in rat spinal dorsal horn neurons by activating TRPA1 and TRPV1 channels*. Neuroscience. 2013 247:201-12.

8. TRPV1 como potencial alvo terapêutico no tratamento da dor neuropática induzida por paclitaxel

A droga quimioterápica paclitaxel é amplamente utilizada para tratar vários tipos de tumores malignos. Contudo, seu principal efeito adverso dose-limitante é a neuropatia periférica, a qual é caracterizada por parestesia dolorosa das mãos e dos pés, sendo esta resistente aos analgésicos padrões. Partindo deste pré-suposto, testes de comportamento, *tail-flick*, foram

realizados em modelos animais de ratos, após administração de 2 a 4 mg de paclitaxel, resultando em hiperalgesia térmica.

Para analisar a contribuição do TRPV1, receptor de potencial transitório, da subfamília vaniloide 1, no desenvolvimento da hiperalgesia térmica induzida por paclitaxel foi analisada a expressão de tal receptor no gânglio da raiz dorsal (GRD) de ratos após administração intraperitoneal da droga. Testes de imunohistoquímica e hibridização *in situ* revelaram que após o tratamento com paclitaxel houve um aumento significativo na expressão do mRNA de TRPV1 e proteínas em neurônios de pequeno e médio diâmetro no gânglio da raiz dorsal (L4 – L6).

Em conclusão, sugere-se que a dor neuropática induzida por paclitaxel pode ser resultado da autorregulação de TRPV1 em neurônios de pequeno e médio diâmetro no GRD, tais como neurônios de fibras do tipo C. Deste modo, antagonistas de TRPV1 podem ser potenciais agentes terapêuticos para o tratamento de dor neuropática induzida por paclitaxel.

Referência: Hara T, Chiba T, Abe K, Makabe A, Ikeno S, Kawakami K, Utsunomiya I, Hama T, Taguchi K. *Effect of paclitaxel on transient receptor potential vanilloid 1 in rat dorsal root ganglion*. Pain. 2013 154(6):882-9.

[9. A mTor é necessária para o desenvolvimento da hipernociceção inflamatória, mas não a neuropática](#)

A dor pode resultar de lesões que acometem o sistema nervoso periférico/central ou até mesmos de danos teciduais e envolvem múltiplas mudanças patofisiológicas causadas pelo traumatismo mecânico, doenças metabólicas, produtos químicos neurotóxicos, infecção ou ainda por invasão de tumores. Parte dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da dor já são conhecidos, mas ainda é necessário estudar os mecanismos moleculares envolvidos na indução e manutenção de diversos tipos de dor crônica. A mTor (*Mammalian target of rapamycin*) é uma proteína quinase expressa no sistema nervoso de mamíferos. A mTor se liga a outras proteínas e fosforila uma série de proteínas efetoras, dentre elas a p70 ribossomal S6 quinase (S6K1), que está envolvida na translação de proteínas. Tanto a mTor quanto a S6K1 são altamente expressas em neurônios de pequeno diâmetro no gânglio da raiz dorsal (GRD), a sua forma fosforilada, p-mTor e p-S6K1, (forma ativa) é muito pouca expressa em situações normais. Estudos recentes demonstram que a mTor e a sua via efetora poderiam estar implicadas no desenvolvimento da dor inflamatória e neuropática, pois administração local ou sistêmica de rifampicina (inibidor da mTor) reduziu a hipersensibilidade mecânica induzida por estímulos inflamatórios ou pela lesão de nervos periféricos. No entanto, pouco se sabe qual o papel da mTor na dor inflamatória crônica, e na dor neuropática o seu papel é muito controverso. Baseado nisto, um grupo de pesquisadores chineses tentaram esclarecer a participação do da mTor e sua via efetora nesses tipos de dor. Os autores observaram que tanto da dor inflamatória quanto na neuropática os níveis de mTor e S6K1 se mantem os mesmos ao longo do tempo. Ocorre aumento da forma p-mTor e p-S6K1 na medula espinal e GRD apenas em animais submetidos ao modelo de dor crônica inflamatória e não aos submetidos a lesão de nervos. A administração intratecal de rifampicina por sua vez aboliu tanto a alodinia mecânica quanto a hiperalgesia térmica. Embora a dor inflamatória crônica e a neuropática compartilhem várias vias de sinalização intracelular, cada uma possui características únicas, como foi observado nesse trabalho. Nesse sentido, a inibição da mTor espinal representa um promissor alvo terapêutico para o tratamento da dor inflamatória.

Referência: Liang L, Tao B, Fan L, Yaster M, Zhang Y, Tao YX. *mTOR and its downstream pathway are activated in the dorsal root ganglion and spinal cord after peripheral inflammation, but not after nerve injury*. Brain Res. 2013 1513:17-25.

10. Endovaniloides podem ser utilizados para o tratamento dos sintomas e sequelas centrais associadas com a dor neuropática

Dor neuropática é uma doença crônica resultante de uma disfunção do sistema nervoso central denominado de *pain matrix*. Ela é ocasionada por plasticidades sinápticas oriundas de mudanças em longo prazo de áreas periféricas e de neurônios do corno dorsal da medula espinal em situações de neuropatia. Há relatos na literatura mostrando que o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais são ineficazes em atenuar a dor neuropática após a ativação cortical durante a *pain matrix* em roedores. Além disso, há evidências de mudanças e reorganizações morfológicas em sinapses localizadas no córtex cingulado anterior, córtex insular e no núcleo basolateral do complexo amigdalóide (BLA). Todas essas áreas envolvidas com os aspectos emocionais e afetivos da dor. Um grupo de pesquisa localizado em Nápoles, na Itália, utilizou técnicas de neuroestimulação em roedores, e observou que o BLA modula as funções corticais e as projeções entre esta estrutura e o córtex pré-frontal medial (CPFM) é importante para a integração das informações emocionais. Estudos neuromoleculares evidenciaram expressiva reorganização fenotípica, resultando em um aumento dos níveis extracelulares de glutamato, assim como do aumento da enzima degradadora de endocanabinoide (FAAH) e dos canais TRPV1 nos neurônios da divisão pré-límbica (PL) e infralímbica (IL) do CPFM de animais com dor neuropática induzida pela lesão do nervo isquiático com preservação do ramo sural. O tratamento com a droga N-araquidonil-serotonina (AA-5-HT), cujo mecanismo de ação é de inibir a FAAH e bloquear os canais TRPV1, causou diminuição da atividade dos neurônios do córtex PL e IL. Além disso, o tratamento com AA-5-HT produziu uma diminuição mais expressiva da alodinia quando comparado com o tratamento com URB597 ou I-RTX, um inibidor seletivo de FAAH ou um antagonista de canais TRPV1, respectivamente, em animais com dor neuropática. Com isso, estes dados sugerem um possível envolvimento de endovaniloides nas mudanças da plasticidade cortical associada com injúrias de nervos periféricos, o que nos indica que terapias capazes de normalizar a transmissão endovaniloide podem ser utilizadas para o tratamento dos sintomas e sequelas centrais associadas com a dor neuropática.

Referência: de Novellis V et alii., *The blockade of the transient receptor potential vanilloid type 1 and fatty acid amide hydrolase decreases symptoms and central sequelae in the medial prefrontal cortex of neuropathic rats*. Mol Pain. 2011 7:7.