

## Divulgação Científica

### 1. Cinco recomendações para o tratamento da enxaqueca e dor de cabeça

Em 2012, a fundação ABIM (*American Board of Internal Medicine*) lançou uma campanha chamada *Choosing Wisely*®. O objetivo do projeto foi incentivar a discussão entre médicos e pacientes sobre os cuidados médicos que podem ser desnecessários ou mesmo prejudiciais aos pacientes. Os líderes do projeto convidaram sociedades médicas para apresentarem listas de cinco recomendações que os médicos e pacientes devem questionar a fim de fazerem decisões sábias sobre os cuidados mais adequados baseados em situações individuais. A *American Headache Society* (AHS) divulgou uma lista de testes ou procedimentos específicos que são realizados comumente, mas que nem sempre são necessários para o tratamento da enxaqueca e cefaleia. As cinco recomendações divulgadas são:

- Não realizar estudos de neuroimagem em pacientes com dores de cabeça estáveis que atendem aos critérios para enxaqueca;
- Não realizar tomografia computadorizada para dor de cabeça quando a ressonância magnética está disponível, exceto em casos de emergência;
- Não recomendar desativação cirúrgica de pontos nevrálgicos da enxaqueca fora de um estudo clínico;
- Não prescrever medicamentos contendo opiáceos ou barbitúricos como tratamento de primeira linha para transtornos de dor de cabeça recorrente;
- Não recomendar o uso prolongado ou frequente de medicamentos de venda livre (*OTC, over-the-counter*) para a dor de cabeça.

Referência e fonte:

- Loder E, Weizenbaum E, Frishberg B, Silberstein S; *American Headache Society Choosing Wisely Task Force. Choosing Wisely in Headache Medicine: The American Headache Society's List of Five Things Physicians and Patients Should Question. Headache. 2013 53(10):1651-9.*
- <http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?id=103924&pid=102>

### 2. Crianças caucasianas recebem mais analgésicos em hospitais

Em pesquisa realizada pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, com uma população amostral de 2.298 de registros de casos de atendimentos realizados em sujeitos com menos de 21 anos de idade em urgências de hospitais norte-americanos. Cerca de 53% das crianças avaliadas eram caucasianas, 24% eram negras sem ascendência latina, 21% eram latinas e as restantes de outros grupos étnicos ou raciais.

Os resultados mostraram que 27,1% das crianças brancas que relataram ter dores fortes receberam analgésicos, fármacos que foram administrados apenas a 15,8% das crianças negras, 18,9% das latinas e 7,1% das crianças de outras etnias nas mesmas condições.

As conclusões mostraram ainda que as crianças negras tinham uma probabilidade 68 % superior de permanecer mais de seis horas para receber atendimento nas urgências do que as caucasianas, embora não existissem diferenças significativas em termos estatísticos entre as etnias nos resultados de testes de diagnósticos.

Os pacientes dos grupos de minorias talvez estejam mais propensos a buscar atendimento em prontos-socorros, nos quais o tempo de espera é maior, mas também pode ser preconceito racial.

Referência e fonte:

- Johnson TJ, Weaver MD, Borrero S, Davis EM, Myaskovsky L, Zuckerbraun NS, Kraemer KL. *Association of race and ethnicity with management of abdominal pain in the emergency department*. Pediatrics. 2013 132(4):e851-8.
- <http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2013/10/12/criancas-negras-e-latinas-tendem-a-receber-menos-analgescicos-nos-eua.htm>

### 3. A modulação do reflexo de retirada nociceptivo por odores agradáveis e desagradáveis

Muitas evidências sugerem que os odores possuem a capacidade de modular a percepção dolorosa em humanos. Sabe-se que a exposição a um estímulo odorífero, percebido como agradável ou desagradável, pode evocar memórias e produzir sensações com forte componente emocional. Curiosamente, os efeitos dos odores têm sido relacionados à alteração de estruturas do sistema límbico, as quais são as mesmas estruturas anatômicas envolvidas no processamento e percepção da dor.

Baseado na hipótese de que o odor seria capaz de modular o controle descendente dos neurônios da medula espinal, avaliou-se a magnitude do reflexo de retirada nociceptivo (RRN) gerado a partir da estimulação elétrica do nervo sural de dezoito voluntários saudáveis enquanto estes cheiravam substâncias com odor agradável, desagradável e neutro. Também foi avaliada a percepção subjetiva da dor, após a exposição aos estímulos citados.

Observou-se que a magnitude do RRN foi significativamente maior após a exposição ao odor desagradável, e que esta foi reduzida após o estímulo olfativo agradável. De igual modo, o relato da percepção da dor foi reduzido na presença de odores que evocavam sensações agradáveis.

Esses resultados mostram que o estímulo olfatório, dentre outras modalidades de estímulos com diferentes valências emocionais anteriormente estudados, é capaz de modular a nocicepção espinal em humanos. Assim, sugere-se que os efeitos positivos do odor podem ser usados, isoladamente ou em combinação com outras modalidades de alívio da dor, para o tratamento de diferentes síndromes dolorosas.

Referência: Bartolo M, Serrao M, Gamgebeli Z, Alpaidze M, Perrotta A, Padua L, Pierelli F, Nappi G, Sandrini G. *Modulation of the human nociceptive flexion reflex by pleasant and unpleasant odors*. Pain. 2013. 154 (2013) 2054–2059.

### 4. Foi desenvolvido aplicativo para pacientes com dores de cabeça crônica

O constante crescimento tecnológico num mundo contemporâneo criam facilidades no cotidiano das pessoas. Esses avanços acontecem de maneira rápida, inerente às necessidades do ser humano, já que a finalidade evolutiva exige obter resultados eficientes mediante a resolução de uma problemática. Pacientes que sofrem com dores de cabeça crônica vão poder ser acompanhados por um aplicativo criado para celulares, o qual tem a finalidade de registrar pelo paciente suas frequências de dores de cabeça bem como criar um banco de dados que estará disponível ao médico. Nesse intuito a promessa de um tratamento mais específico e embasado em registros. No caso das dores de cabeça crônicas, é fundamental que o paciente mantenha um diário para registrar a frequência com que as crises aparecem e quais foram os fatores desencadeantes.



Usualmente o tratamento especializado de cefaleias costuma utilizar de anotações em um caderno de dados, uma espécie de diário de dor de cabeça, no qual é anotado diariamente frequência e a duração dos episódios de cefaleia. Diante da displicência e da dificuldade dos pacientes manter uma regularidade em carregar esse caderno, um grupo de neurologistas de Belo Horizonte resolveram criar um aplicativo para celular que pudesse desempenhar essa função.

A ferramenta permite que o paciente anote os dias em que teve dor de cabeça, qual foi sua intensidade, se houve algum fator desencadeante – como período menstrual, estresse, falta de sono – se o paciente tomou algum medicamento, entre outros dados. O aplicativo faz um cruzamento de informações e cria relatórios sobre o histórico do paciente, que podem ser enviados para o médico.

A esperança seria que as facilidades da modernidade evitassem que processos dolorosos de caráter agudo se tornem crônicos, uma vez que isto dificulta o tratamento e o diagnóstico. O aplicativo está disponível gratuitamente na Apple App Store e também para celulares com sistema Android.

Fonte: <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2013/11/pesquisadores-criam-aplicativo-para-pessoas-com-dor-de-cabeca-cronica.html>

**Ciência e Tecnologia****5. CCL-1: uma quimiocina chave para o desenvolvimento da dor neuropática**

A IASP define dor neuropática como uma condição dolorosa iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso. Essa patologia resulta de lesões que acometem o sistema nervoso central ou periférico e envolvem mudanças patofisiológicas múltiplas dentro do sistema nervoso periférico e central através de alterações sequenciais que englobam primeiramente a alteração no perfil atividade das fibras nociceptivas aferentes primárias. Essa atividade anormal está relacionada com o aumento da expressão, distribuição e cinética de canais de sódio voltagem dependente (Nav), da liberação de fatores de crescimento no local da lesão, nos nervos adjacentes ou no GRD (gânglio da raiz dorsal). Na medula espinal ocorre a liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios, principalmente de glutamato. O glutamato age nos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA, que são receptores ionotrópicos envolvidos com a transmissão nociceptiva e plasticidade sináptica. Os receptores NMDA são compostos por quatro subunidades, duas NR1 e duas NR2 ou NR3, sendo descrito que a fosforilação dessas subunidades pode modular positivamente a sua atividade e conseqüentemente a transmissão sináptica. Além disso, é comumente observado o aumento da atividade de células da glia (micróglia e astrócitos) que liberam fatores de crescimento e citocinas/quimiocinas que agem em neurônios alterando a sua atividade e contribuindo para o desenvolvimento da dor neuropática. Recentemente, foi publicado um trabalho na revista *Cell Death and Disease* no qual pesquisadores investigaram o papel da quimiocina CCL-1 no desenvolvimento da alodinia mecânica após a lesão de nervos periféricos, sendo descritos ao longo do trabalho os seguintes resultados:

- Aumento do RNAm da CCL-1 no GRD (3 hrs, 1 e 3 dias) e na medula (3 hrs), bem como o aumento dessa quimiocina no sétimo dia após a lesão de nervos;
- Aumento do RNAm do receptor da CCL-1, o CCR-8, na sexta hora após a lesão de nervos, sendo que este receptor está localizado tanto em neurônios quanto em células gliais no corno dorsal da medula espinal.

Com o intuito de confirmar a relevância funcional da CCL-1, foi administrado anticorpos anti-CCL1 pela via intratecal e tanto a administração profilática (10 min antes da lesão de nervos) quanto após o quadro neuropático já estar instalado (7 dias após a lesão) foi capaz de reduzir de modo dose dependente a alodinia mecânica. O inverso também é válido, ao administrar-se a CCL-1 na medula espinal observou a redução do limiar mecânico dos animais, sendo esse efeito era mediado por receptores NMDA, pois o tratamento com o MK801 (antagonista NMDA) reverteu parcialmente o desenvolvimento da alodinia. Além disso, observou-se um aumento do número de *spikes* de neurônios ao se registrar o número de potenciais excitatórios pós-sinápticos de neurônios da substância gelatinosa após a injeção de CCL-1 na medula.

A quimiocina CCL-1 causou a fosforilação tanto da subunidade NR1 e NR2b dos receptores NMDA, aumento da expressão do RNAm para marcadores de astrócitos (GFAP) e micróglia (Iba-1) na medula espinal

Dessa forma, esse trabalho mostrou que a CCL-1 é uma quimiocina chave no desenvolvimento da dor neuropática através da modulação de transmissão nociceptiva, fosforilação NR1, NR2b, aumento da atividade de astrócitos/micróglia e liberação de citocinas.

Referência: Akimoto N, Honda K, Uta D, Beppu K, Ushijima Y, Matsuzaki Y, Nakashima S, Kido MA, Imoto K, Takano Y, Noda M. *CCL-1 in the spinal cord contributes to neuropathic pain induced by nerve injury*. Cell Death Dis. 2013 20;4:e679.

## 6. Idosos tem capacidade moduladora endógena reduzida

A dor crônica acomete uma parcela considerável da população, tendo ênfase na população idosa, cerca de 60% dos idosos acima de 65 anos tem queixas de dores crônicas. O desequilíbrio da modulação endógena pode levar a quadros de dores crônicas ou até mesmo acentuarem essas condições. Há evidências que o envelhecimento está relacionado a uma atividade reduzida da capacidade moduladora da dor.

A partir de um modelo experimental que ativa o controle descendente, desencadeando a chamada offset analgesia, pesquisadores exploraram aspectos temporais do processamento da dor e investigaram as diferenças de idades e sexo, relacionando-os a diferente capacidade de modulação endógena da nocicepção. O estudo foi realizado com grupos de adultos e idosos saudáveis, submetendo-os a estímulos térmicos dolorosos em dois locais específicos (antebraço e palma da mão).

Os resultados demonstram que o envelhecimento está relacionado de fato com a redução da capacidade modulatória da dor, demonstrando maiores scores de dor e menor offset analgesia, com isso, os idosos se tornam mais vulneráveis à cronificação da dor e a um maior risco de desenvolver doenças crônicas, possuindo quadros mais intensos do que de um adulto, enquanto que não houve diferenças relacionadas ao sexo.

A partir destes resultados, os autores propuseram algumas possíveis relações entre essa intensificação de dor em idosos e mecanismos centrais e periféricos, exibindo alterações funcionais e bioquímicas nesses mecanismos e dando ênfase no processo do controle descendente que se torna prejudicado. A partir deste experimento podem-se explorar cada vez mais os mecanismos que ainda são desconhecidos e que podem estar relacionados com a cronificação da dor observada nas populações idosas.

Referência: Naugle KM, Cruz-Almeida Y, Fillingim RB, Riley JL 3rd. Offset analgesia is reduced in older adults. *Pain*. 2013 154(11):2381-7.

## 7. Grau de deterioração da qualidade de vida em pacientes com dor crônica associada a neuropatia

A incidência e as características da dor neuropática associada a problemas de coluna ainda não foram totalmente esclarecidos. Um estudo publicado na revista *Journal of Orthopaedic Science*, investigou a prevalência de dor neuropática e do grau de deterioração da qualidade de vida (QV) em pacientes com dor crônica associada com problemas de coluna que visitaram ambulatórios de ortopedia.

Este estudo transversal foi realizado em 1.857 pacientes recrutados das 137 instituições médicas em todo o país. Os participantes eram homens e mulheres com idades entre 20-79 anos, com uma história de dor relacionada com coluna por pelo menos três meses, e uma escala visual analógica (EVA) pontuação de pelo menos 30 em relação à semana anterior. Os pacientes foram selecionados através de um questionário de triagem dor neuropática. O grau de deterioração da QV e sua correlação com a presença de dor neuropática foram avaliados utilizando a Pesquisa de Saúde *Short Form* com 36 questões (SF-36).

Segundo os resultados, a prevalência de dor neuropática foi de 53,3 %. Foi relativamente elevada em pacientes com mielopatia cervical espondilótica (77,3 %) e ossificação ligamentar (75,7%) e relativamente baixo em pacientes com dor lombar (29,4%) e espondilólise (40,4%). Apenas 56,9 % dos pacientes com radiculopatia foram diagnosticados com dor neuropática. Análise de regressão logística identificou vários fatores de risco, como idade avançada, dor, duração da doença de pelo menos seis meses, e lesões cervicais. Na avaliação da QV, o funcionamento físico, a função física, a função emocional e o funcionamento social foram severamente afetados, e essa tendência foi mais acentuada nos pacientes que eram mais propensos a ter dor neuropática.

O estudo concluiu que a frequência da dor neuropática foi maior em pacientes com doenças associadas com danos na medula espinhal e menor em pacientes com doenças que se

manifestam principalmente como dor somática. Um viés em direção sintomas alodinia no questionário de triagem pode ter resultado na incapacidade de diagnosticar a dor neuropática em alguns pacientes com radiculopatia.

Referência: Yamashita T, Takahashi K, Yonenobu K, Kikuchi SI. *Prevalence of neuropathic pain in cases with chronic pain related to spinal disorders*. J Orthop Sci. 2013.

#### 8. Conjugado de substância P e neurotoxina botulínica contribui no tratamento da dor neuropática

A dor neuropática é uma condição debilitante resultante de danos as vias de transmissão sensorial do sistema nervoso periférico e central. Um novo tratamento de dores neuropáticas crônicas tem como alvo os neurônios que processam a dor, baseando-se na sua expressão de receptores moleculares específicos.

Isto foi demonstrado em camundongos, onde os pesquisadores inativaram os neurônios nociceptivos nos camundongos usando a substância P conjugada com a toxina botulínica (BoNT/A-LC:SP) como ligante do NK1R (receptor de neuroquinina 1), este receptor é expresso pelos neurônios do sistema nervoso central.

Para medir o estímulo nocivo, foi realizado um ensaio de nocicepção orofacial nos camundongos com neuropatia induzida por um agente quimioterápico, o Taxol. Os camundongos foram treinados para beber leite condensado diluído ao fazer contato facial com dois estimuladores térmicos e poderiam escolher experimentar um estímulo nociceptivo térmico para obter a recompensa, o leite condensado, ou optar por não experimentar a nocicepção, abstendo-se da recompensa. Um grupo recebeu injeções do conjugado na cisterna magna ("abertura" que fica entre o bulbo e o cerebelo e armazena o líquido cefalorraquidiano) e o grupo controle recebeu injeção de PBS.

Os resultados mostraram que nos camundongos que receberam o conjugado de BoNT/A-LC:SP, houve a diminuição da hiperalgesia térmica, fazendo com que os camundongos suportassem por mais tempo o contato com os estimuladores térmicos, quando comparado com os camundongos controles, que receberam PBS também por injeção na cisterna magna. Com isso, os autores concluíram que os conjugados de toxina botulínica são agentes extremamente promissores para suprimir a atividade neuronal e que o conjugado BoNT/A-LC: SP pode ser um agente útil para o tratamento da dor crônica, pela inativação do NK1R em neurônios.

Referência: Mustafa G, Anderson EM, Bokrand-Donatelli Y, Neubert JK, Caudle RM. *Antinociceptive effect of a conjugate of substance P and light chain of botulinum neurotoxin type A*. Pain. 2013 154(11):2547-53.

#### 9. AINES pode prevenir problemas de memória após uso clínico da maconha

A maconha tem sido utilizada há milhares de anos no tratamento da dor crônica a epilepsia. O princípio ativo da maconha, o  $\Delta(9)$ -tetra-hidrocanabinol ( $\Delta 9$ -THC) e as drogas derivados deste composto foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de náuseas e vômitos em pacientes que são submetidos a quimioterapia. Entretanto, estes fármacos não têm sido aprovados para outros tratamentos clínicos, isso se deve em parte por causa de efeitos secundários induzidos pelo  $\Delta 9$ -THC. Além disso, não existem tratamentos eficazes e aprovado pelo FDA para estes efeitos colaterais, porque, até agora, pouco se sabe sobre as vias moleculares subjacentes a estas deficiências. Neste trabalho, fica evidenciado que as deficiências sinápticas e cognitivas causadas pelas exposições repetidas ao  $\Delta 9$ -THC estão associadas com a indução da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), uma enzima induzível que converte o ácido araquidônico em prostanoídes no encéfalo de animais. A indução da COX-2 pelo  $\Delta 9$ -THC é mediada por subunidades  $\beta\gamma$  da proteína G acoplada ao receptor endocanabinoide do tipo CB1. A inibição farmacológica ou genética da COX-2 bloqueia a baixa regulação e internalização dos receptores glutamatérgicos, e



também, bloqueia as alterações da densidade dos espinhos dendríticos de neurônios do hipocampo induzida pela exposição repetida ao  $\Delta 9$ -THC. De fato, a ablação da COX-2 também elimina a deficiência no potencial de longa duração (contribuindo assim, para a plasticidade sináptica), na cognição e em memórias aversivas. Já foi demonstrado que os efeitos benéficos da diminuição placas amiloides e da neurodegeneração causada pelo  $\Delta 9$ -THC em animais com a doença de Alzheimer são mantidas na presença de COX-2. Sendo assim, estes resultados sugerem que a aplicabilidade da maconha medicinal poderia ser ampliada pela inibição simultânea de COX-2.

Referência: Chen R, Zhang J, Fan N, Teng ZQ, Wu Y, Yang H, Tang YP, Sun H, Song Y, Chen C.  *$\Delta(9)$ -THC-Caused Synaptic and Memory Impairments Are Mediated through COX-2 Signaling*. Cell. 2013 21;155(5):1154-65.