

Divulgação Científica**1. Celebra não reduz risco de novas úlceras**

O inibidor seletivo para a COX-2 Celebra é uma droga usada no tratamento da artrite reumatóide que promete aliviar a dor sem causar problemas gastrintestinais, como ocorre com antiinflamatórios não seletivos. O estudo publicado no *New England Journal of Medicine* envolveu 287 pacientes que haviam apresentado úlceras e eram considerados susceptíveis a desenvolver outras. O tratamento destes pacientes com Celebra ou com a combinação de diclofenaco + Prilosec (droga para prevenir úlceras) não teve diferença em relação ao sangramento recorrente durante o período de seis meses de estudo. Os pesquisadores concluíram que o Celebra é tão eficaz quanto a associação das duas drogas no que diz respeito à prevenção de úlceras. No entanto, a porta-voz da empresa Pharmacia, que comercializa o medicamento no Brasil, defendeu o Celebra alegando que a utilização de apenas um medicamento simplifica o esquema posológico para o paciente. O lançamento de medicamentos inibidores seletivos para COX-2, como Celebra e Vioxx, que prometem reduzir os efeitos colaterais dos antiinflamatórios convencionais, vem causando polêmica entre os especialistas, pois estas drogas também interferem em alguns aspectos fisiológicos, conforme mostram diversos trabalhos da literatura. Veja também DOL boletins 12, 15, 21 e 26.

Referência: N Engl J Med 2002 Dec 26; 347(26):2104-10.

2. Analgésico inalatório pode ser alternativa a versões tradicionais

Uma versão inalatória da metadona pode ser uma alternativa às versões oral e intravenosa da droga analgésica, de acordo com um novo estudo. A metadona, como a morfina, é um medicamento opióide que pode ser empregado para aliviar dores crônicas e dores agudas intensas. No caso de pessoas com dores relacionadas ao câncer, os opióides orais, particularmente a morfina de liberação controlada, são a terapia convencional. No estudo publicado na revista *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, cientistas testaram uma formulação nasal da metadona em oito homens e mulheres saudáveis. Primeiro, os participantes receberam uma dose oral ou intravenosa do medicamento e depois receberam uma dose de um spray nasal.

Ola Dale, da Universidade Norueguesa de Ciência e Tecnologia, em Trondheim, e sua equipe, verificaram que a metadona fornecida por um spray nasal foi absorvida quase tão rapidamente quanto a versão intravenosa. A duração do efeito foi comparável às versões oral e intravenosa, porém os pacientes tiveram uma sensação de queimação quando usaram o spray. Os sprays nasais podem ser uma alternativa para a metadona oral e injetável, mas "formulações aprimoradas são desejáveis para diminuir a irritação nasal", concluiu a equipe.

Referência: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2002; 72: 536-545.

Ciência e Tecnologia**3. Acetilcolina espinal está envolvida na analgesia opiácea**

Chen e Pan, da Universidade Estadual da Pensilvânia, apresentaram estudo em que demonstraram que a analgesia induzida pela administração sistêmica de morfina em ratos submetidos ao teste de retirada de pata foi significativamente atenuada pela administração intraespinal de mecamilamina ou, principalmente, atropina, inibidores de receptores colinérgicos nicotínico e muscarínico, respectivamente. Resultado semelhante foi obtido quando se pré-tratou os animais com injeções intraespiniais de AF64A ou hemicolinium-3,

inibidores irreversível e reversível, respectivamente, do mecanismo de transporte de colina por terminais colinérgicos reduzindo, dessa forma, a síntese de acetilcolina. O estudo, portanto, indica que a acetilcolina endógena espinal, via receptores muscarínicos e nicotínicos, tem importante papel na mediação da analgesia opiácea.

Referência: *Anesthesiology* 95:525-530, 2001

[4. Modulação da dor e da hiperalgesia do trato urinário devido a condições algogênicas do sistema reprodutivo das mulheres](#)

Giamberardino e cols. avaliaram o efeito das condições algogênicas do sistema reprodutivo das mulheres na percepção de dor no trato urinário durante 5 anos em 69 mulheres férteis com cálculos no trato urinário superior através de um questionário *ad-hoc*. Os pesquisadores observaram que mulheres com dismenorréia tiveram mais cólicas renais do que mulheres sem afecções uterinas ($p < 0.001$) ou mesmo mulheres que apresentavam dismenorréia porém que haviam sido tratadas com estroprogesterona ($p < 0.05$). Os resultados evidenciaram aumento de dor/hiperalgesia no trato urinário em pacientes dismenorreicas na presença de dor ou mesmo em períodos assintomáticos. Esse aumento poderia ser proveniente da sensibilização de segmentos espinais de projeção comum das duas áreas viscerais (T10-L1).

Referência: *Neurosc. Lett.* 2001 304(1-2):61-4

[5. Injeção periesfincteriana de toxina botulínica tipo A: uma alternativa para pacientes com dor prostática crônica?](#)

Zermann e cols. avaliaram neuro-urológicamente 11 pacientes com dor prostática crônica antes e após a injeção de toxina botulínica tipo A (BTX; 200 UI) e verificaram que o relaxamento do músculo esfíncteriano uretral pelo bloqueio da liberação de acetilcolina conseqüente à injeção de BTX era seguido pelo alívio da dor e melhoramento da sintomatologia. Os pacientes sofriam de dores no assoalho pélvico, falta de controle das funções pélvicas, hipersensibilidade uretral e hiperatividade do músculo. Visto isso, os autores sugeriram que a transmissão aumentada de informações nociceptivas do assoalho pélvico disfuncional ao SNC induziu mudanças plásticas no processamento central, originando dor crônica. A interrupção da via eferente quebraria o círculo vicioso constituindo uma alternativa para o tratamento da dor prostática crônica.

Referência: *Eur Urol* 2000, 38(4):393-9

[6. Atenuação de níveis de neuropeptídeos pró-inflamatórios produzida por um inibidor de COX-2 em modelo animal de inflamação crônica da articulação temporomandibular](#)

Bob Hutchins e colegas do *Baylor College of Dentistry* em Dallas, Texas, desenvolveram estudo com o objetivo de avaliar os efeitos neurogênicos de um inibidor da cicloxigenase 2 (COX-2), o rofecoxib, em um modelo animal de inflamação persistente. Para tanto induziram artrite na articulação temporomandibular (ATM) pela introdução do adjuvante completo de Freund (CFA) no espaço articular superior da ATM em ratos machos adultos. Os animais que receberam o CFA foram divididos em 2 grupos, sendo que um deles recebeu o inibidor de COX-2, rofecoxib, via oral diariamente durante 1 semana. Havia ainda um terceiro grupo não injetado (controle). Os tecidos foram retirados dos animais dos grupos controle e experimental 4 semanas após a injeção e analisados por radioimunoensaio. O neuropeptídeo relacionado à inflamação, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina imunoreativo (CGRPi), foi submetido a ensaio nos tecidos da ATM e do subnúcleo caudado do trigêmeo no tronco cerebral. Observou-se que o conteúdo de CGRP era significativamente maior nos tecidos da ATM do grupo CFA não tratado (72%) e não foi encontrada efetivamente diferença entre os grupos CFA/COX-2 e controle. O nível de CGRPi do subnúcleo caudado do trigêmeo não foi diferente entre os grupos. Sendo assim, baseados nesses resultados, os autores sugerem

que o uso de um inibidor seletivo para a forma induzível da COX-2 pode atenuar significativamente o componente neurogênico em um modelo animal inflamatório da ATM. Além disso, a afirmação subjacente é que, com a redução da resposta neurogênica, pode-se potencialmente eliminar qualquer mudança patológica central.

Referência: J OROFACIAL PAIN 2002; 16:312-316

7. Síndrome complexa da dor regional na cabeça e pescoço: uma revisão da literatura

Marcelo Melis e colegas da Escola de Medicina Dental de Boston, EUA, apresentaram uma revisão de literatura abordando as características da síndrome complexa de dor regional (SCDR), incluindo patofisiologia, diagnóstico e tratamento. De acordo com a classificação de dor crônica da *International Association for the Study of Pain (IASP)*, dois tipos de SCDR têm sido propostos: Tipo I (antes chamada de distrofia simpático reflexa) e o Tipo II (antiga causalgia). Ambos são descritos como uma síndrome caracterizada por dor espontânea ou alodínia e hiperalgesia, não limitada ao território de um único nervo periférico, e associada com edema, fluxo sanguíneo na pele e atividade sudomotora anormais. Podem estar presentes sinais adicionais como fraqueza muscular, restrição de movimentos e rigidez articular, a qual pode impedir os movimentos da área afetada. A diferença entre os dois tipos é o fato de o Tipo II ser precedido por uma lesão maior no nervo e, o Tipo I, por um evento nocivo inespecífico. A SCDR é uma patologia que tem sido descrita ocorrendo com frequência nos membros do corpo, mas esta revisão focou-se na literatura que relata casos onde cabeça, pescoço e face são afetados. Poucos casos foram encontrados que preenchessem os critérios da IASP para a síndrome. As características clínicas foram similares àquelas de outras partes do corpo, sendo, as principais, dor em queimação, hiperalgesia, e hiperestesia iniciando após um trauma na região craniofacial. Sinais físicos foram relatados com menor frequência. O diagnóstico é principalmente clínico, mas a literatura relata alguns testes diagnósticos que podem colaborar com radiografias, cintilografia óssea, testes sensoriais quantitativos, entre outros. O objetivo do tratamento é aliviar a dor e melhorar a função. A literatura relata o uso de vários tipos de terapia, como estimulação nervosa elétrica transcutânea e biofeedback, além de tratamentos farmacológicos utilizando drogas como AINES, corticóides e opióides. Estabilizadores de membrana atuando em canais de sódio, como fenitoína, carbamazepina, mexiletina, e anestésicos locais têm sido sugeridos. Bons resultados também têm sido observados com antidepressivos tricíclicos, especialmente a amitriptilina. A gabapentina também tem sido utilizada com resultados encorajadores. Todos os tipos de tratamento devem ser acompanhados de fisioterapia para restaurar a capacidade funcional do paciente. Ainda assim, o tratamento de escolha relatado na literatura e descrito nessa revisão foi uma série de bloqueios anestésicos do gânglio estrelado, que propiciou um bom resultado em todos os casos revisados.

Referência: J Orofacial Pain 2002; 16:93-104

8. Dor: diferenças entre homens e mulheres

Publicamos no Dol-1 (alerta 9) que as variações hormonais do ciclo menstrual seriam responsáveis pela maior sensibilidade à dor encontrada nas mulheres. No entanto, pesquisas recentes indicam que uma proteína conhecida como GIRK poderia ser a resposta ao fato de os homens apresentarem maior tolerância à dor, mas serem menos sensíveis aos efeitos dos analgésicos. Esta proteína forma um canal que medeia o fluxo de íons potássio para o interior da célula. Os canais de potássio ligados a proteína G (GIRKs) constituem uma ligação comum entre receptores de vários neurotransmissores e a regulação da transmissão sináptica. O efeito antinociceptivo de diversas drogas em camundongos machos parece estar relacionado à ligação destas aos canais GIRK, com conseqüente redução da entrada de íons potássio na célula. A redução ou completa eliminação destes canais abole o efeito

antinociceptivo de diferentes drogas, indicando que a desativação desta substância bloqueia o efeito dos analgésicos. Esta diferença não é encontrada em fêmeas.

Referência: Proc Natl Acad Sci U S A 2003 Jan 7; 100(1): 277-82

9. Droperidol: uma nova ferramenta para o tratamento agudo da enxaqueca

Muitas vezes os medicamentos utilizados para o tratamento imediato das crises agudas de enxaqueca podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis ao paciente, tal como dor recorrente. Diante disso, é importante a procura por tratamentos alternativos com a finalidade de trazer ao paciente alívio para a dor minimizando os efeitos colaterais. Uma classe de drogas utilizada para o tratamento das crises agudas de enxaqueca são os agonistas, antagonistas e/ou recaptadores da serotonina. Em recente artigo publicado na revista *Neurology*, investigou-se o efeito analgésico do droperidol, um antagonista de receptores da serotonina, 5-HT₃, em pacientes que relataram enxaqueca aguda moderada ou severa. Os resultados mostraram que a administração de droperidol nas doses de 0,1 mg, 2,75 mg, 5,5 mg e 8,25 mg foi eficaz no tratamento da enxaqueca aguda, com baixa incidência de efeitos colaterais, tais como dor recorrente. Além disso, foi observado eliminação dos sintomas associados, como náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Ainda a dose de 2,75 mg se mostrou efetiva quando comparada com a administração de placebo. Estes resultados iniciais com o droperidol fornecem assim mais uma ferramenta ao combate das crises agudas de enxaqueca, no entanto novos estudos devem ser realizados para confirmar estes resultados.

Para saber mais sobre o tratamento de crises agudas de enxaqueca e serotonina veja Boletim Dol 19 (ano 2), Boletim Dol 25 (ano 3) e Boletim 28 (ano 3) no nosso Baú.

Referência: *Neurology*, 28: 315-21, 2003

10. Experiência extracorpórea

O fenômeno da experiência extracorpórea (EEC) desde há muito tem sido intrigante não somente para ciência, mas também para outras áreas como a cultura e a religião. A EEC tem sido objetivo de variados estudos em diversas áreas: neurofisiologia (epilepsia), psiquiatria, psicoterapia e também tem despertado interesse da cefalotriária, uma vez que muitos casos associam-se à migrânea.

Experiência extra-corpórea é a percepção que o indivíduo tem de que esteja saindo de seu próprio corpo e assumindo outra posição no espaço, a partir da qual observa a si próprio em posição original. Seria a resultante de um complexo mecanismo neurofisiológico que envolve áreas corticais e que clinicamente expressa-se por vários distúrbios somatosensoriais associados^{1,2,3}.

Podool (1999) em estudo metanalítico de 562 quadros pintados por migranosos observou a representação sugestiva de EEC em algumas telas^{2,6}.

A investigação de indivíduos epiléticos com epilepsia parcial e que apresentam ocorrência do fenômeno de EEC evidenciou lesões freqüentemente em lobo temporal, e com menor freqüência em lobo parietal (esse sabidamente envolvido na organização do esquema corporal)³. Pontos de gatilho em regiões corticais específicas foram recentemente detectados através de estudos eletrofisiológicos em monitorização invasiva. O giro angular estaria primariamente envolvido e seria o responsável pela percepção do próprio corpo. Também envolvido estaria o córtex vestibular próximo ao giro angular, ao qual seria atribuída a sensação de flutuação ou levitação¹.

A experiência extracorpórea não é uma expressão clínica somatosensorial isolada, mas expressa um conjunto de alterações sensitivas e perceptuais distintas como: fenômeno do duplê, autoscopia, metamorfopsia, imagem fragmentada em mosaico, macrossomatognosia, microssomatognosia, percepção vibratória, sensação de flutuação, projeção corporal e outras.

Para melhor compreensão define-se:

- **Metamorfopsia:** Fenômeno visual no qual os objetos ou figuras aparecem sem seus contornos delimitados; existe a distorção da imagem⁴.
- **Dublê:** Fenômeno que caracteriza a duplicação do esquema corpóreo. Este pode ocorrer em partes isoladas (cabeça, mãos, pés e outros) ou apresentar-se como a totalidade corporal, também denominado de corpo parassomático^{2,3}.
- **Autoscopia:** Caracteriza a percepção visual do próprio corpo através do dublê ou corpo parassomático. Na autoscopia o dublê (corpo duplicado) está projetado ao lado do corpo real ou distante e a partir dessas posições consegue visualizar seu corpo somático em posição original³.
- **Macrossomatognosia e Microsamatognosia:** Fenômenos relacionados à distorção de tamanho de partes do corpo. Geralmente há relatos que as mãos cresceram, a cabeça diminuiu e outros⁵.

É possível que, com os avanços nas áreas de neurofisiologia, neuro-imagem e imagem funcional, seus mecanismos estejam mais próximos de serem elucidados, e este fenômeno aos poucos passe a ser visto como pertencente aos domínios da ciência clássica.

Resumido por Carolina M. M. Batista e C. A. Bordini.

Bibliografia:

- Blanke, O., Ortigue, S., Landis, T., Seeck, M. Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature*, v. 419, p. 269-270, 2002.
- Podoll, K., Robinson, D. Out-of-body experiences and related phenomena in migraine art. *Cephalalgia*, v. 19, p. 886-896, 1999.
- Devinky, O., Feldman, E., Burrowes, K., Bromfield, E. Autoscopical phenomena with seizures. *Arch Neurol*; v. 46, p. 1080-1088, 1989.
- Lunn, V. Autoscopical phenomena. *Acta Psychiatr Scand*; Suppl 219 p. 118-125, 1970.
- Podoll, K., Robinson, D. Macrosomatognosia and Microsamatognosia in migraine art. *Act Neurol Scand*; v. 101 p. 413-416, 2000.
- Stafstrom, C.E., Rostasy, K., Minster, A. The Usefulness of Children's Drawings in the Diagnosis of Headache. *Pediatrics*; v. 109, p. 460-472, 2002.