

Divulgação Científica**1. A dor da morfina**

Não há discussão sobre a efetividade analgésica da morfina. A discussão que existe é em relação aos seus efeitos analgésicos, que seriam decorrentes da ação de seu metabólito, o glucoronide-6-morfina (G6M), 400 vezes mais potente que a morfina, resultante de sua metabolização pelo fígado e tecidos. A morfina também é conjugada para formar o glucoronide-3-morfina (G3M). Este metabólito não produz analgesia e sua presença pode antagonizar o efeito analgésico da morfina, gerando o efeito conhecido como "dor da morfina". Muitas vezes os médicos não percebem que os pacientes abandonam o tratamento com o opióide e vários deles passam a se queixar de hiperalgesia ou, mesmo, dor espontânea. Há evidências de que a dor induzida por opióides estaria associada à tolerância e envolveria mecanismos neurais, os quais promoveriam alterações na plasticidade de circuitos que constituem o cenário celular para o desenvolvimento da dor patológica. Isso poderia explicar certas situações em que os médicos ficam desarmados para aliviar dores intensas de pacientes portadores de câncer, por exemplo. Há sugestões de que a clonidina, um agonista alfa-2 adrenérgico, poderia ajudar em certos casos. Há evidências ainda de que pode-se prevenir "a dor da morfina" interrompendo-se os mecanismos associados ao desenvolvimento da tolerância. Recentemente foram publicadas duas revisões que são leitura obrigatória para quem estiver interessado no problema.

Nota da Redação: Você que é médico, que já teve pacientes nesta situação, ou ainda, que obteve sucesso com algum outro tratamento medicamentoso frente a esse problema, escreva-nos.

Referências: Pain, 100: 213-217, 2002.

Journal of Pain and Symptom Management, 25(1): 74-91, 2003.

2. Fibromialgia juvenil

Segundo o Colégio Americano de Reumatologia 25% dos pacientes com fibromialgia apresentam sintomas desde a infância. Os sintomas incluem dores musculoesqueléticas difusas, que atingem músculos e articulações de três ou mais regiões do corpo. A reumatologista Eliane Battani, do hospital São Luiz, em São Paulo, afirma que cerca de 26% das queixas de dores musculoesqueléticas difusas atendidas nos ambulatórios de reumatologia pediátrica enquadram-se nos critérios para o diagnóstico de fibromialgia, sendo confirmados mais da metade desses casos. A reumatologista Suely Roizenblatt, da Unifesp, investigou 120 pacientes com idade entre 10 e 12 anos no ambulatório de reumatologia pediátrica do Hospital São Paulo (SP). Neste estudo foi constatado que 71% das mães das 39 crianças diagnosticadas com fibromialgia juvenil também tinham a síndrome, indicando possível predisposição familiar para a fibromialgia.

3. Topiramato na berlinda

O topiramato, uma droga que atua bloqueando canais de sódio, inicialmente desenvolvido para o tratamento da epilepsia, atualmente tem sido utilizado extensivamente para o tratamento de crises de enxaqueca. De acordo com dados do fabricante da droga, o topiramato (Topamax®) é capaz de reduzir a frequência média anual de 5,4 para 3,3 enxaquecas por mês, em pacientes submetidos ao tratamento com uma dose diária de 100 mg. Porém, este aparente benefício pode ser acompanhado por inúmeros efeitos colaterais, tais como: aumento significativo das chances de desenvolver cálculos renais, alteração no alerta comportamental (lentidão psicomotora, sonolência), dificuldade de concentração,

nervosismo, agressividade, anorexia, além de interferir na ação de outras drogas como calmantes, diuréticos, outros antiepiléticos e hormônios estrógenos. De acordo com as observações do Dr. Alexandre Feldman (www.enxaqueca.com.br), a principal crítica sobre esta medicação pode ser a falta de divulgação adequada dos possíveis efeitos colaterais e, principalmente, o abuso na prescrição deste e de outros remédios.

Ciência e Tecnologia

4. Oxcarbazepina no controle da dor neuropática

Fenitoína e carbamazepina são drogas antiepiléticas efetivas no tratamento da neuralgia do trigêmio. Estas drogas bloqueiam canais de sódio, reduzindo a hiperexcitabilidade de nervos lesados. E. Carrazana e I. Mikoshiba, de New Jersey (EUA) e Tóquio (Japão), respectivamente, apresentaram revisão a respeito da utilidade da oxcarbazepina, antiepilético de segunda geração, como medicação alternativa eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmio. Esta droga, além de atuar bloqueando canais de sódio voltagem-dependentes, também modula canais de cálcio do tipo N. Comparada com suas antecessoras, a oxcarbazepina é melhor tolerada, induz *rash* cutâneo com menor frequência, tem baixa hepatotoxicidade e pouco efeito sobre o perfil hematológico. Além disso, estudos presentes na revisão indicam que a medicação é efetiva também no controle de outros tipos de dor neuropática, tais como a dor complexa regional e dor da neuropatia diabética.

Referência: *Journal of Pain and Symptom Management* 25(55): S31-S35, 2003.

5. Cefaléia e atividade sexual

Cefaléia é freqüente motivo para se evitar atividade sexual. Há casos, no entanto, em que a cefaléia ocorre em associação com a atividade sexual, sendo denominada clinicamente de cefaléia sexual ou coital. Stefan Evers e cols., da Universidade de Münster, Alemanha, avaliaram as alterações hemodinâmicas cerebrais associadas à atividade sexual em 12 pacientes portadores de cefaléia sexual do tipo explosiva. Estes pacientes, durante exercício ergométrico, tiveram aumento da pressão arterial significativamente maior do que em não portadores ou portadores de enxaqueca não relacionada com atividade sexual. No entanto, os três grupos experimentais não foram diferentes quanto à velocidade do fluxo arterial cerebral e à pulsação. Os resultados do estudo indicam que a cefaléia sexual não está associada a componentes miogênicos indutores de cefaléia.

Referência: *Pain*, 102:73-78, 2003.

6. Nova alternativa para bloquear canais de sódio

Alterações na expressão de canais iônicos voltagem-dependentes têm profunda influência no padrão de disparo de neurônios aferentes primários e centrais nociceptivos, contribuindo com a geração e manutenção de diversas síndromes dolorosas. Veneroni e cols., da *Newron Pharmaceuticals* de Varese, Itália, apresentaram estudo experimental em ratos em que demonstram o efeito anti-hiperalgésico do NW-1029, novo bloqueador de canais de sódio, em modelos de nocicepção persistente tais como o método da formalina, nocicepção inflamatória de artrite experimental e nocicepção neuropática por constrição crônica de nervo ciático. O composto foi eficaz após administração intraperitoneal ou oral. Como seria de se esperar, a droga não teve efeito em modelos de nocicepção fásica como o teste de placa quente e o teste de retirada de cauda.

Referência: *Pain*, 102:17-25, 2003.

7. Modulação endógena da dor: diferenças relacionadas à idade

Estudo recentemente publicado na revista *Pain* mostrou que pacientes idosos apresentam mecanismos de modulação da dor menos eficientes que pacientes jovens. Foi avaliada resposta de 45 jovens e 48 idosos saudáveis a estímulo térmico nocivo repetido na presença ou ausência de estímulo heterotópico. Esse procedimento visa avaliação do controle inibitório nocivo difuso (*diffuse noxious inhibitory controls* – DNIC), um mecanismo endógeno de modulação da dor, no qual a resposta a estímulo nocivo repetido é reduzida pela aplicação de estímulo nocivo agudo em região distante do corpo. Observou-se que em pacientes jovens, mas não em idosos, o estímulo heterotópico reduziu a resposta à estimulação térmica nociva. Os autores sugerem uma redução relacionada à idade em pelo menos um dos sistemas analgésicos endógenos de controle da dor.

Referência: *Pain* 101(1-2), 155-165, 2003.

8. Dor associada ao aumento dos níveis de cistatina C no líquido cerebrospinal

Artigo publicado na edição de abril do *Pain* mostra que uma elevação significativa no conteúdo de cistatina C é verificada no líquido cerebrospinal de pacientes com dor persistente e de grande intensidade. Os níveis de cistatina C no líquido foram comparados em dois grupos de mulheres ao final da gravidez. O grupo controle, constituído por cinco mulheres, foi selecionado de um grupo de pacientes submetidas à cesariana eletiva e que não apresentavam dor. O outro grupo foi constituído por cinco mulheres em trabalho de parto prolongado (superior a 8 horas) e que apresentavam dor severa, como indicado pela escala visual analógica e pelo questionário *McGill Short Form Pain*. Os níveis de cistatina C foram medidos no líquido usando imunoenensaio e espectrometria de massa SELDI (Ionização por Laser Realçado de Superfície). Os resultados do imunoenensaio do líquido mostraram que as mulheres com dor apresentaram níveis de cistatina C de 5,36 µg/mL enquanto que, nas mulheres sem dor, esses níveis foram de 2,77 µg/mL. A elevação ocorre sem mudanças significantes no conteúdo protéico total do líquido ou do conteúdo de β-endorfina. Os novos achados nas pacientes grávidas suportam a hipótese de que dor persistente leva à síntese de cistatina C na medula espinal, com subsequente passagem para o líquido. Os níveis de cistatina C podem ser utilizados como um perfil de marcadores bioquímicos da nocicepção particularmente útil em situações nas quais é difícil avaliar a dor usando medidas convencionais.

Referência: *Pain*, 102: 251-256, 2003.

9. Comportamento nociceptivo e hiperalgisia térmica induzidos pela endotelina-1 (ET-1) em camundongos: um estudo comportamental e da expressão de Fos

Em um trabalho recentemente publicado, um grupo de pesquisadores da Espanha avaliou a atividade nociceptiva da ET-1 em camundongos, utilizando parâmetros como tempo de lambida da pata e hiperalgisia térmica pelo método da placa quente. Ambos os parâmetros foram alterados de maneira dose-dependente após a administração intraplantar de ET-1, e inibidos pelo antagonista de receptor ET_A para endotelinas BQ123, mas não pelo antagonista de receptores ET_B BQ788. O tempo de lambida também foi inibido por um analgésico opióide, a morfina. A administração de ET-1 *per se* não induziu o aumento da expressão de c-fos nos neurônios do corno dorsal da medula espinal, mas sim quando pré-estimulados por 10 segundos na placa quente. Esse aumento foi inibido apenas pelo BQ 123, mas não pelo BQ 788. A expressão de c-fos é utilizada para avaliar o aumento de atividade central, apesar de não indicar o contrário. Esses resultados, somados a outros dados da literatura, sugerem um efeito nociceptivo das endotelinas. No entanto, o único modelo nociceptivo em que se constatou a participação de endotelinas foi o estímulo com fenilbenzoquinona utilizando animais deficientes para o receptor ET_B, de Griswold e cols. (1999). Outros trabalhos apenas

demonstraram um efeito potenciador de outros estímulos nociceptivos como a formalina, capsaicina e carragenina.

Referências: Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 367:28-34, 2003.

Molecular Pharmacology, 56: 807-812, 1999.

10. Estudo comparativo dos métodos de tratamento da capsulite adesiva no ombro

Injeção de corticosteróide na articulação, combinada ou não com fisioterapia, é um procedimento comumente usado em casos de capsulite adesiva no ombro, patologia caracterizada por dor espontânea no ombro, acompanhada por limitação de movimentos. Porém, segundo o Dr. Simon Carette, da *University Health Network*, "evidências claras" que esses métodos reduzem a dor e melhoram os movimentos não foram registradas. Diante disso, sua equipe fez um estudo com 93 pacientes portadores de capsulite adesiva no ombro, divididos em quatro grupos e acompanhados por 12 meses. Um grupo recebeu uma injeção única, intraarticular, de corticosteróide; outro grupo recebeu o corticosteróide associado a 12 sessões de fisioterapia supervisionada; o grupo 3 recebeu fisioterapia e injeção de salina; e o grupo 4 recebeu apenas salina. Todos os grupos foram instruídos a fazer um pequeno programa de exercícios 2 vezes ao dia, por 3 meses. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu corticosteróide e o grupo que recebeu o corticosteróide associado à fisioterapia apresentaram melhora mais rápida na dor e função, embora, ao final de 12 meses, todos os grupos tenham atingido um grau similar de melhora nas condições. Os autores concluíram que casos de capsulite adesiva no ombro devem ser primeiramente tratados com injeção de corticosteróide guiada, para assegurar a correta localização na articulação. Além disso, verificaram que a associação do tratamento fisioterápico com a terapia medicamentosa promoveu melhora mais rápida na amplitude de movimento do ombro acometido de capsulite adesiva.

Nota da Redação: Este estudo demonstra que a terapia farmacológica da dor é de suma importância para a realização do tratamento fisioterápico, uma vez que a associação destes tratamentos foi mais eficaz em reduzir a dor e a incapacidade quando comparada ao tratamento fisioterápico administrado sem analgesia prévia, corroborando as informações do editorial deste mês ("Tratamento fisioterápico e dor crônica").

Referência: *Arthritis Rheumatoid*, 48:829-838, 2003.

11. Estudo mostra eficácia de medicamento tópico para reduzir dor de artrite reumatóide no joelho

Pesquisadores australianos fizeram estudo com o objetivo de verificar a efetividade de uma preparação de sulfato de glicosamina, sulfato de condroitina e cânfora, aplicada topicamente, para o tratamento da dor de osteoartrite no joelho. Os autores do estudo, do Departamento de Medicina Complementar da Universidade RMIT, em Bundoora, Austrália, analisaram 63 pacientes que receberam a preparação ou placebo por um período de 8 semanas. Os resultados de sua eficácia, medidos pela Escala Analógica Visual (VAS) para dor, pelo Índice de Osteoartrite das Universidades de Ontário e McMaster, e pelo questionário SF-36, mostraram uma grande redução na dor dos pacientes que receberam a preparação. Segundo entrevista de um dos pesquisadores à Reuters Health, Dr. Cohen, o fato da aplicação tópica ter apresentado resultados rapidamente (logo após 1 dia, com melhora no decorrer do tempo do estudo) foi surpreendente quando comparado à forma oral do medicamento. De acordo com ele, o uso oral alivia a dor, mas somente após algumas semanas depois do início do tratamento. Ele ainda cita razões para preferência da forma tópica à oral, como a pouca absorção do sulfato de condroitina pelo trato gastrointestinal e a inativação da glicosamina no fígado. Por fim, os pesquisadores concluíram que a preparação tópica é efetiva no alívio da dor de osteoartrite no joelho e que sua eficácia melhora com o tempo de uso.

Referência: *Journal of Rheumatology*, 30(3):523-528, 2003.

12. Possível envolvimento da imunoglobulina E no desencadeamento da enxaqueca

Cerca de 15 % da população é acometida por crises de enxaqueca. No entanto, o mecanismo que desencadeia esta fisiopatologia é desconhecido, apesar dos inúmeros estudos realizados com a finalidade de desvendá-lo. De acordo com recente artigo de Gazerani e cols., do Centro de Pesquisa em Neurociências da Universidade de Teerã (Irã), é possível que a imunoglobulina E (IgE) e a histamina, envolvidas no desencadeamento da alergia, participem também do aparecimento da enxaqueca. Neste estudo, 70 pacientes (18 a 58 anos de idade) foram divididos em dois grupos experimentais de acordo com sua história prévia de alergia (60% portadores de alergia e 40% sem história prévia de alergia). Como controle foi utilizado um grupo de 45 voluntários sem história de enxaqueca. Nos dois grupos experimentais portadores de enxaqueca foram analisados os níveis plasmáticos de IgE e histamina durante as crises de enxaqueca e comparados com o grupo controle. Os resultados indicaram que nos pacientes com história prévia de alergia os níveis plasmáticos de IgE e histamina estavam significativamente mais elevados durante as crises do que nos demais grupos de pacientes. Entretanto, nestes pacientes, a histamina encontrou-se elevada também durante períodos sem o aparecimento da enxaqueca, mostrando a susceptibilidade destes pacientes à alergia, e, portanto, não apresentando uma correlação apenas com o desencadeamento da enxaqueca. Estes resultados sugerem que a IgE pode estar envolvida no mecanismo fisiopatológico da enxaqueca, pelo menos em pacientes com história prévia de alergia. Desta forma, é de grande importância que pacientes alérgicos acometidos de crises de enxaqueca realizem tratamento profilático da alergia com a finalidade de diminuir, em parte, a incidência da enxaqueca.

Referência: Scandinavian Journal of Immunology, 57(3): 286-290, 2003.