

Divulgação Científica

1. Pesquisadores da Dinamarca analisam a prevalência da dor lombar baixa na população

Em Ebeltoft, Dinamarca, realizou-se uma pesquisa para investigar a prevalência da dor lombar baixa na população. Duas mil pessoas com idade entre 30 e 50 anos responderam a questionários em 1991, 1992 e 1996, avaliando o número de dias com dor lombar baixa durante o ano. Os participantes foram divididos em três grupos: sem dor, com dor de curta duração e com dor de longa duração ou recorrente (mais de 30 dias/ano). Mais de um terço da população apresentou dor lombar baixa por mais de 30 dias/ano na primeira avaliação. Desses, 40% permaneceu neste grupo após 1 ano e após 5 anos, e apenas 9% não referiu dor após 5 anos. Os indivíduos com dor lombar baixa no início do estudo tiveram 4 vezes mais chance de apresentarem dor no primeiro ano, e duas vezes mais chances de apresentarem dor no quinto ano. A dor lombar baixa não deve ser, portanto, considerada transiente e, desta maneira, negligenciada, pois raramente é auto-limitada. Os pacientes geralmente apresentam crises periódicas e remissões temporárias.

Referência: *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 26(4), 213-219, 2003.

2. Fibromialgia é parte de um amplo espectro de síndromes disfuncionais que cursam com dor generalizada

Pesquisadores da *Medical University Ulm*, na Alemanha, publicaram recentemente estudo no qual procuraram examinar os conceitos nosológicos da fibromialgia em uma amostra da população. Foi enviado questionário sobre dores reumáticas e queixas não-específicas a 3.174 mulheres que residiam em Bad Säckingen (Alemanha), com idades entre 35 e 74 anos. Posteriormente, uma amostra aleatória de 653 pacientes foi cuidadosamente analisada clinicamente. A prevalência de dor corporal difusa crônica, na população geral, foi de 13,5%. No ensaio clínico, a presença de pontos dolorosos associou-se à extensão da dor reumática e às queixas de dor corporal difusa. Os indivíduos que preencheram critérios para presença de pontos dolorosos sem história de dor difusa foram, então, avaliados e a análise estatística demonstrou que alguns sintomas podem ser associados ao risco de desenvolvimento destes pontos, como, por exemplo, mobilidade física restrita, dor e queixas corporais, enquanto outros sintomas foram associados ao risco de instalação de dor crônica difusa, como saúde debilitada associada a reações dolorosas emocionais, atividade restrita e alterações do sono. Os pesquisadores concluem que o conceito de fibromialgia "é parte de um amplo espectro de síndromes disfuncionais" e questionam a relevância da história de dor difusa para o diagnóstico de fibromialgia e o conceito de fibromialgia como desordem de origem reumática.

Referência: *Rheumatology* 2003; 42: 829-835

3. Pesquisa inédita na América Latina tenta identificar o gene da enxaqueca

Pesquisadores do Instituto Nacional de Ciências Médicas e Nutrição (INCMN) da Secretaria de Saúde da Cidade do México, em conjunto com o laboratório americano Perlegen, estão desenvolvendo estudo inédito na América Latina com o intuito de caracterizar o gene causador da enxaqueca. A pesquisa analisará amostras de DNA de 2.400 pessoas, 50% delas com a doença diagnosticada, explica o médico José Francisco Téllez Zenteno, pesquisador titular do Departamento de Neurologia do INCMN. Segundo os pesquisadores, os resultados, apesar de não serem imediatos, visto que apenas a análise do DNA levará um ano e meio, oferecerão alternativas para o tratamento desse mal que acomete milhares de pessoas em todo mundo.

Nota da Redação: Leia também o alerta "A predisposição genética à enxaqueca" (boletim 23 Ano 2) para mais informações sobre a influência genética nesta doença.

4. Testes com drogas à base de *Cannabis* estão quase concluídos

A indústria farmacêutica GW vem realizando estudos para o desenvolvimento de analgésicos à base de *Cannabis*, possíveis de serem legalmente comercializados, para o tratamento de dores de moderada a alta intensidade e também de dores crônicas de ordem neurológica como esclerose múltipla, lesão da medula espinal, lesão do nervo periférico, entre outras, além de atuarem no controle da dor e inflamação em artrite reumatóide. Tais analgésicos são compostos de uma mistura de elementos fitocannabinóides que incluem principalmente o tetrahidrocannabinol (THC) e o canabinol (CBD) em proporções variadas. Três formas farmacêuticas estão sendo testadas: spray sublingual, pastilha sublingual e uma forma por inalação. A GW também desenvolveu uma tecnologia de segurança para prevenir o abuso destes medicamentos. As primeiras séries de testes iniciaram-se em abril de 2002 e, até então, já foram concluídas cinco destas séries, possibilitando a submissão às autoridades britânicas para aprovação de sua comercialização no Reino Unido em março deste ano. A previsão para o lançamento destes produtos à base de *Cannabis*-medicinal ocorrerá ao final de 2003, quando será liberado para comércio em toda a União Européia. Além disso, a GW associou-se à companhia Bayer para a patente destes produtos com o nome de Sativex®.

Ciência e Tecnologia

5. Analgesia opióide: diferenças entre sexos

Numerosos estudos demonstraram, sobretudo nos últimos dez anos, diferenças na analgesia opióide entre homens e mulheres. Uma revisão publicada recentemente discute essas diferenças, incluindo fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, comparando os efeitos de diferentes agonistas opióides em animais e humanos de ambos os sexos.

Nota da Redação: Veja mais sobre diferenças sexo-específicas no efeito analgésico da morfina no alerta "Sexo e resposta analgésica à morfina", publicado em nosso boletim 21, Ano 2.

Referência: Clin. J Pain, 2003, may-jun, 19(3), 175-186

6. Expressão gênica na dor neuropática

Objetivando maior compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na dor neuropática, Wang e cols. avaliaram alterações na expressão gênica global na medula espinal e gânglio da raiz dorsal (GDR) utilizando modelo de ligadura de nervo espinal, por meio de técnicas de *microarray*, PCR e imunohistoquímica. A hiperalgesia comportamental foi acompanhada por alterações na expressão gênica, tanto de genes imediatos, canais iônicos e moléculas sinalizadoras, quanto de genes associados a eventos secundários. Esses resultados ajudam na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na neuropatia e facilitam o entendimento de sua fisiopatologia.

Referência: J Peripher. Nerv. Syst., 2003, 8(2), 128-133

7. Mudança no gradiente aniônico trans-sináptico em neurônios da lâmina I da medula espinal como um mecanismo de dor neuropática

A teoria de controle da dor prediz que a perda da inibição (desinibição) no corno dorsal da medula espinal é crucial em síndromes de dores crônicas. Entretanto, a natureza dos mecanismos que propiciam tal desinibição permanece controversa. Neste trabalho são apresentadas evidências que sugerem um novo mecanismo para tal desinibição, envolvendo redução trans-sináptica da expressão do KCC2, um exportador de K^+Cl^- neuronal, e a

conseqüente quebra da homeostase aniônica nos neurônios da lâmina I do corno dorsal da medula espinal. Nesse experimento, a mudança no gradiente aniônico transmembrana tornou excitatórias sinapses aniônicas que antes eram inibitórias. O bloqueio local, ou "knock-down", do KCC2 nos ratos intactos reduziu de forma significativa o limiar nociceptivo, confirmando que a quebra da homeostase aniônica na lâmina I foi suficiente para causar dor neuropática.

Referência: Nature 424: 938-942, 2003.

8. Perda da cardioproteção conferida pela aspirina após co-tratamento com ibuprofeno

Um dos analgésicos mais prescritos mundialmente, o ibuprofeno, parece limitar os efeitos cardiovasculares benéficos conferidos pela aspirina. O estudo liderado por Tom MacDonald, do *Ninewells Hospital and Medical School*, em Dundee, e desenvolvido em Tayside, Reino Unido, envolveu mais de 7.000 pacientes que faziam uso diário de aspirina para prevenção de ataques cardíacos. Aqueles que faziam uso freqüente de ibuprofeno mais aspirina tiveram significativo aumento da mortalidade por motivos desconhecidos ou por problemas cardiovasculares. Apesar dos resultados serem referentes a pacientes que fazem uso freqüente de ibuprofeno, os pesquisadores acreditam que a interação acontece também agudamente, ou seja, após a ingestão de uma única dose de ibuprofeno, o que ofereceria risco em casos de prevenção de trombose venular em viagens aéreas. Alternativamente, os pesquisadores sugerem o uso de outros analgésicos, como o paracetamol.

9. Radiculopatia Torácica Diabética: uma causa incomum de dor pós toracotomia

A dor persistente é comum após toracotomia (veja Nota da Redação I). Pesquisadores do *Duke University Medical Center*, em Durham, EUA, relataram o caso de um paciente de 64 anos com diabetes tipo 2 apresentando dor abdominal na parede torácica 3 meses após cirurgia toracoscópica vídeo assistida (CTVA). No pós operatório o paciente apresentou dor, apesar do catéter epidural torácico funcionante. Realizada investigação, revelou-se que a persistência da dor foi devido à radiculopatia torácica diabética (RTD) (veja Nota da Redação II). Tal desordem é caracterizada por dor, perda sensorial, fraqueza da musculatura torácica e abdominal em pacientes com diabetes. Como neste paciente, a dor e a perda sensorial geralmente revertem dentro de um ano após o início. A desordem pode ser distinguida da neuralgia intercostal baseando-se em aspectos clínicos e eletromiográficos.

Nota da Redação I: A toracotomia é um procedimento cirúrgico através do qual se pode obter acesso para realização de manobras na cavidade torácica, ou, mesmo, para alguns procedimentos na cavidade abdominal. É feita através de uma incisão no espaço intercostal, em qualquer nível, conforme a necessidade cirúrgica. Algumas cirurgias podem se utilizar desta incisão, como troca de valvas cardíacas, cirurgias de esôfago, mediastino, pulmão, entre outras.

Nota da Redação II: A radiculopatia torácica diabética é uma neuropatia diabética das inervações intercostais, o que não é muito freqüente, mas também não é rara. No entanto, a associação das duas situações é muito difícil de acontecer, ainda mais no mesmo nível intercostal. Vale ressaltar que a possibilidade de ocorrência existe quando se realiza procedimentos cirúrgicos, mesmo quando há preocupação com a analgesia pós-operatória.

Referência: PAIN, 103(1-2): 221-223, 2003.

10. Alívio da dor impede lesões de Alzheimer

Estudos epidemiológicos sugerem que o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), como ibuprofeno ou naproxeno, previne ou retarda o surgimento da doença de Alzheimer. A possível explicação está na capacidade dessas drogas de degradar as placas amilóides que produzem inflamação no encéfalo, levando ao dano de nervos. Resultados de estudos realizados pelo grupo de Jorge Barrio, químico da Universidade da Califórnia, mostram que

alguns AINEs inibem a formação das placas e dissolve as placas existentes, corroborando a descoberta.

11. Envolvimento da ocitocina na antinocicepção espinal em ratos com inflamação

A administração intratecal de ocitocina (veja definição em nosso Dicionário de Termos Relacionados) em ratos com inflamação induzida por carragenina na pata, produz antinocicepção dose-dependente, bloqueada pela administração prévia de atosibam, antagonista de receptores da ocitocina, atenuada pela administração de naloxona (antagonista opióide não-seletivo), β -funaltrexamina (antagonista de receptores mu-opioides), e nor-bilnaltorfina (antagonista de receptores kappa-opioides), e inalterada pelo naltrindole (antagonista de receptores delta-opioides). A administração intratecal de atosibam sozinho induz hiperalgesia em ratos com inflamação. Este estudo, realizado na *Peking University*, Beijing, China, utilizando modelos de estímulo térmico (teste da placa quente) e mecânico (teste de Randall & Selitto), mostrou que tanto a ocitocina exógena quanto endógena produz antinocicepção na medula espinal, tendo papel na transmissão e regulação da informação nociceptiva via receptores mu- e kappa-opioides.

12. Analgesia e hiperalgesia pela modulação mediada por GABA do córtex cerebral

Mudanças na neurotransmissão gabaérgica no córtex insular agranular rostral (CIAR) podem aumentar ou diminuir o limiar da dor, produzindo analgesia ou hiperalgesia, respectivamente, em ratos movimentando-se livremente. O aumento da concentração local de GABA pelo uso de um inibidor da enzima GABA-aminotransferase, produz duradoura analgesia por aumento da inibição descendente dos neurônios nociceptivos espinais. Pela atuação seletiva do GABA em receptores GABA_B localizados em neurônios do CIAR, há produção de hiperalgesia através de projeções para a amígdala, uma área relacionada com a dor e medo. Este estudo sugere que a atividade do córtex cerebral pode alterar o equilíbrio do limiar nociceptivo por ativação de vias de controle neuronal descendentes.