

Divulgação Científica**1. Administração intratecal de midazolam associado com fentanil produz efeito analgésico satisfatório em parturientes sem causar efeitos colaterais indesejáveis na mãe ou no feto, possibilitando a redução do uso de opióides**

Tucker e cols., do Departamento de Anestesia do Centro Médico da Universidade Monash, na Austrália, trataram 30 parturientes por via intratecal com 10mg de fentanil (poderoso analgésico opióide) associado à 2mg de midazolam (tranquilizante benzodiazepínico hidrossolúvel) para o alívio da dor do parto. O índice de dor foi avaliado por uma escala numérica de 0 a 10, na qual o valor 0 significa "sem dor" e, o valor 10, a "pior dor já sentida". Foram monitorados também os batimentos cardíacos fetais e a pressão arterial, frequência respiratória, náusea, dor de cabeça e nível de sedação da mãe. Os resultados deste estudo sugerem que o uso de midazolam potencia o efeito analgésico da administração de fentanil, sem produzir efeitos colaterais indesejáveis na mãe ou no feto.

Nota da redação: Ainda há certo dilema quanto ao uso da administração intratecal de midazolam, isto porque são poucos os estudos em animais experimentais que avaliam esta via de administração, a sua eficácia, bem como a toxicidade e a estabilidade da diluição do midazolam utilizado. Para saber mais veja também: *Anesthesia & Analgesia* 98 (6): 1507-1508, 2004; *Anesthesia & Analgesia* 98 (6): 1509-1511, 2004; *Anesthesia & Analgesia* 98 (6): 1528-1535, 2004.

Referência: *Anesthesia & Analgesia* 98 (6): 1521-1527, 2004

2. Nova formulação em cápsulas *softgel* de diclofenaco de sódio mostrou maior eficácia analgésica em pacientes submetidos à extração do terceiro molar quando comparada com a administração de comprimidos tradicionais de diclofenaco de potássio na mesma dose

Zuniga e cols., da Faculdade de Odontologia da Universidade da Carolina do Norte, em Chapel Hill, EUA, realizaram estudo para avaliar a eficácia analgésica da nova forma de apresentação do diclofenaco de sódio para o tratamento da dor pós-operatória de pacientes submetidos à extração do terceiro molar incluso. Neste estudo, após a cirurgia, os pacientes foram divididos em três grupos: um grupo que recebeu uma única dose (100mg) de diclofenaco de potássio (cataflan), um grupo que recebeu uma única dose (100mg) da nova formulação de diclofenaco de sódio em cápsulas de *softgel* e um grupo-controle que recebeu placebo (também em cápsulas de *softgel*). A eficácia analgésica foi avaliada por uma escala de dor (índice de 0 a 5) em diferentes momentos após o ato cirúrgico durante 24 horas. Em adição, foram coletadas amostras sanguíneas para avaliar o tempo de absorção das medicações em estudo. Os resultados mostraram que a eficácia analgésica tanto do diclofenaco de potássio em comprimidos quanto do diclofenaco de sódio em cápsulas de *softgel* foi satisfatória quando comparadas com o grupo-controle. No entanto, a analgesia foi mais rápida e duradoura (em torno de 6 horas) no grupo medicado com a formulação *softgel*. Este trabalho demonstra que a nova formulação de diclofenaco em *softgel* pode trazer resultados melhores que a formulação tradicional em comprimidos, uma vez que foi absorvida mais rapidamente e proporcionou maior duração da analgesia, o que é essencial para tratamentos de dores agudas, como no modelo de estudo em questão.

Nota da Redação: embora o estudo tenha apresentado resultados interessantes relacionando a forma de apresentação de medicamentos e benefícios como menor tempo para início do efeito e maior duração da analgesia, seria recomendável a realização dos ensaios clínicos utilizando duas formas de apresentação (comprimidos tradicionais e cápsulas de *softgel*) do mesmo medicamento (diclofenaco de sódio, no caso) e não de medicamentos diferentes (diclofenaco de sódio X diclofenaco de potássio), pois as diferenças encontradas podem ser

devidas à esse fato e não diretamente relacionadas às diferentes formas de apresentação.
Referência Bibliográfica: J Oral Maxillofac Surg. 2004 Jul;62(7):806-15

Ciência e Tecnologia

3. Estudo da biodisponibilidade da morfina não encontrou presença do opióide ou de seus metabólitos no plasma após aplicação da droga sobre úlceras dolorosas da pele, exceto em caso de ulceração extensa

Maria Ribeiro e colegas de Londres e de Essex, no Reino Unido, realizaram estudo da biodisponibilidade da morfina aplicada diretamente sobre a pele. Este procedimento tem sido utilizado com bons resultados no controle da dor por ulcerações da pele. Apenas em um de 5 pacientes, o qual era portador da úlcera mais extensa, foram detectadas pequenas quantidades de morfina e morfina-6-glucoronídeo no plasma após a aplicação sobre a úlcera de gel contendo 10 mg do opióide. Nos demais pacientes não foi detectada morfina nem produtos do seu metabolismo. O estudo é, pois, favorável à hipótese de efeito analgésico local do opióide, mas alerta para a possível absorção sistêmica da droga nos casos de ulcerações extensas da pele.

Referência: Journal of Pain and Symptom Management 27:434439, 2004

4. Ativação da glia durante hipersensibilidade inflamatória periférica induzida pelo Adjuvante Completo de Freund (CFA)

Raghavendra e cols., do Centro Médico Dartmouth-Hitchcock, em Lebanon, EUA, apresentaram trabalho que avalia a expressão de marcadores da glia e citocinas no SNC em um modelo inflamatório amplamente utilizado. Semelhantemente à hipersensibilidade induzida pela lesão de nervo, a ativação da microglia precede a ativação de astrócitos. Os resultados obtidos no estudo reforçam dados da literatura que demonstram a participação da glia na hipersensibilidade inflamatória.

Referência: Eur J Neurosci, 20(2):467-473, 2004

5. A antinocicepção induzida por administração sistêmica de opióides é atenuada por lesão de neurônios dopaminérgicos da substância cinzenta periaquedutal ou por infusão, nesta área, de antagonistas dopaminérgicos D1

A substância cinzenta periaquedutal (PAG) está envolvida na antinocicepção induzida por opióides. Neste trabalho, Flores e cols., da Universidade de Sevilha, Espanha, observaram que após a depleção de neurônios dopaminérgicos na PAG houve atenuação da analgesia opióide (morfina ou heroína, via intraperitoneal) avaliada no teste da placa quente, mas não no teste de retirada da cauda. Efeito semelhante foi observado pela infusão, na PAG, de antagonista dopaminérgico D1, mas não D2. Dessa forma, os autores sugerem que a ativação de receptores dopaminérgicos D1 presentes na PAG estão envolvidos na antinocicepção induzida pela administração sistêmica de opióides.

Referência: Pain. 2004 Jul;110(1-2):205-144

6. Nicotina: efeito anti e pró-nociceptivo em neurônios de gânglio trigeminal

Estudo in vitro realizado por Liu e cols., da Universidade de Duke e da Universidade da Carolina do Norte, EUA, demonstrou que a nicotina reduz a amplitude e a frequência de potenciais de ação de neurônios do gânglio trigeminal. Este efeito é independente da ativação de receptores nicotínicos e ocorre devido à inibição da corrente de entrada de íons sódio via canais tetrodotoxina-resistentes, característicos de fibras do tipo C. Além desta ação, a nicotina parece sensibilizar estas células a estímulos como capsaicina (composto ativo das pimentas vermelhas), uma vez que aumenta a corrente de entrada de íons provocada pela capsaicina via receptores vanilóides (TRPV1 - canais catiônicos preferenciais

para cálcio que respondem, dentre outros estímulos, ao calor nocivo). Interessantemente, apesar de sensibilizar os receptores vanilóides à capsaicina, a nicotina não os sensibiliza ao calor nocivo.

Referência: J Neurophysiol. 2004 Apr;91(4):1482-91

7. Canais iônicos dependentes de voltagem presentes nos nociceptores: modulação pelo GMPc

Liu e cols., da Universidade de Duke e da Universidade de Cornell, EUA, avaliaram in vitro o efeito do GMPc sobre a atividade de canais iônicos dependentes de voltagem em neurônios sensoriais. Utilizando técnica de patch-clamp, os autores registraram correntes iônicas e potenciais de ação em neurônios sensíveis à capsaicina no gânglio trigeminal de ratos. A adição de CTP-GMPc (análogo de GMPc permeável à membrana celular) reduz o número de potenciais de ação evocados, inibe correntes de sódio tetrodotóxina-resistentes, mas não afeta correntes de potássio retificadoras. Os autores sugerem que a ativação de vias dependentes de GMPc reduz a excitabilidade do nociceptor, ao menos em parte, pela redução da atividade de canais de sódio tetrodotóxina-resistentes.

Referência: J Neurophysiol., june (2), 2004 – articles in press

8. Participação dos receptores para glutamato tipo NMDA na indução da expressão de quimiocinas na medula espinal e alodinia após lesão de nervo

Estudo realizado por Bursztajn e cols., do Centro Médico Dartmouth-Hitchcock, em Lebanon, EUA, demonstrou a participação de receptores para glutamato tipo NMDA (NMDAR) no mecanismo de indução de alodinia após lesão de nervos. Apesar de vários trabalhos terem demonstrado o aumento da expressão de quimiocinas após lesão nervosa, não havia sido ainda descrita a participação do glutamato (GLU) neste processo. Utilizando camundongos transgênicos (NR1 \pm), os quais expressavam quantidades menores de receptores NMDA, em modelo de dor neuropática por transecção total de nervo e teste de filamentos de von Frey, observou-se que os animais NR1 \pm apresentavam limiar de resposta diminuído em relação aos camundongos não manipulados geneticamente (WT). Através do método de análise RPA (RNase protection assay), verificou-se que, enquanto os animais WT apresentaram significativo aumento na expressão de quimiocinas (Ltn, RANTES, eotaxina, MIP-1a/b, entre outras) na medula espinal após a lesão, os animais NR1 \pm não tiveram grandes alterações nos níveis de quimiocinas espinais, sugerindo a relação lesão de nervos / ativação de receptores NMDA por glutamato / expressão espinal de quimiocinas. Além disso, os autores não verificaram diferenças na ativação das células da glia entre os animais NR1 \pm e WT após lesão de nervo, o que sugere que os NMDAR não estão envolvidos na ativação destas células. Os autores finalizam o trabalho concluindo que, uma vez que houve menor alodinia nos animais NR1 \pm após lesão do nervo, é plausível afirmar que os NMDAR participam da sensibilização após lesão neuropática, o que demonstra interação entre a liberação de glutamato e ativação neuroimune no sistema nervoso central em resposta à injúria nervosa, resultando em hipersensibilidade mecânica.

Nota da Redação: Este estudo vem reforçar a importância tanto do GLU quanto de seus receptores na transmissão de estímulos nocivos e indução de estados de dor persistente. É interessante notar também que o GLU liberado pode, além de ativar receptores que induzirão o aumento de expressão de quimiocinas, ativar receptores pré-sinápticos, produzindo sensibilização dos neurônios aferentes de maneira retrógrada.

Referência: Neuroscience. 2004;125(1):269-75

Revisões do Mês

9. Modelos de dor muscular aguda e crônica em humanos e animais

A dor de origem muscular é o maior sintoma de condições clinicamente definidas como, por exemplo, disfunções da articulação temporomandibular ou síndromes fibromiálgicas. O impacto econômico e emocional dessas desordens músculo-esqueléticas pode ser evidenciado pela perda de produtividade e sofrimento humano. Tem sido utilizada a injeção de substâncias algésicas por via intramuscular como estratégia experimental para estudo da dor muscular. Nesta revisão, os autores discutem os principais modelos experimentais de dor muscular aguda e crônica em humanos e em animais utilizando injeção intramuscular de substâncias algésicas, com ênfase nas áreas clinicamente relevantes.

Referência: Pain. 2004 Jul;110(1-2):3-7

10. A manifestação dos sintomas dolorosos na Síndrome da Dor Regional Complexa ocorre concomitante a desordens vasculares, epiteliais e motoras

A Síndrome da Dor Regional Complexa é caracterizada por dor, regulação anormal do fluxo sanguíneo, edema, mudanças tróficas da pele e tecidos subcutâneos e desordens de movimento. Alguns processos inflamatórios neurogênicos, conexões aferentes simpáticas anormais e patologias adrenérgicas podem estar envolvidos. Dommerholt discute e revisa a história, incidência e prevalência, critérios diagnósticos, estágios da doença e as influências do sistema nervoso simpático na Síndrome da Dor Regional Complexa.

Referência: Journal of Bodywork and Movement Therapies 2004; 8:167-77