

Divulgação Científica**1. Fisioterapia para re-educação postural apresenta bons resultados no tratamento da dor lombar**

O tratamento fisioterápico chamado de *re-educação postural global de Souchard* apresentou resultados satisfatórios no tratamento de pacientes com dor lombar devido a doenças de origem discal. O método consiste no desenvolvimento e fortalecimento dos músculos paravertebrais e da parede abdominal, os quais se tornam enfraquecidos e encurtam em virtude do estresse e uso inadequado. O estudo foi realizado com 102 pacientes que apresentavam dor lombar severa devido à protrusão do disco intervertebral, estenose do canal espinal ou outras doenças de origem discal, em média durante sete meses. O tratamento consistia em duas sessões de fisioterapia durante a primeira semana, passando para apenas uma sessão semanal após a segunda semana e durante os cinco meses seguintes. As sessões também incluíram técnicas de respiração e os pacientes receberam um programa de exercícios para serem feitos em casa. Dos 102 pacientes, 92 apresentaram melhora significativa da dor, sendo possível até mesmo retornarem às suas atividades diárias normais. Para 85% destes pacientes a melhora foi observada após três semanas de tratamento, sendo que, após 2 anos do tratamento, os pacientes não apresentaram recorrência do sintoma. Segundo o médico neurologista Conrado Estol, do Centro Neurológico para Tratamento e Reabilitação em Buenos Aires, Argentina, “este método é fácil para os fisioterapeutas incorporarem em suas práticas terapêuticas após treinamento apropriado. Além disso, é muito vantajoso para os pacientes terem um tratamento com ausência de riscos cirúrgicos e dos efeitos colaterais observados com o tratamento medicamentoso crônico”.

2. Técnica de administração de calor é usada para aliviar a dor causada por tumores ósseos

Metástase é o termo utilizado na medicina para definir a presença de tumor maligno em local longe de sua origem, como, por exemplo, ocorre no câncer de mama, que pode se instalar no osso. A metástase óssea é a forma mais comum de tumor ósseo maligno e todo tumor maligno pode eventualmente produzir metástases ósseas, as quais podem estar associadas à dor e grave incapacitação, embora raramente levem à morte. Em geral os pacientes morrem devido ao câncer primário ou complicações a ele relacionadas. Um dos principais problemas relacionados ao câncer é o difícil tratamento da dor nestes pacientes. Matéria exposta recentemente no site pain.com referente a artigo publicado na revista de temas oncológicos *Journal of Clinical Oncology* de janeiro de 2004, aborda o uso de um novo tratamento para alívio da dor causada por esses tumores aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration* – órgão que controla o uso de drogas nos EUA) em 2002 denominado “Ablação com uso de Radiofrequência Guiada por Imagem” (RFA). Este tratamento é minimamente invasivo e consiste na administração de calor diretamente no osso que apresenta a metástase. O efeito analgésico se atinge em aproximadamente uma semana, persistindo por até 6 a 12 meses, podendo ser repetido ou aplicado em novos tumores. Considerando os excepcionais benefícios que tal método oferece a este grupo de pacientes, a sua divulgação no Brasil pode ser de grande valia.

Ciência e Tecnologia**3. Morfina pode aumentar o risco de morte em pacientes com dor no peito**

Estudo retrospectivo realizado nos EUA com 57.039 pacientes apresentando síndrome coronariana aguda, hospitalizados entre 2001 e 2003, indica que o tratamento da dor no

peito com morfina está associado a maior risco de morte quando comparado ao tratamento com nitroglicerina. O risco de morte também foi maior naqueles pacientes que receberam tratamento combinado de morfina e nitroglicerina do que em pacientes tratados apenas com nitroglicerina. Os autores sugerem que o uso da morfina pode mascarar os sintomas de doenças mais graves, pois não afeta a causa da dor, ou ainda piorar os sintomas por causar efeitos colaterais como depressão respiratória, hipotensão e bradicardia. De fato, em estudos utilizando animais, a morfina induziu aumento no tamanho do infarto do miocárdio. Portanto, a administração de morfina a pacientes apresentando síndrome coronariana aguda deve ser realizada com cautela.

Nota da redação: Este estudo foi muito bem realizado, embora possua limitações que foram discutidas pelos autores. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não se tem controle de muitas variáveis. Os resultados ressaltam a importância de estudos prospectivos que avaliem a segurança da administração da morfina em pacientes com dor no peito.

Autores do original: Trip J. Meine, Matthew T. Roe, Anita Y. Chen, Manesh R. Patel, Jeffrey B. Washam, Pharm D, E. Magnus Ohman W. Frank Peacock, Charles V. Pollack, Jr., W. Brian Gibler, e Eric D. Peterson. CRUSADE Investigators. Durham e Chapel Hill, NC, Cleveland e Cincinnati, Ohio, e Philadelphia, Pa.

Referência: Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J*, 2005;149:0-0.

4. Dependendo da dose, naloxona pode aumentar ou diminuir analgesia induzida pela morfina

Estudo realizado por Song, da *Yeungnam University Hospital* (Coréia do Sul), mostrou que a droga antagonista opióide naloxona possui efeito dual na analgesia induzida pela morfina no teste da formalina. O autor observou que a injeção intraperitoneal (ip) de doses baixas ou médias de naloxona reduziu o comportamento nociceptivo induzido pela formalina 5% administrada na pata traseira direita de ratos, potencializando o efeito da morfina, administrada via ip, 5 minutos antes do estímulo nociceptivo. Por outro lado, o grupo de animais que recebeu altas doses de naloxona apresentou aumento imediato do comportamento nociceptivo quando comparado aos grupos que receberam apenas morfina ou morfina combinada a doses baixas ou médias de naloxona. Baseado nestes dados, concluiu-se que a naloxona possui efeito dual na analgesia produzida pela morfina, uma vez que doses baixas de naloxona (1/20 a 1/10 da dose de morfina) potencializaram transitoriamente a analgesia produzida pelo opióide, enquanto que a dose alta (igual à da morfina) reverteu a analgesia.

Nota da redação: Estudos anteriores avaliando o efeito da administração sistêmica de naloxona também mostraram tanto efeitos pró- quanto antinociceptivos desta droga, dependendo da dose e do método algométrico empregado. Desta forma, este estudo contribui para o aumento do número de evidências que demonstram o efeito dual da administração sistêmica de naloxona na nocicepção.

Autores do original: S. Song - Yeungnam University Hospital, Daegu, South Korea.

Referência: The dual effects of naloxone on morphine analgesia: Dose-related different responses on formalin-induced nociception. *The Journal of Pain*, Volume 6, Issue 3, Supplement 1, March 2005, Page S21.

5. Animais manipulados geneticamente ajudam na compreensão dos mecanismos biológicos nociceptivos: camundongos deficientes do purinoceptor P2X7 não desenvolvem dor inflamatória crônica ou neuropática

Os purinoceptores P2X7 são expressos predominantemente em células do sistema imunológico e geralmente sua ativação leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias. Como

não existem drogas seletivas para este tipo de receptor, pesquisadores europeus investigaram seu papel na dor crônica inflamatória (utilizando modelo de dor crônica induzido por Adjuvante Completo de Freund - CFA) e na dor neuropática (utilizando modelo de ligação parcial do nervo ciático) em camundongos com deleção gênica (nocaute) do receptor P2X7. Os autores observaram que estes animais não desenvolveram hipersensibilidade mecânica ou térmica em nenhum dos modelos testados e sua reação nociceptiva basal foi semelhante à dos animais do tipo selvagem. Também verificaram que o padrão de liberação de citocinas nos animais deficientes para P2X7 estava alterado em relação aos animais controle. Os autores analisaram ainda a expressão destes receptores em humanos com dor inflamatória crônica ou neuropática, e observaram aumento de sua expressão em gânglios da raiz dorsal e nervos lesados. Além disso, verificou-se que a expressão dos receptores P2X7 ocorreu em células da glia e não em neurônios. Estes resultados indicam um importante papel dos receptores P2X7 na indução da hipernocicepção crônica presente em neuropatias e quadros inflamatórios.

Nota da redação: Vários estudos recentes têm abordado a importância dos receptores purinérgicos na nocicepção. Este trabalho chama a atenção pelo fato de que os animais deficientes para os receptores P2X7 não apresentaram hipersensibilidade alguma, tanto térmica quanto mecânica, nem mostraram alterações na resposta nociceptiva em condições basais. O desenvolvimento de antagonistas seletivos para estes receptores pode vir a ter aplicação no tratamento da dor crônica.

Autores do original: Chessell IP, Hatcher JP, Bountraa C, Michela AD, Hughes JP, Green P, Egertonb J, Murfina M, Richardsonb J, Peckb WL, Grahames CBA, Casulad MA, Yiangoud Y, Birche R, Anand P, Buell GN. Pain Research, N&GI CEDD, GlaxoSmithKline, Harlow, UK; Neuro-Cell Sciences, GlaxoSmithKline, UK; Glaxo Institute of Applied Pharmacology, Cambridge, UK; Peripheral Neuropathy Unit, Imperial College School of Medicine, Hammersmith Hospital, London, UK; Peripheral Nerve Injury Unit, Royal National Orthopaedic Hospital, UK; Glaxo Institute of Molecular Biology, Plan Les Ouates, Geneva, Switzerland.

Referência: Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain*, 2005; 114: 386-396.

6. Estudo sugere participação da cascata do complemento na alodinia mecânica induzida por sensibilização espinal

Estudo realizado por Twining e cols., da Universidade do Colorado (EUA), avaliou se a cascata do complemento teria participação na indução da alodinia mecânica em 3 modelos de sensibilização espinal. Para tal, foi utilizado um tipo de receptor solúvel para complemento denominado receptor solúvel do complemento 1 (sCR1), que possui sítios de ligação para os produtos da cascata do complemento C3a e C3b, cruciais na ativação das enzimas C3 e C5 convertase, culminando em bloqueio da via de ataque da membrana. Observou-se que a administração intratecal do sCR1 preveniu e reverteu a alodinia mecânica induzida por constrição crônica de nervo (modelo de dor neuropática), por inflamação de nervo periférico (induzida por zimosa) e por injeção intratecal de glicoproteína gp120 do vírus HIV-1 humano, conhecida por ativar de células gliais. Os autores concluíram que o complemento pode estar, de uma maneira geral, envolvido no aumento da dor espinalmente mediada.

Nota da redação: Este trabalho é pioneiro em mostrar o envolvimento da cascata do complemento na fisiopatologia da dor neuropática, fornecendo adicional evidência para a regulação imunológica da transmissão da dor. No entanto, o autor não discute a possibilidade do procedimento de implante de cateter lombosacral estar induzindo a ativação da cascata do complemento, pois sabe-se que este procedimento pode gerar dano tecidual e conseqüente processo inflamatório local. Por este motivo, também não se descarta a

hipótese de que as proteínas do complemento inibidas pelo receptor solúvel sejam decorrentes do processo inflamatório gerado pelo implante do cateter lombosacral.

Autores do original: Carin M. Twining, Evan M. Sloane, Diana K. Schoeniger, Erin D. Milligan, Steven F. Maier, and Linda R. Watkins, from the Department of Psychology and the Center for Neuroscience, University of Colorado at Boulder, Boulder, Colorado; David Martin, from the Department of Pharmacology, Amgen, Thousand Oaks, California; Henry Marsh, from the AVANT Immunotherapeutics, Inc, Needham, Massachusetts.

Referência: Activation of the spinal cord complement cascade might contribute to mechanical allodynia induced by three animal models of spinal sensitization. *The Journal of Pain*, Vol 6, No 3 (March), 2005: pp 174-183.

7. Receptores vanilóides tipo 1 podem estar envolvidos na artrite crônica

O receptor vanilóide tipo 1 (TRPV1) é um canal catiônico não seletivo expresso no neurônio sensorial primário, ativado por calor nocivo, prótons, anandamida, produtos da lipoxigenase e capsaicina. Diversos estudos têm mostrado que mediadores endógenos de dor e inflamação estimulam os nociceptores pela ativação de receptores TRPV1. Szabó e cols. demonstraram recentemente o envolvimento desses receptores na artrite crônica induzida por adjuvante completo de Freund (CFA) em camundongos. A artrite foi induzida por injeção de CFA via intraplantar e na base da cauda, e o edema de pata (medido em pletismômetro), o limiar mecanonociceptivo (avaliado no teste de pressão crescente da pata) e as características histológicas foram avaliadas para verificar a presença de artrite. Camundongos deficientes para TRPV1 (TRPV1-nocautes) desenvolveram sinais e sintomas associados à artrite menos severos quando comparados aos animais selvagens. Além disso, os efeitos terapêuticos do inibidor de lipoxigenase ou do antagonista de receptores de bradicinina B2 foram observados em animais selvagens, mas não em animais TRPV1-nocaute. Os autores sugeriram, com base nestes dados, que esses receptores são importantes em processos inflamatórios crônicos e que a bradicinina e produtos da lipoxigenase parecem atuar exclusivamente via ativação de TRPV1.

Nota da redação: Há uma tendência na literatura atual em atribuir propriedades antinociceptivas de fármacos à modulação direta das vias nociceptivas. Deve-se ter cautela com essa interpretação, visto que o efeito antinociceptivo pode decorrer da redução no processo inflamatório e não de uma ação direta no nociceptor.

Autores do original: Árpád Szabó, Zsuzsanna Helyes, Katalin Sándor, Andrea Bite, Erika Pintér, József Németh, Ágnes Bánvölgyi, Kata Bölcskei, Krisztián Elekes, János Szolcsányi - Departamento de Farmacologia e Farmacoterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de Pecs, Hungria.

Referência: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, April 14, 2005, article in press.

8. Ativação de receptores histaminérgicos H3 inibe nociceção mecânica induzida por estímulos de baixa intensidade

Tem-se sugerido que os receptores histaminérgicos H3 inibem a atividade de uma variedade de neurônios centrais e periféricos. Estudos recentes mostram que a ativação de receptores H3 espinais produz atenuação da nociceção que pode ser dependente da modalidade do estímulo. Para averiguar esta possibilidade, pesquisadores americanos avaliaram os efeitos da administração subcutânea (sc) do agonista H3-seletivo immpip sobre a nociceção causada por vários tipos de estímulos térmicos e mecânicos de intensidades diferentes. A administração de immpip (5 a 30 mg/kg, sc) atenuou as respostas a estímulos mecânicos de baixa intensidade, aplicados tanto na pata quanto na cauda de ratos, mas não teve efeito sobre esses estímulos quando aplicados em altas intensidades, nem sobre estímulos térmicos em qualquer intensidade testada. Estes resultados sugerem que a antinociceção induzida

pelo agonista H3 immpip é dependente da modalidade e da intensidade do estímulo nociceptivo.

Nota da redação: Estudos avaliando os efeitos da ativação de agonistas de receptores histaminérgicos na nocicepção têm mostrado resultados controversos. Portanto, estudos adicionais são necessários a fim de esclarecer o papel desses receptores na nocicepção e permitir o uso racional desta classe de drogas na terapêutica.

Autores do original: Keri E. Cannon and Lindsay B. Hough, from the Center for Neuropharmacology and Neuroscience, Albany Medical College, Albany, New York.

Referência: Inhibition of chemical and low-intensity mechanical nociception by activation of histamine H3 receptors. *The Journal of Pain*, Vol 6, No 3 (March), 2005: pp 193-200.

Revisão do Mês

9. Revisão elaborada por pesquisadores americanos discute as vias corticais de modulação da dor

A sensação comumente referida como “dor” tem dois componentes diferentes. O primeiro é o componente sensorio-discriminativo e provê informação sobre a localização, modalidade e intensidade do estímulo. O segundo é o componente afetivo-emocional e se refere a toda gama de respostas emocionais desencadeadas pela dor. Em nível cortical, esses dois componentes parecem estar localizados em regiões diferentes, de modo que o córtex provavelmente influencia a dor por dois diferentes mecanismos. Há fortes evidências de que o córtex pode reduzir a dor pela interrupção da transmissão da informação nociceptiva na medula espinal por ativar sistemas descendentes de controle da dor. Porém, menos estabelecida está a idéia de que a modulação cortical pode também ocorrer no sentido de modificar os aspectos afetivos emocionais da dor. Este é o principal mote da revisão apresentada pelos pesquisadores Ohara, Vit e Jasmin, da Universidade de São Francisco, Califórnia.

Nota da redação: O reconhecimento de que a dor não é somente uma sensação desagradável, mas uma experiência emocional complexa, foi um grande passo para o entendimento deste fenômeno. Em oposição a outras formas de sensação, em geral neutras do ponto de vista afetivo, a dor apresenta sempre um caráter aversivo e desagradável, e um intenso componente afetivo de sofrimento constitui sua característica fundamental. Dessa forma, saber que funções o córtex cerebral desempenha na experiência de dor sem dúvida trará benefícios significantes para a compreensão desse fenômeno, uma vez que o córtex é um depósito extremamente grande de memória e integra funções de centros encefálicos inferiores convertendo-as em operações determinativas e precisas.

Autores do original: PT Ohara, J-P Vit and L Jasmin from the Department of Anatomy and W.M. Keck Foundation Center for Integrative Neuroscience, University of California, San Francisco, California AND Department of Neurological Surgery, University of California, San Francisco, California.

Referência: Cortical modulation of pain. *Cell Mol Life Sci*, 62 (2005) 44–52.