

**Divulgação Científica****1. Espondilite Anquilosante: o uso contínuo de antiinflamatórios reduz a progressão radiográfica da doença**

A espondilite anquilosante (EA) é uma forma de artrite que afeta as articulações vertebrais produzindo imobilidade e consolidação das mesmas (fenômeno conhecido como *anquilose*). Com etiologia desconhecida, atinge principalmente homens jovens e o uso de drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) é indicado para alívio da dor e rigidez, embora esta indicação seja restrita devido aos efeitos adversos associados ao uso prolongado desta classe de drogas. Artigo publicado na revista *Arthritis & Rheumatism* (junho, 2005) apresentou um estudo randomizado, feito com 215 pacientes, no qual avaliou-se o efeito do uso de AINEs sobre a progressão da EA durante dois anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um com uso contínuo de droga (2 vezes ao dia) e outro com uso apenas quando necessário. Ao final dos dois anos, após avaliações periódicas, não houve diferença estatisticamente significativa nos indicadores de atividade da doença – dor, fadiga e perda de mobilidade. No entanto, a progressão da EA observada nos exames radiográficos dos pacientes foi menor no grupo que fez uso contínuo dos AINEs.

**Referência:** *Arthritis Rheum.* 52 (6): 1756-1765, 2005.

**2. Tortura no inverno: baixas temperaturas agravam doenças reumáticas**

Para quem sofre de reumatismo (palavra usada genericamente para designar mais de 100 doenças reumáticas), a chegada do inverno e das baixas temperaturas pode representar uma verdadeira tortura. De acordo com a reumatologista Evelin Goldemberg, do Hospital Albert Einstein, em São Paulo, as doenças reumáticas são realmente agravadas no inverno. É nessa época que as queixas que chegam ao consultório ficam mais contundentes e os pacientes têm a sensação de que as dores envolvendo o aparelho locomotor se tornam mais freqüentes e intensas. A umidade e a maior facilidade para contrair o vírus da gripe são alguns dos fatores que contribuem para esse agravamento.

**3. Estudos europeus mostram aspectos vantajosos do uso do paracetamol**

Após revisão de dados da literatura científica sobre a eficácia do uso de diferentes medicamentos de uso oral normalmente prescritos para o tratamento da dor aguda, pesquisadores da Universidade da Califórnia (EUA) sugeriram o uso do paracetamol como a primeira opção para alívio de dores de intensidade baixa a moderada (referência A). Em casos onde uma analgesia mais intensa é necessária, a associação a outro tipo de antiinflamatório não-esteroidal (AINE) também é sugerida. No caso, a melhor escolha seria o ibuprofeno, o qual seria, segundo a pesquisa, melhor tolerado e com menor chance de causar efeitos secundários indesejáveis. Neste estudo, também foi observado que medicamentos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), apesar de apresentarem eficácia similar aos outros AINEs, carecem de vantagens quanto à indução de efeitos secundários durante o uso. Além disso, outro estudo realizado na Espanha (referência B) mostrou que, em relação ao custo benefício, o paracetamol também é superior aos inibidores de COX-2. A revisão de vários outros trabalhos espanhóis sobre o tratamento farmacológico da dor leve a moderada em pacientes com artrose de joelho ou de quadril, mostrou que, embora o paracetamol e o rofecoxib (inibidor seletivo da COX-2) tenham apresentado eficácia analgésica em níveis similares, o custo do tratamento dos efeitos secundários produzidos por estes medicamentos era menor no primeiro que no segundo. Desta forma, estes dois estudos, além de indicarem que o paracetamol é um bom medicamento analgésico

com boa relação custo-benefício, também somam-se às evidências que mostram que os medicamentos inibidores seletivos da COX-2 não são tão eficientes em relação à indução de efeitos colaterais.

#### [4. Dados levantados pelo governo espanhol mostram que apenas 32% dos portadores de cefaléia procuram ajuda médica](#)

Dados epidemiológicos recentemente levantados pelo governo da Espanha mostram que cerca de 70% da população espanhola sofre de cefaléias tensionais e 12% sofrem de migrêneas. Entretanto, apenas 32% desta população afetada procura o serviço médico para tratamento. Considerando que as dores de cabeça e migrêneas são patologias que levam à diminuição da qualidade de vida dos portadores, além de repercutir nos relacionamentos familiar e social, o Ministério da Saúde da Espanha, a Organização Médica Colegial e a Sociedade Espanhola de Medicina Geral organizaram uma campanha com o objetivo de estimular os profissionais de todos os níveis de assistência à saúde, a população afetada e a sociedade em geral sobre a importância da correta abordagem médica e da procura pelo profissional adequado para o estabelecimento de um correto diagnóstico e do melhor tratamento para o problema. Além destes tópicos, a campanha tem o objetivo de alertar para os perigos da automedicação e atenta para o fato de que o arsenal terapêutico disponível atualmente permite que em 90% dos casos haja melhora na qualidade de vida dos pacientes, desde que adequadamente prescrito por um profissional. Embora tal trabalho mostre a importância do correto diagnóstico para estabelecimento do tratamento mais adequado dos diferentes tipos de cefaléias, sua relevância pode ser estendida para a questão da automedicação, problemática presente em qualquer patologia e discutida pelas sociedades médicas em todo o mundo. Fica aqui, portanto, a sugestão para que campanhas semelhantes sejam planejadas e corretamente executadas em nosso país.

### **Ciência e Tecnologia**

#### [5. Quimiocina pró-inflamatória \(CCL3\) sensibiliza receptores vanilóides](#)

As quimiocinas, um grupo de citocinas quimiotáticas, modulam a resposta imune por induzir a infiltração de leucócitos, aumento da angiogênese e facilitação da defesa do hospedeiro. Além disso, algumas quimiocinas, como a do tipo CCL3 (proteína inflamatória de macrófago 1a), têm importante papel na modulação da inflamação. Em recente artigo publicado, Zhang e cols. demonstraram que a ativação de receptores do tipo CCR1 pela quimiocina CCL3 em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) de camundongos é capaz de sensibilizar receptores vanilóides (TRPV1) via ativação de proteína G, fosfolipase C e proteinoquinase C. A análise imunohistoquímica mostrou que células que expressam TRPV1 também expressam receptores CCR1 em neurônios de pequeno diâmetro. Mais ainda, a administração de CCL3 na pata de camundongos reduziu a latência de resposta desses animais no teste da placa quente. Nesse contexto, quimiocinas secretadas durante o processo inflamatório parecem ser importantes para a dor inflamatória periférica.

**Autores do original:** Ning Zhang, Ronghua Sun, Ji Ming Wang, Joost J. Oppenheim - *Laboratory of Molecular Immunoregulation, Intramural Research Support Program, Division of Basic Sciences, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Frederick*; Saadet Inan, Alan Cowan, Thomas J. Rogers - *Department of Pharmacology, Fels Institute for Cancer Research and Molecular Biology, Center for Substance Abuse Research, Temple University School of Medicine, Philadelphia*; Michael Caterina - *Departments of Biological Chemistry and Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore.*

**Referência:** *A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated ion channel TRPV1.* Proc Natl Acad USA, 22;102(12):4536-4541, 2005.

#### 6. Pesquisadores chineses sugerem que o diclofenaco, além de inibir a COX, atua também no sistema nervoso central via ativação de canais de potássio

O diclofenaco, um antiinflamatório não-esteroidal (AINE), tem sido amplamente investigado em termos de suas ações farmacológicas, mas pouco se é conhecido sobre seus efeitos diretos nos canais iônicos. Lin-Yun Liu e cols., da Universidade de Fudan, na China, testaram o efeito desta droga sobre correntes transientes de potássio ( $K^+$ ) em doses de  $10^{-5}$  a  $10^{-3}$  M. O diclofenaco reversivelmente aumentou, de maneira dose-dependente, a amplitude das correntes rápidas de saída de  $K^+$  (IA), e modulou as propriedades de inativação em equilíbrio dos canais responsáveis por essas correntes, embora não tenha alterado as propriedades de ativação. Além disso, o tratamento com diclofenaco resultou em recuperação levemente acelerada a partir da inativação dos canais IA. A aplicação intracelular de diclofenaco mimetizou seus efeitos extracelulares, embora, quando a resposta intracelular chegou ao limite, ainda tenha havido aumento das correntes pela administração extracelular da droga, o que mostrou que o diclofenaco pode atuar nas proteínas destes canais de  $K^+$  tanto pelo lado de dentro quanto de fora da membrana. Entretanto, o diclofenaco produziu morte neuronal pela ativação de mecanismos apoptóticos induzidos pelas correntes iônicas. Tais observações indicam que os efeitos do diclofenaco podem ocorrer por ativação das correntes transientes de efluxo de  $K^+$  em neurônios. Embora mais estudos sejam necessários, os resultados sugerem que esta droga, além de atuar na inibição da enzima ciclooxigenase (COX), possui papel no sistema nervoso central.

**Autores do original:** Lin-Yun Liu, Xiao-Wei Fei, Zhao-Ming Li, Zhi-Hong Zhang, Yan-Ai Mei - *Center for Brain Science Research, Department of Physiology and Biophysics, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai, China.*

**Nota da redação:** Os experimentos realizados com células isoladas, em condições diferentes das fisiológicas, devem ser analisados cuidadosamente. São necessários mais dados, principalmente testes *in vivo*, para determinar o papel do diclofenaco no sistema nervoso central.

**Referência:** *Diclofenac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, activates the transient outward KC current in rat cerebellar granule cells.* *Neuropharmacology* 48 (2005) 918-926.

#### 7. Dor crônica e depressão: diferenciando aspectos sensoriais e emocionais da dor

A ocorrência de distúrbios depressivos é maior em pacientes com dores crônicas do que no restante da população. O motivo deste aumento de incidência é desconhecido, porém existem hipóteses de que um distúrbio poderia causar o outro ou que um mesmo fator poderia predispor o indivíduo às duas patologias. Para verificar a relação entre dor crônica e depressão, Giesecke e cols. avaliaram, através de ressonância magnética funcional, as áreas cerebrais ativadas por estímulo doloroso de mesma intensidade em pacientes com fibromialgia, relacionando estas áreas e a intensidade dolorosa reportada pelos pacientes ao nível de depressão diagnosticada. O aspecto interessante observado pelos autores é que a depressão não interfere com os aspectos sensoriais e discriminatórios (localização e intensidade da dor reportada), mas está relacionada com um aumento da ativação de áreas cerebrais que processam o aspecto afetivo e emocional da dor. O estudo sugere que existem processamentos paralelos, e de certa forma independentes, dos aspectos sensoriais e emocionais da dor e que talvez o tratamento com antidepressivos em pacientes com dores crônicas atue somente no aspecto emocional da dor.

**Autores do original:** Thorsten Giesecke, Richard H. Gracely, David A. Williams, Michael E. Geisser, Frank W. Petzke and Daniel J. Clauw.

**Nota da redação:** Esse trabalho é interessante tanto pela relação entre a dor e a depressão quanto pela diferenciação entre o aspecto sensorial e emocional da dor. Por este estudo pode-se imaginar que uma pessoa deprimida tem a mesma sensação dolorosa que os

demais, mas esta dor seria mais desagradável devido ao aumento do processamento emocional.

**Referência:** *Relationship Between Depression, Clinical Pain, and Experimental Pain in a Chronic Pain Cohort.* Arthritis & Rheumatism, 2005;52(5):1577-1584.

## 8. Estudo prospectivo mostra relação entre dor e consumo de álcool

O alcoolismo é uma das patologias que mais afligem indivíduos e coletividades e, pelas suas particularidades e história através dos tempos, é tão antigo quanto o próprio homem. Atualmente a prevalência da dependência de álcool no Brasil é de aproximadamente 12%, sendo muito maior na população com mais de 50 anos. Em vista disso, um estudo prospectivo longitudinal de 3 anos, incluindo 401 indivíduos dependentes ou não de álcool e relacionando a dor ao consumo etílico nos adultos com idade mais avançada, foi recentemente publicado. O consumo de álcool no mês anterior ao estudo foi avaliado pelo método descrito no "Health and Daily Living Form" e a dor foi determinada pelo método descrito no "Medical Outcomes Study", no qual os pacientes relataram a quantidade de dor que sentiram no mês anterior segundo uma escala de cinco itens que variava desde nenhuma dor até dor muito severa. Os resultados demonstraram que os indivíduos com mais dor usavam maior quantidade de álcool para tratá-la, sendo esta relação mais forte na população com dependência alcoólica, independente do gênero (homens = mulheres). Concluindo, o estudo ressalta a importância de monitoração do consumo de álcool em indivíduos que apresentam dor, especialmente aqueles com dependência do álcool.

**Autores do original:** Penny L. Brennan, Kathleen K. Schutte & Rudolf H. Moos - *Center for Health Care Evaluation and Program Evaluation and Resource Center, Palo Alto Health Care System and Stanford University Medical Center, CA.*

**Referência:** *Pain and use of alcohol to manage pain: prevalence and 3-year outcomes among older problem and non-problem drinkers.* Addiction, 100. 777-786.

## 9. Combinação de opióides e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) apresenta efeito sinérgico com grande utilidade no tratamento da dor

Sabe-se que algumas combinações de opióides com antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) apresentam sinergismo e são utilizadas na clinicamente para o tratamento de dor pós-cirúrgica. Entretanto, existem poucos estudos demonstrando esse sinergismo por análises isobolográficas em modelos algiesiométicos em animais. Estudo recentemente realizado e publicado na revista *Brain Research* avaliou o tipo de interação da morfina administrada por via intratecal (i.t.) e alguns AINEs com diferentes seletividades para as enzimas ciclooxigenase (COX) 1 e 2. A atividade analgésica foi avaliada pelo teste de contorções abdominais, um modelo de dor visceral induzida por injeção intraperitoneal de 10 ml/kg de ácido acético 0.6%. Os resultados demonstraram que a administração i.t. de morfina e um AINEs não-seletivo para as diferentes COX apresenta sinergismo, sendo este sinergismo possivelmente explicado tanto por interações farmacocinéticas quanto por mecanismos centrais que envolvem a ativação da via do óxido nítrico (NO)/GMPc.

**Autores do original:** Hugo F. Miranda, Juan Carlos Prieto, Gianni Pinardi - *Pharmacology Program, ICBM, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile.*

**Referência:** *Spinal synergy between nonselective cyclooxygenase inhibitors and morphine antinociception in mice.* Brain Research (2005) article in press.

## 10. Lesão de nervo periférico diminui a concentração de cálcio citossólico em neurônios sensoriais de ratos

Dores neuropáticas são difíceis de tratar e seus mecanismos em nível celular são pouco conhecidos. Embora o cálcio citoplasmático regule de forma crítica diversas funções neuronais, os efeitos de danos de nervos periféricos sobre sua concentração são

desconhecidos. Neste estudo, determinou-se a concentração citoplasmática de cálcio, através de microfluorometria, em neurônios dissociados do gânglio da raiz dorsal de animais com hiperalgesia mecânica após ligadura e secção das raízes L5 e L6 do nervo ciático e em ratos falso-operados. Foi observado que a ligadura seguida de secção deprimiu as concentrações citoplasmáticas deste íon nos neurônios sensoriais e, mais ainda, que essa diminuição foi mais expressiva em neurônios não nociceptivos (nos grandes mielinizados e nos insensíveis à capsaicina).

**Autores:** Andreas Fuchs, Philipp Lirk, Cheryl Stucky, Stephen E. Abram, Quinn H. Hogan.

**Nota da redação:** Surgem cada vez mais trabalhos comprovando a importância das fibras grandes mielinizadas não nociceptivas nas dores neuropáticas.

**Referência:** *Painful Nerve Injury Decreases Resting Cytosolic Calcium Concentrations in Sensory Neurons of Rats.* *Anesthesiology* 2005; 102:1217–25.

### Revisão do Mês

#### 11. Revisão discute os mecanismos da nocicepção induzida por altas doses de morfina intratecal

Nesta revisão são discutidos os possíveis mecanismos farmacológicos envolvidos na nocicepção induzida por altas doses de morfina, fenômeno que parece ser independente de receptores opióides e ter participação de neuromoduladores como substância P e glutamato. Além de prover subsídios para um melhor tratamento de episódios de dor induzida por altas doses do opióide, também divulga um fenômeno que pode ser confundido clinicamente com a própria dor do paciente.

**Autores:** Sakurada, T; Komatsu, T.; Sakurada, S.

**Referência:** *Mechanisms of Nociception Evoked by Intrathecal High-dose Morphine.* *Neurotoxicology*, 2005; *article in press.*