

Divulgação Científica**1. Pacientes que sofreram apoplexias não devem interromper o tratamento com ácido acetilsalicílico**

A apoplexia é um tipo de afecção hemorrágica cerebral que pode vir acompanhada de perda dos sentidos. Ocorre geralmente em decorrência de acidente vascular encefálico (AVE). O analgésico ácido acetilsalicílico (AAS), por possuir efeito anticoagulante, é o medicamento de maior uso na prevenção das doenças cardiovasculares e das apoplexias. Estudo feito por pesquisadores da Universidade de Lausanne mostrou que 77% dos ataques apopléxicos ocorrem nas primeiras oito semanas após a interrupção do tratamento com este analgésico. Segundo os autores, este foi o primeiro estudo retrospectivo sobre o risco potencial de ataque isquêmico após interrupção do tratamento com o AAS.

2. Paracetamol é o melhor remédio para artrite?

O analgésico paracetamol seria o medicamento de primeira escolha para o tratamento da dor crônica e da osteoartrite, segundo estudo realizado na Austrália. Pesquisadores da Universidade de Queensland verificaram a eficácia do paracetamol no controle da dor crônica (dor por período igual ou superior a três meses) e no tratamento da dor em pacientes com osteoartrite (que relatavam dor por período igual ou superior a 1 mês). Foram usados no estudo antiinflamatórios não-esteroidais (ibuprofeno e paracetamol) e inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2). Os pacientes receberam as seguintes opções: droga x placebo, droga x droga ou droga x combinação de drogas. O estudo foi iniciado com 116 pacientes, os quais deveriam "testar" as opções recebidas e informar aos pesquisadores (por telefone ou e-mail) a sua preferência. Este protocolo foi duplo-cego e serviu também para avaliar se os testes de eficácia de drogas individuais (*Individualized Medication Effectiveness Tests – IMETs*) são úteis na escolha do medicamento a ser utilizado para alívio da dor em casos crônicos. Dos 116 pacientes, apenas 71 completaram o estudo. 65% mudaram a medicação, sendo que a alteração mais comum foi a adição de paracetamol ou a substituição do ibuprofeno ou do inibidor seletivo da COX-2 por combinação contendo paracetamol. O paracetamol foi tão ou mais efetivo que o ibuprofeno em 68% dos casos. Os autores concluíram que o paracetamol é droga de escolha no tratamento de pacientes com dores crônicas e que os testes de eficácia de drogas individualizados podem auxiliar na decisão clínica.

Autores: Nikles CJ, Yelland M, Glasziou PP, Del Mar C - Discipline of General Practice, The University of Queensland, Herston, Queensland, Australia;

Referência: *Do individualized medication effectiveness tests (n-of-1 trials) change clinical decisions about which drugs to use for osteoarthritis and chronic pain?* Am J Ther. 2005 Jan-Feb;12(1):92-7.

3. Homens e mulheres respondem tratamento interdisciplinar para dor crônica de maneira diferente

Freqüentemente mulheres se queixam de sentirem mais dores que os homens. Tal afirmativa tem levado à sugestão de que o gênero pode influenciar a resposta a tratamentos farmacológicos para o alívio da dor. Em estudo realizado com 98 pacientes com dores crônicas, pesquisadores ingleses avaliaram a dor e o desconforto antes, imediatamente e três meses após o término do tratamento interdisciplinar para dor. A análise dos resultados revelou que a intervenção terapêutica melhorou o quadro de dor destes pacientes, assim como a realização de suas atividades de vida diárias. Porém, três meses após o final do

tratamento, os homens ainda mantinham a melhora apresentada enquanto que as mulheres não mostraram diferenças entre as respostas avaliadas antes e após o tratamento, sugerindo que o gênero pode influenciar a resposta a tratamentos para a dor.

Autores: Edmund Keogh, Lance M. McCracken, Christopher Eccleston - Pain Management Unit, Royal National Hospital for Rheumatic Disease and University of Bath, Bath, UK;

Referência: *Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management?* Pain 114 (2005) 37–46.

Ciência e Tecnologia

4. Receptores para leucotrieno B4 são expressos em neurônios do gânglio da raiz dorsal

Andoh e Kuraishi detectaram a expressão do RNAm para receptores tipo BLT1 para leucotrieno B4 (LTB4), mas não BLT2, em neurônios derivados do gânglio da raiz dorsal de camundongos. Além disto, foi demonstrado que o LTB4 é capaz de promover aumento nas concentrações intracelulares de cálcio, o que foi inibido por antagonista destes receptores. Também foi observado que os neurônios imunorreativos para o receptor tipo BLT1, ou seja, que expressavam este receptor, eram neurônios de pequeno diâmetro e positivos para o canal iônico TRPV1, sugerindo que estes neurônios eram fibras nociceptivas, possivelmente fibras C. Estes dados concordam com outros estudos que mostram que as fibras periféricas da pele de animais também apresentam imunorreatividade para os receptores tipo BLT1.

Autores: Andoh T, Kuraishi Y - Department of Applied Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan;

Referência: *Expression of BLT1 leukotriene B4 receptor on the dorsal root ganglion neurons in mice.* Brain Res Mol Brain Res. 2005 Jun 13; 137(1-2):263-6.

Nota da redação: Muitos trabalhos têm demonstrado a participação dos leucotrienos na gênese da dor inflamatória. Neste sentido, tem sido demonstrado que o LTB4 causa hiperalgesia dependente da migração de neutrófilos, sugerindo um mecanismo indireto. O presente trabalho, no entanto, sugere que o LTB4 pode ter efeito direto sobre o nociceptor. Dessa forma, novos estudos devem ser conduzidos para esclarecer este fato.

5. Controle da dor patológica pela produção de IL-10 via vetor viral

A citocina interleucina-10 (IL-10) é reconhecida por possuir atividade antinociceptiva. Trabalho realizado por Milligan e cols. avaliou o efeito antinociceptivo da administração de um vetor viral codificante de IL-10 em modelos animais. Foi detectada a produção de IL-10 sem alteração dos limiares basais de resposta nociceptiva e a diminuição da hiperalgesia térmica e mecânica em modelo de neuropatia. Os mesmos resultados foram obtidos pela administração da própria IL-10. Dessa forma, os autores sugerem o uso de vetores virais codificantes de IL-10 como uma possível abordagem terapêutica para o controle da dor.

Autores: Erin D. Milligan¹, Stephen J. Langer², Evan M. Sloane¹, Lin He³, Julie Wieseler-Frank¹, Kevin O'Connor¹, David Martin⁴, John R. Forsayeth³, Steven F. Maier¹, Kirk Johnson³, Raymond A. Chavez³, Leslie A. Leinwand² and Linda R. Watkins¹ - ¹Department of Psychology & the Center for Neuroscience, University of CO at Boulder, Boulder, USA; ²Department of Molecular, Cellular & Developmental Biology, University of CO at Boulder, Boulder, USA; ³Avigen, Alameda, USA; ⁴Dept of Pharmacology, Amgen, Thousand Oaks, USA;

Referência: *Controlling pathological pain by adenovirally driven spinal production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10.* European Journal of Neuroscience, Vol. 21, pp. 2136–2148, 2005.

6. Expressão e distribuição dos receptores vanilóides 1 (TRPV1) no encéfalo adulto de ratos

Os receptores vanilóides (TRPV1 ou VR1) são ativados por vários estímulos nocivos, incluindo a capsaicina, ácidos e altas temperaturas, além de ligantes endógenos, como o agonista de receptores canabinóides 1 (CB1) anandamida. A presença de TRPV1 foi descrita em terminais dos nervos sensoriais envolvidos com a via nociceptiva e existem evidências de que este receptor também seja expresso no encéfalo, embora pouco se saiba sobre sua função. Tóth e cols., da Universidade de Debrecen, Hungria, em conjunto com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, utilizaram dois anticorpos comercialmente disponíveis para investigar a localização de TRPV1 no encéfalo de ratos. Foi observada sua presença no hipocampo, córtex, cerebelo, bulbo olfativo, mesencéfalo e cérebro posterior, e análises imunohistoquímicas demonstraram alta expressão nos corpos celulares e dendritos de neurônios no hipocampo e no córtex. Além disso, imunoeletromicroscopia foi utilizada para verificar sua localização subcelular. A marcação de TRPV1 foi detectada nas sinapses (principalmente, mas não exclusivamente, nos terminais pós-sinápticos), nas bases dos astrócitos e nos pericitos. Em suma, a expressão do TRPV1 demonstra ampla distribuição no encéfalo de ratos, sendo encontrado tanto em células da glia quanto em neurônios. Em adição, sua localização é consistente com múltiplas funções dentro do SNC, incluindo atividade sobre a vascularização encefálica.

Autores: A. Tóth, J. Boczán, N. Kedei, E. Lizanecz, Z. Bagi, Z. Papp, I. Édes, L. Csiba and P.M. Blumberg - Molecular Mechanisms of Tumor Promotion Section, Laboratory of Cellular Carcinogenesis and Tumor Promotion, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, USA; Division of Clinical Physiology, Institute of Cardiology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary; Department of Neurology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary;

Referência: *Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain.* Molecular Brain Research. 135: 162-168, 2005.

Nota da redação: Os autores especificamente focalizaram a localização dos receptores TRPV1 no encéfalo, não comentando suas possíveis funções relacionadas à recepção de estímulos nocivos. Além disso, os estudos somente se limitaram ao SNC, não fazendo, com os mesmos anticorpos, estudos periféricos (o que poderia desmistificar as “novas” localizações dos TRPV1 no SNC).

Revisões do Mês

7. Dor neuropática e microglia espinal: um grande problema em “pequenas” células gliais

A dor neuropática acomete milhões de pessoas em todo mundo e pode ser decorrente de lesões de nervos em pacientes com patologias como a diabetes, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e o câncer. Estudos demonstraram que, após injúria periférica, as células gliais seriam ativadas na medula espinal. Evidências recentes apontam estas células como intermediárias na patogênese da dor crônica. Assim, a compreensão de como estas células participam destes mecanismos pode auxiliar na definição de diagnósticos e no estabelecimento de tratamentos para a dor neuropática.

Autores: Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Division of Biosignaling, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan;

Referência: *Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in “small” glia.* Trends Neurosci. 2005 Feb;28(2):101-7.

8. Medicina alternativa para controle da dor pediátrica

Nos últimos tempos, a utilização de recursos terapêuticos alternativos para tratamentos pediátricos tem aumentado, especialmente para controle da dor associada a condições

crônicas como câncer e artrite reumatóide. Entretanto, estudos que comprovam a eficácia desses procedimentos são ainda controversos. A presente revisão avalia, de maneira crítica, a eficácia de diferentes procedimentos alternativos utilizados no controle da dor pediátrica. Esta seção traz também os comentários dos editores do DOL sobre o uso da acupuntura, das chamadas “artes criativas” (musicoterapia, terapia artística e dança), da homeopatia e da hipnose na pediatria. A partir do próximo mês, o texto original desta Revisão Comentada poderá ser acessado em nossa seção “Artigos selecionados”.

Autores: Jennie C. I. Tsao e Lonnie K. Zeltzer - Pediatric Pain Program, Departments of Pediatrics, Anesthesiology, Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA;

Referência: *Complementary and Alternative Medicine Approaches for Pediatric Pain: A Review of the State-of-the-science*. Advance Access Publication, 2 (2), 149-159, 2005.

8A. A acupuntura é eficaz para tratamento da dor crônica em crianças?

Alternativas para o tratamento médico convencional têm sido utilizadas em todo o mundo na busca da melhoria da qualidade de vida de pacientes que sofrem com dores crônicas, particularmente crianças. Diversos estudos já comprovaram a eficácia da acupuntura no tratamento de diferentes tipos de dores, quer sejam crônicas ou agudas, na população adulta. Todavia, em crianças, existem poucos trabalhos publicados dando respaldo experimental a este tipo de terapia. Revisando o uso de diferentes tipos de terapias alternativas para alívio da dor em crianças, Tsao e Zeltzer (2005) reuniram uma série de questões que valem a pena serem discutidas. Uma possível razão para o pouco número de trabalhos publicados pode ser a aceitabilidade do tratamento pelas crianças. Afinal, nesta tradicional técnica empregada pela medicina chinesa, o tratamento é feito através da inserção de agulhas em diferentes pontos do corpo. Outra limitação encontrada na literatura é a idade dos pacientes, que são, em sua maioria, adolescentes e, embora entre eles aproximadamente 70% relate melhora do quadro doloroso (em casos de migrânea e distrofia simpática reflexa), não há registro da porcentagem de pacientes que se recusaram a receber o tratamento. Colaborando para a utilização da acupuntura em crianças, Pintov e cols. (1997) (*) demonstraram que crianças que receberam este tipo de terapia tiveram redução na frequência e severidade de migrâneas quando comparadas com o grupo controle, no qual a agulha foi inserida apenas no extrato córneo da pele. Estas evidências sugerem que a acupuntura pode ser eficaz no tratamento de dores crônicas em crianças. Contudo, é necessária a realização de estudos mais controlados e representativos da população em questão para comprovar a efetividade desta técnica.

(*) Acesse o artigo original “*Acupuncture and the Opioid System: Implications in Management of Migraine*” (Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. *Acupuncture and the opioid system: Implications in management of migraine*. *Pediatr Neurol* 1997; 17:129-133).

8B. Artes criativas como terapia complementar e alternativa para tratamento da dor pediátrica

Neste tópico da revisão os autores fazem uma análise crítica dos trabalhos realizados e os resultados obtidos com terapias alternativas que focalizavam as chamadas “artes criativas” (musicoterapia, terapia artística e dança). Foram selecionados e analisados 11 estudos nos quais a maioria envolvia a avaliação dos resultados proporcionados por musicoterapia para o tratamento da dor aguda induzida por procedimentos da rotina hospitalar. Entretanto, há um déficit de estudos abordando este tipo de abordagem no tratamento da dor crônica pediátrica. Um dado também

observado foi que não há consenso se a musicoterapia pode ser eficaz e se sua eficácia se dá devido à música *per se* ou à distração induzida pelo som.

8C. Uso da homeopatia para o tratamento da dor infantil

Poucos estudos controlados foram realizados para investigar a eficácia da homeopatia para o tratamento da dor infantil. Jacobs e cols. realizaram um estudo com 75 crianças com faixa etária entre 18 meses e 6 anos de idade. Nesse estudo, avaliou-se o efeito da homeopatia (individualizada) para o tratamento da dor associada à otite média aguda. Metade das crianças recebeu tratamento homeopático individualizado e, a outra metade, placebo. O tratamento homeopático não inibiu a dor de ouvido nas crianças tratadas com homeopatia quando comparadas com as crianças do grupo controle nas 48 horas após o tratamento, embora tenha sido observada melhora na graduação de sintomas (relatados diariamente pelos pais) como febre, dor, irritabilidade, apetite, sono e nível de energia nas crianças que receberam o tratamento homeopático. Entretanto, a graduação de sintomas relatados não permitiu especificar qual dos sintomas seria relacionado à dor. Em suma, esses dados não avaliaram de maneira clara a eficácia da homeopatia para o tratamento da dor infantil. Os autores ainda ressaltam que o tratamento homeopático é individualizado e que resulta na prescrição de diferentes medicamentos, o torna ainda mais difícil o delineamento de protocolos para o estudo da real eficácia da homeopatia no tratamento da dor ou de outros sinais e sintomas.

(*) Acesse aqui o artigo "*Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial*", que aborda o assunto de maneira original (Jacobs J, Springer DA, Crothers D. *Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial*. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Feb;20(2):177-83).

8D. Hipnose para tratamento da dor pediátrica – uma alternativa não invasiva

Desde os anos 80, numerosos estudos investigaram a aplicação da hipnose para o tratamento da dor em crianças. Tal abordagem tem mostrado possuir maior chance de sucesso quando comparada a outros procedimentos de medicina alternativa, uma vez que as crianças parecem ser mais susceptíveis à hipnose que os adultos. Existe na literatura atual uma falta de consenso sobre quais procedimentos podem ser descritos como "hipnose". Essa inconsistência se reflete na variedade de termos usados (hipnoterapia, imaginação guiada) para descrever técnicas de hipnose. A falta de consenso se aplica também aos resultados dos estudos e à possível eficácia dos procedimentos. Apesar disso, a hipnose tem sido considerada eficaz no controle de pelo menos algumas modalidades de dor pediátrica. Lambert (1996) (*) realizou um estudo com 52 crianças, divididas em grupo tratado (uma sessão de hipnose uma semana antes da cirurgia) e grupo controle. O grupo tratado apresentou menor dor pós-operatória e menor período hospitalar pós-cirúrgico, apesar dos níveis de ansiedade não terem diferido. Huth e cols., (2004) (**), conduziram um estudo em 73 crianças e observaram que o grupo previamente submetido à hipnose relatou menos dor e ansiedade que o grupo controle. Esses achados indicam a eficácia da hipnose para aliviar a dor pediátrica pós-operatória. Holden e cols., (1999) (***), revisaram 11 estudos avaliando a eficácia da hipnose para o controle da dor de cabeça recorrente em crianças. Em dois destes estudos a hipnose foi superior ao placebo enquanto que, em outros dois trabalhos avaliados, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hipnose / controle. Larsson e cols., (1990) (****), e Olness e cols., (1987) (*****), realizaram estudos independentes, duplos-cegos, randomizados e devidamente controlados, comparando a eficácia da hipnose à

farmacoterapia no controle da dor de cabeça recorrente em crianças. Os resultados mostraram que a hipnose reduziu significativamente a frequência, mas não a intensidade, da dor. Os autores da revisão sugerem, portanto, que há substanciais evidências para classificar a hipnose como um procedimento eficaz para o controle da dor de cabeça pediátrica.

Acesse aqui os artigos citados no texto:

(*) Lambert SA. *The effects of hypnosis/guided imagery on the postoperative course of children*. J Dev Behav Pediatr 1996;17:307–10;

(**) Huth MM, Broome ME, Good M. *Imagery reduces children's postoperative pain*. Pain 2004;110:439–48;

(***) Holden EW, Deichmann MM, Levy JD. *Empirically supported treatments in pediatric psychology: recurrent pediatric headache*. J Pediatr Psychol 1999;24:91–109;

(****) Larsson B, Melin L, Doberl A. *Recurrent tension headache in adolescents treated with self-help relaxation training and a muscle relaxant drug*. Headache 1990;30:665–71;

(*****) Olness K, MacDonald JT, Uden DL. *Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine*. Pediatrics 1987;79:593–7.

Artigos Seleccionados

[9. Análise de resposta individual para dor: uma escala para todos?](#)

Os resultados de tratamentos clínicos baseiam-se na resposta média de um grande número de pacientes. Estes resultados, no entanto, não levam em conta variações individuais que poderiam influenciar na percepção da dor como sexo, etnicidade, humor e fatores genéticos. Estes mesmos fatores também contribuem para a variação de resposta aos analgésicos. Os autores deste trabalho propõem uma análise de resposta individual que poderia ser usada nos tratamentos clínicos para detectar melhor atividade analgésica entre os grupos e sub-grupos de pacientes, e identificar mecanismos que contribuem para as variações individuais da resposta à dor.

Autores: Raymond A. Dionne - NIDCR, National Institutes of Health, Bethesda, USA; Linda Bartoshuk - Yale University School of Medicine, New Haven, USA; Jeffrey Mogil - Department of Psychology and Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada; James Witter - Food and Drug Administration, Rockville, USA.

Referência: *Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all?* Trends Pharmacol Sci. 2005 Mar;26(3):125-30.