

Divulgação Científica**1. Ativação de receptores específicos é a responsável pela sensação de ardência provocada pelo alho**

O alho, quem diria, mesmo sendo utilizado como tempero há quase 5000 anos, ainda guarda alguns segredos que podem ajudar a desvendar as vias sensoriais envolvidas na dor. Essa especiaria foi cuidadosamente analisada por um grupo formado por cientistas americanos e coreanos, que demonstraram que a alicina, um composto de enxofre encontrado no alho, ativa terminações nervosas da boca relacionadas à sensação de dor. Os neurônios presentes na boca têm em sua membrana canais protéicos sensíveis ao calor, frio e compostos químicos conhecidos como TRP (da sigla em inglês *transient receptor potential*), que seriam estimulados, promovendo o fluxo de cátions e gerando impulsos nervosos. Já que a alicina pode ativar dois tipos de canais protéicos, o TRPV1 e o TRPA1, os quais estão ligados ao reconhecimento do calor e frio intensos, a sensação de dor e ardência gerada pelo alho decorreria de sua ação sobre estes canais, concluem os autores do estudo.

Autores: Lindsey J. Macpherson¹, Bernhard H. Geierstanger², Veena Viswanath², Michael Bandell^{1,2}, Samer R. Eid¹, SunWook Hwang^{1,3}, and Ardem Patapoutian^{1,2,*} - ¹Department of Cell Biology The Scripps Research La Jolla, California 92037; ²Genomics Novartis Research Foundation, San Diego, California 92121; ³College of Medicine, Korea University Seoul 136-705, South Korea;

Referência: The Pungency of Garlic: Activation of TRPA1 and TRPV1 in Response to Allicin. *Curr Biol.* 2005 May 24;15(10):929-34.

2. O uso criterioso de analgésicos e antiinflamatórios para tratamento da dor lombar pode reduzir os custos

Analgésicos e antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados e correspondem a significativa parcela dos custos gerados no tratamento da dor lombar. Estudo realizado na Universidade de Pittsburg com o objetivo de analisar tais custos mostrou o uso de drogas analgésicas por 55,5% dos pacientes analisados, sendo que 29% as utilizaram por mais de trinta dias. Do total de pacientes, 38% usaram analgésicos opióides (correspondendo a 48% dos gastos), 32% fizeram uso de AINEs não-seletivos (24% dos custos) e 6% usaram AINEs inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX2) (28% dos gastos com analgésicos). O trabalho leva à conclusão de que o desenvolvimento de novas drogas analgésicas e antiinflamatórias para tratamento da dor lombar deve ser objeto de consideração em relação ao custo/benefício antes destas terem seu uso liberado comercialmente. Além disso, drogas novas elevariam os custos gerais envolvidos nos tratamentos, já que novos medicamentos, pretensamente mais eficazes, normalmente são mais caros que os de uso comum. Convém lembrar ainda que a liberação de drogas para comércio sem critérios rígidos pode ter conseqüências problemáticas, como as geradas pelo caso envolvendo os AINEs inibidores seletivos da COX2, os quais tiveram sua eficácia questionada e levaram a um prejuízo de enormes proporções para os fabricantes.

Autores: Molly T. Vogt *, C. Kent Kwoh*†, Doris K. Cope*, Thaddeus A. Osial*, Michael Culyba‡ and Terence W. Starz* - *University of Pittsburgh School of Medicine; †Pittsburgh Veterans Administration Healthcare System; and ‡UPMC Health Plan, Pittsburgh, PA.

Referência: Analgesic Usage for Low Back Pain: Impact on Health Care Costs and Service Use. *Spine* 2005, vol.30, nº9, 1075-1081.

3. Regularidade e motivação durante tratamento com exercícios ajudam a aliviar a dor lombar crônica

No intuito de avaliar em longo prazo o efeito de exercícios físicos associados a programa motivacional em pacientes com dores lombares crônicas, pesquisadores austríacos dividiram uma amostra de 98 pacientes em dois grupos - um grupo-controle, que realizaria exercícios físicos, e um segundo grupo, que realizaria exercícios associados a um programa motivacional. Os parâmetros avaliados foram a intensidade de dor, a habilidade funcional e a capacidade laborativa. A adesão ao tratamento foi relacionada ao número de anos que o paciente relatou fazer exercícios regularmente. No grupo-controle foi evidenciada diminuição de dor do início do tratamento até os quatro meses, enquanto o grupo motivacional apresentou redução da dor até o quinto ano. Em suma, em ambos os grupos foram observadas melhoras em todos os parâmetros analisados, entretanto, o efeito cumulativo apresentado pelo grupo motivacional foi pelo menos duas vezes maior, inclusive durante a realização de atividades laborais. Os autores sugerem, com base nestes resultados, que um programa combinado de exercícios e motivação potencializa resultados de intervenções, possibilitando a redução significativa do nível de dor.

Autores: Martin Friedrich*, Georg Gittler†, Martin Arendasy†, and Klaus M. Friedrich* - *Department of Orthopedic Pain Management, Orthopedic Hospital Speising; and †Department of Psychology, University of Vienna, Vienna, Austria.

Referência: Long-Term Effect of a Combined Exercise and Motivational Program on the Level of Disability of Patients with Chronic Low Back Pain. SPINE Volume 30, Number 9, pp 995-1000.

4. Terapia manual e exercícios terapêuticos têm efeito similar sobre a dor em pacientes com osteoartrose de quadril

Com o objetivo de investigar se a terapia manual apresenta resultados superiores a exercícios em pacientes com osteoartrose de quadril, foram avaliados parâmetros como função do quadril, taxa de mobilidade das articulações, dor e alterações radiográficas, antes e após a realização dos tratamentos. O tratamento manual consistiu de alongamento e manipulação em posições específicas enquanto que no tratamento com exercícios foram preconizados alongamentos, fortalecimento, mobilidade, coordenação e locomoção. Com relação à dor, em ambos os grupos os pacientes não apresentavam variações significantes entre si. Do mesmo modo, após a avaliação dos resultados, nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada entre os grupos de terapia manual e exercícios terapêuticos. Sendo assim, os autores concluíram que as duas formas de tratamento produzem efeitos terapêuticos comparáveis no tratamento da dor e qualquer um destes pode representar a primeira terapia de escolha para tratar o paciente portador de osteoartrose do quadril.

Autores: H. L. Hoeksma, J. Dekker¹, H. K. Runday², F. C. Breedveld³ and C. H. M. Van den Ende⁴ - Department of PB&R, St Antonius Hospital, Nieuwegein, ¹Department of Rehabilitation Medicine, Institute for Research in Extramural Medicine (EMGO Institute), VU University Medical Center, Amsterdam, ²Leyenburg Hospital, The Hague, ³Leiden University Medical Center, Leiden and ⁴Netherlands Institute for Health Services Research, The Netherlands;

Referência: Manual therapy in osteoarthritis of the hip: outcome in subgroups of patients. Rheumatology 2005;44:461-464

5. Troca da medicação opióide em pacientes com câncer que não respondem à morfina é alternativa no combate à dor, mostra estudo

A morfina é a droga opióide de primeira escolha para o tratamento de dores oncológicas, principalmente em virtude de sua disponibilidade, efetividade estabelecida, simplicidade de administração e custo relativamente baixo. Entretanto, é sabido que as respostas clínicas

apresentadas durante o tratamento são altamente variáveis. Com base nestes fatos, trabalho apresentado por Riley e cols., da Inglaterra, avaliou o benefício da troca da morfina pela oxicodona (como primeira alternativa) em pacientes com câncer, além de verificar a real necessidade de tal mudança de medicação. A existência de parâmetros objetivos que pudessem ajudar a identificar os pacientes não responsivos à morfina também foi observada. O estudo foi realizado em dois hospitais e, dentre os 186 pacientes avaliados, 25% não responderam à morfina. Ainda, a mudança do opióide utilizado mostrou-se eficaz no controle da dor em 96% do total de pacientes, sem diferenças entre os dois hospitais avaliados.

Autores: Julia Riley^{1,4}, Joy R. Ross^{1,2}, Dag Rutter^{1,2}, Athol U. Wells³, Katherine Goller¹, Ron du Bois³ and Ken Welsh² - ¹Department of Palliative Care, The Royal Marsden NHS Trust, Fulham Road, London, UK; ²Department of Clinical Genomics, Imperial College, Manresa Road, London, UK; ³Faculty of Medicine, National Heart and Lung Institute, Emmanuel Kaye Building, The Royal Brompton Campus, Manresa Road, London, UK; ⁴The Royal Marsden Hospital, London, UK;

Nota da redação: Este estudo não demonstra os mecanismos envolvidos nessas diferenças, mas de qualquer forma, o achado clínico é importantíssimo.

Referência: No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. Support Care Cancer. 2005 Jun 11; [Epub ahead of print]

6. Antiinflamatórios não-esteroidais inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: o que vem por aí?

As drogas conhecidas como antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase 2 (COX2) foram desenvolvidas durante os anos 90 como uma alternativa desprovida de efeitos colaterais indesejáveis para o tratamento da dor e inflamação. Descritas como o futuro dos AINEs, chegaram a representar 38% do comércio de medicamentos, e suas vendas movimentaram mais de 6 bilhões de dólares em 2004. O presente artigo discute o que aconteceu de errado, quais os problemas induzidos pelo uso destas drogas que não foram antecipados, o porquê da retirada das mesmas do mercado mundial e o que se pode esperar desta classe de drogas no futuro.

Autor: Irena Melnikova

Referência: Future of COX2 inhibitors. Nature Reviews, Jun 2005; Vol.4:453 e 454.

Ciência e Tecnologia

7. Citocinas pró-inflamatórias liberadas pelo dano aos discos intervertebrais podem estar envolvidas na dor lombar

A liberação de citocinas pró-inflamatórias causada por danos aos discos intervertebrais tem papel fundamental na dor, uma vez que estas estruturas estão muito próximas às raízes nervosas aferentes. Citocinas como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) foram demonstradas serem liberadas pelo tecido do disco intervertebral herniado. Estudo realizado por Özaktay e cols. mostrou que a aplicação de citocinas isoladamente produz diminuição da atividade neuronal sensitiva e uma possível neurotoxicidade destas substâncias. Por outro lado, a sensibilidade à estimulação mecânica aumentou após a aplicação de IL-1 β ou TNF. Estes resultados sugerem que estas citocinas podem danificar diretamente as raízes aferentes e os gânglios da raiz dorsal, entretanto, mais estudos são necessários para elucidar o papel destas substâncias na fisiopatologia da radiculopatia ciática.

Autores: A.C. Özaktay, J.M. Cavanaugh - Wayne State University, Bioengineering Center, Detroit, USA -; I. Asik - University of Ankara, School of Medicine, Ibn-I Sina Hospital, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Sıhhiye, Ankara, Turkey -; J.A. DeLeo,

J.N. Weinstein - Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Department of Anesthesiology, Lebanon, New Hampshire, USA;

Referência: Dorsal root sensitivity to interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor in rats. *Eur Spine J* (2002) 11 :467-475.

8. Eletroacupuntura combinada com antagonista de receptores NMDA apresenta melhor efeito sobre dor inflamatória

Trabalho recentemente publicado na revista *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* demonstrou que a combinação de eletroacupuntura e a droga antagonista de receptores para glutamato tipo NMDA MK801 induz analgesia significativamente maior que a aplicação de eletroacupuntura isoladamente. Os autores utilizaram o modelo de dor inflamatória induzida por adjuvante completo de Freund (CFA) em ratos e mediram a hiperalgesia em modelo de retirada de pata à estimulação térmica (teste de Hargreaves). Foi verificado que estímulos de baixa e alta frequência (10 Hz e 100 Hz) reduzem a hiperalgesia induzida pelo CFA. Entretanto, quando combinou-se estas estimulações à dose sub-efetiva de MK801 (0,001 mg/rato/intratecal), foi observado efeito antihiperalgésico da eletroacupuntura durante maior tempo. Tal combinação pode tornar-se uma nova estratégia para o controle da dor.

Autores: Rui-Xin Zhanga, Linbo Wanga, Xiaoya Wanga, Ke Renb, Brian M. Bermana, Lixing Laoa,* - aCenter for Integrative Medicine, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, USA; bDepartment of Biomedical Sciences, Dental School, University of Maryland, Baltimore, USA;

Referência: Electroacupuncture combined with MK-801 prolongs anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 81 (2005) 146 - 151.

9. Envolvimento de opióides endógenos no mecanismo de antinocicepção da dipirona

Estudo realizado por Vazquez e cols. demonstrou que a administração endovenosa de dipirona (200mg/Kg) reduz fortemente as respostas de neurônios de ampla faixa dinâmica no corno dorsal da medula espinal à estimulação mecânica nociva na pata traseira de ratos, sendo este efeito abolido pela naloxona, quando microinjetada na região ventral e lateral da substância cinzenta periaquedutal ou no núcleo magno da rafe, ou por sua aplicação direta na superfície da medula espinal. De acordo com estes resultados, os autores concluíram que a dipirona, um analgésico não-opióide amplamente utilizado na América Latina e Europa, induz antinocicepção ao ativar circuitos opioidérgicos endógenos ao longo do sistema descendente de controle da dor.

Autores: Enrique Vazquez, Norma Hernandez, William Escobar, Horacio Vanegas* - Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Centro Biofísica/Bioquímica, Miami, USA;

Referência: Antinociception induced by intravenous dipyron (metamizol) upon dorsal horn neurons: Involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Research* 1048 (2005) 211 - 217.

10. Liberação de substâncias análogas à maconha está envolvida na analgesia induzida por estresse

A analgesia induzida por estresse possui um componente dependente da liberação de opióides e outro componente que ainda não havia sido identificado. Neste interessante estudo publicado recentemente na revista *Nature*, os autores sugerem a participação dos endocanabinóides, substâncias que atuam nos mesmos receptores que o princípio ativo da maconha, neste processo. Foi observado que o estresse induz a formação de dois endocanabinóides, anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), na substância cinzenta periaquedutal em cérebros de ratos e que a administração de agentes que diminuem a degradação destes canabinóides causam aumento na analgesia induzida pelo estresse.

Autores: Andrea G. Hohmann¹, Richard L. Suplita¹, Nathan M. Bolton¹, Mark H. Neely¹, Darren Fegley², Regina Mangieri², Jocelyn F. Krey³, J. Michael Walker³, Philip V. Holmes¹, Jonathon D. Crystal¹, Andrea Duranti⁴, Andrea Tontini⁴, Marco Mor⁵, Giorgio Tarzia⁴ & Daniele Piomelli² - ¹Neuroscience and Behavior Program, Department of Psychology, The University of Georgia, Athens, USA; ²Department of Pharmacology and Center for Drug Discovery, University of California, Irvine, USA; ³Schrier Research Laboratory, Departments of Psychology and Neuroscience, Brown University, Providence, USA; ⁴Institute of Medicinal Chemistry, University of Urbino Carlo Bo, Italy; ⁵Pharmaceutical Department, University of Parma, Italy;

Nota da redação: Cada vez mais estudos sugerem um papel importante para os endocanabinóides na dor e analgesia, indicando que estes podem vir a ser um importante alvo terapêutico.

Referência: An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*. 2005 Jun 23;435(7045):1108-12.

11. Dor neuropática desenvolve-se normalmente na ausência dos canais de sódio Nav1.7 e Nav1.8

Os canais de sódio Nav1.7 e Nav1.8, sendo este último resistente à tetrodotoxina, são essenciais para o desenvolvimento da dor inflamatória. Por outro lado, o papel destes canais na dor neuropática ainda é motivo de controvérsia. Neste estudo, os autores avaliaram o desenvolvimento da dor inflamatória e da dor neuropática, induzida por ligação de nervo periférico, em camundongos. Para avaliar a importância dos canais, foram utilizados animais nos quais foi feito um nocaute direcionado, de forma que os neurônios aferentes primários não expressavam Nav1.7 e animais que além do nocaute direcionado também eram nocauteados para o canal Nav1.8. Os resultados deste estudo sugerem que os canais Nav1.7 e Nav1.8 são importantes para a dor aguda e inflamatória, mas não para a dor neuropática. Os animais que não tinham ambos os canais desenvolveram dor neuropática da mesma maneira que os animais controle, embora os limiares de dor aguda e inflamatória estivessem alterados.

Autores: Mohammed A Nassar, Alessandra Levato, L Caroline Stirling and John N Wood* - Molecular Nociception Group, and London Pain Consortium, Department of Biology, University College London, Gower Street, London, UK;

Nota da redação: Em edições anteriores foram apresentados vários trabalhos relatando a importância dos canais de sódio Nav1.7 e Nav1.8 na dor inflamatória. É interessante verificar que a deleção de ambos os canais não influencia o desenvolvimento da dor neuropática, sugerindo diferentes mecanismos ou diferentes fibras envolvidas.

Referência: Neuropathic pain develops normally in mice lacking both Nav1.7 and Nav1.8. *Molecular Pain* 2005, 1:24.

Alertando

12. 5º sinal vital: a primeira experiência do quinto sinal vital em hospital público

O Grupo Hospitalar Conceição (GHC), de Porto Alegre (RS), implantou, no início do ano, o Programa "Hospital Sem Dor", tornando-se o primeiro Hospital público a incluir, em suas diretrizes, a dor como quinto sinal vital. A iniciativa, que visa abordar o problema por meio de um conjunto de ações programáticas, "racionaliza, qualifica, humaniza e dignifica a prática de assistência à saúde", comenta o médico Sérgio Antônio Sirena, gerente de internação do Hospital e da equipe do Programa. Ainda segundo o médico, "a chave para o adequado controle da dor está em tratá-la como algo realmente importante" e "a educação dos profissionais de saúde, o uso adequado dos instrumentos de avaliação e o tratamento



Dor On Line

www.dol.inf.br

garantem o sucesso” de tal iniciativa, a qual está se mostrando uma tendência a ser implantada em vários outros Hospitais do país.