

Divulgação Científica

1. Grupo de ortopedistas de Belo Horizonte utiliza técnica cirúrgica diferenciada para tratamento da instabilidade crônica do tornozelo – procedimento diminui chances de recidiva, aumenta o conforto do paciente e melhora dor pós-operatória

Cerca de 20 a 40% dos pacientes com instabilidade crônica do tornozelo, que leva ao aumento na frequência de torções e conseqüente lesão dos ligamentos desta articulação, tratados de forma conservadora, apresentam dores crônicas, rigidez e edema, além de osteoartrite precoce e degeneração articular do tornozelo. Mais ainda, não são raros os casos em que as atividades de vida diária do paciente são prejudicadas. Membros do Hospital Vera Cruz, em Belo Horizonte, participantes do grupo Ortopesquisa, têm utilizado uma técnica cirúrgica diferenciada, com nível de sucesso bastante satisfatório, para tratamento e alívio da dor em pacientes com instabilidade crônica do tornozelo. Além disso, o procedimento parece ser também acompanhado de menor dor pós-operatória, ou seja, a utilização desta técnica traz maior conforto aos pacientes, possivelmente por ser mais simples, preservar a anatomia e apresentar menores chances de recidivas após a execução.

Fonte: Trabalho desenvolvido pelo Grupo Ortopesquisa – Hospital Vera Cruz – Belo Horizonte. Resumo de artigo a ser publicado na Revista Brasileira de Ortopedia (RBO). AUTORA: Marina Gomes Miranda e Castor - Mestranda do Depto. de Bioquímica e Imunologia do ICB- UFMG

2. Terapia com injeção de opióides no gânglio estrelado para tratamento de dores de cabeça e dores faciais crônicas auxilia na elucidação da causa de dores da região da cabeça resistentes a outros tratamentos propostos

A aplicação de drogas anestésicas diretamente no gânglio estrelado, uma estrutura formada pela fusão do gânglio cervical inferior e do primeiro gânglio torácico na altura do corpo da sétima vértebra cervical (C7), é uma técnica bastante utilizada para tratamento de dores neuropáticas e dores mediadas pelas vias neuronais simpáticas na região da cabeça e face. Três casos, apresentados na reunião anual da Sociedade Americana de Medicina da Dor e Anestesia Regional por clínicos da Universidade de Iowa, EUA, tratados com a injeção intra-gânglio estrelado do medicamento buprenorfina, o qual atua como agonista em receptores opióides, porém tem ação antagonista em outros tipos destes receptores indicam também a possibilidade de uso de opióides neste tipo de procedimento para tratar dores crônicas faciais e da cabeça. Os pacientes, cuja sintomatologia se apresentava resistente a outros tratamentos propostos, responderam satisfatoriamente às injeções de buprenorfina, com redução na intensidade da dor e no uso de medicamentos e melhora na qualidade de vida. Segundo o trabalho, que discute a viabilidade deste procedimento para tratamento de cefaléias e dores faciais resistentes a outros tratamentos, apesar do mecanismo exato de atuação desta manobra ainda não ser completamente conhecido, os resultados sugerem que é possível que receptores opióides estejam contribuindo para a ativação das células ganglionares, participando, assim, do processo de alteração da transmissão simpática no gânglio estrelado.

Autores e procedência do estudo: Clinton L. Harris, Basem Hamid, Richard W. Rosenquist and Sebastian H.W. Schultz-Stubner - *from the University of Iowa Department of Anesthesia, Iowa City, IA;*

Referência: *Ganglionic Local Opioid Application (GLOA) for Treatment of Chronic Headache and Facial Pain.* Regional Anesthesia and Pain Medicine, Vol 31, No 5 (September–October),

2006: pp 460–462. (Poster presented at the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 2005 annual fall meeting, Miami, FL, November 17–20, 2005).

Ciência e Tecnologia

3. Estudo mostra que grande parte das pacientes submetidas à cirurgia para aumento de seios sofre de dores e hiperalgesia por até um ano pós-cirurgia – o uso de medicamentos pré-operatórios parece não alterar esse quadro

Mais de um milhão de cirurgias para aumento dos seios são realizadas anualmente, mas poucos trabalhos avaliaram a dor pós-operatória apresentada pelas pacientes. Um estudo publicado por pesquisadores noruegueses mostrou que nem sempre a beleza está associada ao bem-estar. Além de verificar a presença de alterações na sensibilidade e de dor no local da cirurgia em longo prazo – até um ano após os procedimentos –, os autores avaliaram a eficácia da administração de medicamentos administrados pré-cirurgicamente sobre a dor das pacientes, uma manobra comumente usada pelos cirurgiões. Os medicamentos avaliados e comparados foram o corticosteróide metilprednisolone (125 mg), o antiinflamatório não-esteroidal inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase (COX)-2 parecoxib (40 mg) e um medicamento placebo, todos administrados diretamente na veia em dose única. Considerando as respostas descritas em questionários enviados às pacientes seis semanas e um ano após as intervenções, os pesquisadores verificaram que 13% delas apresentavam dores espontâneas e, 20%, hiperalgesia (sensibilidade) local. As respostas também indicaram que as pacientes que receberam metilprednisolone apresentavam menos hiperalgesia um ano após a cirurgia, quando comparadas às pacientes que receberam parecoxib ou placebo. Os autores ainda associam a presença da dor imediata (dor aguda até seis dias pós-cirurgia) e após seis semanas com a presença da mesma em longo prazo, e discutem a possibilidade disso ocorrer devido a processos de sensibilização central. Entretanto, apesar dos resultados terem mostrado melhor eficácia do uso pré-operatório do medicamento corticosteróide em relação aos outros medicamentos, não houve diminuição significativa da prevalência de dor espontânea e da hiperalgesia seis semanas e um ano pós-cirurgia. Mais importante, os autores concluem, a presença de dores crônicas e alterações sensoriais por longo prazo parece ser comum em cirurgias deste tipo.

Autores e procedência do estudo: Luis Romundstad (a), Harald Breivik (a), Helge Roald (b), Knut Skolleborg (b), Pal Richard Romundstad (c), Audun Stubhaug (a) – (a) *University of Oslo, Department Group of Clinical Medicine, Department of Anaesthesiology, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway;* (b) *Department of Plastic Surgery, Colosseum Clinic, Oslo, Norway;* (c) *Norwegian University of Science and Technology, Department of Public Health and General Practice, Trondheim, Norway;*

Referência: *Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: Long term effects of preincisional administration of methylprednisolone.* Pain 124 (2006) 92–99.

4. Ação da testosterona durante o desenvolvimento influencia a sensibilidade à morfina e os mecanismos endógenos de antinocicepção – gonadectomia em animais filhotes altera densidade de receptores opióides e a taxa de síntese e/ou liberação de opióides endógenos e outros neurotransmissores

Sabe-se que a atuação de certos hormônios durante o desenvolvimento leva à diferenciação sexual e estabelecimento de determinados comportamentos sexuais, além de ajudar no desenvolvimento de processos antinociceptivos endógenos. A testosterona facilita o crescimento dendrítico e a sobrevivência neuronal durante a maturação do sistema nervoso central, sendo que há evidências que sugerem que o desenvolvimento das vias nociceptivas pode parcialmente depender da organização e distribuição de receptores para este hormônio. Com base nestas observações e no fato de os homens apresentarem maior limiar de dor que

as mulheres, um estudo realizado para verificar se as alterações no ambiente hormonal durante o desenvolvimento podem alterar a dor inflamatória, induzida em modelo de artrite reumatóide, mostrou que a diminuição de testosterona por gonadectomia tanto em animais filhotes como em adultos, resulta em hipersensibilidade mecânica que pode ser revertida por morfina, nos animais adultos gonadectomizados, mas não completamente nos filhotes. Estes resultados sugerem que a testosterona possui papel organizacional, ou seja, atua nos processos de desenvolvimento, e que sua falta durante o período crítico de diferenciação sexual resulta em alterações no processo antinociceptivos endógenos envolvidos na sensibilidade mecânica após inflamação, além dessas alterações serem, provavelmente, permanentes. Ainda, sugerem que a testosterona pode facilitar a sensibilidade à morfina, já que os filhotes gonadectomizados não tiveram a hipersensibilidade mecânica totalmente revertida e que, portanto, a gonadectomia nos filhotes pode também parcialmente inibir o estabelecimento das vias neurais que facilitam a analgesia induzida por morfina.

Autores e procedência do estudo: J. BORZAN (a) AND P. N. FUCHS (a,b) – (a) *Department of Psychology, University of Texas at Arlington, Arlington, USA;* (b) *Department of Biology, University of Texas at Arlington, Arlington, USA;*

Referência: *Organizational and activational effects of testosterone on carrageenan-induced inflammatory pain and morphine analgesia*, Neuroscience (2006) – *article in press.*

5. Falta de óxido nítrico pode estar relacionada com a ocorrência das reações adversas vasculares nos tratamentos com medicamentos antiinflamatórios inibidores da COX – risco pode ser maior para pacientes com problemas vasculares associados com menores níveis de óxido nítrico

Muito tem sido comentado sobre o aumento no risco de problemas cardiovasculares com o uso de medicamentos inibidores das enzimas ciclooxigenases (COX). No entanto, pouco se sabe a respeito dos fatores que podem predispor os pacientes a apresentarem estes efeitos adversos. Os autores deste estudo decidiram avaliar se a falta de óxido nítrico (NO) poderia afetar as respostas vasculares aos inibidores da COX, já que pacientes com doenças cardiovasculares ou artrite apresentam uma menor biodisponibilidade de NO. Para tanto, os efeitos de inibidores da COX sobre o tônus vascular e a atividade plaquetária foram avaliados em camundongos tratados ou não com um inibidor da síntese de NO. Foram comparados os efeitos de um inibidor seletivo para COX-2, o celecoxib, e de um inibidor da COX não-seletivo, a indometacina. Os efeitos hipertensivo e pró-trombótico do celecoxib foram aparentes apenas na ausência do NO. Tais efeitos não foram observados nos animais-controle. A indometacina também apresentou efeito hipertensivo, porém anti-trombótico, nos animais que estavam tratados com inibidor da síntese de NO. O mesmo ocorreu em anéis isolados da aorta, sendo que o tratamento com NO exógeno inibiu os efeitos hipertensivos dos inibidores da COX. Portanto, este estudo sugere que a deficiência de NO na vasculatura pode ser um fator de risco no uso de inibidores da COX e que o risco de problemas cardiovasculares decorrentes do uso destes antiinflamatórios pode ser reduzido por meio da utilização de doadores de NO.

Autores e procedência do estudo: Peter B. Anning*, Barbara Coles*, Jonathan Morton*, Haibin Wang, Jashim Uddin†, Jason D. Morrow†, Sudhansu K. Dey‡, Lawrence J. Marnett† and Valerie B. O'Donnell* - **Department of Medical Biochemistry and Immunology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, U.K.;* †*Departments of Biochemistry and Chemistry, Vanderbilt Institute of Chemical Biology, Center in Molecular Toxicology, Vanderbilt-Ingram Cancer Center;* ‡*Pediatrics, Cell & Developmental Biology and Pharmacology, Vanderbilt University, Tennessee, USA;*

Referência: *Nitric oxide deficiency promotes vascular side-effects of cyclooxygenase inhibitors in vivo*. Blood (prepublished online)(2006).

[6. Estudo sugere que a terapia cognitiva-comportamental para tratamento de pacientes com disfunções temporomandibulares crônicas pode apresentar resultados melhores que o tratamento convencional](#)

Terapias cognitivo-comportamentais têm como objetivo melhorar o comportamento emocional de indivíduos, facilitando sua adaptação ao meio onde vivem. Além de influenciar o comportamento, tais tratamentos parecem ser efetivos para combater uma variedade de problemas de dores crônicas. Uma vez que muitas das disfunções temporomandibulares aparentemente têm base psicológica, trabalhos que avaliam seus componentes cognitivos e seus reflexos comportamentais e somáticos não são raros na literatura científica. Entretanto, alguns problemas freqüentemente ocorrem durante tratamentos de distúrbios temporomandibulares com terapias cognitivo-comportamentais de curta duração, como, por exemplo o fato da frequência média dos pacientes em psicólogos ser menor que seis sessões e os planos de saúde não cobrirem longos tratamentos. Isso levou pesquisadores de Seattle, EUA, a desenvolverem uma avaliação do impacto de sessões de curta duração baseadas em preceitos da terapia cognitivo-comportamental nesses pacientes. A avaliação a curto e a longo prazo mostrou melhoras significativas em vários aspectos, inclusive diminuindo a intensidade da dor percebida, quando comparada a um grupo-controle que recebeu apenas palestras educacionais. Os resultados suportam as evidências de envolvimento de componentes cognitivo-comportamentais nas dores crônicas e o valor das citadas terapias de breve duração nestes tratamentos. O impacto de intervenções cognitivo-comportamentais breves sobre a sintomatologia apresentada pelos pacientes aponta para uma nova direção e filosofia de tratamento baseadas nos resultados objetivos apresentados pela pesquisa.

Autores e procedência do estudo: Judith A. Turner (a,b), Lloyd Mancl (c), Leslie A. Aaron (d) – (a) *Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA;* (b) *Department of Rehabilitation Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA;* (c) *Department of Dental Public Health Sciences, University of Washington School of Dentistry, Seattle, WA, USA;* (d) *Department of Oral Medicine, University of Washington School of Dentistry, Seattle, WA, USA;*

Referência: *Short- and long-term efficacy of brief cognitive-behavioral therapy for patients with chronic temporomandibular disorder pain: A randomized, controlled trial.* Pain 121 (2006) 181–194.

[7. Aumento na concentração de ondansetron, droga antagonista de receptores serotoninérgicos 5HT3, no sistema nervoso central pode levar a aumento na nocicepção – inibição da proteína transportadora de ondansetron pode causar danos neuronais](#)

O ondansetron é um inibidor específico dos receptores serotoninérgicos 5HT3, e é usado como antiemético e antinauseante em procedimentos anestésicos e após a quimioterapia. Em circunstâncias normais, o ondansetron é ativamente bombeado contra o gradiente de concentração para fora do sistema nervoso central por uma proteína transportadora, a P-glicoproteína de resistência às multidrogas (MDR-1), a qual é altamente expressa na barreira hematoencefálica, no endotélio intestinal e na placenta. Drogas como o verapamil, o probenecide e o ciclosporin A têm a capacidade de bloqueá-la. Dependendo do modelo experimental, a ativação de receptores 5HT3 pode produzir efeitos pró-nociceptivos ou antinociceptivos, sendo que os últimos parecem ser mais observados. Pesquisadores sugerem que o bloqueio da MDR-1, elevando as concentrações centrais de ondansetron, pode causar efeitos colaterais relevantes durante a anestesia, tais como dor e imobilidade. De fato, foi observado que ratos anestesiados com isoflurano, submetidos ao teste térmico de retirada de pata (método de Hargreaves), apresentavam aumento da nocicepção quando recebiam ondansetron por via intratecal associado à quinidina administrada por via intraperitoneal, o que não acontecia quando recebiam o verapamil ou o ciclosporin A. Contudo, a concentração alveolar mínima de isoflurano requerida para a imobilidade não foi

alterada pelas substâncias usadas. A alteração da sensibilidade à dor observada em camundongos nocaute para o gene que expressa a MDR-1 (MDR-1a) foi similar àquela produzida pela quinidina. O ondansetron é uma droga comumente usada com mínimos efeitos colaterais neurológicos quando os níveis de MDR1 estão normais. Entretanto, quando esta droga não é adequadamente removida do SNC, efeitos pronociceptivos podem ser observados. Pelo fato de que várias drogas antagonistas e substratos para transportadores MDR-1 são utilizadas em conjunto na clínica, os autores enfatizam que a proteção adequada do SNC deve ser fator de intensa preocupação durante os procedimentos acima citados.

Autores e procedência do estudo: Scott, Jason A., Wood, Margaret, Flood, Pamela - *From the Department of Anesthesiology, Columbia University, New York, New York;*

Referência: *The Pronociceptive Effect of Ondansetron in the Setting of P-Glycoprotein Inhibition.* *Anesth Analg* 2006 103: 742-746.

8. Aumento na expressão e acúmulo de canais de sódio nos nódulos de Ranvier de fibras mielinizadas e amielinizadas após lesão de nervo podem ser os responsáveis pela maior sensibilidade apresentada em condições inflamatórias e neuropáticas – próxima etapa será verificar quais subtipos desses canais têm a expressão aumentada

A literatura tem mostrado a importância de alterações na expressão de canais de sódio na indução e manutenção das dores inflamatórias e neuropáticas e o conhecimento de seu real papel nestas condições pode ser útil no desenvolvimento de medicamentos para tratamento desses problemas. Considerando que mudanças na localização desses canais após lesões neurais podem contribuir para o aumento da atividade e diminuição do limiar de ativação das fibras nervosas, pesquisadores americanos verificaram a distribuição dessas estruturas no nervo infraorbitário de ratos após lesão neural. Os autores utilizaram o modelo de lesão inflamatória e axotomia parcial do nervo infraorbitário, o que resultou no aumento da sensibilidade à estimulação mecânica, avaliada pelo método de monofilamentos aplicados na área das vibrissas dos animais (monofilamentos de Semmes–Weinstein - “*Touch-Test Sensory Evaluator*”). Além disso, por meio de imunomarcagem para canais de sódio e para identificação dos nódulos de Ranvier, verificaram que os nervos que haviam sido submetidos ao modelo de lesão apresentavam maior acúmulo desses canais, principalmente próximos ao sítio da lesão. Os resultados indicam uma robusta mudança na distribuição e densidade de canais de sódio em fibras mielinizadas e desmielinizadas que pode ser a responsável pelas alterações na sensibilidade à estimulação. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar a localização das várias isoformas desses canais e possíveis alterações na sua expressão após diferentes tipos de estímulo, o que pode auxiliar na determinação dos papéis dessas estruturas nos diferentes tipos de dor.

Autores e procedência do estudo: Michael A. Henry (a), Angelique R. Freking (b), Lonnie R. Johnson (c), S. Rock Levinson (b) – (a) *Department of Endodontics, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, USA;* (b) *Department of Physiology and Biophysics, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Aurora, USA;* (c) *Department of Surgical Dentistry, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Aurora, USA;*

Referência: *Increased sodium channel immunofluorescence at myelinated and demyelinated sites following an inflammatory and partial axotomy lesion of the rat infraorbital nerve.* *Pain* 124 (2006) 222–233.

Revisões do Mês

9. Revisão de estudos clínicos analisa criticamente o uso da toxina botulínica para tratamento da enxaqueca

Acredita-se que a toxina botulínica (BT-A) exerça efeito antinociceptivo útil clinicamente por inibir a liberação de substância P, entre outros neurotransmissores relacionados à dor, e que sua eficácia em prevenir a enxaqueca seja devida a uma modulação das sensibilizações periférica e, indiretamente, central. Esta revisão reconsidera as bases teóricas para o uso da BT-A na profilaxia da enxaqueca e analisa criticamente as evidências clínicas que apóiam esta estratégia. Com base em uma tabela de evidências, o autor classificou os estudos clínicos em controlados e randomizados ou não, não experimentais e descritivos ou baseados em casos reportados. O autor lembra que, embora estudos controlados e randomizados sejam importantes evidências médicas, não são substitutos para o fundamento conceitual de Ciências Básicas. Muitas limitações desses tipos de estudos são discutidas e também se discute o fato de efeito placebo ocorrer em alguns casos em experimentação pela própria injeção. O autor conclui que as respostas à BT-A em pacientes com enxaqueca, observadas em testes clínicos, são inconsistentes, imprevisíveis, não dose-dependentes, e não têm sido comparadas a terapias estabelecidas, e que estudos adicionais, tanto em humanos quanto em animais, devem ser realizados para tentar estabelecer se a BT-A é realmente eficaz no tratamento da enxaqueca. Ainda, alerta os clínicos para uma observação crítica e cuidadosa da literatura sobre o papel terapêutico para a BT-A.

Autores e procedência do estudo: Vinod Kumar Gupta - *Dubai Police Medical Services, Dubai, United Arab Emirates*;

Referência: *Botulinum toxin – A treatment for migraine? A systematic review.* Pain Medicine (2005), 7(5): 386-394.

10. Revisões comentadas: O papel dos canais iônicos na dor – série de artigos apresentada no *The Journal of Pain* revisa o que se sabe até o momento sobre a participação destas estruturas na dor, tanto do ponto de vista experimental quanto clínico. Neste mês: *Medicamentos direcionados aos canais iônicos e o aumento da eficácia dos tratamentos para dores neuropáticas*

Neste último artigo de nossas Revisões Comentadas os autores revisam as evidências obtidas de pesquisas clínicas que dão suporte ao uso de drogas moduladoras de canais iônicos para o tratamento da dor associada às neuropatias. O grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática, além do entendimento do mecanismo de ação das drogas e as novas drogas disponíveis para este fim proporcionaram múltiplas alternativas e opções para tratamento e incentivaram as abordagens diagnósticas baseadas nos mecanismos de ação destas drogas.

Autores e procedência do estudo: John D Markman and Robert H Dworkin - *Departments of Anesthesiology and Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York*;

Referência: *Ion Channel Targets and Treatment Efficacy in Neuropathic Pain.* The Journal of Pain, vol 7, No 1S (January), Supplement 1, 2006: pp S38-S47. Available online: www.sciencedirect.com