

Divulgação Científica**1. Efeito medicinal da maconha: pesquisa mostra que dependendo da dose seu uso pode piorar a dor**

As propriedades analgésicas da maconha são amplamente conhecidas e, em alguns países como Canadá e Holanda, seu uso é permitido para fins medicinais. Entretanto, de acordo com pesquisadores americanos, o efeito da maconha está relacionado com a quantidade consumida do produto. Um estudo publicado no periódico *Anesthesiology* analisou 15 voluntários saudáveis que receberam uma injeção subcutânea de capsaicina (princípio ativo encontrado na pimenta que causa dor) e, em seguida, fumaram maconha, em doses determinadas pela quantidade de Δ -9-THC (delta-9-tetraidrocanabinol, principal substância ativa presente na droga) encontradas no plasma. Quarenta e cinco minutos após a exposição à maconha, os voluntários que fumaram doses moderadas disseram que a dor induzida pela capsaicina havia sido aliviada, enquanto que os que fumaram doses altas sentiram dores ainda mais fortes. O autor do estudo, Mark Wallace, acredita que essas observações podem ter implicações nas formas como a maconha é utilizada para fins medicinais, já que este é o primeiro estudo a utilizar diferentes doses de maconha para avaliar sua ação terapêutica.

Referência do estudo original: Wallace et al, *Dose-dependent Effects of Smoked Cannabis on Capsaicin-induced Pain and Hyperalgesia in Healthy Volunteers*. *Anesthesiology* 2007; 107:785–96.

2. Medo e preconceito na aceitação de morfina por pacientes com câncer – a prescrição desse medicamento normalmente é relacionada à falta de tratamentos eficazes e morte próxima

Um estudo que entrevistou pacientes com câncer mostrou que o maior problema para a aceitação do tratamento com drogas opióides (do tipo da morfina) não é a possibilidade de efeitos adversos e dependência, mas, sim, a idéia preconcebida de que estes analgésicos são utilizados apenas para conforto de pacientes em fase terminal da doença. Muitos pacientes acreditam que os opióides, principalmente a morfina, sejam utilizados apenas como último recurso, quando nada mais funcionou, e, por isso, associam este tratamento à morte. Cabe ao profissional da saúde esclarecer os pacientes quanto à eficácia e segurança do uso desses medicamentos, que ainda é um dos melhores tratamentos no caso da dor causada pelo câncer. Além de aumentar a aceitação do tratamento, a informação adequada dos pacientes vai diminuir a angústia destes em relação à sua doença, especialmente em casos de câncer, uma doença que já traz por si uma carga de reações e expectativas muito negativas nos pacientes, mesmo com recente melhora no tratamento e possibilidade de cura.

Referência do estudo original: Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. *Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer*. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):44-8.

Ciência e Tecnologia**3. Dipirona induz analgesia em animais com dor neuropática: será que estamos de fato sabendo interpretar os modelos experimentais de dor?**

Em trabalho publicado em 2006, Fábio Reis e Noeli Rocha, do Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu, mostram a eficácia da dipirona em induzir analgesia em animais submetidos ao modelo experimental de neuropatia produzida por constricção do nervo

ciático. A administração da dipirona, em dose única de 80 µg, na pata dos animais, foi capaz de diminuir a hiperalgesia avaliada no método de Randall & Sellitto. Essa analgesia teve longa duração e a administração de drogas que influenciavam as diversas etapas da via do óxido nítrico (NO) mostrou a participação desta via no efeito induzido pela dipirona. Tanto a administração de L-NAME (inibidor da enzima sintase do NO) e de hemoglobina (que inibe o NO endógeno), quanto de ODQ (bloqueador da enzima guanilato ciclase, produtora de GMPc) ou glibenclamida (bloqueador de canais de potássio ATP-sensíveis) bloquearam a ação da dipirona. A administração do doador de NO nitroprussiato de sódio teve efeito bastante semelhante ao da dipirona. Neste sentido, os autores sugerem que a analgesia de longa duração da dipirona neste modelo experimental ocorra por ativação da via do NO, levando à dessensibilização dos nociceptores, e discutem a relevância deste fato no que concerne à sua utilidade no tratamento de dores crônicas.

Nota da redação: Um interessante ponto a ser realçado neste trabalho é sua discussão em torno da presença do fenômeno hiperalgesia persistente neste modelo considerado de dor neuropática. De fato, normalmente não se considera que fármacos antiinflamatórios e analgésicos não-esteroidais (AINEs) tenham eficácia sobre quadros de neuropatias, entretanto, neste caso, o que o trabalho parece salientar é que este modelo induz um quadro mais relacionado à dor persistente, susceptível à dipirona, que neuropática. Esse é um ponto a ser observado e discutido em trabalhos futuros que utilizem esse protocolo. Outra observação a ser feita é que este artigo poderia ter sido publicado em um periódico com maior impacto, devido à qualidade do trabalho, onde teria, certamente, maior visibilidade.

Autores e procedência do estudo: Fábio José Reis e Noeli Pereira Rocha - Departamento de Farmacologia, Instituto de Biociências, IBB/UNESP, Botucatu – SP.

Referência: Efeito analgésico de longa duração da dipirona sobre a hiperalgesia persistente induzida pela constrição do nervo ciático em ratos: participação do óxido nítrico. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas - *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 42, n. 4, out./dez., 2006

[4. Drogas com ação sobre receptores canabinóides podem auxiliar no alívio para as dores do câncer](#)

A dor do câncer é pouco compreendida, de modo que seu tratamento ainda é bastante difícil. Cerca de 75 a 90% dos pacientes com câncer terminal são resistentes à terapia com medicamentos opióides. Além disso, 80% dos pacientes com câncer têm dor severa em seus dias terminais. A fim de buscar terapias alternativas para a dor oncológica, pesquisadores americanos investigaram o efeito de drogas agonistas dos receptores canabinóides (seletivos e não-seletivos) no modelo de dor causada por carcinoma em camundongos. O tumor foi induzido no dorso da pata dos animais pela administração de células de origem cancerosa da mucosa oral de humanos. Quatro dias após a indução do tumor foi verificado o limiar de retirada da pata à estimulação mecânica (pelo método de von Frey eletrônico) destes animais e constatou-se redução neste limiar, indicando, então, presença de dor. Após a administração local dos agonistas canabinóides, o limiar de retirada da pata aumentou, indicando que estas drogas induziram antinocicepção. A partir desses dados, os autores sugerem que agonistas canabinóides são capazes de produzir antinocicepção neste modelo de dor induzida por carcinoma.

Nota da redação: A antinocicepção induzida pela administração destas drogas agonistas de receptores canabinóides deve ser encarada com a possibilidade de estar havendo interrupção da transmissão da informação nociceptiva (como a induzida pelas drogas do tipo da morfina), não devendo, apesar do modelo utilizado, ser encarada como um efeito exclusivo sobre dores do tipo oncológicas.

Autores e procedência do estudo: Andre V. Guerrero (a), Phuong Quang (a), Nusi Dekker (b), Richard C.K. Jordan (b,c,d), Brian L. Schmidt (d,e) – (a) UCSF School of Dentistry,

University of California, United States; (b) Department of Orofacial Sciences, University of California, United States; (c) Department of Pathology, University of California, United States; (d) Comprehensive Cancer Center, University of California, United States; (e) Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of California, United States;

Referência: *Peripheral cannabinoids attenuate carcinoma-induced nociception in mice.* Neurosci Lett. 2008 Mar 12;433(2):77-81.

5. Imunossupressores podem ser uma nova arma para tratamento da dor neuropática

Pesquisadores da Universidade de Harvard, nos EUA, publicaram um estudo demonstrando que o metotrexato, um imunossupressor utilizado frequentemente em doenças auto-imunes como artrite reumatóide, em baixas doses principalmente pela via intratecal reduz a nocicepção de ratos após a injúria de nervos periféricos, um modelo de neuropatia periférica. Foi também demonstrado que o efeito do metotrexato está associado à inibição da ativação das células da glia espinais, as quais, como já mencionado diversas vezes em nossos boletins, desempenham papel fundamental na indução e manutenção da dor pós-injúria de nervos. Estes resultados sugerem que o uso do metotrexato pode ser uma excelente opção para o tratamento de síndromes dolorosas causadas por lesão de nervos periféricos.

Autores e procedência do estudo: Joachim Scholz (a), Andrea Abele (b), Claudiu Marian (b), Annett Haüssler (b), Teri A. Herbert (a), Clifford J. Woolf (a), Irmgard Tegeder (a,b) – (a) *Neural Plasticity Research Group, Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, USA;* (b) *Pharmazentrum Frankfurt, Institut für Klinische Pharmakologie/(ZAFES), Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany;*

Referência: *Low-dose methotrexate reduces peripheral nerve injury-evoked spinal microglial activation and neuropathic pain behavior in rats.* Pain xxx (2008) xxx-xxx (article in press)

6. Dor e hiperalgesia térmica, mas não mecânica, provocada pelo veneno de abelha envolve ativação de MAPK em neurônios periféricos

O veneno de abelha purificado tem sido amplamente utilizado como ferramenta experimental para o estudo dos mecanismos envolvidos na dor inflamatória. A melitina é um polipeptídeo presente nesse veneno considerada a principal substância causadora das reações nociceptivas e hiperalgésicas induzidas pela sua injeção em animais. Recentemente, um grupo de pesquisadores chineses demonstrou que sua ação se deve à ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), levando à redução do limiar de dor. Utilizando inibidores específicos dos três tipos de MAPK - a ERK, a JNK e a p38 -, administrados tanto previamente como o após a indução de nocicepção pela melitina na pata de ratos, foi observada analgesia térmica, mas não mecânica, nos animais. A nocicepção manifesta, provocada pela injeção de melitina na pata do animal e quantificada pela contagem do número de "flinches" (sacudidas da pata), também foi significativamente atenuada pelos inibidores. Com base nestes resultados e também em estudos realizados utilizando capsaicina, os autores do estudo acreditam que a via de ativação das MAPK presentes em neurônios periféricos, pelo menos nestes modelos experimentais, está diretamente relacionada à nocicepção térmica observada.

Autores e procedência do estudo: J. HAO (a), M.-G. LIU (b), Y.-Q. YU (a), F.-L. CAO (a), Z. LI (a), Z.-M. LU (a) and J. CHEN (a,b) – (a) *Institute for Biomedical Sciences of Pain and Institute for Functional Brain Disorders, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, China;* (b) *Institute for Biomedical Sciences of Pain, Department of Neurobiology, Capital Medical University, #10 You'anmenwai Xitoutiao, Fengtai, Beijing 100069, PR China;*

Referência: *Roles of peripheral mitogen-activated protein kinases in melittin-induced nociception and hyperalgesia.* Neuroscience (2007), doi:10.1016/j.neuroscience.2007.12.038

7. Fosforilação de receptores NMDA na medula espinal após liberação de interleucina (IL)-1 por células da glia facilitariam a dor durante a inflamação

Pesquisadores da Universidade de Maryland, nos EUA, demonstraram que, após inflamação periférica – em patas de ratos – ocorre síntese e liberação da citocina pró-inflamatória interleucina-1 (IL-1), que seria, por sua vez, capaz de induzir a fosforilação de uma subunidade dos receptores para glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), facilitando sua ativação. Os receptores NMDA e o glutamato são amplamente descritos como envolvidos no processo de transmissão da dor na medula espinal. Contudo, o dado interessante neste trabalho é a sugestão pelos autores de que a IL-1 é sintetizada por astrócitos, ou seja, células da glia presentes na medula espinal.

Nota da redação: Os efeitos da IL-1 em induzir a liberação de outros mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas, por exemplo, têm sido demonstrados em tecidos periféricos desde a década de 90. Além disso, na medula espinal estes efeitos também têm sido estudados e parecem ser importantes para a sensibilização após a administração por via intratecal da própria citocina.

Autores e procedência do estudo: Rui-Xin Zhang (a), Aihui Li (a), Bing Liu (a), Linbo Wang (a), Ke Ren (b), Haiqing Zhang (a), Brian M. Berman (a), Lixing Lao (a) – (a) *Center for Integrative Medicine, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, USA;* (b) *Department of Biomedical Sciences, Dental School, University of Maryland, Baltimore, USA;*

Referência: *IL-1ra alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats.* Pain 135 (2008) 232–239.

8. Presença de dores crônicas pode alterar o funcionamento de regiões cerebrais durante o repouso – essa pode ser a explicação para os distúrbios de atenção e comportamento que acompanham as dores de longa duração

Pacientes com dores crônicas sofrem mais que aqueles que apresentam dores agudas. Depressão, ansiedade, distúrbios do sono também contribuem para a diminuição de sua qualidade de vida. Interessantemente, estudos recentes têm mostrado que as dores crônicas danificam áreas cerebrais corticais que não têm relação com a dor, embora não se saiba se esses danos e as dores de longa duração se relacionem pelo mesmo mecanismo. Em nossa edição passada já havíamos publicado matéria abordando alterações cerebrais encontradas em pacientes com migrâneas, apesar de não se saber ainda qual a relação causal destes quadros. Este trabalho, publicado por Baliki e cols., da Escola de Medicina Feinberg, em Chicago, EUA, propõe que dores de longa duração alteram a conectividade funcional de regiões corticais que normalmente, durante o repouso, estão ativas. Em estados normais, essa atividade, chamada pelos autores de “rede de modo padrão”, funciona em uma espécie de equilíbrio entre atividades excitatórias e inibitórias em regiões cerebrais. Porém, em várias desordens, esse equilíbrio se romperia. Utilizando metodologia de ressonância magnética funcional por imagem, os autores compararam pacientes com dores crônicas lombares e pacientes sadios (pacientes-controle) e observaram que durante uma simples tarefa de atenção visual, apesar de realizarem a tarefa tão bem quanto o grupo-controle, os pacientes com dores mostraram alterações em determinadas regiões importantes do cérebro, sugerindo que a dor crônica pode ter um impacto difuso sobre toda função cerebral, de modo que alterações na “rede de modo padrão” podem explicar os déficits cognitivos e comportamentais que acompanham as dores crônicas.

Autores e procedência do estudo: Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR - *Department of Physiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, USA;*

Referência: *Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics.* J Neurosci. 2008 Feb 6;28(6):1398-403.