

**Divulgação Científica****1. Internet facilita o diálogo com o médico: grande parte dos pacientes se informa sobre seus sintomas antes do primeiro contato com o profissional, indica estudo**

Um estudo recentemente publicado mostra a importância que a internet pode ter para os pacientes mesmo antes da primeira consulta com um profissional da saúde. A pesquisa, publicada no periódico *Arthritis and Rheumatism*, investigou com qual frequência os pacientes de uma clínica reumatológica procuravam informações na internet sobre seus sintomas antes da primeira consulta. Os autores verificaram que grande parte destes pacientes de fato pesquisava sobre seus sintomas previamente ao encontro com o profissional. Um dado interessante foi que, apesar de o estudo ter evidenciado que esses pacientes constituíam quase 90% do total entrevistado, poucos discutiam as informações com o médico, provavelmente para evitar dar a impressão ao profissional de dúvidas sobre sua competência. Se considerarmos que a internet é uma fonte de informação imensa, pode-se destacar, por esse estudo, a importância dessa prática tanto para os clínicos como para os pacientes, já que os primeiros podem ter seu trabalho facilitado no momento de detalharem a condição observada ao paciente, e os últimos podem apresentar suas queixas de modo mais objetivo, o que pode facilitar o diagnóstico. Contudo, deve-se, ao mesmo tempo, ter cautela quanto aos sites pesquisados e a veracidade das informações colhidas. Neste sentido, a Equipe DOL tem se empenhado para trazer as informações mais relevantes e confiáveis de nossa área o mais próximo possível para os leitores leigos, de modo, inclusive, a facilitar seu contato com profissionais que cuidam de dores (veja seção PARA PACIENTES em nosso Portal).

**Referência do estudo original:** Hay MC, Cadigan RJ, Khanna D, Strathmann C, Lieber E, Altman R, McMahon M, Kokhab M, Furst DE. *Prepared patients: Internet information seeking by new rheumatology patients*. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar 27;59(4):575-582.

**2. É possível classificar qual é a "dor mais doída"?**

Na edição de abril da revista SuperInteressante (Editora Abril) foi apresentada matéria na qual eram listadas as piores dores que uma pessoa podia sentir. A reportagem definiu a dor como "uma experiência sensitiva e emocional desagradável", mas não mencionou os diferentes tipos de estímulos que podem levar ao seu aparecimento: mecânicos, térmicos, químicos, elétricos ou fisiopatológicos. Além disso, a resposta a estes estímulos pode ser neurovegetativa ou comportamental, e são mais rápidas quando o tecido encontra-se inflamado (fenômeno conhecido como hiperalgesia).

Para classificar as dores, o método utilizado pelos autores da matéria original foi o de perguntar ao próprio paciente a intensidade da dor em uma escala de 0 a 10. A distribuição das dores na escala usada mostra que mais da metade delas está ligada a infecções, o que indica que dor e inflamação caminham juntas.

As dores classificadas como piores (com índices entre 9 e 10) foram as cólicas renais, cólicas biliares, lombalgias agudas, neurites herpéticas, gotas, hipertensão craniana, dor de cabeça de alta intensidade, dores de dente, infarte e dor do parto. É importante ressaltar também que a percepção das dores está sempre associada à sensibilidade e à tolerância individuais.

**3. Medicamento antiinflamatório pode facilitar o desenvolvimento de infecções – tarja preta na embalagem trará informações sobre o risco**

Segundo um informe da empresa *Amgen and Wyeth Pharmaceuticals* (empresa que comercializa medicamentos), o medicamento Etanercept passará a apresentar tarja preta em

sua embalagem a partir de agora. Este medicamento é um antagonista de receptores para o Fator de Necrose Tumoral (TNF) usado para tratamento de artrite reumatóide moderada e severa e tal aviso se refere ao risco deste facilitar o desenvolvimento de tuberculose e outras infecções. Apesar destas informações terem sido incluídas na bula do medicamento, a FDA (*Food and Drug Administration* – órgão que controla os medicamentos nos EUA) resolveu colocá-las na forma de tarja preta. Considerando que drogas deste tipo podem influenciar negativamente o sistema imunológico, seu uso pode levar a complicações inesperadas, ainda mais tomando por base pesquisas que mostraram tuberculose em pacientes que utilizavam drogas bloqueadoras de TNF. Embora o Etanercept não seja comercializado no Brasil, fica o alerta com relação à maior facilidade de desenvolvimento de infecções que drogas com ação no sistema imune podem levar, inclusive os corticosteróides, muito usados para diversos tratamentos.

Fonte: [www.medscape.com](http://www.medscape.com) - Medscape Medical News, March 2008.

#### 4. A credibilidade da indústria farmacêutica mais uma vez abalada: artigos sobre medicamentos podem ser escritos por “autores-fantasmas”

Uma matéria publicada no jornal Folha de São Paulo de 16 de abril de 2008 noticiou que os estudos feitos sobre o medicamento Vioxx®, retirado do mercado pouco tempo atrás por induzir problemas cardíacos, teve autores não-identificados ou os chamados “ghostwriters” (“autores-fantasmas”, em inglês), conforme relatado em artigo publicado no periódico Jama ( [www.jama.com](http://www.jama.com) ). Em documentos do período entre 1996 e 2004, a multinacional farmacêutica Merck, fabricante do Vioxx®, teria contratado médicos de renome para assinar artigos provenientes de estudos clínicos sobre o medicamento publicados em periódicos acadêmicos. Contudo, os assinantes não haviam participado destes estudos.

A polêmica do Vioxx®, que era campeão de vendas, levou à sua retirada do mercado em 2004 e envolveu a Merck em processos de indenizações milionárias. Os autores do artigo publicado no Jama, Joseph Ross, Kevin Hill, David Egilman e Harlan Krumholz, tiveram acesso aos documentos porque deram consultoria a advogados das pessoas envolvidas nestes pedidos indenizatórios.

Segundo Joseph Ross, da Escola de Medicina Mount Sinai, em Nova York, “os documentos questionam a validade de boa parte das pesquisas publicadas pela indústria. Infelizmente, a prática do “ghostwriting” parece ser disseminada”. Assim, o artigo original levanta “questões importantes que superam até mesmo a responsabilidade da autoria dos estudos”, completa Ross, que, junto com os outros autores, “desenterrou” e-mails relacionados a 96 publicações nos quais o departamento de marketing da Merck apresentava-se envolvido no planejamento dos manuscritos.

Vale a pena ler o artigo original, que apresenta índices de frequência desta deplorável prática que envolve tanto a indústria quanto a pesquisa acadêmica. Aparentemente uma nova polêmica parece estar se desenhando...

### Ciência e Tecnologia

#### 5. Modulação direta da atividade de canais de sódio NaV1.8 pela proteína quinase ativada por mitógeno p38: uma nova via de sinalização da dor inflamatória?

]Vários estudos têm demonstrado que a ativação periférica da proteína conhecida como proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38 é importante para a presença de dor inflamatória. No entanto, os mecanismos ativados por esta quinase que resultam no aumento da sensação dolorosa ainda não foram elucidados. Em recente estudo, Hudmon e cols., da Escola de Medicina da Universidade de Yale, nos EUA, demonstraram que a ativação da p38 em neurônios do gânglio da raiz dorsal induz aumento nas correntes em canais de sódio do tipo NaV1.8. Esta modulação parece estar associada à fosforilação dos canais

diretamente pela p38, o que sugere, assim, mais um possível mecanismo molecular envolvido na dor inflamatória. Contudo, deve-se ter em mente a importância de estudos também *in vivo* para estabelecer se este mecanismo é realmente importante para a gênese da dor.

**Autores e procedência do estudo:** Hudmon A, Choi JS, Tyrrell L, Black JA, Rush AM, Waxman SG, Dib-Hajj SD - *Department of Neurology and Center for Neuroscience and Regeneration Research, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06510, USA;*

**Referência:** *Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons.* J Neurosci. 2008 Mar 19;28(12):3190-201.

#### 6. Inflamação persistente provoca alterações nas ondas de cálcio em neurônios do gânglio da raiz dorsal de ratos

A hiperalgesia associada à inflamação reflete, em parte, mudanças nas propriedades dos neurônios aferentes primários, como a maneira de responder a estímulos, por exemplo. Ainda, a concentração intracelular de cálcio  $[Ca^{2+}]_i$  parece influenciar essas propriedades neuronais, e mudanças na sua regulação podem contribuir para alterações na excitabilidade aferente e liberação de transmissores. Com base nestas informações, o objetivo do estudo apresentado por Lu e Gold, dos EUA, foi determinar o impacto da inflamação persistente na  $[Ca^{2+}]_i$  em repouso e na indução de oscilações nos níveis de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD). Para induzir a inflamação, foi feita injeção de Adjuvante Completo de Freund (CFA) na pata de ratos e, após três dias, foram retirados os neurônios do GRD. Em seguida, estes foram estimulados com alta concentração de potássio, o que provocou mudanças na  $[Ca^{2+}]_i$ . As subpopulações de neurônios do GRD foram definidas pelo diâmetro dos corpos celulares, marcação com isolectina B4 e sensibilidade à capsaicina, capaz de estimular neurônios do tipo C. Os autores observaram que o estímulo inflamatório causou um significativo aumento na  $[Ca^{2+}]_i$  durante o repouso e aumento das ondas de  $Ca^{2+}$ , sendo estas maiores em neurônios que inervavam o local da inflamação. A mudança na magnitude das ondas de  $Ca^{2+}$  foi maior em neurônios de pequeno e médio diâmetros, e os neurônios responsivos à capsaicina e IB4-positivos, de pequeno e médio diâmetros, apresentaram diminuição do declínio dessas ondas quando comparados aos não-responsivos à capsaicina, IB4-negativos e/ou neurônios de grande diâmetro. Assim, os autores sugerem que a inflamação induz mudanças na regulação do  $[Ca^{2+}]_i$ , que podem contribuir para a hiperalgesia associada com a inflamação persistente, via facilitação da liberação de transmissores por estes nociceptores aferentes.

**Autores e procedência do estudo:** S-G. LU (a) and D M. S. GOLD (a,b,c) - (a) *Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA;* (b) *Department of Neurobiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA;* (c) *Pittsburgh Center for Pain Research, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA;*

**Referência:** *Inflammation-induced increase in evoked calcium transients in subpopulations of rat dorsal root ganglion neurons.* Neuroscience. 2008 Apr 22;153(1):279-88.

#### 7. Interleucina-1alfa (IL-1alfa) reduz a nocicepção provocada por lesão do nervo – efeito é oposto ao induzido pela isoforma IL-1beta

Enquanto a citocina interleucina(IL)-1beta tem sido reportada como tendo extrema importância na gênese da dor inflamatória e, mais recentemente, da dor neuropática, o papel da IL-1alfa ainda continua não explicado. J Mika e cols., do Instituto de Farmacologia da Academia Polonesa de Ciências, analisaram o papel desta citocina na nocicepção após lesão do nervo periférico. Foi observado, por exemplo, aumento na expressão da IL-1alfa no gânglio da raiz dorsal, mas não no corno dorsal da medula após a injúria do nervo periférico. Além disto, foi verificado que, do mesmo modo que o tratamento intratecal com IL-1ra

(antagonista de receptor de IL-1), o tratamento com IL-1alfa também reduz a nocicepção associada a esta injúria do nervo. Segundo esses resultados, a IL-1alfa pode ser a base para o desenvolvimento de drogas para tratamento de dores neuropáticas. Deve-se lembrar, porém, que as duas isoformas (alfa e beta) compartilham o mesmo receptor de membrana, de maneira que a primeira pode estar competindo com a IL-1beta pela ligação neste receptor, o que evitaria então o efeito pró-neuropático desta última.

**Autores e procedência do estudo:** Mika J, Korostynski M, Kaminska D, Wawrzczak-Bargiela A, Osikowicz M, Makuch W, Przewlocki R, Przewlocka B - *Department of Pain Pharmacology, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Krakow, Poland;*

**Referência:** *Interleukin-1alpha has antiallodynic and antihyperalgesic activities in a rat neuropathic pain model.* Pain. 2008 Mar 26.

#### 8. Alteração na expressão de genes na medula espinal pode ser responsável pelo desenvolvimento da memória da dor

A literatura científica mostra que a injeção de carragenina na pata de ratos causa hiperalgesia e que, apesar da completa recuperação após alguns dias, os animais passam a apresentar uma resposta hiperalgésica aumentada quando um novo estímulo inflamatório é aplicado. Em trabalho recentemente publicado na revista *BMC Neuroscience*, os pesquisadores demonstraram que ocorrem mudanças na expressão de genes na medula espinal 24 horas (pico da inflamação) e 28 dias após a injeção de carragenina. Entre os milhares de genes analisados, 356 estavam expressos diferentemente após os 28 dias em relação ao grupo-controle, e, 329 após 24 h. Desses genes expressos de forma diferente, 67 deles foram identificados como sendo importantes para as vias de condução da dor - cuja intensidade se mostrou alterada em diferentes modelos de avaliação de sensibilidade dolorosa - ou associados a proteínas envolvidas nas vias nociceptivas. Em conclusão, os autores sugerem que mudanças persistentes na expressão de genes envolvidos na formação de novas sinapses e na neurogênese podem contribuir para a transição da dor aguda para crônica.

**Autores e procedência do estudo:** Rustam Yukhananov and Igor Kissin - *Neurogenomic Laboratory Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA;*

**Referência:** *Persistent changes in spinal cord gene expression after recovery from inflammatory hyperalgesia: a preliminary study on pain memory.* BMC Neurosci. 2008 Mar 13;9:32.

#### 9. Ação analgésica do antidepressivo mirtazapina em dores neuropáticas pode ocorrer por inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias

A dor neuropática, caracterizada por distúrbio ou dano neuronal, tem sido amplamente pesquisada devido à dificuldade de tratamento. Entre os diversos medicamentos utilizados clinicamente para o tratamento dessas dores estão os antidepressivos tricíclicos e, com base nesta prática terapêutica, pesquisadores chineses procuraram avaliar o efeito do antidepressivo de nova geração mirtazapina em um modelo experimental de dor neuropática realizado em ratos. Após indução da neuropatia por transecção do nervo ciático, os animais receberam mirtazapina ou veículo por via oral, durante 14 dias, iniciando no quinto dia pós-cirúrgico. Foi verificado que, a partir do sétimo dia, já se obtinha uma boa resposta analgésica dos animais neuropáticos quando comparados aos animais que receberam veículo. A dosagem de citocinas no sistema nervoso central revelou níveis aumentados do Fator de Necrose Tumoral(TNF)- $\alpha$  e de Interleucina(IL)-1 $\beta$  (citocinas pró-inflamatórias), assim como de IL-10 (citocina antiinflamatória). Também foi observado aumento na atividade do fator de transcrição nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, o qual, quando ativado, aumenta a expressão de genes pró-inflamatórios), nos animais neuropáticos. Entretanto, a atividade

deste fator foi reduzida após a administração de mirtazapina. Em conclusão, o presente trabalho mostra que a mirtazapina alivia a dor neuropática por inibir tanto a produção de citocinas pró-inflamatórias como a ativação de NF- $\kappa$ B.

**Autores e procedência do estudo:** Juan Zhu (a), Xiaowei Wei (b), Xiaomei Feng (a), Juan Song (a), Yimin Hu (a), Jianguo Xu (a,\*) – (a) *Department of Anesthesiology, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, China;* (b) *Department of General Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, PR China;*

**Nota da redação:** pelos resultados apresentados, observa-se que o mecanismo de ação analgésica deste medicamento é independente de seu efeito antidepressivo, pois a analgesia ocorre com poucos dias de tratamento, diferentemente de seu efeito sobre pacientes deprimidos (nos quais normalmente ocorre melhora dos sintomas após 6 semanas de tratamento).

**Referência:** *Repeated administration of mirtazapine inhibits development of hyperalgesia/allodynia and activation of NF- $\kappa$ B in a*