

**Divulgação Científica****1. Ferro no cérebro e dor de cabeça**

O acúmulo de ferro em certas regiões cerebrais é um achado que pode ajudar a explicar a razão pela qual 10 a 20% das pessoas com enxaqueca passam a ter a forma crônica da doença, com crises praticamente diárias. A última edição do periódico britânico *Cephalalgia* publicou uma pesquisa que confirma que pessoas que sofrem de enxaqueca apresentam depósitos de ferro no tronco cerebral, mostrando também que isso acontece em núcleos da base. Em conjunto, todas essas regiões fazem parte de "circuitos" de modulação da dor. O que chamou muito a atenção dos pesquisadores foi o fato do depósito de ferro ter sido maior em pessoas que sofriam de enxaqueca há mais tempo, o que sugeriu que, quanto mais frequentes as crises de enxaqueca, maiores os depósitos de ferro. Além destes depósitos de ferro, outras consequências das crises repetitivas de enxaqueca são alteração da sensibilidade e mudanças estruturais do tronco cerebral, redução da substância cinzenta de algumas regiões cerebrais, lesões da substância branca cerebral, além de aumento do risco de derrames. Devido a isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece essa doença como um problema de alta prioridade que provoca incapacidade, em adição ao grande custo à sociedade, que vai muito além das questões orgânicas acima discutidas, envolvendo sérios prejuízos de ordem emocional, social e econômica.

Referência do estudo original: MC Kruit, LJ Launer, J Overbosch, MA van Buchem & MD Ferrari. *Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study*. *Cephalalgia* 2009 Mar;29(3):351-9.

Fonte: <http://consciencianodiaadia.com/2009/02/07/>

**2. Acupuntura para alívio da dor: verdade ou mentira?**

Pesquisadores dinamarqueses divulgaram o resultado de uma extensa revisão dos trabalhos publicados sobre acupuntura, muitos deles contraditórios. Para auxiliar na pesquisa, foi usada a técnica de meta-análise, e os pesquisadores levantaram o maior número possível de trabalhos publicados sobre o assunto. Após a coleta dos trabalhos, estes foram classificados de acordo com a técnica de execução e, os resultados, comparados. Com relação aos estudos sobre uso da acupuntura para alívio da dor, foram identificados 13 trabalhos diferentes, envolvendo mais de três mil pacientes. Somente oito trabalhos puderam ser avaliados, por causa de diferenças na seleção ou distribuição dos participantes. Ainda, os autores da revisão consideraram o fato de que nestes trabalhos o pesquisador sempre sabe o que está acontecendo realmente, sendo impossível a realização dos chamados "estudos duplos-cegos".

Nos trabalhos, a diferença observada entre acupuntura e placebo foi muito pequena. De qualquer forma, a pesquisa, publicada na edição de 7 de fevereiro da revista *British Medical Journal*, tem como mérito tentar analisar cientificamente os efeitos dessa terapia complementar, já incorporada à medicina ocidental, e que, por mais que se tenha pesquisado, ainda não teve seus mecanismos desvendados.

Referência do estudo original: Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. *Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups*. *BMJ*. 2009 Jan 27;338:a3115. Review.

Fonte: <http://g1.globo.com/Noticias/Ciencia/>

### 3. Implante de microchip no cérebro pode salvar quem tem dor de cabeça crônica?

Uma nova terapia que usa o implante de um pequeno eletrodo para manter uma estimulação constante do nervo occipital, na parte de trás do pescoço, está apresentando resultados bastante animadores para pacientes que sofrem de dores de cabeça crônicas. No estudo mais recente, um dispositivo que tem o tamanho aproximado de um palito de fósforo e foi chamado de *bion* foi implantado em seis pacientes. Esses pacientes apresentavam um tipo de dor de cabeça caracterizada por dor crônica durante 15 ou mais dias por mês em apenas um lado da cabeça. O dispositivo foi mantido ligado, fazendo uma estimulação de baixa intensidade no nervo, durante 4 meses. Depois disso, o dispositivo ficou desligado por 1 mês, e foi novamente ligado por mais 1 mês. Os pacientes não eram avisados previamente ao período em que o implante era desligado, de modo que esse tempo serviu para verificar se apenas o implante sem a estimulação não teria um efeito do tipo placebo. Cinco dos seis pacientes testados disseram que recomendariam o tratamento para outros pacientes com hemicrania contínua. Quatro pacientes tiveram melhora de 80 a 95% nas dores de cabeça. Apenas um deles relatou piora da dor. A implantação do *bion* foi minimamente invasiva, sendo realizada sob anestesia local e não apresentou efeitos adversos importantes. Estudos com dispositivos semelhantes também foram realizados em pacientes com outros tipos de dor de cabeça, incluindo enxaqueca, e em casos de artrite, com resultados também promissores (veja em leitura complementar "B"). Caso os benefícios sejam comprovados, esse tipo de terapia poderá representar um grande avanço no tratamento de pacientes que sofrem com dores crônicas de cabeça e que não respondem ou não toleram os tratamentos convencionais com fármacos.

Referência do estudo original: Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. *Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study*. Lancet Neurol. 2008 Nov;7(11):1001-12.

Referência do artigo de revisão: Jasper JF, Hayek SM. *Implanted occipital nerve stimulators*. Pain Physician. 2008 Mar-Apr;11(2):187-200.

## Ciência e Tecnologia

### 4. Mudanças cerebrais causadas pela dor neuropática

Recente estudo desenvolvido por fisiologistas da *Northwestern University Feinberg School of Medicine*, de Chicago, EUA, identificou mudanças morfológicas e reorganização funcional do córtex pré-frontal medial em ratos sofrendo de dores neuropáticas, induzidas por injúria ou ligadura do nervo ciático.

A pesquisa foi motivada pela depressão e declínio cognitivo que freqüentemente são observados em conjunto com quadros de dor crônica em pacientes humanos. Isso sugere o envolvimento de áreas corticais com funções cognitivas no processamento cerebral desses quadros. Após o desenvolvimento da neuropatia, os cérebros dos animais foram submetidos à investigação eletrofisiológica dos neurônios piramidais das camadas 2/3 do córtex pré-frontal contralateral medial. Os autores identificaram modificações morfológicas em dendritos basais e não apicais destes neurônios (alongamento e mais ramificações), aumento na densidade espinal destes dendritos e aumento nas correntes sinápticas com componente NMDA.

Os resultados mostram evidências de que a dor neuropática leva à reorganização do córtex pré-frontal contralateral medial e demonstram mudanças morfológicas singulares causadas pela dor em neurônios do sistema nervoso central. Isso pode ajudar a identificar as bases celulares que levam à depressão e declínio cognitivo induzidos pela dor crônica.

Autores e procedência do estudo: Alexia E. Metz (1); Hau-Jie Yau; Maria Virginia Centeno; A. Vania Apkarian; and Marco Martina (2) - *Department of Physiology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, 303 East Chicago Avenue, Chicago, IL 60611;*

---

Referência: *Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain*. PNAS February 17, 2009 vol. 106 no. 7 2423-2428.

#### 5. Eletroacupuntura protege ratos da gastrite induzida por AAS

Drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) são amplamente utilizadas para alívio das mais variadas condições dolorosas. Um dos principais mecanismos de ação destas drogas envolve a inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e conseqüente diminuição da síntese de um dos mais importantes mediadores da resposta inflamatória, a prostaglandina E2 (PGE2), capaz de sensibilizar fibras nervosas nociceptivas, baixando o limiar de ativação dos neurônios responsáveis pela transmissão da nocicepção.

Como efeito colateral de seu uso observa-se frequentemente o aparecimento de lesões gástricas, já que a PGE2 também está envolvida na homeostase do tecido gástrico. O desconforto provocado por estas lesões costuma ser um dos principais motivos para troca da medicação utilizada.

Na tentativa de encontrar alternativas ou mesmo controlar as lesões gástricas provocadas por AINEs, um grupo de pesquisadores coreanos verificou que a eletroacupuntura pode melhorar os escores de ulceração gástrica provocada por ácido acetilsalicílico (AAS) em ratos, diminuindo também a acidez gástrica e elevando os níveis de óxido nítrico no tecido. Nesse sentido, não deve ser difícil testar se a eletroacupuntura realmente diminui a acidez gástrica, o que seria um achado interessante, principalmente em relação a casos nos quais é necessária a prescrição de AINEs para pacientes com histórico de problemas como gastrite ou úlceras estomacais.

Autores e procedência do estudo: Hye Suk Hwang, Kyung-Ju Han, Yeon Hee Ryu, Eun Jin Yang, Yoo Sung Kim, Sang Yong Jeong, Young-Seop Lee, Myeong Soo Lee, Sun-Mi Choi - *Department of Medical Research, Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, South Korea*; Sung Tae Koo - *Division of Meridian and Structural Medicine, School of Oriental Medicine, Pusan National University, Pusan 609-735, South Korea*;

Referência: *Protective effects of electroacupuncture on acetylsalicylic acid-induced acute gastritis in rats*. World J Gastroenterol 2009 February 28; 15(8): 973-977.

#### 6. Pesquisa com antiretrovirais traz novas informações sobre o metabolismo da metadona, medicamento utilizado para o tratamento da dor e da dependência de drogas

Pesquisadores americanos descobriram importantes informações sobre o metabolismo da metadona, droga narcótica do grupo dos opióides, utilizada principalmente no tratamento dos toxicodependentes de heroína e outros opióides. Os dados publicados podem levar a uma melhor indicação médica desta droga, que possui baixo índice terapêutico e cuja utilização no tratamento da dor do câncer ou do vício em opióides pode causar superdosagem e morte.

O uso da metadona no tratamento da dor aumentou 1300% entre 1997 e 2006 nos EUA. Este aumento também elevou em 1800% o aparecimento de efeitos colaterais, e em mais de 400% o número de mortes entre 1999 e 2004.

Ao pesquisar inibidores de protease, comumente utilizados nos coquetéis antiretrovirais para pacientes com HIV, e a metadona, os autores desta pesquisa se depararam com resultados contraditórios ao que se acreditava sobre o metabolismo hepático da metadona. Motivados pela possibilidade de emprego da metadona no controle farmacológico da dor em pacientes aidéticos ou mesmo em pacientes com problemas com drogas de abuso, os autores do trabalho testaram a co-administração de nelfinavir, indinavir e ritonavir com a metadona e o efeito destes inibidores de protease na enzima P4503A, a qual se pensava ser a maior responsável pelo metabolismo da metadona. Estes antiretrovirais são capazes de inibir a atividade catalítica da P4503A, o que levaria ao aumento nas concentrações da metadona a ser metabolizada. Ao invés disso, a co-administração de nelfinavir diminuiu pela metade os

níveis encontrados de metadona. A utilização de ritonavir e indinavir não resultou em diferenças nas concentrações da droga. Os dados são interessantes, e pesquisas posteriores deverão ser realizadas para identificar as enzimas que realmente estão envolvidas no metabolismo da metadona.

Autores e procedência do estudo: Evan D. Kharasch (a,\*); Alysa Walker (b); Dale Whittington (b); Christine Hoffer (b); Pamela Sheffels Bedynek (b) – (a) *Department of Anesthesiology, and Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, 63110, USA;* (b) *Department of Anesthesiology, University of Washington, Seattle, WA, 98195, USA;*

Referência: *Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity.* Drug and Alcohol Dependence xxx (2009) xxx-xxx.

#### [7. Novo efeito hipernociceptivo para um conhecido mediador inflamatório: Fator de Necrose Tumoral- \$\alpha\$ induz hipernocicepção térmica bilateral em camundongos](#)

O Fator de Necrose Tumoral (TNF)- $\alpha$  é uma citocina que está envolvida em diversos eventos inflamatórios, inclusive como importante mediador da hipernocicepção, ativando direta ou indiretamente os neurônios nociceptivos. Russell e cols., do *King's College London*, em Londres, Inglaterra, demonstraram recentemente que o TNF- $\alpha$  induz hipernocicepção térmica bilateral em camundongos e que este efeito é mediado por um tipo de receptor vanilóide, o TRPV1. Os pesquisadores também demonstraram o importante papel da interleucina (IL)- $1\beta$ , da proteína quinase C (PKC) e das prostaglandinas neste efeito. Além disso, foi observado que o TNF- $\alpha$  induz acúmulo de neutrófilos, que foi reduzido pelo uso de fucoidina, um inibidor da adesão leucocitária. Este trabalho foi o primeiro a demonstrar o efeito hipernociceptivo térmico bilateral do TNF- $\alpha$ . Contudo, mais estudos são necessários neste tipo de modelo experimental para entender o mecanismo de doenças caracterizadas por dor simétrica, como a artrite reumatóide, por exemplo, o que pode levar ao desenvolvimento de novas alternativas para seu tratamento.

Autores e procedência do estudo: Fiona A. Russell (a); Elizabeth S. Fernandes (a); Jean-Philippe Courade (b); Julie E. Keeble (a); Susan D. Brain (a,\*) – (a) *Cardiovascular Division, Franklin-Wilkins Building, King's College London, Waterloo Campus, 150 Stamford St., London SE1 9NH, UK;* (b) *IPC 351, Pain Therapeutic Area, Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, UK;*

Referência: *Tumour necrosis factor  $\alpha$  mediates transient receptor potential vanilloid 1-dependent bilateral thermal hyperalgesia with distinct peripheral roles of interleukin-1 $\beta$ , protein kinase C and cyclooxygenase-2 signalling.* Pain, febr 2009.

#### [8. Ativação da glia em estrutura supraespalinal é essencial para o início da dor neuropática](#)

Até recentemente, as células da glia eram consideradas apenas células de sustentação dos neurônios. Atualmente, inúmeros trabalhos relatando o papel destas células na modulação da função neuronal tanto em condições fisiológicas quanto patológicas tem ajudado a superar este conceito. Dados da literatura demonstram que as células da glia encontradas no sistema nervoso central, principalmente em nível espinal, quando ativadas, promovem liberação de mediadores inflamatórios, o que sugere sua participação relevante na facilitação da dor induzida por inflamação, dano tecidual ou injúria neuronal. Trabalho recente publicado no periódico *The Journal of Neuroscience* demonstrou que, além da ativação em nível espinal, a ativação das células da glia na medula rostral-ventromedial (RVM) desempenha papel crucial no desenvolvimento da dor neuropática após lesão de nervos periféricos. Os autores do estudo observaram que a injeção intra-RVM de inibidores seletivos da função glial inibem os comportamentos nociceptivos. A participação das células da glia presentes no RVM parece depender da produção local de citocinas como a interleucina (IL)- $1\beta$  e o Fator de Necrose Tumoral (TNF)- $\alpha$ , que seriam, então, responsáveis pelo aumento da transmissão

glutamatérgica e ativação de vias descendentes facilitatórias de dor. Estes achados corroboram a idéia de que drogas que inibe a ativação da glia são promissoras no tratamento das dores de origem neuropática.

Autores e procedência do estudo: Feng Wei, Wei Guo, Shiping Zou, Ke Ren, and Ronald Dubner - *Department of Neural and Pain Sciences, Dental School, Program in Neuroscience, University of Maryland, Baltimore, Maryland 21201;*

Referência: *Supraspinal glial-neuronal interactions contribute to descending pain facilitation.* J Neurosci. 2008 Oct 15;28(42):10482-95.

#### 9. Inflamação periganglionar: um novo modelo para estudo da hérnia de disco?

A dor provocada pela hérnia de disco intervertebral é de difícil tratamento, sendo de grande incidência e, geralmente, bastante intensa. Contudo, uma das limitações para o estudo deste tipo de dor é a dificuldade dos modelos experimentais mimetizarem estes quadros. Neste sentido, o grupo de pesquisadores liderado por Clifford Woolf desenvolveu um novo modelo de inflamação periganglionar que apresenta características sintomáticas (dor irradiada) semelhantes às causadas pela hérnia de disco. Resumidamente, foi observado que a exposição do nervo periférico lombar L4 a um estímulo inflamatório levou ao desenvolvimento de sensibilidade dolorosa capaz de ser detectada na pata dos animais, porém sem sinal algum de inflamação dos tecidos periféricos. Além disto, o aparecimento deste estado doloroso foi associado à indução da expressão de citocinas pró-nociceptivas, bem como da enzima ciclooxigenase (COX)-2 no gânglio da raiz dorsal. De acordo com os autores do estudo, este aumento na expressão da COX-2 parece desempenhar uma função importante na gênese da hiperalgesia neste modelo experimental, uma vez que inibidores seletivos desta enzima reduziram o processo doloroso. Os dados apresentados mostram que este modelo pode ser uma ferramenta importante para a caracterização dos mecanismos envolvidos na dor observada durante a hérnia de disco intervertebral, podendo, ainda, levar ao desenvolvimento de novas drogas para seu tratamento.

Autores e procedência do estudo: Fumimasa Amaya (a,b,1); Tarek A. Samad (a,\*,1); Lee Barrett (a); Daniel C. Broom (a); Clifford J. Woolf (a) – (a) *Neural Plasticity Research Group, Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, USA;* (b) *Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan;*

Referência: *Periganglionic inflammation elicits a distally radiating pain hypersensitivity by promoting COX-2 induction in the dorsal root ganglion.* Pain. 2009 Mar;142(1-2):59-67.

### Alertando

#### 10. Quando a arrogância vira estupidez

Protagonista de um dos casos que podem pertencer ao rol dos mais marcantes de fraude acadêmica, o Dr. Scott S. Reuben foi acusado de fabricar dados sobre sua pesquisa por mais de 10 anos, de acordo com matéria publicada recentemente nos jornais do mundo inteiro. O anesthesiologista de Springfield, Massachusetts, nos EUA, trabalhava no *Baystate Medical Center*, onde realizava suas pesquisas. “O fato macula os esforços da comunidade acadêmica, levantando dúvidas sobre a veracidade dos trabalhos publicados em revistas especializadas, o que é péssimo para a Ciência como um todo”, disse um porta-voz do hospital onde o Dr. Reuben trabalhava. O mais interessante é que o médico / pesquisador cometeu um “erro primário” em seus atos, levando à descoberta de sua prática: ao mostrar dados realizados em humanos, foi levantada a questão de que ele não havia recebido permissão para realizar tais estudos, o que chamou a atenção do sistema de saúde do hospital. “O que se pode concluir a partir disso é que a arrogância passou por cima do bom senso, já que provavelmente o Dr. Reuben achou que poderia conduzir sua pesquisa da



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

forma que bem entendesse”, opinou um dos entrevistados sobre o caso. Veja mais sobre o fato nos links abaixo.

- <http://www1.folha.uol.com.br/folha/ciencia/ult306u534860.shtml>
- [http://www.nytimes.com/2009/03/11/health/research/11pain.html?scp=1&sq=scientific fraud Reuben&st=cse](http://www.nytimes.com/2009/03/11/health/research/11pain.html?scp=1&sq=scientific%20fraud%20Reuben&st=cse)