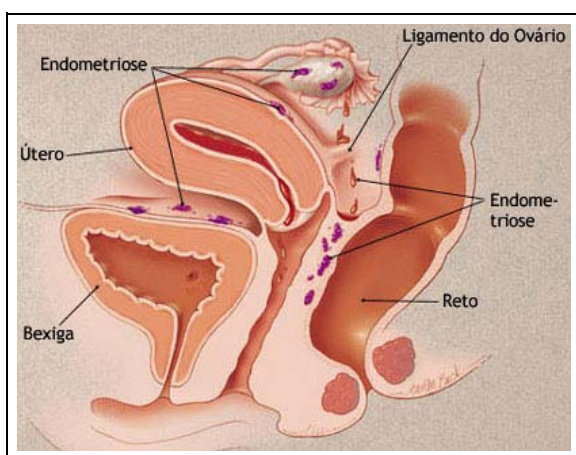


Divulgação Científica

1. Nova técnica ajuda a descobrir endometriose sem cirurgia

A endometriose é uma doença crônica que provoca cólicas intensas, dores durante a relação sexual e infertilidade, atingindo entre 10% e 15% das mulheres em idade fértil. Não há cura para a endometriose e seu tratamento é cirúrgico. Porém, a doença pode voltar mesmo após a cirurgia.



Pesquisadores australianos e belgas publicaram na revista *Human Reproduction* um estudo com 99 mulheres (aleatório e duplo-cego), demonstrando uma técnica que consiste em colher pequenos fragmentos do endométrio durante um exame ginecológico no consultório, sem necessidade de anestesia. Este material é analisado para detecção de fibras nervosas que podem estar envolvidas no aparecimento da dor associada à patologia. Segundo um dos autores, Moamar Al-Jefout, a precisão do diagnóstico é de 100% dos casos estudados, sendo que 64 mulheres com a doença confirmada

tiveram presença de fibras nervosas no tecido analisado e 29 das 35 mulheres onde não foi confirmada a doença pela cirurgia não tinham as fibras nervosas. O estudo abre novas perspectivas para diagnosticar precocemente a doença.

A nova técnica acaba com cirurgias desnecessárias onde, muitas vezes, verifica-se que a mulher não possui a doença. Segundo o ginecologista Maurício Abrão, do Hospital das Clínicas de São Paulo, mais de seis milhões de mulheres no Brasil tem endometriose.

Para a ginecologista Ivete de Ávila, presidente da Comissão de Endometriose da Febrasgo, o trabalho é inovador e tem um importante fator que precisa ser levado em consideração: é um procedimento simples, porém de alto custo, dado o valor dos reagentes utilizados.

Referência: *Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study.* Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe GM, Markham R, Fraser IS. Hum Reprod. 2009 Aug 18. [Epub ahead of print]

2. Um abraço dolorido

Cisto hidático ou hidatidose é uma doença parasitária ocasionada pela forma larval do verme *Echinococcus granulosus*, parasita pertencente ao grupo das tênias, presente apenas no intestino do cão. A larva encontra-se no interior dos cistos, que possuem um tamanho de aproximadamente 2 a 5 cm.

Em um artigo do *Medscape*, uma jovem de 16 anos relata que apresentou súbita e severa dor abdominal depois de receber um "abraço de urso" de um amigo. A paciente descreve que a dor começou algumas horas antes de ir para o setor de emergência e descreve esta dor como aguda, constante e mais intensa no quadrante superior, irradiando para o braço direito.

Nos últimos meses, ela disse ter apresentando um desconforto abdominal ao qual não deu atenção. Ao mesmo tempo, descreve ter apresentado episódios de coceira, paralelamente ao desconforto abdominal.

Ela nunca teve histórico de alergia, tampouco febre, náuseas ou problemas de movimentos abdominais anormais, bem como não fazia uso de analgésicos freqüentemente e nem tinha histórico de intervenção cirúrgica.

No exame físico, apresentou desconforto, mas com pressão e temperatura normais. Uma massa firme ultrapassando a linha do fígado no quadrante superior era notada através de palpação.

Embora seu hematócrito e contagem de plaquetas fossem normais, ela apresentava aumento definido em suas células sanguíneas. A radiografia do abdômen e o ultrassom não permitiram grandes conclusões. A tomografia computadorizada revelou uma massa cística cheia de fluido no fígado e o diagnóstico foi de um cisto hidático, o qual foi removido sob cirurgia. Em uma grande porcentagem dos casos, o cisto pode apresentar uma ruptura que necessita intervenção imediata.

Fonte: *Severe Abdominal Pain in a Young Girl After a Hug*. Elena Zafirova, Milcho Panovski. http://cme.medscape.com/viewarticle/704048?src=emed_case_nl_0

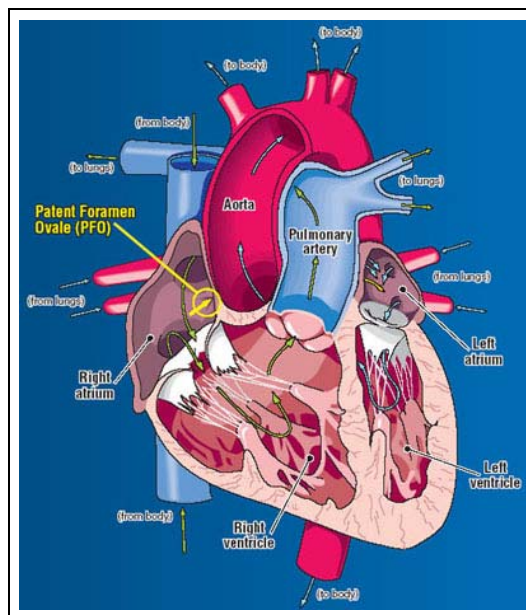
3. Fechamento do FOP versus redução da enxaqueca

Um estudo publicado recentemente no *American Journal of Cardiology* avalia a redução das taxas de enxaqueca em pacientes submetidos ao fechamento do FOP. O Forame Oval Pérvio (FOP) está presente em aproximadamente 30% da população e caracteriza-se como uma pequena abertura no coração, que permite comunicação entre o átrio esquerdo e o direito.

O estudo avalia a taxa de enxaqueca em pacientes com indicação para o fechamento do FOP devido a acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório ou enxaqueca isolada associada a lesões cerebrais isquêmicas na ressonância magnética no pós-operatório.

A oclusão percutânea por cateter se tornou uma opção terapêutica freqüentemente utilizada na prevenção de episódios recorrentes de isquemia cerebrovascular e na redução da freqüência e intensidade de crises de enxaqueca em pacientes com FOP.

Diversos estudos anteriores relacionados ao assunto apontam resultados bastante controversos. Foram incluídos neste estudo (mediante seleção criteriosa) apenas pacientes com enxaqueca sintomática associada a lesões



neuroológicas, detectadas por exames de imagens cerebrais, sugestivas de um “mecanismo embólico”. Assim, 76 pacientes com enxaqueca foram avaliados, dos quais o acidente vascular encefálico foi a indicação para o fechamento do FOP em 16 destes pacientes, o ataque isquêmico transitório em 32 e enxaqueca isolada associada a lesões cerebrais isquêmicas detectadas por ressonância magnética em outros 28 pacientes.

Ressonância magnética cerebral, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e ecocardiograma transesofágico foram realizados em todos os pacientes no início do estudo. Na seqüência, foram submetidos ao fechamento do FOP com um dos três dispositivos aprovados para uso.

Os líderes desse estudo apontam a não-ocorrência recidiva de episódios cerebrovasculares durante uma média de 13,7 meses, e mostram, ainda, uma redução significativa na incidência de enxaqueca nos três grupos de pacientes avaliados. Aos doze meses, 46% dos

pacientes não relataram nenhuma recidiva de enxaqueca e 36% relataram melhora da enxaqueca.

Os autores do trabalho lembram que os grupos estudados foram bastante específicos, diferenciando este trabalho dos prévios. O fechamento do FOP pode representar uma estratégia terapêutica eficaz nas pessoas que sofrem de enxaqueca e se enquadram em algum dos três grupos estudados.

Referência: *Usefulness of transcatheter patent foramen ovale closure in migraineurs with moderate to large right-to-left shunt and instrumental evidence of cerebrovascular damage.* Papa M, Gaspardone A, Fracasso G, Ajello S, Gioffrè G, Iamele M, Iani C, Margonato A. Am J Cardiol. 2009 104(3):434-9.

Fonte:

http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?LangType=1046&banner=rc_pain&menu_id=18034&id=22841

4. Ibuprofeno é tão bom quanto à associação paracetamol + codeína

Resultados de um estudo clínico, aleatório e duplo-cego, publicado no *Annals of Emergency Medicine*, dizem que o ibuprofeno foi pelo menos tão efetivo quanto o paracetamol com codeína, utilizado para analgesia de crianças com braço fraturado.

Médicos que tratam de crianças com fraturas no braço geralmente prescrevem ibuprofeno (antiinflamatório não-esteroidal, de mecanismo de ação não totalmente desvendado) ou paracetamol com codeína (associação medicamentosa de controle especial no Brasil, devido à codeína, um analgésico opióide). Para tentar comparar a eficácia destes dois tratamentos, o estudo comparou os resultados do ibuprofeno oral frente à associação de paracetamol com codeína oral para o tratamento da dor relacionada à fratura de braço em crianças, durante as 72 horas imediatamente posteriores a alta hospitalar, analisando, também, a pontuação da dor, a falha terapêutica, os efeitos adversos e a satisfação da criança e dos pais em relação ao tratamento proposto.

Foi abrangida uma população de 336 crianças inscritas aleatoriamente, que posteriormente passaram por uma seleção onde os critérios de inclusão foram: crianças com idade entre 4 e 18 anos diagnosticadas com fratura de ulna, rádio, ou úmero. Dentre os critérios de exclusão constam pacientes com mais de 60 kg (devido ao volume corpóreo e dispersão de analgésicos), histórico de sangramento ou ulceração gastrointestinal, desordem sanguínea, histórico de contagem de plaquetas diminuída, histórico de doença renal, alguma doença crônica não-controlada ou uso regular ou alergia a acetaminofeno e/ou ibuprofeno e/ou codeína. Após as exclusões, as crianças foram separadas em 169 no grupo do ibuprofeno e 167 no grupo do paracetamol com codeína, onde o número médio de doses nos dois grupos por paciente foi de quatro doses.

Entre os dois tratamentos, a falha terapêutica teve uma diferença de 10,7%, favorável ao ibuprofeno, que também teve uma proporção significativamente menor de crianças com funções afetadas (brincar, dormir, comer, atividades escolares). Além disso, o grupo tratado com ibuprofeno também relatou menos efeitos adversos, observando-se 90% de satisfação com o tratamento. O grupo do paracetamol com codeína relatou 72% de satisfação.

Este estudo tem diversas limitações, como a falta de controle placebo. No entanto, é importante caracterizar o ibuprofeno como uma alternativa terapêutica para reduzir o uso de opióides. No caso de fraturas, uma opção seria o uso de antiinflamatórios de uso tópico, todavia o ibuprofeno tópico não tem seu uso liberado nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (veja em <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm179925.htm>). Porém, há estudos indicando segurança e eficácia do mesmo, como o estudo de Trnavský K et. al.

Referência: *A Randomized Clinical Trial of Ibuprofen Versus Acetaminophen With Codeine for Acute Pediatric Arm Fracture Pain*. Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, Lyon R, Brousseau DC, Kim MK. *Ann Emerg Med*. 2009.

5. Meditação Zen apresenta efeitos analgésicos

Praticantes experientes de meditação Zen e voluntários-controles participaram de uma investigação para avaliar o potencial analgésico da meditação Zen. Os indivíduos receberam um estímulo térmico nocivo moderado na perna para verificar se o estado de meditação altera a percepção da dor.

Os praticantes de meditação apresentaram uma tolerância significativa da dor térmica (meditadores: 49,9°C, controles: 48,2°C; $p=0,01$). Nos praticantes de meditação, a modulação da dor se correlacionou com a redução da frequência respiratória associada à experiência em meditação.

Análises de covariância indicam que mudanças no estado de atenção podem ser parcialmente explicadas pelas mudanças na frequência respiratória. Os resultados desse estudo indicam que praticantes Zen apresentam menor sensibilidade a dor e experimentam efeitos analgésicos durante o estado de atenção. Isso pode sugerir que técnicas cognitivas estão relacionadas ao conceito de atenção e padrões respiratórios, justificando o estudo da meditação e a respiração sobre a modulação da dor.

Referência: *Pain sensitivity and analgesic effects of mindful states in Zen meditators: a cross-sectional study*. Grant JA, Rainville P. *Psychosom Med*. 2009 Jan; 71(1):106-14.

Ciência e Tecnologia

6. Adesivo de capsaicina na dor pós-herpética

A neuralgia pós-herpética (NPH) é uma síndrome de dor neuropática que acomete pacientes após a ocorrência do Herpes Zoster (veja Baú do DOL, boletins 09, 11 e 17). Os sintomas descritos incluem constante sensação de queimação com intermitentes episódios de dor lancinante e intensa. Quando não tratada, a neuralgia pós-herpética pode ser severa e debilitante, com grande impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes.

Adesivos dérmicos com elevada concentração de capsaicina para o tratamento da dor associada à NPH foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA). Segundo informações no site do fabricante (http://www.neurogesx.com/wt/page/ngx_4010), dados clínicos sugerem que uma única aplicação tópica de 30 ou 60 minutos do adesivo dérmico de capsaicina é suficiente para aliviar, por até três meses, a dor localizada, com efeitos adversos mínimos.

A aprovação pela FDA fundamentou-se parcialmente em dados de dois ensaios clínicos de fase III, com duração de 12 semanas ($n = 818$). Cada paciente recebeu uma única aplicação de uma hora do adesivo ou um adesivo-controle com baixas doses do analgésico. Os adesivos foram colocados nas áreas dolorosas da pele, cobrindo uma área de superfície máxima de 1.000 cm².

Os estudos indicaram que a elevada concentração de capsaicina no adesivo reduziu significativamente a intensidade da dor em relação ao início dos estudos e em comparação com o adesivo padrão, utilizando a escala numérica de 11 pontos para o grau de dor.

Os resultados promissores, no entanto, não são livres de efeitos adversos, tais como eritema, dor e prurido na zona de aplicação durante ou pouco tempo após o uso do adesivo. Atualmente, a FDA está revisando aplicações farmacológicas para o produto e aplicações potenciais em estudo incluem o tratamento da dor associada à polineuropatia sensorial distal do HIV e à neuropatia diabética.

Fonte:

http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?LangType=1046&banner=rc_pain&menu_id=18034&id=22975

7. Controle descendente da dor e analgesia do efeito placebo

A analgesia relacionada ao efeito placebo refere-se ao alívio da dor de um indivíduo após a administração de uma substância quimicamente inerte. Acredita-se que ela ocorra devido à crença de uma pessoa que uma potente medicação para dor foi administrada. Opióides endógenos são produzidos naturalmente pelo cérebro em pequenas quantidades e desempenham um papel fundamental no alívio da dor e da ansiedade. Eles são implicados na analgesia placebo visto ser possível prevenir o efeito analgésico farmacologicamente, com a aplicação de naloxona.

Estudos de imagens do cérebro mostraram que a analgesia placebo estimula a liberação de opióides endógenos das regiões mais elevadas do cérebro, associadas com a modulação da dor.

Os mecanismos subjacentes à analgesia opióide derivada do efeito placebo foram investigados combinando a administração de naloxona com ressonância magnética funcional. A naloxona reduziu tanto os efeitos placebo comportamentais quanto os neurais, bem como induziu respostas moduladoras em estruturas corticais relacionadas com a experimentação da dor, como o córtex cingulado anterior rostral (RACC).

Em uma análise do tronco cerebral, foi observada uma modulação pela naloxona das estruturas-chaves do sistema de controle descendente da dor, incluindo o hipotálamo, a cinzenta periaquedutal (PAG) e a medula ventromedial rostral (RVM). Mais importante ainda, a naloxona aboliu o acoplamento entre RACC e PAG, bem como a ativação do RVM. Estes resultados mostram que a sinalização dos opióides endógenos durante a analgesia induzida pelo efeito placebo atua modulando as áreas e as projeções que atuam no controle da dor descendente.

Referência: *Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia*. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klingner R, Lorenz J, Büchel C. *Neuron* 2009, 63, 533-43.

8. Neutrófilos e dor inflamatória

A migração de neutrófilos para tecidos lesados é invariavelmente acompanhada de dor. Uma quimiocina é caracterizada por um único motivo estrutural composto por cinco pontes dissulfeto, a *Bv8/prokineticin 2* (PK2), expressa nos tecidos inflamados associada à infiltração de células leucocitárias.

O papel fundamental da PK2 derivada de granulócitos (GrPK2) para o início da dor inflamatória e sensibilização periférica foi demonstrado em trabalho recente. Em modelos animais de inflamação na pata, induzida por adjuvante de Freund completo, foi observado desenvolvimento e duração da nocicepção, que se correlaciona temporalmente aos níveis de expressão de PK2 nos locais inflamados. Esse aumento foi detectado pela dosagem do mRNA, que expressa a PK2 e depende principalmente de um aumento na regulação da transcrição de genes PK2 nos granulócitos, e em menor magnitude em macrófagos.

A proteína GrPK2 foi purificada a partir de granulócitos peritoneais de ratos elicitados por glicogênio de ostra. Esta quimiocina apresentou alta afinidade para os receptores de *prokineticin* (pKrs) e, quando injetada na pata de ratos, induziu hipersensibilidade a estímulos nocivos, assim como a toxina *BV8 prokineticin*, isolada de anfíbios.

Camundongos geneticamente modificados, onde os receptores PKR1 ou PKR2 não são expressos, desenvolveram inflamação e hipernocicepção significativamente reduzida em comparação com camundongos normais, confirmando o envolvimento de ambos os pKrs na dor inflamatória. A inflamação induzida pelo aumento da regulação das PK2 foi

significativamente menor nos camundongos pKr1 nulos do que em camundongos normais e pKr2 nulos, demonstrando um papel de PKR1 na definição de níveis PK2 durante a inflamação. O pré-tratamento com um antagonista não-peptídico de PKR, que se liga preferencialmente ao PKR1, reduziu de maneira dose-dependente e eventualmente suprimiu a hipernociceção induzida por GrPK2.

Referência: *The chemokine Bv8/prokineticin 2 is up-regulated in inflammatory granulocytes and modulates inflammatory pain.* Giannini E, Lattanzi R, Nicotra A, Campese AF, Grazioli P, Screpanti I, Balboni G, Salvadori S, Sacerdote P, Negri L. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 106, 14646-51.

9. Biopsias para genotipagem de animais transgênicos

Nos últimos anos, o uso de animais geneticamente modificados tem possibilitado grande avanço nas diversas áreas das ciências biológicas, e isso não é diferente nos estudos da dor. Uma prática muito comum nos estudos que utilizam animais geneticamente modificados é a genotipagem destes animais. A forma utilizada é a retirada de uma pequena porção da cauda do animal, o que gera estresse ou mesmo altera as respostas dos animais em testes nociceptivos. Em trabalho recente, publicado no *PLoS One*, pesquisadores da Universidade de Washington demonstraram que biopsias da cauda de camundongos promovem apenas pequenas alterações nos testes nociceptivos.

Os autores utilizaram duas das linhagens mais empregadas para o desenvolvimento de animais transgênicos, C57BL/6J e 129S6. A principal alteração observada foi na linhagem 129S6. Estes animais, que passaram pelo procedimento de biopsia, apresentavam um aumento no limiar nociceptivo em testes térmicos. Desta forma, os autores sugerem que diferentes linhagens são suscetíveis a alterações nos testes nociceptivos, após o procedimento de biopsia para genotipagem. De qualquer maneira, deve-se estar alerta, pois estas pequenas alterações podem influenciar nos resultados dos ensaios.

Referência: *The effects of tail biopsy for genotyping on behavioral responses to nociceptive stimuli.* Morales ME, Gereau RW. PLoS One. 2009 Jul 30;4(7):e6457

10. Eletroacupuntura ativa a rota do L-arginina-NO-GMPc

A teoria de sensibilização central tem sido definida como essencial para o entendimento das mudanças nos neurônios do sistema nervoso central, devido à inflamação periférica ou ao dano neuropático. A lesão tecidual leva à liberação de neurotransmissores excitatórios e neuropeptídeos (e.g. glutamato e substância P) das fibras aferentes no corno dorsal da medula espinal.

Nessa situação, ocorre a ativação de receptores NMDA pelo glutamato, levando o influxo de Ca²⁺ e iniciando uma cascata enzimática, evocando a liberação de óxido nítrico (NO) e prostaglandinas (PGs) pró-inflamatórias. A liberação de NO e de PGs leva ao aumento da sensibilização neural, sustentando o processo de manutenção da hiperalgesia. No entanto, o NO parece um tanto controverso na sua função relacionada à manutenção dolorosa. Estudos recentes demonstram que a via L-arginina-NO está envolvida na analgesia central e periférica.

A eletroacupuntura (EA) pode agir como um modulador bioquímico no corno dorsal na medula espinal, o que poderia prevenir mudanças e auxiliar na compreensão do papel do NO na hiperalgesia. Pesquisadores cubanos investigaram os efeitos analgésicos da EA (10Hz, 3 mA) sobre o modelo animal de hipernociceção induzida por carragenina em combinação com um inibidor da síntese de NO, o L-NAME. Em adição, foi investigado o papel da EA em combinação com uma subdose de quetamina, um anestésico antagonista do NMDA.

Foi demonstrado que a associação de L-NAME + EA aboliu o efeito analgésico da acupuntura, assim como reduziu a concentração plasmática de metabólitos de NO. Por outro lado, a EA isolada manteve uma alta concentração plasmática de metabólitos de NO, sugerindo sua

participação no mecanismo analgésico da EA. A quetamina associada à EA apresentou um efeito analgésico mais potente a essa intervenção. Os autores atribuem esses resultados à ativação da rota L-arginina-NO-cGMP. A ativação dessa rota leva à abertura dos canais de K⁺ATP, que reverte a hipernocicepção com ativação de proteína quinase G.

Resultados semelhantes já foram observados por investigadores brasileiros na administração de doadores de NO, mostrando que essa molécula apresenta um papel dual no mecanismo doloroso, apresentando forte potencial antinociceptivo. Outro estudo, que avaliou o potencial analgésico da eletroacupuntura, mostrou que a estimulação do ponto zusanli (E36) na pata de ratos leva à ativação da rota L-arginina-NO-GMPc.

Referência: *Pre-emptive anti-hyperalgesic effect of electroacupuncture in carrageenan-induced inflammation: role of nitric oxide*. Garrido-Suárez BB, Garrido G, Márquez L, Martínez I, Hernández I, Merino N, Luque Y, Delgado R, Bosch F. *Brain Res Bull*. 2009 79(6):339-44.

Leitura complementar:

- *Nitric oxide/cGMP pathway mediates orofacial antinociception induced by electroacupuncture at the St36 acupoint*. Almeida RT, Duarte ID. *Brain Res*. 2008 1188:54-60.
- *Peripheral analgesic blockade of hypernociception: activation of arginine/NO/cGMP/protein kinase G/ATP-sensitive K⁺ channel pathway*. Sachs D, Cunha FQ, Ferreira SH. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 101(10):3680-5.