

**Divulgação Científica****1. Diferenças socioeconômicas e dor**

A preocupação financeira aumenta a sensação de dor. Isto não é nada que nos surpreenda, pois não só o estresse financeiro, mas qualquer coisa que preocupe o paciente com dor crônica promove aumento da incidência e intensidade da dor. A novidade desse estudo, no entanto, é a quantificação desse fato e sua relação com o dia-a-dia do paciente.

Pesquisadores americanos avaliaram 250 mulheres com osteoartrite (n=105), fibromialgia (n=46) ou ambos (n=99). A intensidade e frequência da dor, bem como a situação financeira real ou percebida pela paciente foram mensuradas por 30 dias com a ajuda de questionários específicos.

Foi observado que quanto maiores as dificuldades financeiras e menor o nível de escolaridade, maior e mais frequente a dor sentida pelas pacientes. Essa sensação foi muito mais alta em mulheres sozinhas, com filhos e desempregadas.

Fica claro, mais uma vez, a influência de fatores psicológicos na sensação dolorosa, bem como o envolvimento do aspecto afetivo da dor.

Referência: Rios R, Zautra AJ. *Socioeconomic disparities in pain: the role of economic hardship and daily financial worry*. Health Psychol. 2011; 30(1):58-66.

**2. A inalação de óxido nítrico controla a dor na anemia falciforme?**

A inalação de óxido nítrico tem se mostrado benéfica em modelos animais de anemia falciforme bem como em alguns ensaios clínicos desta doença, principalmente quando se avaliou a síndrome aguda do peito devido à crise vaso-oclusiva e, também, na crise dolorosa devido a vaso-oclusão. Neste trabalho os autores avaliaram em um estudo multicêntrico, duplo-cego e aleatório, o efeito da inalação por 72 horas de óxido nítrico na duração das crises de dor em 150 pacientes hospitalizados com anemia falciforme. Apesar de evidências anteriores, os autores não encontraram diferenças na duração das crises dolorosas entre os pacientes tratados com o óxido nítrico ou com placebo, bem como no tempo de internação ou no consumo de opióides. Desta forma, serão necessários novos estudos para se entender estas diferenças observadas nos diferentes trabalhos.

Referência: Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, Hagar RW, Howard T, Nuss R, Okam MM, Tremonti CK, Berman B, Villella A, Krishnamurti L, Lanzkron S, Castro O, Gordeuk VR, Coles WA, Peters-Lawrence M, Nichols J, Hall MK, Hildesheim M, Blackwelder WC, Baldassarre J, Casella JF; *DeNOVO Investigators*. *Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial*. JAMA. 2011; 305(9):893-902.

**3. Óleo de fruto do cerrado poderá ser comercializado como antiinflamatório e antioxidante**

O pequi (*Caryocar brasiliense Camb*) é um fruto característico da região do cerrado brasileiro, utilizado na culinária e, também, na crença popular no tratamento de afecções do trato respiratório. Para este fim terapêutico, o óleo do pequi é extraído e misturado geralmente com mel. A polpa do pequi parece ser rica em antioxidantes, principalmente ácido gálico e quercetina, substâncias que parecem ser importantes para a prevenção de lesões oxidativas que costumam ocorrer corriqueiramente nas biomoléculas do nosso organismo. A polpa também é rica em vitaminas, sais minerais, fibras, açúcares e óleos tanto saturados quanto insaturados.

Pesquisadores do Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, liderados pelo professor Cesar Koppe, almejam agregar valor aos pequizeiros, devido aos seus estudos, que datam há mais de 10 anos. Os resultados apresentados nestes estudos não parecem ser suficientes

para atribuir às cápsulas de óleo de pequi propriedades antiinflamatórias. O pedido da patente destas cápsulas foi depositado em 2006 no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), mas ainda não foi avaliado, o que significa que o pedido pode ser indeferido. Verificamos também que não há detalhamento da metodologia utilizada para extração da polpa do pequi. Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estas cápsulas estão identificadas como suplemento vitamínico com propriedades antioxidantes e estão aguardando pela aprovação para serem comercializadas.

Fonte: <http://g1.globo.com/distrito-federal/noticia/2011/07/pesquisador-da-unb-cria-capsula-antiinflamatoria-com-oleo-de-pequi.html>

#### 4. Analgésicos podem aliviar sintomas de demência

Um estudo publicado na revista científica *British Medical Journal*, realizado por pesquisadores britânicos e noruegueses, concluiu que remédios para dor diminuem significativamente sintomas como agitação e comportamento agressivo, comuns em pessoas que sofrem de demência. Na Grã-Bretanha, cerca de 150 mil pacientes com demência que apresentam esses sintomas são tratados com antipsicóticos anualmente, sendo que esses medicamentos têm um poderoso efeito sedativo e podem piorar os sintomas da doença, além de aumentar os riscos de derrames e morte.

Entretanto, os pesquisadores do *Kings College* suspeitavam que alguns sintomas como agitação e agressividade poderiam, em alguns casos, resultar de estados dolorosos, sendo que os pacientes teriam dificuldades em se expressarem. O trabalho foi realizado com 352 pacientes com demência grave ou moderada, utilizando quatro tipos de analgésicos diferentes: paracetamol, morfina, buprenorfina transdérmica ou pregabalina. Metade passou a tomar analgésicos junto às refeições e o restante continuou o tratamento convencional. Após oito semanas, os grupos que tomaram analgésicos apresentaram uma redução de 17% nos sintomas de agitação e agressividade. Esse grau de melhora foi superior ao que se poderia esperar de tratamentos à base de antipsicóticos. Os pesquisadores concluíram que, se a dor dos pacientes for tratada de forma adequada, os médicos poderão reduzir o uso de drogas antipsicóticas.

Referência e fonte:

- Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. *Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial*. BMJ. 2011;343:d4065;
- [http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2011/07/110718\\_analgésico\\_demencia\\_mv.shtml](http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2011/07/110718_analgésico_demencia_mv.shtml)

#### 5. Hatha-yoga reduz sintomas da fibromialgia

A síndrome da fibromialgia pode ser definida como uma síndrome dolorosa crônica, não inflamatória e de etiologia desconhecida que se manifesta no sistema músculo-esquelético, apresentando diversos sintomas, como fadiga, disfunção cognitiva, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, desconforto gastrointestinal e rigidez. Certamente, só quem sofre de fibromialgia consegue compreender as limitações que a doença provoca, além das dores terríveis que ela traz. A maior prevalência encontra-se entre indivíduos de 30 a 50 anos, podendo ocorrer também na infância e na terceira idade. A proporção de mulheres para homens é de aproximadamente 6 a 10:1.

Desde 1980, um corpo crescente de conhecimento contribuiu para a fibromialgia ser caracterizada como uma síndrome de dor crônica, real, causada por um mecanismo de sensibilização do sistema nervoso central à dor.

Uma recente pesquisa canadense mostrou que a prática de hatha-yoga reduz os sintomas físicos e psicológicos da dor crônica em mulheres com fibromialgia. Este é o primeiro estudo

a pesquisar os efeitos da ioga nos níveis de cortisol em mulheres com fibromialgia, assim como descrever possíveis explicações fisiológicas envolvidas.

Pesquisas anteriores descobriram que mulheres com fibromialgia possuem níveis menores de cortisol do que a média, o que contribui para uma maior sensibilidade à dor, fadiga e estresse. O cortisol é um hormônio esteróide que é produzido e liberado pela glândula adrenal, e funciona como um componente do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) em resposta ao estresse ou baixos níveis de açúcar no sangue.

Ainda, em condições fisiológicas, os níveis de cortisol alcançam o seu máximo cerca de 30 a 40 minutos depois que levantamos pela manhã e declina ao longo do dia até a hora de dormir. Entretanto, a secreção do hormônio cortisol é desregulada em mulheres com fibromialgia, ou seja, elas possuem baixos níveis de cortisol (hipocortisolismo) salivar e urinário, em relação aos pacientes saudáveis.

Segundo a pesquisa, a hatha-yoga promove resposta de relaxamento, que consiste em uma diminuição da frequência cardíaca, aumento do volume respiratório, aumento da função digestiva, dentre outras melhorias, aumentando a atividade do sistema nervoso parassimpático e diminuindo a atividade do sistema nervoso simpático.

Participaram dessa pesquisa 22 voluntários da comunidade, que realizaram uma aula de hatha-yoga com duração de 75 minutos, 2 vezes por semana, ao longo de 8 semanas. Foram avaliados os níveis de cortisol da saliva dos participantes, antes e depois da intervenção (hatha-yoga). Questionários em relação à dor (intensidade, desconforto, qualidade, soma da área dos locais dolorosos, catastrofização, aceitação e deficiência) assim como ansiedade, depressão e o nível de atenção, foram realizados antes, durante e após a intervenção.

Os resultados demonstraram níveis maiores de cortisol pós-intervenção comparados aos níveis pré-intervenção, além de melhoras significativas na dor contínua, catastrofização da dor, aceitação da dor crônica e o nível de atenção. Essas mudanças sugerem que o programa de ioga desempenha um possível papel no sentido de normalizar a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) observado em mulheres com fibromialgia, entretanto torna-se necessários estudos adicionais para melhor compreender essas correlações.

Referência e fontes:

- Curtis K, Osadchuk A, Katz J. *An eight-week yoga intervention is associated with improvements in pain, psychological functioning and mindfulness, and changes in cortisol levels in women with fibromyalgia*. 2011, 4 189-201
- <http://www.unifesp.br/grupos/fibromialgia/fibromialgia.pdf>
- <http://www.diariodasaude.com.br/news.php?article=ioga-dor-libera-hormonio-estresse&id=6779>
- [http://www.upi.com/Health\\_News/2011/07/27/Hatha-yoga-reduces-fibromyalgia-symptoms/UPI-57071311813910/](http://www.upi.com/Health_News/2011/07/27/Hatha-yoga-reduces-fibromyalgia-symptoms/UPI-57071311813910/)

## Ciência e Tecnologia

### 6. Enzima PKM $\zeta$ representa um novo alvo terapêutico para tratar dor crônica

A plasticidade sináptica atua amplificando situações relacionadas às condições patológicas. A dor crônica é um exemplo típico de tal amplificação central.

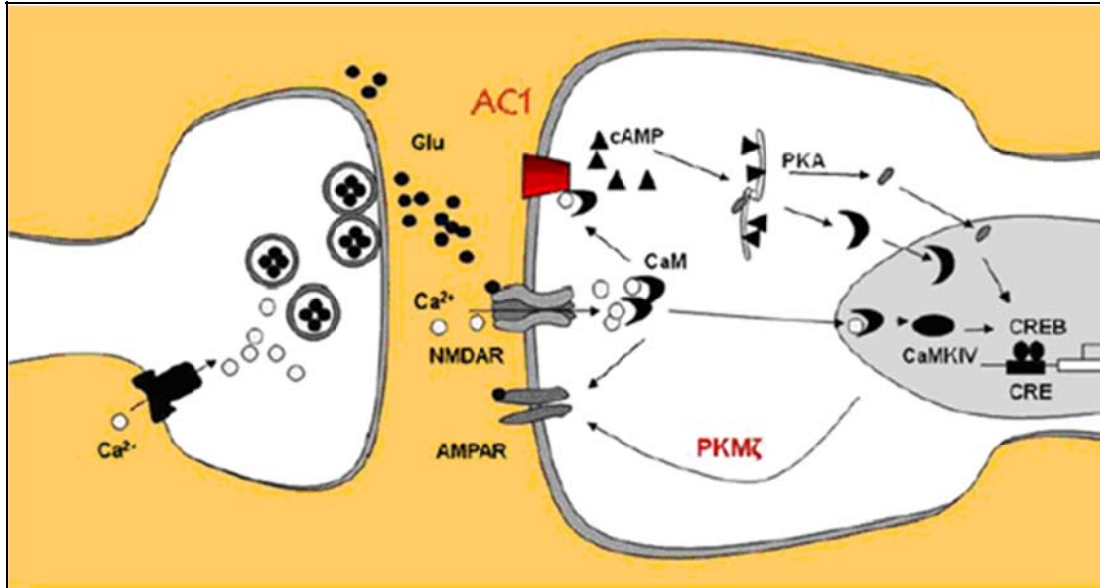
A enzima PKM $\zeta$  (proteína quinase M zeta - uma isoforma atípica da PKC) é identificada em muitas regiões do cérebro, incluindo o córtex frontal, e representa um fator chave na manutenção da potenciação de longo prazo (LTP). Geralmente, a maioria das proteínas quinases possui um domínio regulatório e outro catalítico. Contudo, a PKM $\zeta$  não possui tal domínio regulatório, conferindo a ela atividade catalítica constitutiva. A PKM $\zeta$  do córtex cingulado anterior (ACC) é de grande importância para a expressão da plasticidade sináptica, memória de longo prazo e dor crônica. Um fato importante é que a indução de LTP

desencadeia a síntese de PKM $\zeta$  e sua ativação é crítica para a fase tardia da potenciação de longo prazo (L-LTP) e consolidação da memória.

Neste trabalho, os autores observaram comportamento pronunciado de alodinia no 3º dia após a lesão do nervo em camundongos e aumento nos níveis de PKM $\zeta$  no ACC, assim como de p-PKM $\zeta$  (fosforilada). Entretanto, o aumento desta última durou mais de duas semanas após a lesão do nervo em comparação ao falso operado, sugerindo que este aumento contribui para manutenção da dor neuropática. Confirmando este achado, camundongos nocautes para AC1 (adenilil ciclase tipo 1) não apresentam aumento nos níveis de PKM $\zeta$  e p-PKM $\zeta$  no ACC, e não desenvolvem alodínia mecânica no 3º dia após a injúria do nervo comparado ao grupo falso operado.

Experimentos com forskolina (estimulador de isoformas de AC 1-8) em banho, de fatias do cérebro, demonstraram que a adenosina monofosfato cíclico (AMPC) sinaliza o aumento do nível de PKM $\zeta$  dentro de 5 minutos após tratamento, de forma independente de transcrição, uma vez que esta leva provavelmente mais do que 30 minutos. Outros dados sugerem que o aumento da transmissão sináptica excitatória nos neurônios do ACC que são afetadas por dor neuropática é devido a um mecanismo independente de PKA (proteína quinase A), mas que envolve ativação persistente de PKM $\zeta$ .

Utilizando microinjeções bilaterais intra-ACC de pseudosubstrato peptídico inibitório (ZIP), um inibidor seletivo de PKM $\zeta$ , houve redução significativa da alodinia no 3º dia após a lesão do nervo, e esse efeito analgésico similar foi detectado no 7º dia. A mesma dose de ZIP no córtex somato-sensorial primário, não produziu efeito analgésico significativo, mostrando que ele é regioesetivo. Adicionalmente, foi demonstrado que a infusão de ZIP no ACC não provoca comprometimento da memória.



A ativação dos receptores NMDA pós-sináptico leva a um aumento no Ca<sup>2+</sup> pós-sináptico nas espinhas dendríticas. O Ca<sup>2+</sup> liga-se a CaM (calmodulina) e leva a ativação AC (adenilil ciclase) estimulada por cálcio, principalmente AC1. Outras proteínas quinases dependentes de CaM/Ca<sup>2+</sup> (complexo cálcio-calmodulina), ex: PKC (proteína quinase C), CaMKII, e CaMKIV (proteína quinase dependente de CaM/Ca<sup>2+</sup> II e IV) são também ativadas. Ativação de CaMKIV, uma quinase predominantemente expressa no núcleo, desencadeará as vias de sinalização CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc). Além disso, a ativação de AC1 leva a ativação de PKA e, subsequentemente, a ativação de CREB. Posteriormente, receptores AMPA provavelmente sofre "up-regulation" a longo prazo. A "up-regulation" de PKM $\zeta$ , potencializa a resposta dos receptores AMPA, modulando receptores AMPA contendo GluA1 no ACC.

Origem da figura: Li XY, Ko HG, Chen T, Collingridge GL, Kaang BK, Zhuo M. (2011). Erasing injury-related cortical synaptic potentiation as a new treatment for chronic pain. *J Mol Med (Berl)*. 89(9):847-55.

Ainda, resultados sugerem que a PKM $\zeta$ , pode exercer seus efeitos por aumentar o número de receptores AMPA na sinapse do ACC. Um ensaio bioquímico também demonstrou que a infusão de ZIP reduz seletivamente GluA1 pós-sináptico (um componente dos receptores AMPA) no grupo com lesão do nervo. Portanto, conclui-se que PKM $\zeta$  pode interagir com GluA1 para manter LTP no ACC. Adicionalmente, outros experimentos sugerem que PKM $\zeta$  é necessário para a manutenção de L-LTP no ACC.

O estudo demonstrou também que a administração intratecal de ZIP não tem efeito analgésico no corno dorsal, pois os níveis de PKM $\zeta$  e p-PKM $\zeta$  não diferem em reposta a injúria do nervo comparado ao grupo falso operado.

Diante do exposto, conclui-se que PKM $\zeta$  é crítico para manutenção da plasticidade a longo prazo no ACC e contribui para a dor neuropática por modular a transmissão sináptica excitatória dentro das estruturas corticais, onde também contribui para alodínia. Logo, a PKM $\zeta$  representa um novo alvo terapêutico para tratar dor crônica.

Referências e fonte:

- Li XY, Ko HG, Chen T, Descalzi G, Koga K, Wang H, Kim SS, Shang Y, Kwak C, Park SW, Shim J, Lee K, Collingridge GL, Kaang BK, Zhuo M. *Alleviating neuropathic pain hypersensitivity by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex*. *Science* 2010, 330(6009):1400-4;
- Li XY, Ko HG, Chen T, Collingridge GL, Kaang BK, Zhuo M. *Erasing injury-related cortical synaptic potentiation as a new treatment for chronic pain*. *J Mol Med (Berl)* 2011, 89(9):847-55;
- <http://www.sciencemag.org/content/330/6009/1400.full.pdf?sid=302144d1-ae9c-4524-aa40-4b4c11094b3c>

## 7. A mialgia e a cefaléia após a eletroconvulsoterapia

O uso da terapia convulsiva no tratamento das perturbações psiquiátricas remonta à primeira metade do século XX. As primeiras descrições sistemáticas foram efetuadas em 1934 por Ladislau von Meduna, que usava injeções de cânfora para induzir convulsões em doentes com esquizofrenia, e muitos deles melhoravam dramaticamente.

A eletricidade foi usada como fonte geradora de convulsões em 1938 por Ugo Cerletti e Lucio Bini, tendo sido bem recebida e rapidamente se tornou o método preferido. Uma frequente objeção ao uso da eletroconvulsoterapia (ECT) é o fato do seu mecanismo de ação não ser inteiramente compreendido. Existem três mecanismos mais estudados entre os possíveis da ECT: 1) Modulação das monoaminas; 2) Alterações dos fatores neurotróficos; 3) Fatores anticonvulsivantes.

O aumento dos níveis de dopamina com a ECT pode explicar a melhoria dos sintomas parkinsonicos. Ao nível intracelular, a ECT aumenta o AMP, o que conduz a um aumento da expressão do *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) em determinadas populações neuronais do hipocampo e córtex, favorecendo a sua sobrevivência e função. Outra ação potencial da ECT é a sua atividade anticonvulsivante, que pode estar envolvida na sua ação antidepressiva e como fator determinante da eficácia do tratamento. Existe um aumento dos níveis GABA e dos receptores GABA<sub>B</sub>, originando um efeito prático relevante, uma vez que o limiar convulsivo aumenta durante as sucessivas sessões de ECT, obrigando ao uso de cargas elétricas mais elevadas. Após o tratamento, as pessoas podem sofrer de dores de cabeça, dores musculares, sonolência, fraqueza, náuseas e anorexia. Esses geralmente são leves e respondem aos tratamentos sintomáticos. Pessoas que comumente sofrem de dores

de cabeça pós-ECT podem se beneficiar de tratamento profilático imediatamente após a ECT (por exemplo, aspirina ou outro antiinflamatório não esteroideal).

O estudo mostrado neste alerta analisa a incidência, gravidade e tempo de mialgia e cefaléia após a ECT. Os pacientes classificaram a gravidade de mialgia e dor de cabeça imediatamente antes do tratamento e, novamente, após a recuperação e em 2, 6, 12 e 24 horas pós-ECT com a escala visual analógica.

A gravidade da dor de cabeça atingiu o pico duas horas após o tratamento, retornando ao basal por 24 horas e foi relativamente consistente nos indivíduos entre os tratamentos. Dor de cabeça pós-ECT mais severa foi relatada por pacientes com história de dor de cabeça incapacitante e por aqueles com menos de 45 anos. A dor de cabeça foi associada com aumento da duração do ataque convulsivo. Por outro lado, a mialgia foi substancialmente mais pronunciada e durou mais tempo após o primeiro tratamento, em comparação com os tratamentos subsequentes. A gravidade da mialgia não foi prevista por grau de fasciculações ou atividade motora, mas foi pior em pacientes com menos de 45 anos.

Referências:

- Dinwiddie SH, Huo D, Gottlieb O. *The course of myalgia and headache after electroconvulsive therapy*. J ECT. 2010 26(2):116-20;
- *Electroconvulsivoterapia. Mitos e Evidências*. <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2009-22/3/275-280.pdf>
- *The ECT Handbook Second Edition The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT* Edited by Allan I. F. Scott <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr128.pdf>

## 8. Modulação do receptor $\mu$ opióide por NMDA

O receptor glutamatérgico NMDA está relacionado a mecanismos de persistência e cronificação da dor. Este receptor é um receptor iônico de abertura lenta, prolongada e sustentada. Fármacos opióides são o tratamento de escolha para qualquer tipo de dor, mas em processos de dor crônica e persistente, não exercem tanta eficácia quanto em outras situações, mesmo se administrados em altas doses. Nesse contexto, fármacos bloqueadores de NMDA, como a memantina, potencializam a ação de opióides e trazem analgesia eficaz ao paciente.

Esses dados levam a pensar, portanto, que existe uma relação entre esses dois receptores. De fato, essa relação já tem sido discutida na literatura e foi mostrada de uma maneira bem completa em um estudo publicado recentemente.

Os autores mostraram que a administração aguda de opióides já é suficiente para aumentar a atividade e a corrente do receptor NMDA. Foi encontrada uma interessante co-localização de receptores  $\mu$  e NMDA em vários locais do sistema nervoso, especialmente na substância cinzenta periaquedutal (PAG), formando heterodímeros.

Uma vez administrada a morfina, acontece o desacoplamento do heterodímero, liberando NMDA para ser ativado, que com sua corrente excitatória, reduz o efeito da estimulação inibitória hiperpolarizante da morfina. Essa ação se dá basicamente pela cascata descrita abaixo:

A morfina age em receptores opióides acoplados a proteína G – através da ativação da via PI3K/Akt, nNOS – há o aumento da produção de NO – NO promove a liberação de zinco – zinco recruta PKC $\gamma$  e Raf 1 até a extremidade C terminal do receptor opióide, além de ativar GRK2/3. Essa ativação de quinases promove quatro ações:

- Promoção da separação do complexo NMDA- $\mu$ , liberando NMDA;
- Ativação Src e ERK 1/2 que aumentam as correntes de cálcio sustentadas de NMDA;
- Internalização de receptores  $\mu$  opióides;
- Impedimento da ligação do complexo inibitório cálcio-calmodulina à NMDA, favorecendo sua ativação.

Todo esse processo surge a partir de três horas após a administração intra-cérebro ventricular de morfina e é sugerida como um dos mecanismos que leva a rápida tolerância de opióides.

É claro que existem outros caminhos pelos quais a tolerância a opióides se desenvolve, mas já podemos pensar no receptor NMDA como alvo importante da modulação desse processo.

Referência: Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Vicente-Sánchez A, Berrocoso E, Garzón J. *The Mu-Opioid Receptor and the NMDA Receptor Associate in PAG Neurons: Implications in Pain Control*. Neuropsychopharmacology. 2011. [Epub ahead of print]

#### 9. Dor na Síndrome de Guillain-Barré

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda de natureza autoimune. A incidência anual varia de 0,6 a 4 casos por 100.000 habitantes, com predomínio do sexo masculino numa proporção de 3 para 2. Aproximadamente 2/3 dos casos são precedidos por doença infecciosa aguda, usualmente do trato respiratório ou gastrointestinal. Os agentes patogênicos mais freqüentes são o vírus Epstein-Barr, Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni e o citomegalovírus. Também é bem documentada a associação da SGB com campanhas de vacinação para gripe, hepatite e doença meningocócica. Estima-se que para cada 1 milhão de pessoas vacinadas para gripe, ocorra 1 caso adicional dessa síndrome. Os sintomas iniciais da SGB podem se manifestar em até 6 semanas após a infecção ou vacinação.

A patogênese da SGB ainda é desconhecida. Sabe-se, entretanto, que alguns agentes infecciosos possuem antígenos quimicamente semelhantes a fragmentos da molécula de mielina. Tais antígenos são capazes de deflagrar a ativação de linfócitos T e a produção de anticorpos que, por reação cruzada, atacam a mielina do sistema nervoso periférico. Esse mecanismo patogênico de autoimunidade é conhecido como mimetismo molecular.

A SGB manifesta-se, na sua forma mais típica, por fraqueza muscular simétrica e progressiva dos membros inferiores que, num período de horas a dias, pode ascender para membros superiores, tronco e face. O déficit motor é acompanhado ou precedido por parestesia, dor ou perda sensitiva. Nervos cranianos habitualmente são afetados, gerando, entre outras coisas, disfagia, paralisia facial e oftalmoparesia. O envolvimento do sistema nervoso autônomo pode provocar taqui ou bradicardia, rubor facial, hipertensão paroxística, hipotensão ortostática, anidrose, diaforese e disfunção esfínteriana vesical e intestinal. Hiporreflexia ou arreflexia tendinosa é um achado comum no exame neurológico. Cerca de 30% dos pacientes necessitam de suporte ventilatório por deterioração da função dos músculos intercostais e frênico. O curso clínico é tipicamente trifásico, com início e progressão dos sintomas em 1 a 3 semanas, seguido de uma fase de platô de até 2 semanas e finalmente uma fase de recuperação que se estende de 4 a 6 meses. Nos casos graves essa última fase pode durar até 2 anos, podendo não ocorrer o restabelecimento funcional integral. O óbito é um evento raro.

Diversas síndromes dolorosas relacionam-se com a SGB, tais como dor lombar e dos membros inferiores, disestesia dolorosa dos membros, dor visceral e cefaléia disautônoma, o que sugere tanto envolvimento neuropático quanto nociceptivo. Em um estudo prospectivo com 55 pacientes seguidos por 24 semanas, 47,3% descreveram sua dor, no momento da admissão, como angustiante, horrível ou excruciante. Durante o curso da pesquisa 89,1% dos enfermos queixaram-se de dor, 74,5% utilizaram opióide e 29% receberam morfina parenteral. A intensidade da dor na admissão teve fraca correlação com a gravidade do déficit neurológico. As síndromes dolorosas mais encontradas foram a dor lombar e dos membros inferiores e a disestesia dolorosa dos membros (Moulin, Hagen e cols., 1997). Em outro estudo prospectivo com 156 pacientes acompanhados por 12 meses, 36% relataram dor nas 2 semanas anteriores à fraqueza muscular, 66% na fase aguda da doença e 38% no 12º mês de seguimento. Na maioria dos pacientes a intensidade da dor foi classificada como

moderada ou grave. Foi observado, ainda, que na fase tardia da enfermidade a intensidade da dor correlacionou-se significativamente com o grau de comprometimento motor e incapacidade funcional (Ruts, Drenthen e cols., 2010).

A rigor não há tratamento específico para a SGB. Preconiza-se o uso de imunoglobulina e plasmáfereze, que comprovadamente abreviam o curso da doença, e a instituição de medidas para alívio sintomático ou de suporte à vida. O acompanhamento fisioterápico e nutricional é imprescindível e em algumas situações a assistência psicológica também se faz necessária.

Referências:

- Moulin, D. E., Hagen, N., Feasby, T. E., Amireh, R., Hahn, A. *Pain in Guillain- Barré syndrome*. *Neurology*, 1997; 48(2): 328-331;
- Pithadia, A. B., Kakadia, N. *Guillain-Barré syndrome (GBS)*. *Pharmacological Reports*, 2010; 62: 220-232;
- Rekind, T., Gramstad, A., Vedeler, C. A. *Fatigue, pain and muscle weakness are frequent after Guillain-Barré syndrome and poliomyelitis*. *J. Neurol.*, 2009; 256: 349-354;
- Ruts, L., Drenthen, J., Jongen, J. L., Hop, W. C., Visser, G. H., Jacobs, B. C., van Doorn, P. A. *Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study*. *Neurology*, 2010; 75(16): 1439-1447.

## 10. A escala facial de dor em ratos e automação

Mediante o anseio das indústrias em lançar novos medicamentos eficientes para controle da dor, ainda permanece limitada a produção de novas drogas analgésicas. Isso se deve, pelo menos em parte, a previsibilidade dos modelos atuais para estudo da dor. Considerando esse ponto de vista, estamos no momento enfrentando uma nova proposição para os estudos experimentais aplicados em animais, na qual tem sido sugerida uma nova abordagem para avaliação dos testes comportamentais nociceptivos em ratos. Por mais notório que sejam os avanços acerca do estudo dos mecanismos básicos moleculares e do conhecimento científico, existem controvérsias nos testes aplicados para avaliar dor, quando confrontada com a ausência de sucesso dos modelos experimentais em replicarem as enfermidades no âmbito clínico, levando o efetivo licenciamento de novas entidades químicas para o tratamento destas enfermidades.

A ciência vem se empenhando ao buscar o melhor modelo para estudos em animais que traduza as doenças que acometem seres humanos. Na tentativa de sanar alguns vieses dos estudos em animais, um grupo de pesquisadores da Universidade McGill propôs uma nova escala facial, de caretas em ratos, que pode atuar como uma nova ferramenta para auxiliar na interpretação dos estudos relacionados a dor e comportamento frente a uma lesão ou doença. O estudo já demonstrado em camundongos teve por objetivo quantificar a expressão facial em ratos pelo método parcial automatizado utilizando o *Rodent Face Finder®* (RFF), que viabilizou a captura das imagens e posterior interpretação. Foram analisadas as imagens antes do estímulo e após a aplicação dos modelos de dor inflamatória clássicos como o adjuvante completo de Freund's (CFA) e carragenina, bem como o modelo cirúrgico da laparotomia. Estes modelos de dor foram em seguida avaliados na analgesia mediada pela morfina. A decodificação da dor facial seguiu a escala já estipulada pela equipe e propôs cinco características faciais: o aperto orbital (fechamento dos olhos), protuberância do nariz e da bochecha e posições alternantes das orelhas e do bigode, de acordo com a intensidade e natureza do estímulo. O fato é que, de uma forma soberana, essa nova classificação tem sido imposta para delinear o sistema de medição nociceptiva, justificando acelerar o desenvolvimento de novos analgésicos bem como eliminar o sofrimento desnecessário dos animais de laboratório na pesquisa. Vale ressaltar que, mesmo com essa nova proposta para estudar a dor experimentalmente, isso não exclui os outros testes



nociceptivos clássicos (Von frey, hargreaves, Tail Flick, Handall & Selitto, Ensaio de Contorções), que são empregados a tanto tempo e tem a credibilidade da comunidade científica. Assim, esperamos que as metodologias utilizadas até o momento possam ajudar os cientistas a assegurar interpretações mais sólidas, originando descobertas que resultarão em novos e melhores medicamentos para o alívio da dor.

Nota da redação: no dia 14 de julho de 2011, aconteceu no Instituto Butantan, em São Paulo, o 19º Workshop Temático Biologia Celular e Molecular da Dor e Analgesia. Estava presente, dentre outros pesquisadores de renome no Brasil, o Professor Jeffrey Mogil, o qual apresentou suas idéias a respeito do que considera como fatores limitantes na pesquisa básica em dor. Mogil afirma que as pesquisas com modelos experimentais de dor da forma como são feitas atualmente na maioria dos centros de investigação não reproduzem realmente aquilo que é percebido por seres humanos quando apresentam dores crônicas. Ele justifica como sendo esse o motivo da dificuldade em se desenvolver novos fármacos para o tratamento da dor. Durante a sua estada no Brasil, Mogil cedeu uma entrevista para Agência FAPESP, que pode ser acessada pelo link <http://agencia.fapesp.br/14258>

Referência e fonte:

- Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, Mapplebeck JC, Wei P, Zhan S, Zhang S, McDougall JJ, King Mol Pain. 2011;7(1):55;
- *The Rat Grimace Scale: A Partially Automated Method for Quantifying Pain in the Laboratory Rat via Facial Expressions.*  
<http://www.molecularpain.com/content/pdf/1744-8069-7-55.pdf>