

Divulgação Científica**1. Quanto o financiamento pelas indústrias de medicamentos influencia o resultado dos estudos sobre os analgésicos? Se estudos de qualidade fossem analisados em conjunto seria possível obtermos a resposta a essa pergunta?**

Um grupo de pesquisadores da Universidade de Oxford (Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA) examinou a crença geral de que os estudos financiados pelas indústrias tendem a apresentar resultados mais favoráveis em relação aos seus produtos. Uma meta-análise de estudos de alta qualidade sobre enxaqueca e dor aguda foi utilizada para investigar esta hipótese, focalizando 176 estudos randomizados, duplos-cegos, placebo-controlados, dentre os quais somente dois haviam sido financiados por fontes não-industriais. Entre as conclusões obtidas, salientou-se que as opiniões emitidas com base em um único estudo em geral são superestimadas. Entretanto, os resultados se tornam mais confiáveis quando são baseados em meta-análises envolvendo o maior número de estudos possível. Por outro lado, não adianta basearmos nossa opinião sobre medicamentos analgésicos em estudos financiados por instituições não-industriais, uma vez que estes são muito escassos. Os autores deste estudo propõem o balanceamento dos vieses de resultados obtidos por diferentes estudos e/ou fontes de financiamento que tenham conflito de interesses para que os resultados e conclusões sejam mais confiáveis e próximos da realidade.

Autores e procedência: Jodie Barden, Sheena Derry, Henry J. McQuay, R. Andrew Moore * - *Pain Research and Nuffield Department of Anaesthetics, University of Oxford, Oxford, UK;*

Referência: *Bias from industry trial funding? A framework, a suggested approach, and a negative result.* Pain. 2006, Apr;121(3):207-18.

2. Antiinflamatórios não-esteroidais inibidores seletivos da COX-2 podem ser mais perigosos do que se imaginava: estudo canadense sugere que seu uso por pequenos períodos também aumenta o risco de ocorrência de problemas cardiovasculares

Em concordância com nossa posição crítica sobre o uso dos medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), um estudo publicado no jornal da Associação Médica Canadense (*Canadian Medical Association Journal - CMAJ*) indicou que esses medicamentos podem ser mais perigosos do que se imagina. Os responsáveis pelo estudo examinaram a base de dados de saúde da cidade de Quebec e avaliaram o tempo de uso de inibidores seletivos para a COX-2, relacionando este tempo ao risco de infarto do miocárdio em pacientes idosos (com mais de 66 anos) que nunca haviam sofrido infarto. Interessantemente, foi observado que o risco de infarto nos pacientes aumentou logo nas duas primeiras semanas de uso do rofecoxib, mantendo-se constante ou diminuindo levemente com o passar do tempo. Portanto, ao contrário do que se imaginava, o risco de problemas cardiovasculares pode não estar associado apenas ao uso prolongado dos antiinflamatórios seletivos para COX-2, mas, também, ao seu uso durante pequenos períodos.

Autores e procedência: Lévesque, LE, Brophy, JM, Zhang, B. - *From the Department of Epidemiology and Biostatistics (Lévesque, Brophy, Zhang) and the Department of Medicine, McGill University Health Centre (Brophy), McGill University, Montréal, Que., and the Department of Community Health and Epidemiology, Queen's University, and Kingston, Frontenac, Lennox and Addington Public Health, Kingston, Ont. (Lévesque);*

Nota da redação: Veja editorial sobre o panorama atual do uso de inibidores seletivos para COX-2 após a retirada do Vioxx® do mercado em nossa edição anterior (BAU DO DOL,

Edição de Abril de 2006 - Ano 6 - Número 69, "Os inibidores seletivos de COX-2 após a proibição das vendas do Vioxx®").

Referência: *Time variations in the risk of myocardial infarction among elderly users of COX-2 inhibitors.* CMAJ. (2006) 174(11): online1-8.

3. Cientista austríaco mostra que a música alivia dores reumáticas

Você se lembra daquela frase que diz que a música tem o poder de acalmar as feras? Aparentemente esta propriedade calmante não se aplica somente aos animais ferozes. Pelo menos é o que se pode concluir do trabalho realizado pelo cientista austríaco Guenther Bernatzky, da Universidade de Salzburgo. Examinando 65 pacientes ele constatou que músicas com características relaxantes aliviavam dores reumáticas e distúrbios do sono. Após recomendar a 32 destes pacientes que escutassem músicas relaxantes durante 25 minutos todas as noites, enquanto os 33 pacientes restantes apenas fizeram tratamentos fisioterápicos para aliviar a dor, o autor do estudo verificou que entre os que receberam o "tratamento musical" as queixas caíram consideravelmente, além de também ser observada melhora nos transtornos do sono. Assim, esse estudo sugere uma abordagem alternativa que pode ser utilizada como complemento aos tratamentos convencionais para esses problemas.

Referência: Folha de S. Paulo 16/03/2006

4. Dormir pouco aumenta a sensibilidade a estímulos dolorosos, afirmam pesquisadores americanos – trabalho chama a atenção para condições clínicas ou tratamentos que reduzem o tempo de sono que podem aumentar quadros de dor apresentados por pacientes

Com base em descrições da literatura que sugerem que alterações no sono ou mesmo sua diminuição aumentam a dor, além de dados que associam distúrbios do sono com quadros de dores agudas e crônicas, um estudo realizado nos EUA demonstrou que reduções no tempo de sono e a perda específica do sono do tipo REM (do inglês *rapid eye moviment* – movimentos rápidos dos olhos) induzem hiperalgesia à estimulação térmica em adultos saudáveis e sem distúrbios do sono. Para testar a sensibilidade dolorosa, os autores submetem pacientes a protocolos para indução de alterações do sono e, na manhã seguinte, mediram o tempo que os pacientes levavam para reagir e retirar os dedos após aplicação de um estímulo térmico. A perda de 4 horas de sono diminuiu este tempo em 25% e, a privação do sono REM, em 32%, ou seja, os pacientes sentiam a dor provocada pelo estímulo em menor tempo, indicando que estavam mais sensíveis à dor. Os pesquisadores ainda chamam a atenção para o fato de que condições clínicas ou mesmo alguns tratamentos farmacológicos que reduzem o tempo de sono ou o sono do tipo REM podem aumentar a sensibilidade à dor.

Autores e procedência: Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. - *Henry Ford Health System, Sleep Disorders and Research Center, Detroit, USA;*

Referência: *Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic.* Sleep. 2006 Feb 1;29(2):145-51. (article in process)

5. Terapia com hipnose pode ser empregada como ferramenta para o tratamento de pessoas portadoras de dor no peito de origem não cardíaca. Resultados obtidos no tratamento de outras doenças abre espaço para o uso desta técnica em pacientes portadores desta patologia

A causa da dor no peito de origem não cardíaca (NCP) não é conhecida, o que torna difícil seu tratamento, além de causar grande impacto psicológico e debilitante. Recentemente, tratamentos baseados em hipnose têm mostrado resultados bastante promissores em pacientes que apresentam a "doença do intestino irritado", abrindo espaço para aplicação desta técnica em pacientes com NCP. Assim, um estudo publicado na revista *Gut*, teve

como objetivo testar a eficácia da hipnoterapia em indivíduos com dores no peito tipo angina que, no entanto, apresentavam exames angiográficos e de refluxo esofágico normal. Os indivíduos selecionados para o estudo foram divididos em um grupo que recebeu tratamento de 12 sessões com hipnoterapia e outro grupo que recebeu tratamento com terapia de suporte associada à medicação placebo durante 17 semanas. Os resultados demonstraram que 80% dos pacientes que se submeteram à hipnoterapia, contra 23% dos indivíduos do grupo-controle, apresentaram melhora com relação à experiência dolorosa (NCPP), associada com significativa redução na intensidade da dor, embora sua frequência não tenha sido alterada. Foi constatada também uma significativa melhora no bem estar destes indivíduos, assim como uma redução no uso de medicação. Entretanto, não foi observada diferença entre a hipnoterapia e o grupo-controle com relação à redução de ansiedade e estresse, permanecendo os mesmos níveis anteriores à pesquisa. Diante desses dados, os autores concluíram que a hipnoterapia pode ser empregada como ferramenta para o tratamento de pessoas portadoras de dor no peito de origem não cardíaca.

Autores e procedência: Jones H, Cooper P, Miller V, Brooks N, Whorwell PJ - *University of Manchester, United Kingdom*

Referência: *Treatment of non cardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy.* Gut. 2006 Apr 20.

Ciência e Tecnologia

6. Apenas os neurônios sensibilizados pela inflamação respondem à administração de morfina periférica

A morfina possui um efeito analgésico local que não depende de ações no sistema nervoso central. Embora receptores opióides sejam detectados em tecidos inflamados ou normais, a morfina não altera o limiar nociceptivo de animais não inflamados ou saudáveis. No presente trabalho, foi realizado um estudo eletrofisiológico em uma preparação contendo o nervo periférico junto com a pele da pata de ratos. Foram avaliadas as respostas do nervo a estímulos mecânicos e térmicos, feitos na pele retirada de animais inflamados ou controles, a partir das quais se procurou estabelecer quais neurônios respondiam à morfina em condições normais ou de inflamação. Foi observado que as respostas das fibras-controle não foram alteradas pela morfina. Em animais inflamados, as respostas de fibras tipo A-delta e C, fibras de menor velocidade de condução, estavam aumentadas, e a morfina foi capaz de diminuir esta sensibilidade. Portanto, a administração de morfina periférica parece afetar apenas aquelas fibras que se encontram sensibilizadas devido a um processo inflamatório, sendo estas do tipo C e A-delta.

Autores e procedência: nHeather N. Wenk 1*, Jill-Desiree Brederson 2* and Christopher N. Honda 1 - *Department of Neuroscience and 1Graduate Programs in Neuroscience and 2Pharmacology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota;*

Nota da redação: Os autores relatam que o efeito da inflamação sobre as respostas das fibras A-delta e C é observado apenas quando são incluídas no grupo as fibras de limiar mecânico de ativação muito alto. Estas fibras podem estar relacionadas aos nociceptores silenciosos, que parecem ter muita importância na dor inflamatória. Um efeito preferencial da morfina neste tipo de nociceptor poderia explicar o efeito da morfina periférica apenas em animais sensibilizados.

Referência: *Morphine directly inhibits nociceptors in inflamed skin.* J Neurophysiol 95: 2083–2097, 2006.

7. Aplicação tópica de ketanserina, droga antagonista de receptores serotoninérgicos, inibe a hiperalgesia e a inflamação induzida pela administração de carragenina na articulação do

[joelho de ratos – receptores 5-HT2A periféricos podem ter papel significativo no desenvolvimento e manutenção da dor inflamatória](#)

A serotonina é um importante mediador endógeno da artrite inflamatória e está associada ao edema e hiperalgesia demonstrados em diversos modelos experimentais. Hong e cols., pesquisadores chineses, investigaram o efeito da aplicação tópica de ketanserina, droga antagonista de receptores para serotonina 5-HT2A, no modelo de artrite induzida pela administração de carragenina/kaolin na articulação do joelho de ratos. Uma vez que um dos grandes problemas da terapia antiinflamatória na artrite é o uso crônico de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) com conseqüentes efeitos indesejáveis, principalmente no sistema gastrointestinal, a via de administração escolhida, tópica, mostrou-se eficaz no tratamento dos animais. Administrada nas concentrações de 1 e 3%, a ketanserina praticamente aboliu a hiperalgesia térmica secundária avaliada pelo teste plantar (Ugo Basile) e reduziu entre 50 e 70% o edema na articulação do joelho. A administração de 0.3% de ketanserina ou placebo não alterou nenhum dos sinais inflamatórios avaliados. Os autores sugerem que estes resultados demonstram a importância dos receptores de serotonina 5-HT2A no desenvolvimento e/ou manutenção da dor inflamatória.

Autores e procedência: Yanguo Hong *, Haiming Ji, Hua Wei - *Department of Anatomy and Physiology, School of Life Sciences, Fujian Normal University, People's Republic of China;*

Referência: *Topical ketanserin attenuates hyperalgesia and inflammation in arthritis in rats. Pain xxx (2006) xxx–xxx. (article in press)*

[8. Efeito inibidor da administração intramuscular de toxina botulínica tipo A \(BOTOX\) sobre a dor e hiperalgesia periférica pode ser causado por uma ação local direta sobre os nociceptores cutâneos](#)

Recentes observações têm sugerido o efeito analgésico da toxina botulínica tipo A (BOTOX) em condições dolorosas como neuropatias, dores orofaciais e lombares e migrânicas. Com base em trabalhos que mostram participação do sistema trigêmeo-vascular na etiologia das migrânicas, pesquisadores dinamarqueses, utilizando injeção intradérmica de capsaicina na fronte de pacientes saudáveis para induzir sensibilização do nervo trigêmeo, avaliaram o efeito da injeção intramuscular de BOTOX neste processo. Os resultados mostraram que a administração intramuscular de BOTOX suprimiu a dor, o aumento da temperatura cutânea, as respostas vasomotoras e a hiperalgesia secundária, resultantes da sensibilização do trigêmeo, induzidas pela injeção de capsaicina. Os autores relacionam estes resultados obtidos com o BOTOX com a possível inibição da liberação de neuropeptídeos a partir de terminações nociceptivas periféricas, o que resulta em um efeito periférico local do BOTOX sobre os nociceptores cutâneos.

Autores e procedência: Parisa Gazerani a, Camilla Staahl a,b, Asbjørn M. Drewes a,b, Lars Arendt-Nielsen a,* - *a Laboratory for Experimental Pain Research, Centre for Sensory-Motor Interaction (SMI), Department of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Denmark; b Center for Visceral Biomechanics and Pain, Department of Medical Gastroenterology, Aalborg Hospital, Aalborg, Denmark;*

Referência: *The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. Pain 122 (2006) 315–325.*

[9. Receptor de prostaciclina desempenha um importante papel na sensibilização sensorial de neurônios periféricos em ratos](#)

Os eicosanóides (prostanóides, leucotrienos e lipoxinas) são metabólitos biologicamente ativos derivados do ácido araquidônico (AA). As prostaglandinas são produzidas pela ação da enzima ciclooxigenase (COX) utilizando-se do AA como substrato. Em condições fisiológicas este ácido encontra-se esterificado nos fosfolípidios de membrana, sendo mobilizado durante

o processo inflamatório pela enzima fosfolipase A2 (PLA2) ativada por estímulos químicos, mecânicos e produtos bacterianos. A COX (a COX-1 constitutivamente e a COX-2 induzida) catalisa a formação de prostaglandina H2 (PGH2), a qual é convertida por enzimas específicas (várias sintases específicas para cada prostanóide) em produtos biologicamente ativos, incluindo PGE2, PGF2 α , PGI2, PGD2 e tromboxano (TX)A2. Em estudo liderado por Nakae, os autores investigaram o papel da prostaciclina (PGI) no gânglio da raiz dorsal (GRD) de ratos. Para tal, adicionaram, em cultura de neurônios de GRD, o agonista de receptores para prostaciclina (IP) Iloprost, e quantificaram o acúmulo de AMP cíclico e a liberação de substância P, comparando seus resultados com agonistas de diferentes receptores de PGE2. A substância P funciona como um neurotransmissor nociceptivo (doloroso) no sistema nervoso central e periférico. Foi observado que o agonista de prostaciclina mostrou-se um maior indutor de liberação de substância P, além de aumentar o AMPc intracelular. Na presença de capsaicina, ATP e cloreto de potássio (KCl), foi observado que o Iloprost potencializava a liberação de substância P, embora não tenham ocorrido alterações no cálcio intracelular e despolarização da membrana provocada por estes estímulos. De posse destes resultados, os autores sugerem que o receptor de prostaciclina desempenha um importante papel na sensibilização sensorial de neurônios em ratos.

Autores e procedência: Nakae K, Hayashi F, Hayashi M, Yamamoto N, Iino T, Yoshikawa S, Gupta J.

Referência: *Functional role of prostacyclin receptor in rat dorsal root ganglion neurons.* Neurosci Lett. 2005 Nov 18;388(3):132-7.

10. Modelo de dor neuropática orofacial mostra que células da glia participam do desenvolvimento e manutenção da hipersensibilidade à estimulação mecânica após dano neuronal

Muito tem sido discutido acerca do papel das células da glia na hipersensibilidade à estimulação nociceptiva. Embora vários trabalhos tenham sido realizados com o intuito de verificar sua participação em quadros de dor neuropática, a grande maioria destes estudos é feita com a metodologia de ligadura de nervos periféricos espinais, e tem sido mostrado que, realmente, células da glia possuem papel na etiologia e / ou manutenção destes quadros dolorosos, o que pode ser um dos motivos pelos quais as terapias propostas até hoje não apresentam total eficácia. Além disso, o papel destas células em patologias da região orofacial ainda é pouco explorado. Desta forma, propondo um modelo de neuropatia do nervo trigêmeo, realizado pela transecção dos ramos alveolar inferior e mentoniano, um grupo de pesquisadores coreanos avaliou a ativação das células da glia no corno dorsal da medula e sugeriu um dos mecanismos pelo qual ocorreria hipersensibilidade a estímulos mecânicos após dano neuronal. Avaliando por meio de filamentos de von Frey aplicados na região mandibular de ratos submetidos ao modelo de neuropatia, os autores verificaram diminuição no limiar de ativação de neurônios trigeminais que permaneceu por até 60 dias após a cirurgia. Foi observado também, por meio de imunohistoquímica, a ativação da micróglia e, subsequentemente, dos astrócitos, sendo que a ativação da primeira foi inibida pela administração intraperitoneal do inibidor de ativação de células da glia minociclina (15 e 30mg/kg), o qual também inibiu a ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38, atenuando significativamente o desenvolvimento da hipersensibilidade à estimulação mecânica avaliado no teste comportamental. Desta maneira, os autores concluem que a ativação da glia no corno dorsal da medula possui um papel importante no desenvolvimento da dor neuropática na região orofacial, e que a MAPK p38 ativada na micróglia contribui para este sintoma desenvolvido neste modelo cirúrgico.

Autores e procedência: Zheng Gen Piao a,1, Ik-Hyun Cho a,1, Chul Kyu Park a, Jin Pyo Hong a, Se-Young Choi a, Sung Joong Lee a, Seungbok Lee b, Kyungpyo Park a, Joong Soo Kim a, Seog Bae Oh a,b,* - a *Department of Physiology, College of Dentistry and Dental Research*



Dor On Line

www.dol.inf.br

Institute, Seoul National University, Republic of Korea; b Program in Molecular and Cellular Neuroscience, College of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University, Republic of Korea;

Referência: *Activation of glia and microglial p38 MAPK in medullary dorsal horn contributes to tactile hypersensitivity following trigeminal sensory nerve injury. Pain 121 (2006) 219–231.*