

Divulgação Científica**1. A longa estrada da dor: dor crônica aumenta a percepção espacial de distância**

Um estudo publicado no periódico *Experimental Brain Research* e realizado com um experimento bastante simples, levou a um resultado muito interessante. Pacientes de um centro de controle de dor que apresentavam dores nas pernas foram usados como voluntários em um teste de percepção de distâncias. O teste consistia em estimar a distância a ser percorrida em um corredor onde foram dispostos cones separados por distâncias de 4, 5, 7 e 9 metros. O paciente tinha, então, que "adivinhar" qual a distância que separava um cone do outro. A estimativa das distâncias percebidas pelos pacientes com dor crônica foi maior do que a de voluntários que não estavam com dor. Isso provavelmente está relacionado com o fato de que percorrer uma mesma distância é mais difícil, ou mais custoso, para uma pessoa com dor. Mas é interessante notar que essa dificuldade gera uma alteração na percepção da distância para esses pacientes. Portanto, a pessoa com dor enxerga o mundo de uma maneira diferente. A estrada parece mais longa justamente para aqueles que têm mais dificuldade em percorrê-la.

Referência do estudo original: Witt JK, Linkenauger SA, Bakdash JZ, Augustyn JS, Cook A, Proffitt DR. *The long road of pain: chronic pain increases perceived distance*. Exp Brain Res. 2009 Jan;192(1):145-8.

2. Há pessoas que não sentem dor – e isso não é uma vantagem (parte 1)

Recentemente a revista *Superinteressante* publicou uma reportagem relatando casos de pessoas que sofrem de insensibilidade total à dor. Segundo estudos, esta condição afeta menos de 300 pessoas em todo o mundo, sendo que no Brasil já foram diagnosticados pelo menos três casos. Uma vez que a função da dor seria de proteção, esta insensibilidade à dor dificulta muito a qualidade de vida destas pessoas. Inclusive, existem relatos de crianças que dilaceraram a própria língua ou os dedos com os dentes, além de não sentirem quando fraturam ossos durante um simples jogo de basquete. A primeira teoria sobre a insensibilidade à dor baseava-se na produção excessiva de endorfinas, porém estudos mais elaborados demonstraram que se trata de um problema genético, no qual ocorrem mutações em um determinado tipo de canal de sódio denominado Nav 1.7. Estas alterações genéticas impedem que ocorra a propagação do impulso nervoso até o sistema nervoso central, ocasionando a insensibilidade dolorosa observada nestes pacientes. O estudo desta síndrome é importante, já que pode permitir uma melhora na qualidade de vida das pessoas afetadas, além de auxiliar na compreensão dos mecanismos neurais envolvidos na dor e contribuir para o desenvolvimento de medicamentos analgésicos.

Fonte: Revista Superinteressante; Ed Abril - Edição 261, janeiro de 2009.

3. Há pessoas que não sentem dor – e isso não é uma vantagem (parte 2)

Ainda seguindo a linha de nosso alerta anterior, matéria recentemente publicada no jornal *Folha de São Paulo* mostrou que profissionais do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas em São Paulo diagnosticaram dois pacientes, pai e filha, que sofriam de uma síndrome chamada de *Neuropatia Hereditária Sensitiva Autonômica (HSAN)* ou *Insensibilidade Congênita à Dor*. Essa síndrome prejudica a sensibilidade dos nervos periféricos que são responsáveis por transmitir as sensações de dor para a medula espinal e cérebro.

A HSAN é caracterizada por perda da percepção da dor e é classificada em cinco tipos, de acordo com diferentes sinais clínicos, como disfunção autonômica, déficit cognitivo e surdez:

HSAN tipo I: possui herança autossômica dominante e se manifesta geralmente na segunda ou terceira década de vida. Os outros subtipos (HSAN II, III, IV e V) são de herança autossômica recessiva, com déficits sensoriais detectados logo após o nascimento. A HSAN tipo II está associada com a perda da capacidade de sentir dor, e também com problemas na percepção sensorial em geral. A do tipo III é caracterizada pelo elevado nível de disfunção autonômica, com variações na temperatura corporal e dificuldade na alimentação desde o nascimento; o tipo IV é caracterizado pela perda da percepção dolorosa mecânica e térmica, sendo associado a retardo mental, auto-mutilação e anidrose. O último tipo, HSAN do tipo V, é encontrado com menor frequência quando comparado às outras formas descritas, e é caracterizado por perda da percepção da dor induzida por estímulos térmicos e mecânicos, estando também associado com várias disfunções autonômica brandas.

O estudo realizado pelos pesquisadores do Hospital das Clínicas de São Paulo envolveu também profissionais da França, e procurou caracterizar o perfil cognitivo de pacientes com diagnóstico de HSAN tipo V. Quatro pacientes foram caracterizados como portadores de HSAN, e todos apresentavam incapacidade de detectar a dor desde o nascimento. Como protocolo, vários procedimentos foram realizados, para que as diferentes sensações fossem avaliadas. Foram testados os limiares de dor mecânica em várias partes do corpo (por meio de um algômetro), e também a sensibilidade dolorosa ao calor e ao frio, avaliada clinicamente pela variação da temperatura de 4 a 46° C. A sensibilidade a toques suaves foi avaliada com cotonete, e a esterognosia foi testada em ambas as mãos, com uma caneta e uma chave. Ainda, a sensação de vibração foi estudada com um vibranômetro aplicado em proeminências ósseas e a força muscular, reflexos nos tendões, respostas plantares e a coordenação durante a marcha foram avaliados como parte do exame neurológico. 37 sujeitos saudáveis foram selecionados para o grupo controle em vários testes clínicos, laboratoriais e cognitivos.

Os autores observaram que os limiares de dor mecânica estavam alterados em todos os pacientes. Não foram observadas respostas dolorosas ao frio e ao calor. Porém, a sensibilidade ao toque, esterognosia, força muscular, os reflexos dos tendões, sensação de vibração, coordenação e a marcha foram normais. A avaliação da velocidade da condução dos nervos motores e a amplitude dos potenciais de ação musculares foram normais, e a avaliação cognitiva não se mostrou diferente entre os pacientes e o grupo-controle.

De acordo com os autores, a HSAN tipo V é uma condição muito rara e poucos pacientes foram descritos em estudos anteriores. Neste estudo, a falta de sensibilidade foi associada com alterações na percepção da dor ao frio e ao calor, apesar dos pacientes terem sido capazes de determinar a natureza do estímulo. Além disso, os pacientes apresentaram pouco comprometimento autonômico, o que diferenciou o tipo de neuropatia observada.

“O perfil cognitivo dos pacientes HSAN tipo V é freqüentemente reportado como sendo normal. Usando testes cognitivos validados detectamos um déficit cognitivo brando e, quando comparamos os pacientes com o grupo-controle, (os HSAN tipo V) não apresentaram comprometimento cognitivo significativo. Assim, com a descrição desses quatro casos foi possível expandir os conhecimentos clínicos da dor, a partir de observações comportamentais e cognitivas”, concluem os pesquisadores.

Referência do estudo original: D. C. de Andrade, S. Baudic, N. Attal, C. L. Rodrigues, P. Caramelli, A. M. M. Lino, P. E. Marchiori, M. Okada, M. Scaff, D. Bouhassira and M. J. Teixeira. *Beyond neuropathy in hereditary sensory and autonomic neuropathy type V: cognitive evaluation*. European Journal of Neurology 2008, 15: 712–719

[4. Está com dor? Tome vitamina D!](#)

Após analisar alguns estudos clínicos, especialistas norte-americanos observaram que pacientes que apresentam dores crônicas e fadiga apresentam também deficiência de vitamina D. Além disso, a falta do nutriente foi associada a doenças como fibromialgia,

reumatismo, osteoartrite, hiperestesia, enxaqueca, entre outros distúrbios. Segundo o autor e editor da revista *Pain Treatment Topics*, quando a suplementação da vitamina é suficiente, há redução da dor. A relação entre a falta do nutriente e as dores musculares, esqueléticas e articulares está ligada aos níveis de cálcio circulante, que são insuficientes devido à deficiência de vitamina D. Ainda, de acordo com a matéria, a recomendação atual de dose diária de vitamina D (600 UI - unidades internacionais) não é o suficiente, e os autores sugerem 1000 UI por dia, sendo que pessoas com dores crônicas podem se beneficiar de 2000 UI.

Referência do estudo original: Stewart B. Leavitt. Vitamin D for Chronic Pain. *Practical PAIN MANAGEMENT*, July/August 2008.

Fonte: *Pain Treatment Topics*, <http://pain-topics.org/>

5. Dores nas costas: muitas vezes sua origem pode estar na mordida

Obturações mal-feitas ou dentes "encavalados", associados à falta do hábito de mastigar alimentos mais duros, faz com que a musculatura da face deixe de exercer a função para a qual foi criada, gerando, com isso, dores na coluna. Segundo o cirurgião-dentista Lauro Delgado, a mastigação relaxa a musculatura. Entretanto, quando o paciente apenas mastiga alimentos macios, somando-se a isso outros problemas na boca, pode ocorrer o que se chama comumente de "disfunção na articulação temporomandibular" (DTM). A alteração nessa articulação, também conhecida como ATM, faz com que o corpo "tente se adequar" à situação, porém muitas vezes de maneira errada, causando sobrecargas nas articulações, músculos e ossos, resultando em dores na coluna vertebral. A coluna vertebral envolve uma série de nervos, tendões, músculos e ligamentos que sinalizam quando há algo errado e, normalmente, essa sinalização é na forma de dor. "O que ocorre muitas vezes é que as pessoas procuram especialistas em coluna quando sentem dor nas costas. Só que muitas vezes a origem do problema pode estar na boca do paciente", completa o Dr. Delgado. Veja mais sobre o assunto no link abaixo.

Fonte: <http://cienciaesaude.uol.com.br/ultnot/estado/2009/02/23/ult4513u2081.jhtm>

6. Uso abusivo de medicamentos para tratar a dor de cabeça pode piorar o quadro

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 99% da população mundial já sofreu algum tipo de cefaléia, sendo que 90% teve ao menos uma crise no último ano. O motivo da alta prevalência é anatomicamente compreensível: a cabeça é uma região ricamente inervada e extremamente sensível. Assim, é compreensível que doa tanto. O problema é quando as dores aparecem com frequência. De acordo com o presidente da Sociedade Brasileira de Cefaléias, o neurologista Carlos Alberto Bordini, 3% dos brasileiros, ou seja, mais de 5,5 milhões de pessoas, têm dor de cabeça todos os dias e, na maioria das vezes, a dor é causada pelo consumo abusivo de fármacos analgésicos. Nesse sentido, considera-se que entre os principais fatores que contribuem para esse abuso são o fácil acesso a estes medicamentos e a rotina de automedicação. O uso de analgésicos em mais de dois dias na semana já seria capaz de causar a cronificação, segundo os especialistas. A hora certa de procurar ajuda é quando o quadro passa a interferir na qualidade de vida. Além do tratamento farmacológico convencional com analgésicos, atualmente há uma extensa gama de tratamentos disponíveis para cefaléias crônicas, como a politerapia racional (drogas combinadas em doses menores, evitando e/ou diminuindo a incidência de efeitos colaterais), uso de toxina botulínica e métodos alternativos como a acupuntura, relaxamento e meditação, por exemplo. Veja mais sobre o assunto no link abaixo.

Fonte: *Gazeta do Povo* - Curitiba - PR 01/04/2009.

<http://portal.rpc.com.br/gazetadopovo/saude/conteudo.phtml?tl=1&id=872979&tit=Quando-a-dor-ultrapassa-todos-os-limites>

7. Café como tratamento para dores musculares

Um estudo da Universidade de Illinois, nos EUA, mostrou que a cafeína reduz dores musculares após a prática de exercícios. O estudo se baseou em dados anteriores que indicaram que a cafeína age no sistema envolvido no processamento da dor. Vinte e cinco atletas foram avaliados, sendo que alguns receberam pílulas de cafeína (em dose equivalente a 2,5-3 xícaras de café) antes dos exercícios, e apresentaram redução na dor. Contudo, mais estudos são necessários para desvendar se esse efeito pode melhorar o desempenho dos atletas.

Fonte: IJSNEM, 19(2), April 2009.

Ciência e Tecnologia

8. Descoberto gene que regula a degeneração axonal de neurônios danificados

Cientistas identificaram o primeiro gene capaz de “desligar” a degeneração de neurônios danificados que pode dar origem às neuropatias, principalmente a que se desenvolve a partir da quimioterapia contra o câncer. Pesquisadores norte-americanos demonstraram que o bloqueio do gene de uma quinase (*leucine zipper kinase, DLK*) inibe a degeneração de neurônios doentes, possivelmente prevenindo o desenvolvimento da patologia neuropática. Cientistas já sabiam que células nervosas eram capazes de “podar” axônios danificados. Entretanto, embora sua ocorrência seja normal durante a fase de desenvolvimento do sistema nervoso, esta “poda” de axônios pode ser bastante complicada durante a vida adulta.

A DLK ajuda o sistema nervoso de drosófilas a se desenvolver, mas, em mamíferos (no caso, camundongos), essa quinase pode atuar de maneira diferente. Os axônios do nervo isquiático de camundongos com a DLK mutada não sofreram degeneração após serem cirurgicamente cortados. Estes neurônios, em cultura, resistiram também ao tratamento com vincristina, uma droga quimioterápica que causa a degeneração de neurônios normais.

Como a dor neuropática é um dos fatores que limitam a aplicação da quimioterapia, um possível bloqueador da DLK pode auxiliar na prevenção deste estado patológico, promovendo maior aplicabilidade da quimioterapia no tratamento do câncer.

Autores e procedência do estudo: Bradley R Miller, Craig Press, Richard W Daniels, Yo Sasaki, Jeffrey Milbrandt & Aaron DiAntonio - *Departments of Developmental Biology and Pathology, Hope Center for Neurological Disorders, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA;*

Referência: *A dual leucine kinase-dependent axon self-destruction program promotes Wallerian degeneration*, published online at <http://www.nature.com/natureneuroscience/>

9. ATP endógeno contribui para a hipernociceção inflamatória por ativação de receptores P2X3

A relevância da ativação de receptores P2X_{3,2/3} por ATP endógeno para o desenvolvimento da hipernociceção induzida por carragenina foi investigada por pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Oliveira e cols. verificaram também se a participação destes receptores na sensibilização dos nociceptores primários seria direta e/ou indireta. Os autores do estudo observaram que a ativação dos receptores P2X_{3,2/3} é essencial para o desenvolvimento da hipernociceção inflamatória mecânica induzida por injeção de carragenina. Foi verificado também que a contribuição destes receptores para a hipernociceção mecânica ocorre por sensibilização indireta dos neurônios periféricos por meio da liberação de TNF- α , além de uma atuação direta, sensibilizando os nociceptores. Os dados sugerem que antagonistas seletivos para os receptores P2X_{3,2/3} podem ser muito eficazes para tratamento da dor de origem inflamatória.

Autores e procedência do estudo: Maria Cláudia G. Oliveira (a), Adriana Pelegrini-da-Silva (a), Cláudia Herrera Tambeli (a), Carlos Amílcar Parada (b,*) - (a) *Department of Physiological Sciences, Laboratory of Orofacial Pain, Piracicaba Dental School, State University of Campinas – UNICAMP, Brazil;* (b) *Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biology, State University of Campinas – UNICAMP, Monteiro Lobato 255, 13083-970 Campinas, Sao Paulo, Brazil;*

Referência: *Peripheral mechanisms underlying the essential role of P2X_{3,2/3} receptors in the development of inflammatory hyperalgesia.* Pain 141 (2009) 127–134.

10. Aumento da transmissão excitatória em camundongos com enxaqueca

A enxaqueca é uma doença multifatorial, sendo sua causa relacionada a diversas condições. Uma grande variedade de fatores genéticos, ambientais (como cigarro, poluição, variação climática, odores de perfumes e produtos químicos), hormonais, comportamentais (alto grau de exigência, oscilação do humor, irritabilidade, ansiedade, depressão), sono (dormir muito, dormir pouco), etc., fazem parte dos aspectos mais importantes de sua etiologia. Os mecanismos cerebrais que causam a enxaqueca não são bem compreendidos até hoje. Basicamente, a doença é dividida nas formas ditas “com aura” e “sem aura”. A aura é um fenômeno neurológico específico, com a ocorrência de escotomas (áreas “cegas” dentro do campo de visão) e alterações visuais, que geralmente precede em minutos o aparecimento da dor. Contudo, nem sempre esse tipo de alteração ocorre - daí a denominação da forma “sem aura”, por sinal, a de ocorrência mais frequente.

De acordo com a literatura científica, essas alterações ocorrem devido a distúrbios elétricos despolarizantes no encéfalo, que se espalham lentamente no córtex cerebral, em especial na região occipital, onde localiza-se a área responsável pelo processamento da visão. Estes distúrbios levam ao aumento transitório dos sinais elétricos que podem ser registrados na atividade cerebral, seguido de supressão neural de longa duração. Este fenômeno recebe o nome de *cortical spreading depression (CSD)*.

A enxaqueca hemipléica familiar (EHF) é descrita como uma enxaqueca com aura que inclui paresia (disfunção ou interrupção dos movimentos de um ou mais membros) e, pelo menos, um parente de primeiro ou segundo grau que apresenta os mesmos sintomas de aura. Devido a diferenças nos fatores genéticos envolvidos, esse tipo de enxaqueca pode ser dividido em EHF1, apresentando mutações no gene CACNA1A no cromossomo 19, e EHF2, com mutações no gene ATP1A2 do cromossomo 1. A transmissão é autossômica dominante.

Camundongos que possuem a mesma mutação que leva à EHF1 se mostram mais suscetíveis à CSD. A investigação dos mecanismos corticais que promovem esta facilitação da CSD na EHF em modelos experimentais animais pode levar ao melhor entendimento dos processos que induzem a CSD e iniciam os ataques de enxaqueca em pacientes humanos. A Dra. Pietrobon e seus colegas europeus descobriram que existe um influxo aumentado de cálcio por canais do tipo Cav2.1 e subsequente liberação maior de glutamato em sinapses piramidais do córtex de animais com a mutação EHF1. O glutamato é um neurotransmissor excitatório e a diminuição da sua liberação a níveis normais foi capaz de controlar a facilitação da indução e propagação da CSD. Não foi encontrada alteração na neurotransmissão inibitória desses animais. Estes efeitos diferentes da mutação EHF nas sinapses corticais excitatórias e inibitórias aponta para um delicado balanço entre elas, cuja perturbação pode ser associada à hiperatividade neuronal, que pode ser a base para a vulnerabilidade episódica à CSD e conseqüente início da enxaqueca.

Autores e procedência do estudo: Angelita Tottene (1,4), Rossella Conti (1,4), Alessandra Fabbro (1), Dania Vecchia (1), Maryna Shapovalova (1) Mirko Santello (1), Arn M.J.M. van den Maagdenberg (2,3), Michel D. Ferrari (2) and Daniela Pietrobon (1,*) – (1) *Department of Biomedical Sciences, University of Padova and CNR Institute of Neuroscience, Viale G. Colombo 3, 35121 Padova, Italy;* (2) *Department of Neurology;* (3) *Department of Human*



Dor On Line

www.dol.inf.br

Genetics, Leiden University Medical Centre, PO Box 9600, 2300 RC, 2333 AL Leiden, The Netherlands;

Referência: Enhanced Excitatory Transmission at Cortical Synapses as the Basis for Facilitated Spreading Depression in CaV2.1 Knockin Migraine Mice. Neuron, Volume 61, Issue 5, 762-773, 12 March 2009.