

R E V I S T A
SIMBIDOR

Publicação oficial do Instituto Simbidor

Junta Editorial

Editores

Claudio Fernandes Corrêa

Milton K. Shibata

Diretor Científico

Manoel Jacobsen Teixeira

Editores Associados

Acary Souza Bulle Oliveira

Ana Geórgia C. de Melo

Antônio Bento de Castro

Antônio Carlos de Camargo Andrade Filho

Antônio Cezar Galvão

Carlos Telles

Cibele Andrucio de Mattos Pimenta

Diná de Almeida Lopes Monteiro da Cruz

Dirce M. Navas Perissinotti

Durval Kraichete

Getúlio Daré Rabelo

João Augusto B. Figueiró

Lin Tchia Yeng

Linamara Rizo Batistela

Luiz Fernando Oliveira

Luiz Biela

Massako Okada

Moacir Nobre

Neusa Maria Costa Alexandre

Nivaldo Antonio Parizotto

Oswaldo Nascimento

Oswaldo Vilela

Valberto de Oliveira Cavalcante

Yara Dadalti Fragoso

Instruções para os Autores

A REVISTA SIMBIDOR destina-se a publicar trabalhos científicos sobre dor inéditos e exclusivos. A periodicidade da publicação é quadrimestral (março, junho, novembro). Em princípio, são publicados trabalhos redigidos em português, com resumo em inglês. Excepcionalmente, poderão ser redigidos em inglês, com resumo em português. Os artigos submetidos à publicação deverão ser classificáveis em uma das categorias abaixo:

- **Artigos originais:** informações resultantes de pesquisa clínica, epidemiológica ou experimental. Resumos de teses e dissertações. Pretende-se que pelo menos a metade das páginas da revista seja destinada a essa categoria.
- **Artigos de revisão:** sínteses sobre temas específicos, com análise crítica e conclusões. As bases de dados e o período de tempo abrangidos na revisão deverão ser especificados.
- **Artigos de educação continuada:** artigos que se destinam a fornecer conceitos fundamentais ou de atualização, relacionados ao tema *dor*, com aplicações clínicas úteis e imediatas e dirigidos, principalmente, aos residentes.
- **Relato de caso:** apresentação, análise e discussão de casos que apresentem interesse relevante.
- **Artigos diversos:** aqueles que não corresponderem às categorias descritas acima, mas julgadas como pertinentes aos objetivos da revista. Serão incluídas as análises dos aspectos filosóficos, éticos e sociais.
- **Cartas ao editor:** críticas e comentários, apresentados de forma resumida, ética e educativa, sobre matérias publicadas nesta revista. O direito à réplica é assegurado aos autores da matéria em questão. As cartas, quando consideradas aceitáveis e pertinentes, serão publicadas com a réplica dos autores.

NORMAS GERAIS PARA PUBLICAÇÃO

- Os artigos para publicação deverão ser enviados aos editores no endereço apresentado abaixo.
- Todos os artigos serão submetidos à avaliação de dois editores.
- Serão aceitos apenas artigos inéditos, cuja parte essencial não tenha sido publicada previamente. Os artigos, ou parte dos mesmos, submetidos à publicação não deverão ser submetidos, concomitantemente, a outra publicação científica. Dessas restrições, estão excluídas as sinopses e outras publicações de Congressos e Reuniões Científicas.
- Não serão aceitos artigos que não correspondam totalmente às normas aqui descritas.
- O Corpo Editorial reserva-se o direito de recusar artigos submetidos à publicação e de sugerir ou adotar modificações para melhorar a clareza e a estrutura do texto e manter a uniformidade no estilo da revista.
- Os originais dos artigos recusados não serão devolvidos. Os autores serão comunicados por meio de carta.
- A ordem preferencial de publicação será a cronológica, respeitando-se a proporcionalidade acima referida.
- Os direitos autorais de artigos publicados nesta revista pertencerão exclusivamente à REVISTA SIMBIDOR. É interdita a reprodução de artigos ou ilustrações publicadas nesta revista sem o consentimento prévio dos editores.
- Provas da edição serão enviadas aos autores somente em casos especiais ou quando solicitadas. As provas deverão ser devolvidas aos editores no prazo máximo de sete dias.

NORMAS PARA SUBMETTER OS ARTIGOS À PUBLICAÇÃO

Os autores devem enviar, aos editores, o seguinte material:

- Um original e uma cópia do texto impresso e editado em espaço duplo, utilizando fonte 12, em face única de papel branco de tamanho "A4" ou "carta", respeitando margem mínima de 3 centímetros ao redor do texto.
- Disquete digitado e formatado de maneira idêntica ao original impresso, com identificação do artigo e do processador de texto utilizado.
- Duas coleções completas das ilustrações.
- Declaração, assinada pelo autor principal, de que o trabalho é inédito e submetido exclusivamente à publicação na REVISTA SIMBIDOR. Se for o caso, expressar o desejo de arcar com as despesas relativas à reprodução de ilustrações coloridas.

NORMAS PARA A ESTRUTURA DOS ARTIGOS
Sempre que possível, os artigos devem ser estruturados contendo todos os itens relacionados abaixo e paginados na seqüência apresentada:

1. Página-título: título do artigo; nome completo de todos os autores; títulos universitários ou profissionais dos autores principais (máximo de dois títulos por autor); nomes das instituições onde o trabalho foi realizado; título abreviado do artigo, para ser utilizado no rodapé das páginas; nome, endereço completo, telefone, e-mail e fax do autor responsável pelas correspondências com os editores.

2. Resumo: no máximo 250 palavras, descrevendo o objetivo, métodos, material ou casuística, principais contribuições e conclusões; indicar, em ordem alfabética, até seis *palavras-chave*.

3. Abstract: título do trabalho em inglês; tradução correta do resumo para o inglês; indicar, em ordem alfabética, *keywords* compatíveis com as *palavras-chave* (consultar *Index Medicus*).

4. Texto principal: introdução; casuística ou material e métodos; resultados; discussão; conclusão e agradecimentos.

5. Referências: relacionar e enumerar em ordem alfabética, pelo sobrenome do primeiro autor e, quando necessário, pelo sobrenome dos autores subsequentes; se existir mais de um artigo do mesmo autor ou do mesmo grupo de autores, utilizar ordem cronológica crescente; o nome de todos os autores deve constar em cada referência, evitando-se a forma *et al*; as referências relacionadas devem, obrigatoriamente, ter os respectivos números de chamada indicados de forma sobrescrita, em local apropriado do texto principal; dados não publicados ou comunicações pessoais devem ser citados, como tal, entre parênteses, no texto e não devem ser relacionados nas referências; utilizar abreviatura adotada pelo *Index Medicus* para os nomes das revistas; exemplos de formatação das referências são apresentados abaixo (observar, em cada exemplo, a pontuação, a seqüência dos dados, o uso de maiúsculas/minúsculas e o espaçamento):

Artigo de revista

SOUSA RMC, KOIZUMI MS: Recuperação das vítimas de trauma craniocéfálico entre 6 meses e 1 ano. *Arq Bras Neurocir* 17:72-80, 1998.

Capítulo de livro

GYBELS JM, KUPERS RC: Brain stimulation in the management of persistent pain. In Schimidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*. Ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1995, vol 2, cap 112, pp 1389-98.

Livro considerado como todo (quando não há colaboradores de capítulos)

MELZACK R: *The Puzzle of Pain*. N York, Basic Books Inc Publishers, 1973, pp 50-1.

Tese e dissertação

PIMENTA CAM: Aspectos Culturais, Afetivos e Terapêuticos Relacionados à Dor no Câncer. Tese

(Doutorado). Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1995, pp 109-11.

Anais e outras publicações de congressos

OSTERTAG C: Advances on stereotactic irradiation of brain tumors. In Anais do 3º Simpósio Internacional de Dor, 1997, São Paulo, pp 77 (abstr).

6. Endereço para correspondência: colocar, após a última referência, nome e endereço completos do autor que deverá receber as correspondências.

7. Tabelas e gráficos: numerados em algarismos arábicos na seqüência de aparecimento no texto; editados em espaço duplo, utilizando folhas separadas para cada tabela; o título deve ser colocado centrado e acima; notas explicativas e legendas das abreviaturas utilizadas devem ser colocadas abaixo; apresente apenas tabelas essenciais; as tabelas e os gráficos editados em programas de computador deverão ser incluídos no disquete, indicando o nome e a versão do programa utilizado; caso contrário, deverão ser apresentados impressos em papel branco, utilizando tinta preta e com qualidade gráfica adequada.

8. Figuras: enviar duas coleções completas das figuras soltas, em dois envelopes separados; as fotografias devem ter boa qualidade, impressas em papel brilhante, 9x12, sem margens; letras e setas auto-adesivas aplicadas diretamente sobre as fotografias devem ter tamanho suficiente para que permaneçam legíveis após redução; utilizar, obrigatoriamente, filme "branco-e-preto" para reproduzir imagens de filmes radiográficos; desenhos devem ser apresentados em papel branco, adequado e de boa qualidade, em dimensões compatíveis com as páginas da revista e elaborados profissionalmente; não serão aceitos fotografias e desenhos gerados em computador ou em cópias xerox; o nome do autor, o número e a orientação da figura devem ser indicados no verso das figuras; os autores deverão arcar com os custos de ilustrações coloridas.

9. Legendas das figuras: numerar as figuras, em algarismos arábicos, na seqüência de aparecimento no texto; editar as legendas, em espaço duplo, utilizando folha separada; identificar, na legenda, a figura e os eventuais símbolos (setas, letras, etc.) assinalados na mesma; legendas de fotomicrografias devem, obrigatoriamente, conter dados de magnificação e coloração; a reprodução de ilustração já publicada deve ser acompanhada da autorização, por escrito, dos autores e dos editores da publicação original e o fato deve ser assinalado na respectiva legenda.

10. Outras informações: exceto para unidades de medida, abreviaturas devem ser evitadas; abreviatura utilizada pela primeira vez no texto principal e nunca no resumo deve ser expressa entre parênteses e precedida pela forma extensa que irá representar; evite utilizar nomes comerciais de medicamentos; os artigos não poderão apresentar dados ou ilustrações que possam identificar um doente; estudo realizado em seres humanos deve obedecer aos padrões éticos, ter o consentimento dos pacientes e a aprovação da Comissão de Ética da instituição onde foi realizado; os autores serão os únicos responsáveis pelas opiniões e conceitos contidos nos artigos publicados; os autores serão os únicos responsáveis pela exatidão das referências bibliográficas; quando apropriado, ao final do artigo publicado, serão acrescentados comentários sobre o mesmo; esses comentários serão redigidos por alguém indicado pela Junta Editorial.

11. Endereço do editor:

Claudio Fernandes Corrêa

Endereço: Rua Peixoto Gomide, 671 – 9º andar
CEP 01409-001

Fone/Fax: (0XX11) 287-9910 / 287-2711

E-mail: cfcorrae@uol.com.br

Instituto Simbidor

Secretaria Geral
Rua Peixoto Gomide, 671 – 9º andar – CEP 01409-001
Fone/Fax: (0XX11) 287-9910/287-2711
E-mail: cfcorrea@uol.com.br

Produzida e impressa na Lemos Editorial e Gráficos Ltda.
Rua Rui Barbosa, 70 – Bela Vista – São Paulo – CEP 01326-010
Tel./Fax: (0XX11) 251-4300
E-mail: lemos@lemos.com.br
Home-page: [http\\www.lemos.com.br](http://www.lemos.com.br)

Diretor-presidente: Paulo Lemos
Diretora executiva: Silvana De Angelo
Vice-presidente de negócios: Idelcio Patrício
Diretor de marketing: Robison Bernardes
Gerente de negócios: Jorge Rangel
Representante no Rio de Janeiro: Roberto Amoêdo
Produção gráfica: José Vicente De Angelo
Produção editorial: Sonia Oliveira
Diagramação: Sandra Regina Santana
Revisão: Danielle Mendes Sales e Patrizia Zagni

- 07 Editorial
 Claudio Fernandes Corrêa
- 08 Pesquisa em dor – Algumas reflexões
 Cibele Andrucio de Mattos Pimenta, Manoel Jacobsen Teixeira
- 17 Cordotomia cervical percutânea no tratamento da dor
 oncológica
 Cláudio Fernandes Corrêa, Manoel Jacobsen Teixeira, José Cláudio Marinho da Nóbrega,
 Carlos Telles, Maria Cecília Iksilara, Cláudia Reiko Akamoto Sato
- 23 Cefaléias refratárias ao tratamento convencional –
 Abordagem psiquiátrica
 Dalva Carrocini, Antonio Cezar R. Galvão, Getulio Daré Rabelo, Ida Fortini,
 José Osvaldo de Oliveira Filho
- 34 Excitação GABAérgica e inibição glutamatérgica no
 controle farmacológico da dor
 Yára Dadalti Fragoso
- 45 Dor pós-operatória
 Valberto de Oliveira Cavalcante, Manoel Jacobsen Teixeira, Regina Aparecida Franco
- 54 Resumos da literatura internacional – Analgesia
 canabinóide
 Antônio Bento de Castro
- 56 Notícias
-

- 07 Editorial
Claudio Fernandes Corrêa
- 08 Pain research – Some challenges
Cibele Andrucio de Mattos Pimenta, Manoel Jacobsen Teixeira
- 17 Percutaneous cervical cordotomy for cancer pain
Claudio Fernandes Corrêa, Manoel Jacobsen Teixeira, Jose Cláudio Marinho da Nóbrega,
Carlos Telles, Maria Cecília Iksilara, Cláudia Reiko Akamoto Sato
- 23 Intractable chronic headaches: a psychiatric approach
Dalva Carrocini, Antonio Cezar R. Galvão, Getulio Daré Rabelo, Ida Fortini,
José Osvaldo de Oliveira Filho
- 34 GABAergic and glutamatergic properties of drugs for
pain control
Yára Dadalti Fragoso
- 45 Postoperative pain
Valberto de Oliveira Cavalcante, Manoel Jacobsen Teixeira, Regina Aparecida Franco
- 54 Summaries from international literature
Antônio Bento de Castro
- 56 Announcements
-

Nos últimos cinco anos, houve excepcional desenvolvimento no campo do estudo e tratamento da dor. O que antes era possível unicamente por meio de intercâmbio passou a ser aplicado com qualidade em diferentes regiões de nosso país. Os profissionais das diferentes áreas de atuação mostraram progressos de grande expressão técnica, superando dificuldades econômicas e tecnológicas e propiciando que nosso país atingisse um nível técnico de igualdade com os principais centros mundiais.

Não há dúvida de que a organização de eventos com a finalidade de educação continuada na área da dor contribuiu significativamente para esse progresso. A regularidade dos eventos promovidos pela Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED), pela Sociedade Norte-Nordeste para Estudo da Dor (Sindor), pela Sociedade Goiana para Estudo da Dor (Indor) e, fundamentalmente, pelos eventos promovidos pelo Instituto Simbidor (Simbidor) contribuíram, em muito, para esse progresso.

É necessário ampliarmos o campo de atuação. O público especializado anseia por informações adicionais em língua portuguesa, pautada pela imparcialidade e pela absoluta seriedade na condução dessas informações. Com esses objetivos, a Diretoria do Simbidor decidiu publicar a **Revista Simbidor**, órgão oficial de publicação científica do INSTITUTO SIMBIDOR. Artigos originais, de revisão, de educação continuada, resumos da literatura internacional, relatos de caso e cartas ao editor são a base da publicação deste periódico. Com o apoio da Warner-Lambert Parke-Davis, a **Revista Simbidor** será distribuída quadrimestralmente e todos os interessados estão convidados a contribuir cientificamente, obedecendo às instruções para os autores.

A sede do INSTITUTO SIMBIDOR, a sua home-page, telefone e fax estarão à disposição de todos aqueles que procuram informações e que desejam expressar suas opiniões e sugestões, sempre com o propósito único de procurar o melhor a oferecer aos doentes que sofrem dor. E, também, com o propósito de oferecer sempre o melhor ao público que se dedica ao estudo e tratamento da dor, esperamos o apoio de todos os profissionais em mais esta iniciativa. Tenho a certeza de que, juntos, poderemos comemorar o êxito de mais este empreendimento.

Prof. Dr. Claudio Fernandes Corrêa

Pesquisa em dor

Algumas reflexões

Cibele Andruccioli de Mattos Pimenta¹, Manoel Jacobsen Teixeira²

Centro Multidisciplinar da Dor do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, SP

RESUMO

O número de publicações na área da dor é expressivo. Na última década, análises críticas e revisões sistemáticas ganharam ênfase e apontam limitações das pesquisas em dor relacionadas à origem dos estudos, à multidimensionalidade e subjetividade do fenômeno doloroso, à incompleta caracterização das síndromes álgicas e problemas metodológicos em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos. Metaanálises sobre algumas intervenções analgésicas observaram resultados controversos. Os conceitos atuais sobre método e rigor científico exigem que se revisem os desenhos de pesquisa, alguns de seus resultados e intervenções até então considerados clássicos.

PALAVRAS-CHAVE

Ensaio clínico. Epidemiologia da dor. Metaanálise. Pesquisa em dor. Revisões sistemáticas.

ABSTRACT

Pain research – Some challenges

The number of publication about pain is expressive. Critical analyses and systematic reviews have grown in the last decade and have shown the limitations of pain research as related to origin of the studies, multidimensionality and subjectivity of pain, inadequate pain syndromes characterization and methodological problems in epidemiological studies and clinical trials. Meta-analyses about some analgesic interventions observed controverse results. The present concepts of method and scientific rigor claimed that reviews on the studies design, on some of research results and interventions, that were being considered classics, are necessary.

KEYWORDS

Clinical trials. Meta-analyses. Pain epidemiology. Pain research. Systematic reviews.

¹ Enfermeira. Professora Associada do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da USP. Coordenadora de Enfermagem da Liga de Dor do HCFMUSP.

² Neurocirurgião. Professor Doutor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP. Chefe do Centro Multidisciplinar de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Introdução

Não se conhecem, precisamente, os mecanismos de geração, modulação, apreciação, expressão e cronicização da dor, assim como a prevalência e as características das diversas síndromes dolorosas na população. Dor é fenômeno ainda em compreensão. Estes elementos sugerem que a validade dos resultados dos estudos clínicos sobre dor deva ser cuidadosamente analisada. Na década de 90, em especial na segunda metade, cresceram, de modo significativo, os questionamentos acerca das dificuldades, limitações e possibilidades das pesquisas relacionadas ao tema dor. Revisões sistemáticas e estudos metaanalíticos foram feitos e disso resultou que, na atualidade, questionam-se a etiologia, as características e até a existência de algumas síndromes dolorosas crônicas; há dúvidas sobre a eficiência e há falta de critérios de indicação para diversas modalidades de intervenção. Na tentativa de disseminar os resultados oriundos das revisões sistemáticas, visando auxiliar o clínico na tomada de decisões e facilitar o pesquisador a identificar as principais questões de pesquisa, foram organizados bancos de dados e sites e, na área de dor, destacam-se o The Oxford Pain Internet Site e o The Cochrane Database on Systematic Reviews, conforme divulgado recentemente em boletim da IASP⁷.

Limites e perspectivas da pesquisa em dor

Nos últimos cinco anos, foram publicados, de acordo com o Medline, 51.448 trabalhos sobre dor, sendo 7.577 sobre dor crônica, 12.341 sobre dor e terapêutica, 6.328 sobre dor e avaliação e 1.924 sobre dor e enfermagem e o The Oxford Pain Internet Site¹¹ disponibiliza mais de cem metaanálises sobre o tema. Apesar do grande número de publicações, diversos aspectos das pesquisas precisam ser melhorados. As dificuldades relacionadas à pesquisa em dor devem-se à origem dos estudos, às características de multidimensionalidade e subjetividade intrínsecas ao fenômeno doloroso, à incompleta caracterização das síndromes álgicas e ao desenho dos estudos.

As clínicas e os centros de dor, em especial os de países do Primeiro Mundo, são os grandes produtores de pesquisa na área, e indaga-se como esses aspectos afetam os achados. Estudos realizados em unidades

especializadas, freqüentemente, incluem doentes selecionados com muito rigor, já atendidos por diversos profissionais, submetidos a diversas intervenções e que apresentam dores mais rebeldes, mais persistentes e maior incapacidade. Nesses centros, em significativa parcela de doentes, observam-se lesões relacionadas ao trabalho, envolvimento em litígios trabalhistas e acentuados benefícios ou perdas relacionados à dor, de ordem emocional, social ou econômica. É possível que o tipo de doente acima descrito, freqüente nos centros de dor, esteja super-representado no universo dos doentes com dor crônica, introduzindo vieses na caracterização física e psíquica dos indivíduos e comprometendo os resultados das pesquisas². A grande variabilidade nos resultados publicados corrobora essa idéia. Por exemplo, a ocorrência de depressão nos doentes com dor crônica varia de 5% a 87% segundo compilações realizadas por Merskey¹⁰ e Ward¹⁷. Achados patológicos causadores de dor pélvica foram observados em parcela de doentes que variou entre 8% e 84% em diferentes estudos¹⁴.

A maior gravidade dos doentes das clínicas de dor pode contribuir para que os resultados das intervenções sejam menos satisfatórios que os obtidos em doentes atendidos em consultórios. Por outro lado, doentes que se envolvem em pesquisa, geralmente, são mais motivados para o tratamento e isso pode interferir positivamente nos resultados obtidos nos centros especializados. Esses doentes tendem a ser mais cooperativos e aderentes e a concordar com terapias que talvez não fossem aceitas em outros ambientes. Esses aspectos talvez justifiquem os relatos de melhores resultados que são descritos como tendo sido obtidos em clínicas especializadas, considerando-se a mesma intervenção. Isso implica que muitos dos achados observados em clínicas especializadas não sejam necessariamente superponíveis aos doentes em geral. A descrição cuidadosa das características dos doentes, que permita identificar e avaliar a magnitude de possíveis vieses, e o desenvolvimento de pesquisas envolvendo doentes com dor crônica em tratamento em centros não especializados são cuidados que as pesquisas futuras devem tomar².

Importante ponto crítico nas pesquisas clínicas em dor é a avaliação. A avaliação da dor constitui aspecto ainda não completamente equacionado e, certamente,

fator de confusão na caracterização das síndromes dolorosas e nos resultados de pesquisa de intervenção. A dor é um fenômeno multidimensional e subjetivo, cuja apreciação e expressão envolvem aspectos biológicos, emocionais, socioculturais e ambientais imbricados de modo indissociável e a experiência dolorosa só pode ser avaliada de modo inferencial. Esses fatos tornam a avaliação da experiência dolorosa um terreno movediço, embora seja o tema-chave na pesquisa clínica em dor. Apesar da existência de numerosas escalas e questionários, a qualificação e a quantificação da experiência dolorosa e de suas repercussões no indivíduo são, muitas vezes, imprecisas e alguns pontos merecem ser destacados. O primeiro refere-se ao fato de que não é possível ao ser humano avaliar somente a experiência de nocicepção. A apreciação e a descrição da dor sempre envolvem todos os aspectos que a constituem, em maior ou menor grau. Disso resulta, algumas vezes, pequeno paralelismo entre a doença "observável" e o relato de dor e sofrimento. O segundo fator de imprecisão na avaliação da dor refere-se à inadequada seleção e ao uso dos instrumentos de avaliação. A construção e a adaptação de instrumentos de avaliação de aspectos subjetivos possuem metodologia específica, que deve ser seguida, na tentativa de se obter instrumentos que auxiliem na discriminação dos diversos domínios que compõem o fenômeno em estudo e "balanças" que pesem com acurácia o que se propõe pesar. A tradução para o português de questionários e escalas que avaliem aspectos da dor, sem atentar para a análise da similaridade cultural e conceitual do fenômeno e características psicométricas do instrumento, é fator adicional que contribui para a fragilidade da avaliação da dor. A imprecisa ou inadequada determinação de quais resultados se quer obter diante de variadas intervenções tem levado à seleção inadequada de instrumentos de avaliação e à confusão nos resultados das pesquisas. Instrumentos de estimativa de magnitude da dor podem avaliar apenas a intensidade da dor que, contrariamente ao senso comum, não está única e diretamente relacionada ao retorno ao trabalho, à satisfação com o tratamento e com a vida e à funcionalidade física e psíquica, dentre outros aspectos. Algumas intervenções talvez não modifiquem o aspecto intensidade da dor, mas podem modificar o modo de o indivíduo lidar com a situação. Avaliar o sucesso de tais intervenções apenas pela

intensidade da dor talvez seja inapropriado. Não há método que avalie todos as facetas da experiência dolorosa e há necessidade de seleção de diversos instrumentos, considerando-se as características do doente, da síndrome e das intervenções utilizadas. Melhorar os métodos de avaliação da dor é crucial para o refinamento da classificação das síndromes dolorosas e dos testes de intervenção. As dificuldades descritas para a avaliação da dor interferem, de modo marcante, nos resultados observados nos estudos e justificam, em parte, a variabilidade dos achados.

Outro ponto crítico nas pesquisas em dor é a incompleta definição e caracterização de algumas síndromes dolorosas. A constelação de sinais e sintomas que definem uma síndrome pode ser difícil de se identificar. Por exemplo, a fibromialgia e a síndrome da fadiga crônica apresentam muitos sintomas comuns, o que também ocorre em outras síndromes dolorosas. Muitos trabalhos não precisam a natureza nociceptiva, por desferentação ou mista, da dor e pouco relacionam a condição algica à ocorrência de aspectos reacionais físicos e psicocomportamentais dos doentes. Disso pode resultar que doentes com quadros diversos sejam considerados semelhantes e submetidos ao mesmo tipo de tratamento, o que, possivelmente, será fator de confusão nos resultados observados.

A adequação dos desenhos de pesquisa em dor constitui desafio aos pesquisadores da área. Os estudos epidemiológicos visam identificar a prevalência, estudar a distribuição, analisar a evolução do quadro ao longo do tempo e caracterizar os fatores determinantes das síndromes dolorosas^{1,3,16}. Os ensaios clínicos objetivam comparar intervenções^{6,7,11}.

Os estudos de prevalência são cortes transversais e mostram a frequência de ocorrência e a distribuição do fenômeno algico, considerando-se variáveis como classe socioeconômica, locais do corpo e impacto na vida dos indivíduos, dentre outras. Também auxiliam no planejamento da oferta de serviços de saúde. Esses são os estudos mais comumente realizados e os desafios mais importantes para a adequação desses estudos referem-se à seleção de amostras representativas de um universo, à delimitação precisa da questão de investigação e à organização do questionário de entrevista. A representatividade da amostra exige a identificação de um universo de pessoas adequadas para investigações epidemiológicas (por exemplo, populações não-hospitalares),

cálculos para determinar o tamanho da amostra, definição de margem de erro, intervalo de confiança e critérios para garantir a aleatoriedade nos sorteios. A delimitação da questão de investigação envolve a explicitação clara dos critérios utilizados para a definição, classificação e caracterização do fenômeno em estudo, (dor). O questionário utilizado deve, de fato, possibilitar investigar a questão em estudo considerando-se que, por envolverem grande número de pessoas, os dados são obtidos por meio de entrevistas. Frequentemente, não há exame físico e as entrevistas são realizadas por leigos ou auxiliares de pesquisa treinados para a coleta, e não pelos pesquisadores principais. Nos estudos epidemiológicos, há possibilidade de vieses advindos da inadequada seleção da população, da não-representatividade da amostra, da insuficiente delimitação do fenômeno em estudo, da insatisfatória organização do questionário de investigação e aqueles relacionados à atuação dos coletadores. Apesar da dificuldade de se comparar os estudos existentes, considerando-se as diferenças e as imprecisões metodológicas, sabe-se que a dor crônica é freqüente na comunidade e os maiores desafios de pesquisa na área consistem em identificar quais indivíduos estão incapacitados pela dor, que fatores contribuem para a incapacidade e como os doentes com dor têm sido cuidados^{1,16}.

Questão central nos estudos sobre dor crônica é conhecer como e por quais razões as condições mudam ao longo do tempo. Os estudos longitudinais possibilitam responder a essa questão, pois o mesmo indivíduo é observado em mais de uma ocasião; os estudos podem ser realizados prospectivamente (antes de o evento ocorrer) e, desse modo, possibilitam avaliar o risco de o evento manifestar-se, o risco de cronicização, a história natural do agravo e os efeitos da senilização e das ações preventivas sobre o fenômeno^{1,16}. Na atualidade, sabe-se que há remissão espontânea da dor crônica, ao longo de alguns anos, em parcela de doentes^{4,9}, mas não se conhecem com exatidão a magnitude com que isso ocorre e nem os fatores que contribuem para tal fato. Essas questões são pontos-chave nas investigações futuras e podem ser respondidas por meio de estudos longitudinais. Estudos longitudinais são demorados e onerosos e desenvolvê-los de modo multicêntrico pode ser a opção adequada.

Os estudos de caso-controle são os mais utilizados para investigar a etiologia das doenças, pois permitem

a identificação da relação causa-efeito. Compõem-se da organização de dois grupos de pessoas, o de casos (já com agravo) e os controles (sem agravo). Naqueles em que há agravo, este deve ser de início recente. Casos e controles devem pertencer à mesma população e atender aos mesmos critérios de inclusão no estudo. As avaliações devem ser feitas nos casos e nos controles do mesmo modo. O objetivo é determinar que fatores distinguem os dois grupos e podem justificar a ocorrência do agravo (dor). Há dificuldades e contravérsias na seleção de controles adequados e na definição da base populacional (hospitalar ou comunitária) a qual devem pertencer os casos e os controles^{1,6,16}.

Os desafios a serem vencidos pelos pesquisadores em dor, relacionados aos estudos epidemiológicos, compreendem a padronização das definições das síndromes estudadas, a identificação da prevalência de dor nos diferentes estratos populacionais, a quantificação do nível de incapacidade dos doentes e o prejuízo social advindo do quadro algico, a identificação dos tratamentos inadequadamente, o acompanhamento da evolução dos quadros dolorosos ao longo do tempo e a investigação dos fatores que concorrem para a etiologia da dor crônica. Maior número de estudos e estudos mais bem elaborados são necessários.

O estudo dos efeitos de um tratamento é ponto crucial no cuidado à saúde. Inadequações na elaboração desse tipo de pesquisa têm levado a conclusões errôneas. A avaliação dos efeitos de um tratamento pode ser feita por diversos métodos, com maior ou menor poder de afirmação. Os estudos considerados como os de maior evidência são, em ordem decrescente, ensaios controlados, randomizados e duplo-cegos, ensaios controlados não-randomizados, ensaios do tipo quase-experimento, estudos de casos, relatos descritivos, parecer de sociedades médicas e a experiência clínica de especialistas.

Os efeitos totais de qualquer tratamento são, sempre, a soma da melhora espontânea, das respostas inespecíficas e dos efeitos específicos do tratamento, e é preciso utilizar desenhos de pesquisa que permitam discriminar e estimar a magnitude de cada um desses fatores. Os ensaios clínicos são o tipo de estudo que permite essa compreensão. Na figura 1, estão apresentados os fatores que influenciam na melhora clínica de um paciente, segundo esquema proposto por Fletcher, Fletcher e Wagner⁶.

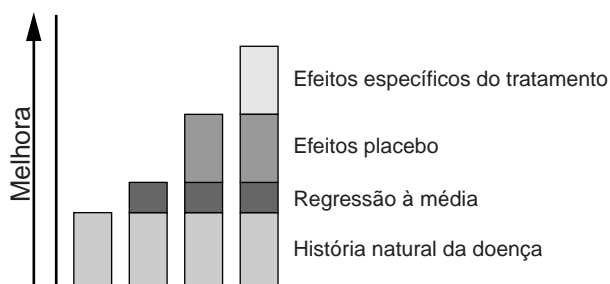


Figura 1

Efeitos totais de um tratamento (adaptado de Fletcher e cols.⁶).

História natural da doença e regressão à média referem-se a um significativo número de dores aguda e crônica que se resolve por si só, independentemente de tratamento, e que dor sofre variações ao longo do tempo. Quando a dor se exacerba, é freqüente o doente procurar ajuda e é possível que, nessa fase, seja incluído em grupos de pesquisa. A tendência natural da dor, independentemente da intervenção, é retornar à média, ao padrão mais típico da doença.

Efeitos inespecíficos do tratamento referem-se à melhora do quadro que não se deve às propriedades da intervenção por si mesma. Incluem-se nessa categoria o chamado efeito Hawthorne e o efeito placebo. O efeito Hawthorne relaciona-se à tendência das pessoas em mudarem seu comportamento quando são alvo de interesse e atenção especial, como é o caso dos doentes que participam de pesquisas. Esse efeito independe do tipo de intervenção que se está recebendo e acredita-se que as razões para tal fato estejam relacionadas ao desejo de agradar o pesquisador e auxiliar na obtenção de "bons" resultados. O efeito placebo é uma mudança na doença de um doente relacionada ao significado simbólico de um tratamento, e não às propriedades farmacológicas, físicas ou fisiológicas do mesmo. Placebo é uma intervenção planejada para ser indistinguível do tratamento ativo, mas que não possui mecanismo de ação conhecido e o investigador ou o clínico não acredita ser específica para a condição-alvo^{6,15}. O efeito placebo influencia o resultado de qualquer tipo de tratamento, medicamentoso, psicoterápico, físico ou cirúrgico¹⁵. A influência do efeito placebo varia de 15% a 85%, segundo Beecher (apud Turner e cols.¹⁵) e de 56% a 100% de acordo com Spiro (apud Turner e cols.¹⁵). Fatores relacionados ao doente, ao profissional, ao tratamento,

à existência de uma situação de condicionamento e à possível modificação de sistemas neurais intervêm na eficácia do placebo. Destacam-se os relacionados às expectativas e ansiedades dos doentes, à cordialidade, à empatia, ao prestígio e atitudes dos profissionais, à reputação e custos dos tratamentos, à percepção dos doentes e profissionais sobre os possíveis resultados e à situação em que o doente se encontra em termos ambientais. É possível que alguns desses fatores possam, indireta ou diretamente, modificar sistemas neuromoduladores da dor¹⁵. Do exposto vale destacar que fazer parte de um grupo que recebeu placebo não é o mesmo que fazer parte de um grupo que não recebeu nenhum tratamento.

Efeitos específicos de um tratamento são aqueles atribuíveis às propriedades específicas da intervenção¹⁵. Em muitos estudos, os efeitos inespecíficos do tratamento (Hawthorne e placebo) são subestimados e a melhora observada, muitas vezes, independe de efeito específico. Se o desenho de pesquisa utilizado não permitir comparações entre o grupo de doentes que recebeu a intervenção, com aqueles que receberam placebo e com os pertencentes ao grupo não tratado, as causas da melhora permanecem desconhecidas e os resultados oriundos de efeitos inespecíficos podem ser, erroneamente, atribuídos ao efeito específico da intervenção.

Clínicos e pesquisadores, às vezes, divergem no modo de analisar os efeitos inespecíficos. Alguns clínicos consideram que o importante é a melhora do doente, independentemente do que a justifique. Os pesquisadores procuram identificar os efeitos específicos e mensuram sua magnitude a partir do que excede ao alcançado pelos efeitos inespecíficos. É importante que clínicos e pesquisadores compreendam o quanto de uma intervenção advém de efeito específico, pois, desse modo, podem-se evitar intervenções perigosas, desconfortáveis e onerosas⁶.

Os ensaios clínicos visam aferir os efeitos de um tratamento e são considerados a melhor opção para tal intento^{6,11,7}. Consistem, basicamente, na seleção de uma amostra de doentes a partir de uma população. Os indivíduos da amostra são divididos em dois grupos. Os doentes de um dos grupos receberão a intervenção em estudo (grupo experimental) e os do outro grupo (controle) receberão uma intervenção de comparação (placebo ou outra). Os doentes dos dois grupos devem

ser semelhantes nos aspectos que possam interferir na evolução do agravo. Após algum tempo de tratamento, os doentes de ambos os grupos são avaliados, buscando-se identificar evoluções diferentes. Se houver diferenças entre os grupos, essas serão atribuídas à intervenção⁶. Quando já existe tratamento sabidamente (evidências científicas) eficiente para o agravo e um novo tratamento surge, para alguns autores não é justificável se utilizar placebo e recomendam que o novo tratamento seja comparado à intervenção já conhecida¹³. Esses autores acreditam que, à medida que o conhecimento se acumula, o número de ensaios clínicos com grupo-controle utilizando placebo deverá diminuir¹³. Diagrama sobre a estrutura básica de um ensaio clínico, conforme proposto por Fletcher e cols.⁶, pode ser observado na figura 2.

Para se evitar erros sistemáticos, os ensaios clínicos devem ter amostra randomizada (aleatória) e os doentes e os avaliadores devem ser “cegados”, isto é, os doentes não devem saber se estão incluídos no grupo-controle ou experimental e os avaliadores também não devem saber a que grupo pertence o doente, para que possam aferir os desfechos de modo apropriado, livres de sugestão.

Ensaios clínicos, algumas vezes, apresentam problemas difíceis de serem solucionados e algumas perguntas devem ser respondidas, visando melhorar a qualidade do estudo. A amostra realmente representa a população de doentes com aquela condição? A randomização foi capaz de garantir a semelhança entre os

grupos experimental e controle? O número de doentes do estudo foi suficiente para mostrar resultados clínicos confiáveis e tratamento estatístico apropriado? A intervenção placebo selecionada foi adequada? Houve migração de pacientes entre os grupos? Os pacientes aderiram à intervenção? Os doentes foram submetidos à co-intervenções? Ouve perda e abandono durante o seguimento? Os que abandonaram apresentavam características diferentes dos que prosseguiram? O tempo de seguimento (avaliações) foi adequado (curto, médio e longo) para permitir a manifestação da melhora ou o esvaecimento do efeito? Os doentes e os avaliadores permaneceram “cegados”? Todos esses aspectos, dentre outros, podem introduzir erros nos estudos e levar a resultados e conclusões equivocados. Do exposto, depreende-se que a realização de um ensaio clínico é difícil e demorada.

Muitas pesquisas desenvolvidas na área de dor apresentam problemas metodológicos relativos a amostras heterogêneas e pequenas, ensaios clínicos com amostras não-randomizadas e doentes e avaliadores “não-cegados”. Significativa parcela de estudos para avaliar intervenção foi organizada no modelo “antes e depois”, sem grupo-controle. Muitas vezes, os estudos não prevêem o uso de placebo ou o placebo escolhido é inadequado. Alguns estudos envolvem doentes submetendo-se a vários tratamentos, simultaneamente, e há dificuldade de precisar as razões da melhora obtida. Outro aspecto frágil dos estudos na área é o pequeno número de pesquisas em que houve seguimento a médio e a longo prazo.

As conseqüências das falhas metodológicas são uma “confusão” de dados sobre os componentes, as características, a prevalência e a distribuição das diversas síndromes dolorosas, dificuldades no estabelecimento do diagnóstico, dúvidas sobre a eficiência das diversas modalidades terapêuticas e falta de critérios para a indicação das intervenções. Ainda, há tendência em se publicar os estudos em que se observaram resultados positivos. A junção dessas falhas retarda o desenvolvimento científico da área, resulta em doentes inadequadamente atendidos, em agravamento do quadro doloroso, da incapacidade e do sofrimento, em desperdício de dinheiro para o doente, sistema de saúde e sociedade e no descrédito para com o problema da dor e para com os profissionais que lidam com o tema.

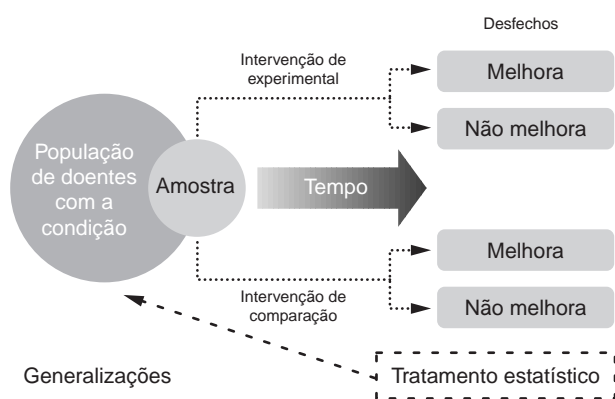


Figura 2

Estrutura de um ensaio clínico (adaptado de Fletcher e cols.⁶).

Revisões sistemáticas: a sumariação de resultados de diversos estudos

A publicação de pesquisas que avaliam os efeitos de diversas intervenções em diferentes síndromes dolorosas crônicas é numerosa e grande número dos estudos apresenta dados conflitantes. Essas indefinições e contradições, que estão presentes tanto na área de dor como em outras áreas do conhecimento, levaram ao desenvolvimento de um tipo de estudo que visa analisar e resumir os resultados de diversos estudos e combiná-los estatisticamente. O estado atual do conhecimento, então, é dado pelo padrão do resultado do conjunto dos estudos, e não por um ou outro estudo ou pelo julgamento de peritos ou consenso de especialistas, como era o mais tradicional. Esse tipo de estudo é denominado revisão sistemática ou metaanálise e é instrumento valioso para resolver conflitos quando os estudos são discordantes, para aumentar a probabilidade de detectar efeitos clínicos de pequena frequência de ocorrência, mas importantes, gerar novas hipóteses e evitar pesquisas redundantes. Há orientações metodológicas para a elaboração de metaanálises que, se não forem adequadamente atendidas, podem gerar revisões de qualidade insuficiente. Os passos metodológicos básicos são: identificar os melhores artigos dentre os possíveis, avaliar cada artigo para verificar o quanto ele preenche os critérios a priori estabelecidos e resumir numericamente os resultados de vários estudos semelhantes para formar "um grande estudo", com poder de afirmação maior que cada um isoladamente^{6,8}. O The Oxford Pain Internet Site disponibiliza mais de cem metaanálises sobre intervenções específicas para o controle da dor aguda e crônica¹¹.

Diante das dificuldades e limitações metodológicas para a realização de ensaios clínicos em dor é, de certo modo, esperado que essas dificuldades estejam refletidas nos estudos, o que de fato ocorre. Algumas metaanálises apontam inconclusões sobre os efeitos de diversas intervenções analgésicas. Metaanálises servem para fornecer diretrizes a respeito de evidências científicas aos clínicos e pesquisadores e não anulam a individualidade do doente e o feeling do terapeuta. Metaanálises também podem ser feitas de modo pouco acurado e, nesse caso, podem não auxiliar na

compreensão sobre determinado tema. A seguir, estão apresentados os principais resultados de três metaanálises, publicadas em periódicos renomados, a título de exemplificação.

Jadad e McQuay⁸ elaboraram estudo que incluiu 70 metaanálises. Quando o trabalho incluía mais de uma metaanálise, ele foi desmembrado. O período de busca estendeu-se de 1966 a 1993 e foi utilizado o Medline objetivando-se identificar o maior número de estudos randomizados, duplo-cegos ou metaanálises. Quarenta periódicos científicos, nove periódicos especializados (artigos publicados de 1950 a 1992) e anais de encontros científicos especializados foram analisados manualmente. As revisões sistemáticas em desenvolvimento no Cochrane Centre foram também consideradas como elegíveis para compor o estudo. Se uma revisão foi publicada em forma de resumo, o texto integral foi solicitado ao autor. Foram estabelecidos critérios de inclusão e análise, que permitiram aos autores, individualmente, classificar e atribuir escore de qualidade aos estudos metaanalíticos que atenderam aos critérios de inclusão. O maior escore possível foi 7 e o índice de concordância entre os autores na atribuição dos escores foi 0,75. Os estudos foram agrupados em os que produziram resultados positivos e negativos, e o teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar o número de metaanálises que preencheu cada critério. Os autores observaram que a maior parte das metaanálises (53%) referiu-se a intervenções farmacológicas, 2/3 foi publicada após 1990, 90% apresentou problemas metodológicos que podem limitar sua validade e que metaanálises sobre a mesma intervenção produziram resultados contraditórios.

Na tabela, 1 pode-se observar a relação entre a qualidade dos estudos e o tipo de conclusão.

Escore geral de qualidade	Conclusão	
	Positiva	Negativa
1	11	1
2	12	0
3	6	1
4	11	1
5	8	3
6	8	9
7	4	4

(Adaptado de Jadad e cols.⁸).

Observa-se na tabela 1 que significativa parcela das metaanálises obteve escore de qualidade abaixo da média (4). As metaanálises de baixa qualidade produziram mais conclusões positivas. Dezesseis das 19 metaanálises com resultados negativos tiveram resultado acima da média e isso só ocorreu em 20 dos 60 estudos com resultados positivos.

A tabela 2 mostra a relação entre o tipo de intervenção e a qualidade do estudo.

Tabela 2

Metaanálise: qualidade e tipo de intervenção (dados expressos por número de estudos)

Intervenção	Escore total de qualidade		
	Abaixo da média	Médio (4)	Acima da média
Farmacológica	14	5	23
Psicológica	12	4	1
Física	2	1	7
Outras	3	1	7
Diagnóstica	1	1	1
Complementar	0	0	2
Invasiva não-cirúrgica	1	1	0
Multidisciplinar	1	0	1
Cirúrgica	0	0	1
Não-clara	1	0	0

(Adaptado de Jadam e cols.⁸)

Conforme se pode observar na tabela 2, a maior parte dos estudos com escore acima da média foi de intervenções farmacológicas e aqueles com maior número de escores abaixo da média foram os de intervenções psicológicas. Os autores enfatizam a importância de se melhorar a qualidade dos ensaios clínicos e das metaanálises na área de dor.

Riet, Kleijnen e Knipschild¹² organizaram metaanálise sobre o uso da acupuntura na dor crônica (cefaléia, dor musculoesquelética e miscelânea). Selecionaram 51 ensaios clínicos controlados e os grupos-controle submeteram-se a intervenções do tipo sham, TENS, analgésicos e, em alguns estudos, o grupo-controle não foi tratado, permaneceu em lista de espera. Para a avaliação da qualidade do estudo, estabeleceram 18 critérios relativos à comparabilidade do prognóstico, à adequação da intervenção, à adequação dos métodos de mensuração dos resultados e à apresentação dos dados. A cada critério foi atribuído escore e a pontuação máxima possível foi 100. Os autores observaram que somente um estudo obteve

62 de pontuação e apenas nove obtiveram pontuação acima de 50. Vinte e quatro estudos observaram que a acupuntura foi eficaz e, em 27, não foi. Essa proporção permaneceu semelhante nos estudos que utilizaram procedimento sham para o grupo-controle (n=15, eficaz; n=17, ineficaz). Mesmo os estudos com melhores escores relativos à qualidade da pesquisa encontraram resultados contraditórios¹².

Metaanálise sobre o uso de diversas modalidades de terapia física (ultra-som, calor superficial, acupuntura, TENS, dentre outras) na disfunção temporomandibular e dores musculoesqueléticas de natureza diversa foram organizadas por Feine e Lund⁵ e incluem 68 ensaios clínicos. Os resultados que os estudos analisados utilizaram para avaliar a eficácia das terapias incluíram intensidade da dor, funcionalidade da articulação/membro, ângulo de movimentação, força, rigidez, ingestão de drogas e percepção pelo doente do seu estado geral, dentre outros. Os autores concluíram que há fortes evidências de que a dor melhora a curto prazo com qualquer modalidade de tratamento, incluindo placebo; haver poucas evidências de que qualquer terapia tenha, a longo prazo, eficácia superior ao placebo e que os sintomas melhoraram durante o tratamento, com a maioria das intervenções físicas. Observaram que somente em 7 dos 22 ensaios clínicos (7/22) o grupo tratado obteve melhores resultados que o grupo-placebo. Quando se comparou grupo tratado com grupo não-tratado, obteve-se que o tratamento era quase sempre melhor que o não tratamento (15/16). Quando se analisou o número de intervenções que os doentes receberam, percebeu-se que doentes que receberam mais intervenções obtiveram resultados mais satisfatórios⁵.

As metaanálises sintetizadas observaram resultados polêmicos e controversos. O objetivo em apresentá-las não foi o de afirmar ou negar a eficiência de qualquer intervenção ou esgotar o assunto, mas o de exemplificar a necessidade de se aperfeiçoarem os ensaios clínicos e as metaanálises sobre intervenções analgésicas.

Conclusão

Decorrente da incompleta compreensão da dor, das dificuldades metodológicas inerentes ao estudo de um fenômeno subjetivo e multideterminado e da fragilidade de parcela das pesquisas epidemiológicas,

ensaios clínicos e metaanálises, há controvérsias a respeito da prevalência, dos fatores etiológicos e das características de diversas síndromes dolorosas. Há dúvidas sobre a eficiência e sobre os critérios de indicação de diversas intervenções analgésicas. Isso implica em dificuldade no diagnóstico e na indicação das várias modalidades terapêuticas, resultando em parcela de doentes inadequadamente tratados, agravamento do quadro doloroso, do sofrimento e da incapacidade, desperdício de dinheiro para o doente, sistema de saúde e sociedade e retardo no processo de desenvolvimento científico. Os conceitos atuais sobre método e rigor científico exigem que se revisem os desenhos de pesquisa, alguns de seus resultados e intervenções até então consideradas clássicas.

Referências

1. CROMBIE IK: The potential of epidemiology. In Crombie IK, Croft PR, Linton SJ, LeResche L, Von Korff M (eds): *Epidemiology of Pain*. Seattle, IASP Press, 1999, pp 1-5.
2. CROMBIE IK, DAVIS HTO: Selection bias in pain research. *Pain* 74: 1-3, 1998.
3. CROMBIE IK, DAVIS HTO: Requirements for epidemiological studies. In Crombie IK, Croft PR, Linton SJ, LeResche L, Von Korff M (eds): *Epidemiology of Pain*. Seattle, IASP Press, 1999, pp 17-24.
4. CROOK J, WEIR R, TUNKS E: An epidemiological follow-up survey of persist pain sufferers in a group family practice and specialty pain clinic. *Pain* 36: 49-61, 1989.
5. FEINE JS, LUND JP: An assessment of the efficacy of physical therapy and physical modalities for the control of chronic musculoskeletal pain. *Pain* 71: 5-23, 1997.
6. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH: *Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996.
7. JADAD AR, CEPEDA MS: Clinical trials in pain relief: 10 challenges. *Pain Clin Updates* 7: 1-4, 1999.
8. JADAD AR, MCQUAY HJ: Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. *J Clin Epidemiol* 49: 235-43, 1996.
9. MAGNI G, MARCHETTI M, MORESCHI C, MERSKEY H, RIGATTI-LUCHINI S: Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I. Epidemiological follow-up study. *Pain* 53: 163-8, 1993.
10. MERSKEY H: Pain and psychological medicine. In Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of Pain*. Ed 3. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994. cap 47, pp 903-20.
11. OXFORD PAIN INTERNET SITE: <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/painres/painpag>
12. RIET GT, KLEIJNEN J, KNIPSCHILD P: Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 43: 1191-9, 1990.
13. ROTHMAN KJ: Placebo mania. *Br Med J* 313:3-4, 1996.
14. STEEGE JF, STOUT AL, SOMKUTI SG: Chronic pelvic pain in women: towards an integrative model. *Obstet Gynaecol Surv* 48: 95-110, 1993.
15. TURNER JA, DEYO RA, LOESER JD, VON KORFF M, FORDYCE WE: Importância dos efeitos do placebo no tratamento e pesquisa da dor. *JAMA* 6(supl): 2927-37, 1996.
16. VON KORFF M: Epidemiological methods. In Crombie IK, Croft PR, Linton SJ, LeResche L, Von Korff M (eds): *Epidemiology of Pain*. Seattle, IASP Press, 1999, pp 7-15.
17. WARD NG: Pain and depression. In Bonica JJ (ed): *The Management of Pain*. Ed 2. Philadelphia, Lea & Febeger, 1990, cap 18, pp 310-9.

Endereço para correspondência

Cibele Andrucio de Mattos Pimenta
Escola de Enfermagem – USP
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419
CEP 05422-970 – São Paulo, SP

Cordotomia cervical percutânea no tratamento da dor oncológica

Cláudio Fernandes Corrêa¹, Manoel Jacobsen Teixeira², José Cláudio Marinho da Nóbrega³, Carlos Telles⁴, Maria Cecília Iksilara⁵, Cláudia Reiko Akamoto Sato⁵

Serviço de Neurocirurgia do Hospital 9 de Julho, Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Neurocirurgia do Hospital Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro

RESUMO

A dor é freqüente no doente com câncer. Cordotomia cervical percutânea consiste na interrupção do trato espinotalâmico cervical no quadrante ântero-lateral oposto ao lado em que a dor é referida. No período de 1986 a 1998, foram operados 42 doentes portadores de dor oncológica incapacitante e refratária ao tratamento medicamentoso ou a outros métodos não-operatórios. Os resultados imediatos foram satisfatórios em 40 doentes (95,2%) e a falência do procedimento verificou-se em 2 (4,8%). Três doentes (7,1%) desenvolveram déficit homolateral e um apresentou retenção urinária.

Conclui-se que a cordotomia cervical percutânea é procedimento neurocirúrgico que, quando indicado de maneira apropriada, proporciona resultado imediato excelente e baixa morbidade no tratamento da dor oncológica.

PALAVRAS-CHAVE

Cordotomia. Dor. Dor oncológica.

ABSTRACT

Percutaneous cervical cordotomy for cancer pain

Pain is frequent in patients with cancer. Percutaneous cervical cordotomy consists of the interruption of the spinothalamic tract in the anterolateral quadrant of the cervical spinal cord contralateral to the side where pain is referred.

During the period of 1986 to 1998, 42 with incapacitating oncologic pain, refractory to non-operative methods, were submitted to cervical percutaneous cordotomy. The immediate result was satisfactory in 40 patients (95.2%) and the bankruptcy of the procedure was verified in two patients (4.8%). Three patients (7.1%) developed homolateral deficit and one presented bladder dysfunction. It is concluded that the percutaneous cervical cordotomy is a procedure that, when indicated in appropriate way for cancer pain, provides excellent immediate results, with low morbidity.

KEYWORDS

Cancer pain. Pain. Percutaneous cervical cordotomy.

¹ Neurocirurgião do Hospital 9 de Julho e responsável pela Clínica de Dor do Nove de Julho.

² Neurocirurgião responsável pelo Grupo de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

³ Neurocirurgião estagiário do Serviço de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁴ Neurocirurgião-chefe do Serviço do Hospital Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

⁵ Enfermeiras do Serviço de Neurocirurgia do Hospital 9 de Julho.

Introdução

A dor é freqüente no doente com câncer^{5,27,28}. Dentre as síndromes álgicas, as que se apresentam nos doentes oncológicos são das mais incapacitantes. A dor manifesta-se em 51% a 70% dos doentes em algum estágio evolutivo da doença neoplásica²⁸. É menos comum nos períodos iniciais da enfermidade, sendo notada em 20% a 50% dos casos quando do diagnóstico e em 70% a 90% daqueles com doença neoplásica avançada^{5,27}. É descrita como moderada em aproximadamente 30% a 60% dos casos e muito intensa em 17% a 40% dos enfermos^{2,5,27,28}.

Com a finalidade de sugerir normas para controle da dor na doença oncológica, a Organização Mundial da Saúde (OMS) congregou especialistas que instituíram o Guia para Tratamento da Dor no Câncer^{8,28}, cujo esquema básico foi denominado "escada analgésica da OMS". Esta é representada como uma escada de três degraus e baseia-se na combinação de medicamentos não-opioides, opioides e drogas adjuvantes que permitem o controle da dor em 70% a 90% dos doentes com câncer⁸. O tratamento preconizado pela OMS para o alívio da dor no câncer deve ser, sempre que possível, o tratamento do câncer em si. A utilização de drogas analgésicas, medidas de apoio psicoterápico e fisioterápico, bloqueios nervosos e procedimentos neurocirúrgicos são complementares à terapêutica anticancerosa^{8,28}. A utilização de drogas analgésicas e adjuvantes é a terapêutica mais freqüente, ao passo que os procedimentos neurocirúrgicos estão indicados na falência das medidas complementares^{4,34,35,36}.

Cordotomia consiste na interrupção do trato espinotalâmico no quadrante ântero-lateral da medula espinhal oposto ao lado em que a dor é referida^{4,14,34,36}.

Spiller, em 1905, realizou autópsia em um de seus doentes, que apresentou apenas perda da sensação de dor e temperatura na metade inferior do corpo, e encontrou pequenos tuberculomas no quadrante ântero-lateral do cordão espinhal^{6,33,40}. Em 1910, Schuller realizou a secção do quadrante ântero-lateral em macacos, a qual denominou cordotomia e sugeriu que tal procedimento fosse realizado em crises de dor gástrica⁴⁰.

Martin, em 1911, persuadido por Spiller, realizou a primeira cordotomia ântero-lateral para tratamento da dor no homem^{14,16,40}. Modificações e melhoramentos nesta técnica foram realizados^{21,30}.

Em 1963, Mullan²¹ revolucionou o campo do alívio da dor, introduzindo a cordotomia cervical

percutânea usando agulha com ponta de estrôncio próxima à região ântero-lateral da medula espinhal. Essa técnica causava efeito gradativo do alívio da dor. Logo depois, Mullan alterou sua técnica utilizando corrente elétrica direta na região ântero-lateral da medula, provocando o alívio mais rápido da dor. Em 1965, Rosomoff³⁰ foi o primeiro a realizar a cordotomia cervical percutânea por radiofreqüência.

Casuística e método

Este trabalho é baseado na análise de 42 doentes com dor oncológica e tratados utilizando cordotomia cervical percutânea por radiofreqüência no período de junho de 1986 a outubro de 1998. Os doentes foram operados em três serviços: 17 no Hospital Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro; 14 no Serviço de Neurocirurgia do Hospital 9 de julho e 11 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A idade dos doentes variou de 23 e 89 anos, com média de idade de 54 anos (Tabela 1). Um doente tinha mais de 80 anos e 5 doentes tinham menos de 39 anos (11,9% dos casos).

Vinte e três eram do sexo masculino. Houve predomínio na faixa etária de 60 a 69 anos (45,2%), justificado pela alta prevalência das doenças neoplásicas neste período da vida (Tabela 1).

O critério de indicação cirúrgica foi a presença de dor unilateral, incapacitante e resistente ao tratamento medicamentoso ou a outros métodos não-operatórios, em doentes cujo prognóstico de tempo de vida fosse de aproximadamente um ano.

Técnica cirúrgica

A técnica operatória utilizada baseou-se fundamentalmente nas descrições iniciais de Mullan²¹ e Rosomoff³⁰. Outros relatos foram também considerados^{7,9,15,17,32}.

Idade	Masculino	Feminino
20 – 29	–	1
30 – 39	3	1
40 – 49	2	6
50 – 59	1	7
60 – 69	15	4
70 – 79	1	–
80 –	1	–
Total	23	19

O doente desperto é posicionado em decúbito dorsal horizontal, com a coluna cervical reta e o plano sagital da cabeça perpendicular ao plano frontal. A cabeça é imobilizada pelo fixador de Rosomoff. A localização radiológica do quadrante ântero-lateral da medula espinhal é obtida a partir de perimielografia. Este procedimento é feito com anestesia local e punção percutânea de um ponto 1 cm dorsal e caudal ao processo mastóide. Uma agulha 18G é introduzida, sob visão radioscópica, por planos, até atingir o espaço subaracnóideo entre C1 e C2. Após constatada a saída satisfatória de líquido cefalorraquidiano, injeta-se uma emulsão de lipiodol ultrafluído, que irá delinear o ligamento denteado. Ventralmente a essa estrutura, situa-se o quadrante ântero-lateral da medula espinhal (Figura 1). Um eletrodo de tungstênio com 0,7 mm de diâmetro e 2 mm de superfície de contato, conectado a um gerador de radiofrequência Micromar (Micromar – Diadema, São Paulo) ou Radionic modelo RFG-3^A (Radionics Inc., Burlington, Massachusetts, USA) (Figura 2), é passado por dentro da agulha, em substituição ao mandril, e lentamente introduzido. Para o controle da sua penetração na estrutura-alvo, realizam-se estimulações monopolares de baixa voltagem com estímulos de ondas quadradas de 5 Hz, 10 Hz, 50 Hz e 100 Hz. Quando a estimulação elétrica provocar desconforto no local da dor referida, significa que o alvo foi atingido. Lesões por radiofrequência, numa temperatura variável de 70° a 90° e com duração de 30 a 60 segundos, são realizadas e repetidas até obter analgesia na região corporal comprometida pela dor.

Resultados

O resultado imediato do procedimento foi avaliado como: mau, bom ou excelente, correspondendo, respectivamente, à persistência do quadro algico, à melhora parcial e ao desaparecimento completo da dor.

O resultado imediato foi excelente em 40 dos doentes (95,2%); a falência do procedimento verificou-se em dois doentes, um que tinha tumor de Pancoast com infiltração do plexo braquial e outro com tumor de Krukemberg. Complicações relacionadas diretamente com o procedimento foram observadas em quatro doentes. Dois doentes (4,7%) apresentaram hemiparesia ipsilateral ao procedimento, um desenvolveu monoplegia braquial e outro, retenção urinária.

No quadro 1, estão apresentadas a identificação, a localização do tumor primário e a região acometida pela

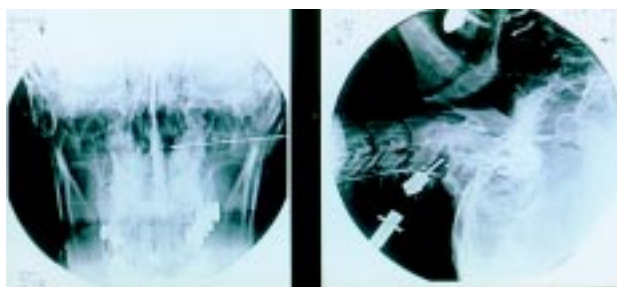


Figura 1
Controle radiográfico mostrando a agulha posicionada entre C1 e C2.



Figura 2
Eletrodo introduzido na agulha, fixada em sistema de manuseio micrométrico.

dor dos doentes tratados na presente casuística. Houve correlação entre distribuição do segmento corpóreo envolvido pela dor e localização do sítio primário da neoplasia na maioria das vezes, sugerindo extensão direta da neoplasia ou metástase regional como causas principais da dor. Em sete doentes (16,6%), a dor situava-se distante da víscera acometida, indicando metástase.

Discussão

Os procedimentos neurocirúrgicos antiálgicos estão indicados nos casos em que os procedimentos farmacoterápicos, fisioterápicos, psicoterápicos e os bloqueios anestésicos não proporcionarem resultados satisfatórios ou associarem-se a adversidades^{4,34,35,36}. Procedimentos neuroablativos que utilizam técnicas percutâneas e que podem ser realizados com o doente desperto sob sedação são preferíveis aos a céu aberto, porque a realização de anestesia geral, muitas vezes necessária para a execução deste último, pode colocar em risco a vida ou a função dos doentes em que as condições clínicas e nutricionais estão comprometidas^{4,36}.

Quadro 1
Identificação dos doentes e localização do sítio primário e da dor oncológica

Nome	Idade (anos)	Sexo	Localização do tumor primário	Localização da dor
1. HF	46	M	Ca. pulmão	HT D
2. MLO	60	F	Ca. pulmão	HT E
3. ADV	39	M	Ca. pulmão	HT E e MS E
4. CMO	23	F	Neurofibromatose maligna	MI D
5. MAM	66	M	Tu. Pancoast	CB D
6. MB	65	M	Tu. Pancoast	OMBRO e MSD
7. EBN	63	M	Tu. Pancoast	MS E; HT E e MI E
8. ALC	64	M	Ca. pulmão	OMBRO; HTE e MSE
9. LSF	37	M	Ca. intestino	MI E
10. TLC	51	F	Ca. mamário	CB E
11. JJO	61	M	Ca. pulmão	CB E
12. CRR	53	F	Ca. pulmão	MI D
13. GJR	36	F	Tu. Krukenberg	QUADRIL e MI D
14. MCS	55	F	Ca. útero	MI E
15. JCP	65	M	Ca. pâncreas	MI D e LOMBAR D
16. MLF	61	F	Ca. reto	MI E
17. IC	58	F	Ca. mama	MI D
18. WLT	64	M	Ca. reto	MI E
19. ORR	65	M	Ca. pulmão	LOMBOSSACRAL E
20. WJT	34	M	Ca. renal	FLANCO E
21. GF	65	M	Ca. pulmão	HT D
22. VSJ	65	M	Ca. próstata	QUADRIL e MI E
23. AS	46	F	Ca. mama	MSE
24. ASR	63	M	Tu. Pancoast	CB D
25. TJR	54	F	Ca. mama	HT E/QUADRIL E
26. EB	64	M	Tu. Pancoast	CB E
27. VVS	63	M	Ca. pulmão	OMBRO e HT E
28. IAS	64	M	Ca. pulmão	HT D
29. OR	89	M	Ca. próstata	QUADRIL e MI D
30. RFR	68	F	Ca. reto	SACRAL D
31. AC	68	M	Ca. metastático	QUADRIL D
32. MHTR	48	F	Ca. pulmão	OMBRO E MS E
33. EGD	44	F	Melanoma	MI D
34. RG	40	M	Ca. cólon	FLANCO E
35. AGC	42	F	Ca. mama	HT E
36. DCAC	64	F	Ca. pulmão	HT E
37. MGPB	42	F	Ca. intestino	HIPOCÔNDRIO D
38. ES	51	F	Ca. renal	FLANCO D
39. LMNB	42	F	Ca. pulmão	HT E
40. EMP	55	F	Ca. reto	SACRAL D
41. AOMF	72	M	Schwanoma mediastino	HT E
42. DTF	57	M	Ca. cólon	FLANCO E

Ca. = Câncer; CB = Cervicobraquialgia; D = Direito; E = Esquerdo; HT = Hemitórax; MI = Membro inferior; MS = Membro superior; Tu. = Tumor.

A cordotomia cervical percutânea (CCP) é o método ideal para o tratamento da dor oncológica que acomete unilateralmente os membros inferiores, hemiperíneo, hemiabdomen, hemitórax e, eventualmente, os membros superiores^{4,34,35}.

Com a finalidade de reduzir a transferência de informações nociceptivas resultante da hiperatividade neuronal segmentar da coluna posterior da medula espinhal para as unidades rostrais no neuroeixo, cordotomia ântero-lateral e mielotomia foram propostas para o tratamento da dor neuropática, mas os resultados foram desapontadores^{3,18,20,38,39}.

Cordotomia cervical percutânea no tratamento da dor oncológica resulta em melhora imediata de 69% a 100% dos casos^{10,12,13,14,19,26,31,33}; falência do procedimento verifica-se em até 5,4%^{1,10,11,16,31}. Durante um período de acompanhamento variando entre 1 e 15 semanas, observa-se declínio no resultado de 90,2% para 62,5%¹⁹. Em 40 doentes da nossa casuística (95,2%), os resultados imediatos foram excelentes. Esses dados correspondem aos encontrados na literatura (Quadro 2).

Correlação entre o estudo histopatológico da lesão e o resultado cirúrgico tem sido relatada. Nagaro e cols.²⁵, usando eletrodo monopolar medindo 0,25 mm

Quadro 2
Resultados e complicações da cordotomia cervical percutânea

Autor	Etiologia	Nº de casos	Resultados imediatos excelentes	Complicações
Corrêa e cols.	Dor oncológica	42	95,2%	Hemiparesia – 4,7% Monoparesia – 2,3% Retenção urinária – 2,3%
Ischia e cols. ¹⁰	Dor óssea metastática	47	80,4%	–
Ischia e cols. ¹²	Tu. Pancoast	45	75%	–
	Ca./meta pulmonar	58	86%	
Jackson e cols. ¹³	Mesotelioma pleural	52	83%	Hemiparesia – 7,6%
Klériga e cols. ¹⁴	Dor oncológica	43	100%	Hemiparesia – 3,7%
	Dor não-oncológica	7		Retenção urinária – 3,8%
Meglio e Cioni ¹⁹	Dor oncológica	52	92,3%	Disfunção respiratória – 6,8% Hemiparesia – 9,0% Retenção urinária – 4,5% Hipotensão – 2,2%
Orlandini ²⁶	Dor oncológica	64	95,3%	Cervicalgia* Hipotensão ortostática* Hemiparesia – 3,1%
Sanders e Zuurmond ³¹	Dor oncológica	62	87%	Dor em espelho – 6,5% Hemiparesia – 8,15% Retenção urinária – 6,5%
Tasker ³³	Dor nociceptiva	179	94%	–
	Dor neuropática	15	69%	
	Dor mista/ predomínio neuropático	40	72%	
	Dor mista/ predomínio nociceptivo	40	79%	

* maioria dos casos.

ou 0,27 mm de diâmetro e 2 mm de superfície de contato, observaram que lesões ovaladas ou elípticas medindo 1 mm a 3 mm de largura e 3 mm a 4 mm de comprimento na coluna ântero-lateral do cordão espinhal correlacionaram-se com resultado satisfatório prolongado até a morte do doente que variou de 21 a 329 dias; ao contrário, quando a lesão produzida era tênue ou irreconhecível, a analgesia foi temporária com recorrência da dor em seis dias.

Retenção urinária e hemiparesia homolateral ao procedimento são as complicações mais freqüentes pós-operatórias (Quadro 2). Outras complicações, tais como dor em espelho, disestesias, hipotensão postural, síndrome de Horner e disfunção respiratória, não são raras^{22,23,26,31}. Em nossa casuística, 3 de 42 doentes apresentaram déficit motor (7,1%) e 1 apresentou retenção urinária.

Nagaro e cols.²⁴ encontraram disestesias pós-cordotomia em 10 (15,2%) de 66 doentes submetidos à CCP. Classificaram-nas em três tipos: a disestesia que ocorre na região onde a dor melhorou com a CCP, apesar da manutenção da analgesia, e relaciona-se com lesões de nervos periféricos causados por invasão tumoral; no segundo tipo, a disestesia ocorre em toda área livre de dor após CCP e a destruição de neurônios

de segunda ordem da via nociceptiva foi presumida como causa; o terceiro tipo ocorre na região livre de dor pela CCP, mas que a sensibilidade dolorosa recuperou-se em parte, provavelmente pela perda da resposta ao procedimento.

Apnéia do sono (maldição de Ondine) é uma complicação incomum, mas potencialmente fatal. Tranmer e cols.³⁷ revisaram 144 CCPs realizadas em 112 doentes, sendo 80 unilaterais e 32 bilaterais; encontraram seis casos de óbito (5%) por apnéia do sono, sendo cinco no procedimento bilateral. Usualmente, essa complicação resolve-se após várias semanas, mas pode ser permanente. Polaty e Cooper²⁹ relatam o caso de uma mulher de 35 anos que se manteve em ventilação mecânica por 14 meses.

Conclusão

A dor é um achado freqüente no doente com câncer. Métodos neurocirúrgicos estão indicados quando os procedimentos farmacoterápicos, psicoterápicos, fisiátricos e os bloqueios anestésicos não apresentam resultados satisfatórios. A cordotomia cervical percutânea é o método ideal nos casos de dor oncológica unilateral e que preferencialmente acometa

as extremidades. Não deve ser realizada nos casos de dor neuropática. O método percutâneo é preferido, quando se compara com a cordotomia a céu aberto, por ser de realização fácil, com doente desperto sob anestesia local, por permitir obter parâmetros neurofisiológicos seguros, por apresentar baixa morbidade e mortalidade e excelentes resultados, desde que sejam preenchidos os critérios da sua indicação.

Referências

1. AMANO K, KAVAMURA H, TANIKAVA T, KAVABATAKE H, ISEKI H, IWATA Y, TAIRA T: Bilateral versus unilateral percutaneous high cervical cordotomy as a surgical method of pain relieve. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52: 143-5, 1991.
2. BOND MR, PILOWSKY I: Subjective assessment of pain and its relationship to the administration of analgesics in patients with advanced cancer. *J Psychosom Res* 10: 203-8, 1966.
3. BOTTERELL EH, CALLAGHAN GC, JOUSSE AT: Pain in paraplegia: clinical management and surgical treatment. *Proc R Soc Med* 47: 281-8, 1954.
4. CORREA CF, TEIXEIRA MJ: Tratamento neurocirúrgico para dor oncológica. *Arquivos do 4º Simbodor, São Paulo, 1999, p. 301.*
5. DAUT RL, CLEELAND CS: The prevalence and severity of cancer pain. *Cancer* 50: 1913-8, 1982.
6. FRIEHES GM, SCHROTTNER O, PENDL G: Evidence for segregated pain and temperature conduction within the spinothalamic tract. *J Neurosurg* 83: 8-12, 1995.
7. GILDENBERG PL, ZANES C, FLITTER M, LIN PM, LAUTSCH V, TRUEX R: Impedance measuring device for detection of penetration of the spinal cord in anterior percutaneous cervical cordotomy. *J Neurosurg* 30: 87-92, 1969.
8. GUSMÃO CB: Bases do tratamento da dor oncológica. In Shibata MK, Corrêa CF, Teixeira MJ, Pimenta CAM (eds): *Arquivos do 4º Simbodor. São Paulo, Lemos, 1999, pp 284.*
9. ISCHIA S, LUZZANI A, ISCHIA A, MAFFEZZOLI G: Bilateral percutaneous cervical cordotomy: immediate and long-term results in 36 patients with neoplastic disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 141-7, 1984.
10. ISCHIA S, LUZZANI A, ISCHIA A, PACINI L: Role of unilateral percutaneous cervical cordotomy in the treatment of neoplastic vertebral pain. *Pain* 19: 123-31, 1984.
11. ISCHIA S, LUZZANI A I, MAGON F, TOSCANO D: Subarachnoid neurolytic (L5-S1) and unilateral percutaneous cervical cordotomy in the treatment of pain secondary to pelvic malignant disease. *Pain* 20: 139-49, 1984.
12. ISCHIAS, ISCHIA A, LUZZANI A, TOSCANO D, STEELE A: Results up to death in the treatment of persistent cervico-thoracic (Pancoast) and thoracic malignant pain by unilateral percutaneous cervical cordotomy. *Pain* 21: 339-55, 1985.
13. JACKSON MB, POUNDER D, PRICE C, MATTHEWS AW, NEVILLE E: Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax* 54: 238-41, 1999.
14. KLÉRIGA E, ANDA S, RIVAS JM, MATEOS JH: Cordotomia percutânea para el tratamiento del dor. *Rev Med IMSS* 23: 89-92, 1985.
15. KROL G, ARBIT E: Percutaneous lateral cervical cordotomy: target localization with water-soluble contrast medium. *J Neurosurg* 79: 390-2, 1993.
16. LAHUERTA J, BOWSER D, CAMPBELL J, LIPTON S: Clinical and instrumental evaluation of sensory function before and after percutaneous anterolateral cordotomy at cervical level in man. *Pain* 42: 23-30, 1990.
17. LIMPTON S: Percutaneous cervical cordotomy. *Acta Anaesthesiol Belg* 1: 81-5, 1981.
18. LOESER JD, WARDA A, WHITE IE: Chronic deafferentation of human spinal cord neuron. *J Neurosurg* 29: 48-50, 1968.
19. MEGLIO M, CIONI B: The role percutaneous cordotomy in the treatment of chronic cancer pain. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 59: 111-21, 1981.
20. MELZACK R, LOESER JD: Phantom limb pain. Concept of a central biasing mechanism. *Clin Neurosurg* 18: 188-207, 1971.
21. MULLAN S, HEKMATPANAH J, DOBBEN G: Percutaneous, intramedullary cordotomy utilizing the unipolar anodal electrolytic lesion. *J Neurosurg* 22: 548-53, 1965.
22. NAGARO T, AMAKAWA K, ARAI T, OCHI G: Ipsilateral referral of pain following cordotomy. *Pain* 55: 275-6, 1993.
23. NAGARO T, AMAKAWA K, KIMURA S, ARAI T: Reference of pain following percutaneous cervical cordotomy. *Pain* 53: 205-11, 1993.
24. NAGARO T, OKA S, AMAKAWA K, KIMURA S, OCHI G, ARAI T: Classification of post-cordotomy dysesthesia. *Masui* 43: 1356-61, 1994.
25. NAGARO T, TABO E, KOJO H, AMAKAWA K, KIMURA S, ARAI T, SUGITA A: The histological changes in the spinal cord following percutaneous cervical cordotomy (PCC) and correlation of these changes with the efficacy of PCC. *Masui* 44: 325-30, 1995.
26. ORLANDINI G: Cordotomia cervicale percutanea e dolore oncologico. *Minerva Anestesiol* 57: 141-7, 1991.
27. PIMENTA CAM: Aspectos Afetivos, Culturais e Terapêuticos Relacionados à Dor no Câncer. Tese (Doutorado), São Paulo, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 1995, pp 139.
28. PIMENTA CAM, TEIXEIRA MJ: Considerações iniciais sobre a dor no câncer e seu controle. *Rev Med* 76: 3-6, 1997.
29. POLATY RC, COOPER KR: Respiratory failure after percutaneous cordotomy. *South Med J* 79: 897-9, 1986.
30. ROSOMOMOFF HL, CARROL F, BROWN J: Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy. *Technique J Neurosurg* 23: 639-44, 1965.
31. SANDERS M, ZUURMOND WJ: Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 13: 1509-12, 1995.
32. TAREN JA, DAVIS R, CROSBY EC: Target physiologic corroboration in stereotaxic cervical cordotomy. *J Neurosurg* 30: 569-84, 1969.
33. TASKER RR: Percutaneous cordotomy. In Schimideek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques*. Ed 3. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, vol 2, Cap 129, pp 1595-601.
34. TEIXEIRA MJ: Dor crônica. In Nitrini R (ed): *Conduas em Neurologia, 1989 – 1990. São Paulo. Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, 1989, pp 143-8.*
35. TEIXEIRA MJ: Tratamento neurocirúrgico da dor. *São Paulo, Rev Med* 76: 78-82, 1997.
36. TEIXEIRA MJ: Tratamento neurocirúrgico da dor neuropática. *Rev Med* 78: 305-36, 1999.
37. TRANMER BI, TUCKER WS, BILBAO JM: Sleep apnea following percutaneous cervical cordotomy. *Can J Neurol Sci*: 14: 262-7, 1987.
38. WERNER A: Myélectomie dans un cas de paraplégie spastique douloureux. *Neurochirurgie* 7: 140-5, 1996.
39. WHITE JC, SWEET WH: Pain and the neurosurgeon. A forty-year experience. Springfield, Charles C Thomas, 1969.
40. YOUNG JR: *Neurological Surgery*. Califórnia, Saunders, 1982, pp 368-6.

Endereço para correspondência

Claudio F. Corrêa
Rua Condilac, 420/82
CEP 04116-270 – Jd. Vila Marina – São Paulo, SP
E-mail: cfcorrêa@uol.com.br

Cefaléias refratárias ao tratamento convencional

Abordagem psiquiátrica

Dalva Carrocini¹, Antonio Cezar R. Galvão², Getulio Daré Rabelo², Ida Fortini²,
José Osvaldo de Oliveira Filho³

Ambulatório de Cefaléias e Algias Craniofaciais da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP

RESUMO

Foram estudados 143 pacientes portadores de cefaléias crônicas refratárias ao tratamento convencional com vistas à constatação de doenças psiquiátricas ocultas pelo quadro doloroso. As cefaléias crônicas diárias primárias constituíram 109 casos (76,2%), sendo: 49 (34,2%) de enxaquecas transformadas; 41 (28,6%) de cefaléias tipo tensão crônica (CTTC), 18 (12,5%) de CTTC + enxaqueca e 1 (0,7%) de hemicrânia contínua. As cefaléias secundárias e as algias craniofaciais representaram 23,7% da casuística. Observou-se que a quase totalidade dos casos (142) apresentavam problemática psíquica e que 29,4% dos pacientes faziam uso abusivo de analgésicos. Na avaliação psiquiátrica, observou-se que a maioria dos pacientes (65%) era portadora de transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes. O tratamento em bases psiquiátricas mostrou bons resultados em 42,2% dos pacientes, e este índice atingiu 61,7% nos casos com aderência alta/boa.

PALAVRAS-CHAVE

Abuso de analgésicos. Cefaléia. Cefaléia crônica diária. Cefaléia tensional. Enxaqueca. Transtorno mental.

ABSTRACT

Intractable chronic headaches: a psychiatric approach
The psychiatric comorbidity was investigated in 143 patients with chronic headaches refractory to the conventional treatment. Chronic daily headache was the diagnosis in 76.2% of the patients; secondary headaches and craniofacial pain represented 23.7% of this series. It was found that only one patient did not present psychiatric comorbidity. Analgesic overuse was detected in 29.4%. The psychiatric evaluation disclosed neurotic pattern in 65% of the patients. The treatment of psychiatric comorbidity alleviated the chronic headache in 42.2% of the patients (80% reduction in the intensity and frequency of the pain). The results were better among the patients which showed a good to high compliance to the treatment: 61.7% of these presented such a reduction in their pain.

KEYWORDS

Analgesic overuse. Chronic daily headache. Headache. Migraine. Mental disease. Tension-type headache.

¹ Psiquiatra.

² Neurologista.

³ Neurocirurgião.

Introdução

A International Association for Study of Pain (IASP) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada ou interpretada como lesão tecidual³¹. Portanto, como qualquer dor, a cefaléia envolve aspectos emocionais, seja como desencadeantes, seja como agravantes.

Além dos aspectos neurofisiológicos e químicos da nocicepção, a dor apresenta fenômenos psíquicos e engloba componentes culturais e sociais, razão pela qual merece ser minuciosamente avaliada³⁵. Como é um fenômeno subjetivo e complexo, necessita ser mensurada por métodos capazes de fornecer dados pormenorizados, os quais somente serão proporcionados pela observação contínua do paciente, a pequenos intervalos de tempo e com profundidade suficiente para que se possa retratar a estrutura mental do indivíduo em sua totalidade⁴³.

Na literatura pesquisada, aliás escassa em relação aos aspectos psíquicos na dor refratária, os estudos para identificar nosografia psiquiátrica em portadores de dor crônica foram realizados por meio de vários métodos, abaixo citados:

1. Métodos estatísticos padronizados como o DSM-III e o DSM-IV²⁰.
2. Inventários de auto-avaliação^{26,34,36}:
 - STAXI e STAXII para medir e fazer distinção entre ansiedade-traço e ansiedade-estado;
 - Inventário de Beck para depressão;
 - MMPI utilizado para avaliar portadores de cefaléia^{21,22,48,49}.

Pretendendo-se levar em consideração outras dimensões da dor, como "sensorial-discriminativa, motivacional-afetiva e cognitiva-avaliativa", foram utilizados outros testes, como¹⁷:

3. Escalas multidimensionais:
 - Escala analógico-visual, na qual o paciente localiza sua dor entre dois pólos, e escala numérica, em que o paciente procura dar nota a sua dor ;
 - Inventário McGill para dor (traduzido para o português)^{16,50}.
4. Questionários:
 - Headache Questionnaire, utilizado por Blaszcynski, em Personality factors in

classical migraine and tension headache, composto por 34 itens que incluem história pessoal, idade, educação, ocupação, história de trauma craniano, epilepsia e cinetose, história familiar e detalhes da cefaléia, como idade de início, localização, frequência, duração, pródromos, fatores associados desencadeantes e atenuantes²;

- Eysenck Personality Questionnaire, formulado pelo grupo Maudsley e proposto para dimensionar níveis de reabilitação, validade e expansividade, sendo formado por quatro escalas;
- Hostility and Direction of Hostility Questionnaire, composto de 51 itens para auto-avaliação, sendo derivado do Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI).

Em 1985, Philips³⁰ publicou um estudo chamado The effects of persistent pain: the chronic headache sufferer, no qual aplicou o McGill Pain Questionnaire, o Pain Behaviour Checklist, o Wakefield Depression Inventory e o Eysenck Personality Questionnaire para detecção de doença mental³⁰.

De um modo geral, verificou-se na revisão da literatura que o Inventário para dor de McGill foi o mais utilizado, havendo versão traduzida para o português, a qual foi utilizada neste trabalho. Nesse teste, o examinador lê uma série de palavras para o paciente, para que este aponte aquelas que melhor descrevem a sua dor.

Objetivos

Pretenderam-se evidenciar patologias psiquiátricas ocultadas pelo quadro algico em pacientes portadores de cefaléia crônica diária e algias craniofaciais refratárias à terapêutica farmacológica e não-farmacológica (acupuntura, fisioterapia, bloqueios anestésicos, infiltrações, intervenção odontológica, procedimentos cirúrgicos e psicoterapia).

Casuística e método

Este estudo foi iniciado em julho de 1995, no Ambulatório de Cefaléias do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e com pacientes da Fundação Antônio e Helena Zerrenner, e encerrado

em março de 1999. Como critério de inclusão, foi estabelecido que os pacientes deveriam ser portadores de cefaléia crônica diária e dor craniofacial resistentes à terapêutica convencional e possuir idade mínima de 15 anos, sem limite para idade máxima. A investigação abrangeu pacientes de ambos os sexos que foram enviados à entrevista psiquiátrica após terem sido submetidos ao tratamento medicamentoso sem melhora significativa. Para o diagnóstico de cefaléia e seus tipos, foram utilizados os critérios da Classificação das Cefaléias da International Headache Society, que cataloga a forma mais importante de cefaléia ou, às vezes, uma ou duas mais formas. O diagnóstico foi obtido por meio de avaliações de neurologistas e neurocirurgiões.

Foi efetuada avaliação psiquiátrica dos pacientes por meio de entrevistas semi-estruturadas compostas de anamnese e exame psíquico. A entrevista psiquiátrica foi realizada inicialmente sempre com o paciente e, quando se fez necessário, posteriormente se entrevistou um familiar. As entrevistas foram interrompidas com frequência pelos alunos da Universidade ou por médicos do ambulatório, durando em média 40 minutos, e nem sempre o diagnóstico psiquiátrico foi estabelecido na primeira consulta.

A entrevista psiquiátrica foi complementada com os dados do protocolo abaixo:

- Nome e registro hospitalar do paciente, endereço completo, telefone, sexo, idade, raça, local de nascimento, tempo de residência em São Paulo, grau de instrução, profissão, afastado do trabalho ou aposentado (razões do afastamento ou da aposentadoria) ou desempregado (como sobrevive), estado civil e religião;
- Classificação diagnóstica da cefaléia, idade do paciente no início do quadro, tempo de duração, frequência, intensidade, fatores de melhora e piora;
- Verificação da existência de outras patologias orgânicas, além da cefaléia e seu eventual inter-relacionamento;
- Pesquisa de patologias mentais na família, convivência do paciente com doentes mentais e sua influência na dor; se o paciente não sabia informar, isso foi registrado como dado desconhecido e não como inexistência de patologia mental entre os familiares;

- Tratamentos prévios: farmacológico, fisioterápico, bloqueios anestésicos, infiltrações, cirurgias, odontológico, acupuntura, religioso, psiquiátricos (existência de internações anteriores); foram anotados os resultados desses tratamentos, se ocorreu melhora com o início do tratamento psiquiátrico e qual a medicação que o fez melhorar; pesquisaram-se sempre o uso abusivo de analgésicos e o ganho secundário ou a simulação.

O questionário somente foi aplicado após o paciente ter estabelecido vínculos com o médico (em média, seis meses após o início do tratamento). Os dados que compuseram os resultados foram fornecidos pelos próprios pacientes; quando não houve possibilidades destes responderem, foi solicitado auxílio dos parentes. Foram excluídos os casos que abandonaram o seguimento antes que se houvesse chegado ao término da investigação, assim como os pacientes em que o protocolo não foi aplicado em sua totalidade.

O seguimento psiquiátrico foi semanal, quinzenal ou mensal; a reavaliação neurológica foi bimestral, tendo a finalidade de verificar e comparar a evolução do quadro psíquico e da cefaléia.

Para análise dos resultados, foram estabelecidas as seguintes definições:

Uso abusivo de analgésicos, originando rebote (critérios de Silberstein³⁹)

- Para narcóticos – uso de duas vezes, ou mais, por semana;
- Para analgésicos – uso de três vezes, ou mais, por dia ou de cinco dias, ou mais, por semana;
- Para combinação de analgésicos com sedativos ou analgésicos que contenham barbitúricos – mais de três vezes por semana.

Aderência

- Aderência alta: aos que não faltaram às consultas de retorno e seguiram as indicações médicas;
- Aderência boa: pacientes que eventualmente faltavam às consultas, mas retornavam na semana seguinte para entrevista e seguiam as indicações médicas;
- Aderência média: faltavam às consultas e, por mais de uma vez, ficaram sem a medicação ou reduziam a dose do medicamento para protelar o retorno;

- Aderência frágil: compareciam às consultas, mas não seguiam as indicações médicas, faltavam às consultas e retornavam tempos depois quando a dor piorava e suspendiam ou diminuía a medicação assim que sentissem alguma melhora;
- Sem aderência: procuravam o médico apenas quando estavam com muita dor.

Resultado do tratamento

- Bom: redução da queixa dolorosa em frequência e intensidade de até 80%;
- Médio: redução de dor em frequência e intensidade de 50% a 80%;
- Ruim: redução da queixa de dor em frequência e intensidade em menos de 50%.

Resultados

Foram avaliados 143 pacientes com idades que variaram entre 17 e 73 anos ($43,77 \pm 13,41$). Cento e treze (79,02%) pacientes eram do sexo feminino e 30 (20,9%), do sexo masculino. Setenta e quatro (51,7%) eram brancos, 46 (32,2%), negros e 23 (16,1%), mestiços.

Em relação ao local de nascimento, 72 pacientes (50,3%) eram originários do Estado de São Paulo, 69 (48,25%), de outros estados e 2 (1,4%) eram nascidos em outro país. Setenta e três (51%) residiam na cidade de São Paulo há pelo menos cinco anos; em quatro (2,8%) casos não obtivemos dados precisos sobre tempo de moradia.

Quanto à escolaridade, 24 (16,8%) eram anal-fabetos, 92 (64,3%) possuíam primeiro grau completo ou incompleto, 17 (11,9%), segundo grau completo

ou incompleto e 10 (7%), grau superior completo ou incompleto.

Lembrando que dor e ganho secundário podem vir acoplados, constatou-se que 16 pacientes (11,1%) estavam afastados do trabalho por doença, 16 (11,1%) estavam aposentados, 51 (35,6%) eram do lar, 6 (4,1%) estavam desempregados e 5 (3,4%) eram autônomos; apenas 49 (34,2%) estavam no trabalho ativo.

A tabela 1 apresenta o resultado dos tratamentos prévios não-farmacológicos a que os pacientes haviam sido submetidos: 38 (26,6%) haviam sido submetidos à acupuntura; 18 (12,6%), a bloqueios; 30 (20,9%), a fisioterapias; 9 (6,3%), a infiltrações; e 47 (32,8%), a tratamento com psicólogos. Um paciente não portava problemas psiquiátricos e não tinha sido submetido a tratamentos anteriores que não medicamentos.

Em 102 (71,3%) casos, havia sido executado tratamento odontológico para dor e, na maioria, os resultados foram ruins. Dos 50 (34,9%) que foram encaminhados ao tratamento psicológico, 3 (6%) não obedeceram a essa orientação.

Pesquisando as terapias alternativas, observou-se que 116 (81,15%) dos pacientes afirmaram ser católicos. Entre os católicos, 36 recorreram à terapia religiosa para melhorar a dor; destes, 17 (47,2%) procuraram o espiritismo, 7 (19,4%) tornaram-se evangélicos, 1 (2,8%) tornou-se budista, 1 (2,8%) procurou a magia, 4 (11,1%) estiveram em benzedei- ras, 5 (13,9%) fizeram promessas e 1 (2,8%) pediu auxílio ao próprio catolicismo. Assim, dentre os católicos que procuraram alternativa religiosa, 97,2% não recorreram ao catolicismo. Os professos de outras religiões revelaram, na entrevista, que permaneceram fiéis à crença praticada.

Tabela 1
Resultados dos tratamentos prévios não-farmacológicos

Tipos de tratamento	Bom	Médio	Ruim	Total n = 142
Acupuntura	2 5,2%	1 2,7%	35 92,1%	38
Bloqueios	0 0%	8 44,4%	10 55,6%	18
Fisioterapia	0 0%	4 13,3%	26 86,7%	30
Infiltrações	0 0%	1 11,1%	8 88,9%	9
Psicológico	0 0%	5 10,6%	42 89,4%	47

No total, 48 pacientes recorreram à religião. Destes, 2 (4,1%) obtiveram resultados médios e 46 (95,9%), resultados ruins. Alguns pacientes também procuraram homeopatia, massagens e cromoterapia.

Nas tabelas 2 e 3 estão indicados, respectivamente, os dados da idade de início e o tempo de duração da dor.

Tabela 2
Idade de início da dor

Idade de início da dor	Número de pacientes n = 143	
Até 10 anos	10	7,0%
10 – 20 anos	43	30,0%
21 – 30 anos	38	26,5%
31 – 40 anos	23	16,1%
41 – 50 anos	16	11,2%
+ 50 anos	13	9,1%

Tabela 3
Tempo de duração da dor

Tempo de duração da dor	Número de pacientes	
Até 5 anos	27	18,9%
6 – 10 anos	30	20,9%
11 – 20 anos	31	21,6%
21 – 30 anos	31	21,6%
31 – 40 anos	11	7,7%
41 a + 50 anos	13	9,1%

Quase um terço (42 pacientes) fazia uso abusivo de analgésicos, o que é considerado diagnóstico psiquiátrico acoplado à cefaléia. Também, houve acentuada prevalência de sintomas cardiovasculares (26,5%) e gastrointestinais (19,9%). Muitos pacientes tinham mais de uma queixa somática associada.

Os diagnósticos psiquiátricos constatados estão indicados na tabela 4.

Os diagnósticos neurológicos distribuíram-se do seguinte modo: cefaléias crônicas diárias primárias em 76,2% dos casos, observando-se enxaquecas transformadas em 34,2%, cefaléias do tipo tensão crônica (CTTC) em 28,6%, combinação de CTTC com enxaqueca em 12,6% e hemicrânia contínua em 0,7%. As cefaléias secundárias e as algias craniofaciais perfizeram o total de 34 casos (23,7%) assim distribuídos:

- Cefaléia cervicogênica: 5 casos;
- Neuralgia do trigêmeo: 4 casos;
- Dor facial atípica: 8 casos;
- Dor neuropática: 2 casos;
- Dor miofascial: 2 casos;
- Cefaléia pós-traumática: 1 caso;
- Cefaléia pós-AVCI: 1 caso;
- Síndrome de Eagle: 1 caso;
- Cefaléia não-classificável: 10 casos.

Foi correlacionado o diagnóstico de enxaqueca transformada/enxaqueca + CTTC e cefaléia tensional crônica com as principais patologias psiquiátricas e com o uso abusivo de analgésicos (Tabelas 5 e 6) que ocorreu em 36 pacientes. Seis pacientes com cefaléias secundárias e algias craniofaciais mostravam abuso de analgésicos.

Dentre os casos estudados, 47 (32,9%) haviam realizado tratamento psiquiátrico e 14 (9,9%) já tinham sido internados em hospital psiquiátrico; 54 pacientes informaram possuir antecedentes familiares de doença mental, 67 negaram e o restante não soube informar se entre os familiares havia problemas psiquiátricos;

Tabela 4
Diagnósticos psiquiátricos constatados [CID-10]

	n = 143	%
Transtorno mental orgânico/sintomático [F00 a F09]	5	3,5
Transtorno mental ou comportamento decorrente do uso de substâncias psicoativas [F10 a F19]	6	4,2
Esquizofrenia, transtornos esquizóides e transtornos delirantes [F20 a F29]	10	7,0
Transtornos do humor ou afetivos (inclui depressão) [F30 a F39]	7	4,9
Transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes (inclui ansiedade, fobias, transtornos obsessivo-compulsivo e conversivos) [F40 a F48]	93	65
Transtorno da personalidade e do comportamento em adultos [F60 a F69]	3	2,1
Deficiência mental [F70 a F79]	13	9,1
Transtorno mental não-especificado [F99]	4	2,8
Simulação [Z76]	1	0,7
Ausência de doença psiquiátrica	1	0,7

Tabela 5
Correlação entre enxaqueca transformada e enxaqueca + CTTC com patologia psiquiátrica e uso abusivo de analgésicos

Diagnóstico	Número de pacientes n = 67		Uso abusivo de analgésicos n = 26 (38,8%)	
T. conversivo	21	31,3%	10	38,4 %
Fobia	3	4,5%	2	7,7 %
TOC + fobia	19	28,3%	5	19,2 %
T. ansiedade generalizada	3	4,5%	2	7,7 %
T. somatoforme	1	1,5%	1	3,8 %
Esquizofrenia	4	6%	2	7,7 %
T. depressivo	2	3%	1	3,8 %
T. mental não-especificado	2	3%	1	3,8 %
Deficiência mental	5	7,4%	2	7,7 %
Outros diagnósticos, incluindo os mistos	7	10,4%	0	0 %

Tabela 6
Correlação entre CTTC com patologia psiquiátrica e uso abusivo de analgésicos

Diagnóstico	Número de pacientes n = 41		Uso abusivo de analgésicos n = 10 (24,5%)	
T. conversivo	13	31,7%	3	30%
TOC + fobia	8	19,5%	2	20%
T. ansiedade generalizada	6	14,6%	2	20%
T. depressivo	4	9,7%	2	20%
Deficiência mental	7	17,1%	1	10%
Outros diagnósticos, incluindo os mistos	3	7,3%	0	0%

44 pacientes (28,2%) conviviam com pelo menos um doente mental.

Na avaliação final dos resultados do tratamento neste estudo, observou-se que em 60 casos (42,2 %) se obtiveram boas respostas; em 35 (24,6 %), resultados médios e, em 47 (33,0%), resultados ruins. Os resultados obtidos em função da aderência ao tratamento estão visualizados na tabela 7 e na figura 1.

Discussão

Os dados demográficos do grupo estudado demonstraram características peculiares. A amostragem abordou somente portadores de cefaléias refratárias ao tratamento convencional, e 60,4% dos pacientes possuíam cefaléia há mais de dez anos e já haviam sido exaustivamente manipulados.

A predominância do sexo feminino (79%) não diferiu dos dados de literatura mundial para cefaléias primárias.

O percentual de indivíduos com baixo nível de instrução foi de 81,1%, com agravante de que 16,8% nunca tinham frequentado a escola.

Cerca de 66,2% não trabalhavam (entre inativos, afastados por saúde, aposentadoria ou desempregados), incluindo-se também pessoas que apenas se dedicavam a atividades domésticas não-remuneradas. A razão do afastamento do trabalho ou aposentadoria, em geral, não estava relacionada à cefaléia, mas a outras doenças orgânicas ou mentais. Alguns pacientes inclusive solicitaram ajuda para conseguir benefício monetário, o que foi imediatamente recusado.

Embora 98% da população estudada fosse brasileira, observaram-se grandes diferenças culturais, pois 48,35% eram migrantes de outros estados, apesar de mais da metade residir em São Paulo há mais de cinco anos.

Entre os pacientes que afirmaram ser católicos, 72,23% revelaram, até seis meses depois, ter escondido o fato de não professar, na verdade, esta religião.

Refletindo sobre o acima exposto, para se elaborar o diagnóstico psiquiátrico nesses pacientes foi necessário levar em conta que essas pessoas traziam consigo uma bagagem de vivências e que expressavam a sua dor de acordo com os seus valores culturais. Seria

Tabela 7
Resultado do tratamento em relação ao grau de aderência (n = 142)

Aderência	Resultado bom		Resultado médio		Resultado ruim	
Nula	2	3,3%	2	5,7%	15	0%
Frágil	8	13,3%	19	54,2%	15	31,9%
Boa	38	63,3%	11	31,4%	13	27,6%
Alta	12	20,0%	3	8,6%	4	8,5%

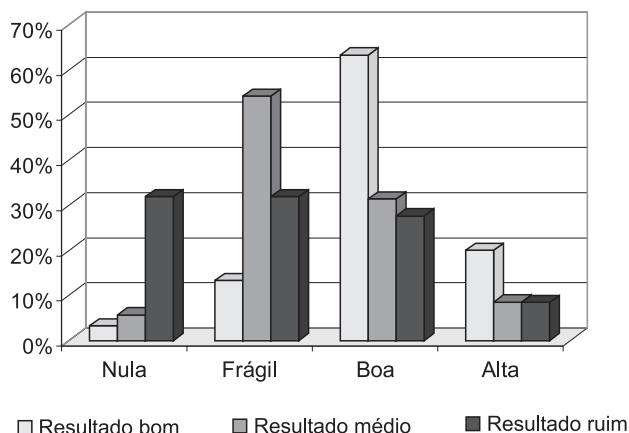


Figura 1
Correlação entre aderência ao tratamento e resultados.

inviável separá-las de suas crenças religiosas, do contexto social ao qual pertenciam, do papel que desempenhavam no seio da família e no grupo social com o qual conviviam. As suas posturas na diminuição ou no aumento da queixa dolorosa e o uso que faziam da dor dependiam de seu poder aquisitivo e das pretensões para o seu futuro. Assim, as interpretações médicas dadas àquelas sensações necessitavam ser feitas de acordo com códigos específicos^{34,46}.

Existem diversos estudos publicados sobre cefaléia e comorbidade psiquiátrica, principalmente na enxaqueca e na cefaléia de tensão. Em diferentes artigos, autores como Merikangas²⁷ e Breslau⁷ apontaram a correlação existente entre enxaqueca e transtornos psiquiátricos e os achados mais frequentes foram a depressão maior e os transtornos da ansiedade. O tema é polêmico, mas associação entre enxaqueca, cefaléia de tensão e transtorno psiquiátrico corroborado por estresse é unânime e indiscutível.

Recentemente, Breslau⁵ examinou o inter-relacionamento entre depressão maior e enxaqueca em estudo longitudinal e chegou à conclusão de que existia bidirecionalidade entre as patologias, ou seja, cada transtorno aumentaria o risco de o paciente desenvolver o outro.

Estudos posteriores efetuados com grupos-controle demonstraram alta incidência de depressão maior e transtornos ansiosos em portadores de enxaqueca comparados à população geral^{6,7}. Esses estudos levantaram a hipótese de haver um índice mais alto de transtorno psiquiátrico entre portadores de enxaqueca e também cefaléia tensional crônica do que entre aqueles com outros tipos de cefaléia.

Philips³⁰ efetuou estudos comparativos entre tempo de convivência com cefaléia e comorbidade psiquiátrica e concluiu que os pacientes que sofriam de cefaléia por mais de 20 anos apresentavam menores níveis de depressão e taxas mais elevadas de transtornos ansiosos. Nosso estudo tem concordância com os resultados desse trabalho, já que 63,5% dos pacientes sentiam dor no segmento cefálico há mais de 20 anos, e isso deve ser uma das razões do encontro de um pequeno percentual com diagnóstico de distímia.

A primeira sugestão é que, quando o paciente apresenta dor de início recente, geralmente se mostra choroso, desesperançado (ou seja, com distímia depressiva reativa), o que, na grande maioria das vezes, oculta a doença psiquiátrica pré-existente. Outra hipótese é que no método de trabalho usado foram feitas diferenciações rígidas entre ansiedade e depressão. Também, não se considerou que existissem pacientes com uma única fobia e nem se achou conveniente separar transtorno obsessivo compulsivo de fobia⁴³.

Acrescente-se que, no último ano do estudo, os pacientes chegavam ao psiquiatra tão logo a equipe notasse alterações mentais, o que diminuiu o tempo de cefaléia e proporcionou menor manipulação, aumentando o número de casos de portadores de distímia. Não se pode esquecer de que os pacientes com quadros que necessitavam de internação em hospital psiquiátrico foram encaminhados para atendimento em outro local.

Cerca de 32,9% dos pacientes já haviam se submetido a algum tipo de tratamento psiquiátrico, 9,9% já tinham

sido internados e 44,65% informaram possuir familiares (avós, pais, irmãos, tios e filhos) com doença mental. Isso leva a refletir sobre a teoria biológica do entrelaçamento doença/patologia psiquiátrica e dor; 28,2% dos pacientes conviviam com um doente mental e relatavam piora da dor com o agravamento da doença do familiar. No questionário, os fatores principais para piora da cefaléia foram o nervosismo, a tensão, a preocupação e a insônia, sendo que a tranquilidade e a regularização do sono contribuíam para a melhora. O estresse foi assinalado por Holm e cols.¹⁵ como um dos fatores que mais desencadeia ou agrava a cefaléia.

Na amostra, 29,4% dos pacientes faziam uso abusivo de analgésicos. Zuckermann⁵² observou alta incidência de comorbidade psiquiátrica entre pacientes que faziam uso abusivo de analgésicos. Mathew²⁶, em estudo realizado com pacientes portadores de cefaléia crônica diária refratária, enfatizou que o uso abusivo de analgésicos produzia cefaléia de rebote, dificultando o tratamento. Aplicando o MMPI nesses pacientes, obteve, como resultado, anormalidades em 100% dos casos, com altos índices nas esferas de hipocondria, depressão e histeria. Verri⁵¹, em 1998, publicou um artigo sobre comorbidade em cefaléias crônicas diárias, relatando altos índices de transtornos da ansiedade nos pacientes, com destaque para os transtornos conversivos.

Em nossa casuística, não houve diferenças muito expressivas entre os portadores de enxaqueca e os de cefaléia tensional quanto ao uso abusivo de analgésicos. Porém, a diferença fez-se notável na correlação com a patologia psiquiátrica, constatando-se altos índices de usuários entre pacientes com transtornos conversivos.

O diagnóstico psiquiátrico costuma ser dificultado por queixa física, principalmente a dor, o que induz o médico a pensar em doença depressiva. Assim, algumas vezes, para esclarecimento do quadro psíquico, é imperioso interromper toda a medicação que vinha sendo administrada e se introduzir novas drogas.

A farmacoterapia para o portador de dor associada a quadro psiquiátrico possui peculiaridades que tornam o tratamento ímpar. A escolha da droga, a via de administração, a regularidade de fracionamento da dose respeitando-se o horário de sono, a potencialização da analgesia, o conhecimento de interações farmacológicas e a monitorização de efeitos colaterais constituem a chave do sucesso terapêutico.

Os neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, haloperidol e risperidona) são agentes depressores do sistema nervoso central e agem especialmente sobre o sistema límbico, induzindo assimbolia da dor. Têm ação ansiolítica e sedativa, normalizam o sono e minimizam o quadro doloroso. A dose para pacientes não-psicóticos é baixa; inicia-se com 1 mg de clorpromazina ou levomepromazina três vezes ao dia, atingindo-se, em média, 10 mg a 15 mg por dia³⁶.

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, clomipramina) proporcionam efeitos analgésicos após dois a sete dias de uso²⁹, melhoram a neurotransmissão e permitem corrigir a lentificação e a limitação das atividades fisiológicas; são administrados convencionalmente para depressão, mas também têm ação ansiolítica, o que permite tratar pacientes com dor acrescidos de quadros conversivos e ansiosos³⁷. A dose inicial deve ser pequena (12,5 mg ao dia), ajustando-se semanalmente até atingir 50 mg ao dia, em média. A clomipramina deve ser reservada a portadores de transtorno obsessivo-compulsivo e fobia; para pacientes possuidores de doença cerebral orgânica, administra-se fluoxetina ou sertralina, que são inibidores seletivos da recaptção da serotonina. A mianserina (tetracíclico) pode ser reservada para os idosos que apresentam redução da capacidade de metabolização e têm menor tolerância aos tricíclicos, entrando facilmente em delirium com essas drogas³⁷.

Os efeitos colaterais nocivos dos tricíclicos e neurolépticos podem ser combatidos iniciando-se com doses muito baixas; é recomendável uma dieta laxativa, rica em fibras, ingestão aumentada de água e o uso da N-acetilcisteína, agente fluidificador das secreções mucosas, o que ajuda a combater os efeitos anticolinérgicos da droga. Em casos de obstipação intestinal grave, devem ser administradas drogas laxativas.

Alguns anticonvulsivantes (carbamazepina e valproato de sódio) são úteis para o controle de dor com componente paroxístico; também estabilizam o humor e melhoram a cefaléia e as fobias em pacientes que iniciaram o quadro após patologia cerebral orgânica. A dose média diária de carbamazepina deve ser de 600 mg e a do valproato, de 1 g a 2 g^{37,38,40}.

Os benzodiazepínicos (clonazepam, diazepam, alprazolam e clordiazepóxido) não mostram evidências definitivas de efeitos antinociceptivos, somente são efi-

cazes para espasmos musculares, não tendo propriedades analgésicas nem co-analgésicas²⁹.

O uso abusivo de analgésicos interfere nas medicações profiláticas da cefaléia, podendo causar problemas renais, toxicidade hepática, tolerância, hábito e dependência³⁹. Os pacientes devem ser esclarecidos sobre a cefaléia de rebote induzida pelo uso abusivo de analgésicos e ergotâmicos e orientados para a suspensão total e imediata dos mesmos. Nessas situações, a clorpromazina, em gotas, é utilizada para diminuir os efeitos da abstinência, e marca-se o retorno desses pacientes em curtos intervalos de tempo com objetivo não só de adequar a dose do psicotrópico, mas também o de oferecer psicoterapia de apoio.

Quanto ao papel dos familiares, médico e paciente podem tomar decisões sobre o tratamento que será instalado e juntos resolverem se alguma outra pessoa deve participar das entrevistas, fornecendo informações ou ajudando o profissional e o doente em seu tratamento⁴⁷. Contudo, em alguns quadros mentais, é imprescindível a interação com os familiares. Pacientes portadores de psicose agudizada e deficientes mentais raramente conseguem comparecer às consultas no dia e horário marcados, prestar informações corretas e fazer uso da medicação de maneira adequada. Dessa forma, orientar o familiar, ensiná-lo a administrar a medicação e observar o comportamento do paciente é de suma importância para o controle da doença mental e do quadro algico⁴⁷.

Entre os portadores de cefaléia crônica primária refratária ao tratamento convencional, o maior percentual encontrado foi o de portadores de enxaqueca transformada (44,9%); a associação enxaqueca + CTTC foi observada em 16,5% e a CTTC, em 37,6%. Esses pacientes não tinham respondido a nenhuma outra modalidade de tratamento por serem portadores de doença mental que permanecia sem diagnóstico. É importante ressaltar que a maior proporção de patologia psiquiátrica nos doentes com cefaléias primárias foi catalogada entre os transtornos de ansiedade e somatoformes (67,8%), e não, como se poderia esperar, nos transtornos depressivos.

Houve nítida correlação entre a aderência e o resultado do tratamento. Dos 42,2% que obtiveram bons resultados no tratamento, 63,3% mostraram aderência boa e 20%, aderência alta. Entre os 24,6% que obtiveram resultados médios, 8,6% mostraram aderência alta e 31,4%, aderência boa. Entre os 33% que

obtiveram resultados ruins, 32% eram os de aderência nula.

Durante o seguimento ambulatorial, os portadores de transtorno conversivo mostraram maior dificuldade em abandonar o uso de analgésicos e em aderir ao tratamento, apresentaram maior número de outras queixas somáticas e responderam com menor eficácia ao tratamento. Observou-se que esses pacientes tinham alto percentual de ganhos secundários.

Os portadores de transtornos obsessivos, fóbicos e de ansiedade aderiram melhor ao tratamento, abandonando o uso abusivo de analgésicos assim que melhoravam do quadro psiquiátrico, com melhor resposta terapêutica.

Vivências culturais, crenças, papel assumido pelo indivíduo perante a família e a sociedade, o domínio da linguagem ou a falta dela e a "linguagem neurológica" são fatores que exercem influência na percepção da dor. Logo, esse evento tem que ser avaliado em toda a sua totalidade, pois é parte inerente da estrutura do ser humano³⁵, e a forma com que a dor é expressada possui um colorido individual.

Em casos de cefaléia que não respondem ao tratamento convencional, há necessidade de avaliação psiquiátrica após a avaliação neurológica. O psiquiatra deve estar inserido na equipe multidisciplinar de dor porque suplanta preconceitos, facilita o acesso ao paciente, propicia a discussão de casos clínicos, determina o tratamento da psicopatologia oculta e incentiva as pesquisas entrelaçadas. É necessário que o psiquiatra esteja atento ao fato de que o paciente portador de dor tem seu discurso centrado na própria dor, o que dissimula a doença mental. O psiquiatra não pode esquecer que o paciente e o médico de outra especialidade podem usar termos técnicos aprendidos sem saberem seu significado correto e que só ao psiquiatra cabe elaborar diagnóstico psiquiátrico e fazer o diagnóstico diferencial.

É direito e necessidade da equipe ser esclarecida sobre o quanto a doença psiquiátrica dificulta o tratamento da dor, assim como acompanhar a terapêutica farmacológica instituída e a evolução do paciente, para que se possa estabelecer, com precisão, a melhora ou não do quadro algico.

Não existe um perfil psíquico para portadores de cefaléia refratária ao tratamento convencional. Assim sendo, toda e qualquer doença psiquiátrica deve ser exaustivamente pesquisada²⁴, ressaltando-se que

doença depressiva não é o primeiro achado em cefaléia não-responsiva ao tratamento convencional.

A entrevista psiquiátrica e a terapêutica farmacológica, assim como o enfoque psicoterápico para portadores de dor crônica com quadro psíquico associado, diferem das técnicas habitualmente destinadas ao paciente psiquiátrico comum. O paciente psiquiátrico com quadro algico oculto relaciona-se com o mundo por meio da queixa física e volta a referir dor sempre que algum fator desencadeie estresse.

Estamos cientes de que para se aprofundar esta pesquisa será necessária a aplicação de instrumentos de mensuração padronizados. Contudo, para que se escolha o instrumento mais adequado, há de se levar em conta que em nosso país existem variações etno-culturais e grandes desníveis socioeconômicos.

A grande massa da população brasileira é composta de pessoas com baixo grau de instrução e de analfabetos que consideram a psiquiatria exclusiva para "loucos". Com uma população repleta de "tabus" é muito difícil de se investigar algumas questões de maneira direta, como a sexualidade. Muitos possuem crenças que os levam a acreditar em poderes sobrenaturais que envolvem as percepções auditivas e visuais, o que requer uma abordagem mais sutil e demorada⁹.

Um outro aspecto é que a linguagem, em nosso país, tem maneiras rudimentares e sofre grandes variações, dependendo da região geográfica. Ao psiquiatra cabe procurar decodificar essa linguagem e, com a observação do comportamento interpessoal do paciente, efetuar o diagnóstico.

Todos os instrumentos de mensuração citados na literatura são elaborados em países onde o grau de instrução é bom, o nível socioeconômico é alto e as expectativas de vida, totalmente diversas do Brasil. Assim, é necessária a validação de instrumentos para medida de cefaléia e dor que sejam o mais fiel possível daquilo que o paciente psiquiátrico pretende comunicar. Esse paciente pode estar usando a dor para dissimular a doença mental ou pode estar comunicando-se com o mundo por meio da própria dor. Porém, métodos sistematizados não são absolutos e não se pode deixar de lado a observação clínica baseada na psicopatologia fenomenológica. Caso contrário, seremos "simples associados de sintomas e sinais, sem curiosidade, sem senso crítico ou imaginação"²⁸. Será interessante, num próximo trabalho, a aplicação

de entrevistas clínicas estruturadas para os transtornos do eixo I do DSM-IV (SCID-I) para efetuar uma comparação entre os dois métodos.

Conclusões

Não há dúvida de que a quase totalidade dos pacientes portadores de cefaléias crônicas refratárias ao tratamento convencional é portadora de doença psiquiátrica ocultada pelo quadro algico. Neste trabalho, em apenas um paciente não foram detectados problemas mentais, ou seja, 98,6% dos 143 doentes estudados tinham transtornos psiquiátricos. Durante o acompanhamento ambulatorial, verificou-se que o sucesso do tratamento psiquiátrico influenciou diretamente a melhora da cefaléia e que a piora da doença mental agravou a síndrome dolorosa.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração na execução deste trabalho aos Drs. Renerio Fraguas Jr. e Adoniran Mauro Vasconcelos, do Grupo de Interconsultas da Clínica Psiquiátrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, e a Antonio Henrique Martins Santos, Diretor Geral do Hospital Santa Helena.

Referências

1. BASSIT W: Depressão: diferenças com histeria, catatonia e demência, de acordo com a vivência. *Temas: Teoria e Prática do Psiquiatra* 30-31: 65-72, 1986.
2. BLASZCZYNSKI AP: Personality factors in classical migraine and tension headache. *Headache* 24:238-44, 1984.
3. BOND MR: The relation of pain to the Eysenck personality inventory, Cornell medical index and Whiteley index of hypochondriasis. *Brit J Psychiat* 199: 671-8, 1971.
4. BRESLAU N: Migraine and major depression: a longitudinal study headache. *Headache* 34:387-93, 1994.
5. BRESLAU N: Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia* 18 (suppl 22): 56-61, 1998.
6. BRESLAU N: Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology* 47: 663-7, 1996.
7. CHATUVERDI KS, MICHAEL A: Chronic pain in a psychiatric clinic. *J Psychosomat Res* 30: 347-54, 1986.
8. EY H: Debilidade mental. *Tratado de Psiquiatria*. Ed 7. Espanha, Toracy Masson, 1975, pp 557-64.
9. FORLENZA VO: Aspectos psiquiátricos da dor. *J Bras Psiquiatria* 43: 141-8, 1994.
10. GARROTE MS: Aspectos psiquiátricos da dor crônica. *Rev Paul Med* 109: 84-7, 1991.
11. GIORDANO E: Ansiedade e depressão. *Temas: Teoria e Prática do Psiquiatra* 34-35: 79-87, 1988.

12. GENTIL NETO FV: Pânico, Fobias e Obsessões. São Paulo, Edusp, pp 23-30, 1994.
13. GROSS M: Psiquiatria Clínica. Ed 2. Brasil, Editora Mestre Jou, 1976, pp 725-67.
14. GROSS M: Psiquiatria Clínica. Ed 2. Brasil, Editora Mestre Jou, 1976, pp 63-187.
15. HOLM JE, LOKKEN C, MYERS TC: Migraine and stress: a daily examination of temporal relationships in women migraineurs. *Headache* 37: 553-8, 1997.
16. HOLROYDD AK, HOLM E, JEFFREY A, KEEFE JF, TURNER AJ, BRADLEY AL, JOHNSON P, ANDERSON K, HINKLE LA, O'MALLEY B: A multi-center evaluation of the McGill Pain Questionnaire: results from more than 1,700 chronic pain patients. *Pain* 48: 301-11, 1991.
17. JENSEN PM, KAROLY P, BRAVER E: Measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 27: 117-26, 1986.
18. JORGE RM: Adaptação transcultural de instrumentos de pesquisa em saúde mental. *Rev Psiq Clín* 25: 233-9, 1998.
19. LOPES LJ: Diagnóstico em Psiquiatria. Rio de Janeiro, Editora Cultura Médica Ltda, 1980, pp 137-77.
20. KATON W, RIES K, KLEINMAN A: A prospective DSM-III study of 100 consecutive somatization patients. *Compr Psychiatry* 25: 305-14, 1984.
21. KIRKCALDY DB, KOBYLINSKA E, FURNHAM AF: MMPI profiles of male and female migraine sufferers. *Soc Sci Med*, 37: 879-82, 1993.
22. KUDROW L, SUTKUS JB: MMPI pattern specificity in primary headache disorders. *Headache* 19: 18-24, 1978.
23. MAIN JC, SPANSWICHK CC: Pain: psychological and psychiatric factors. *Brit Med Bull* 47: 732-42, 1991.
24. MAGNI G, BERTOLINI C: Chronic pain as a depressive equivalent. *Chronic Pain* 73: 79, 1983.
25. MATHEW NT, STUBITSE, NIGAM PM: Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache* 22: 66-8, 1982.
26. MATHEW NT: Chronic refractory headache. *Neurology* 43(Suppl 3): S26-S33, 1993.
27. MERIKANGAS RK: Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 47: 849-3, 1990.
28. NARDI AE: Comentários do debatedor: escalas de avaliação da ansiedade. *Rev Psiq Clín* 25: 31-3, 1998.
29. OLIVEIRA FILHO JO: Dor oncológica. *Acta Oncol Bras* 14: 1-25, 1994.
30. PHILIPS HC: The effects of persistent pain: the chronic headache sufferer. *Pain* 21: 163-7, 1985.
31. RAJ PP: História y estado actual del tratamiento del dolor. *Tratamiento práctico del dolor*. Ed 2. Espanha, Mosby Year Book, 1994, pp 3-15.
32. RAMADAM ABZ: Psicoses vinculadas: estruturas psicopatológicas inaparentes. *Temas: Teoria e Prática do Psiquiatra* 15: 11-29, 1979.
33. RAMADAM ABZ: A Histeria. Ed 2. São Paulo, Ática, 1985, pp 5-78.
34. REICH J, TUPIN PJ: Psychiatric diagnosis of chronic pain patients. *Am J Psychiatry* 140: 495-7, 1983.
35. SACKS O: Enxaqueca. São Paulo, Companhia das Letras, 1996, pp 417.
36. SCHINEDER P, MALY J, MRAZ M, INTHALER-BRANTNER S, ZEILER K, WESSELY P: MMPI and critical Flicker analysis in headache patients with and without drugs abuse. *Headache* 34: 17-20, 1994.
37. SCHATZBERG C: Manual de Psicofarmacologia Clínica. Porto Alegre, Ed .Artes Médicas, Porto Alegre, 1989, pp 203-15.
38. SILVA WF.: Migrânea. Monografia. UFPE, Recife, 1993, pp 41.
39. SILBERSTEIN DS, LIPTON BR, GOADSBY JP: Headache in Clinical Practice. Oxford, Isis Medical Media, 1998, pp 101-13.
40. SOLOMON DG: Therapeutic advances in migraine. *J Clin Pharmacol* 33: 200-9, 1993.
41. SONENREICH C: Debates Sobre o Conceito de Doenças Afetivas. São Paulo, Editora Manole, 1991, pp 131.
42. SONENREICH C, GIORDANO E: O conceito de depressão. *Temas (Teoria e Prática do Psiquiatra)* 30-31: 11-48, 1986.
43. SONENREICH C, ESTEVÃO G: Das fobias. *Temas (Teoria e Prática do Psiquiatra)* 28: 19-52, 1985.
44. SONENREICH C: Esquizofrenia: a Literatura e a Clínica dos Casos Assim Chamados. São Paulo, Editora Manole, 1971, pp 125.
45. SONENREICH C: Contribuição para o Estudo da Etiologia do Alcoolismo. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1971, pp 169.
46. SONENREICH C: Cadernos de Psicopatologia vol. III. Editora Manole, São Paulo 1982, pp 175.
47. STEDEFORD A: Encarando a Morte. Ed.Artes Médicas, Porto Alegre, pp 166, 1986.
48. STERNBACH AR, DALESSIO JD, KUNZEL M, BOWMAN EG: MMPI patterns in common headache disorders. *Headache* 20: 311-5, 1980.
49. STRASSBERG SD, REIMHERR F, WARD M, RUSSEL S, COLE A: The MMPI and chronic pain. *J and Consul Clin Psychol* 49: 220-6, 1981.
50. TURK CD, DRUDY ET, SALOVEY P: The McGill Pain Questionnaire reconsidered: confirming the factor structure and examining appropriate uses. *Pain* 21: 385-97, 1985.
51. VERRI AP, PROIETTI CECCHINI A, GALLI C, GRANELLA F, SANDRINI G, NAPPI G: Psychiatric comorbidity in chronic daily headache. *Cephalalgia (suppl 21)* 18: 45-9, 1998.
52. ZUKERMAN E: Cefaléia crônica diária. *Rev Diagn Trat* 4: 12-6, 1999.

Endereço para correspondência

Dalva Carrocini
Rua Trajano Reis, 186, bloco 4, apto. 12
CEP 05541-030 – São Paulo, SP

Excitação GABAérgica e inibição glutamatérgica no controle farmacológico da dor

Yára Dadalti Fragoso, MD, MSc, PhD

RESUMO

O presente artigo apresenta um resumo atualizado das drogas que afetam a transmissão GABAérgica e glutamatérgica e que, dessa forma, podem alterar a transmissão da dor no sistema nervoso central. Um resumo do metabolismo e dos receptores de GABA e glutamato é também apresentado.

PALAVRAS-CHAVE

Dor. GABA. Glutamato.

ABSTRACT

GABAergic and glutamatergic properties of drugs for pain control
This paper presents an updated summary of drugs which affect GABAergic and glutamatergic transmission, thus possibly altering the transmission of pain in the central nervous system. A summary of the metabolism, and of receptors for GABA and glutamate is also included.

KEYWORDS

GABA. Glutamate. Pain.

Introdução

A transmissão sináptica é um processo químico funcional que, de forma simplificada, pode ser definido como um evento em duas etapas. Inicialmente, o transmissor é liberado do terminal pré-sináptico; a seguir, é difundido pela fenda sináptica e acopla-se a receptores pré e/ou pós-sinápticos da membrana celular. A natureza, a magnitude e o sinal gerados pela ligação do transmissor com o receptor são essencialmente determinados pelo tipo de receptor²⁰.

A modulação farmacológica da transmissão sináptica pode ocorrer em qualquer uma dessas fases. Para melhor compreender o mecanismo de ação das drogas que serão aqui discutidas, segue-se uma revisão da transmissão sináptica modulada pelos principais neurotransmissores inibitórios (ácido gama-aminobutírico, GABA)⁶⁵ e excitatórios (ácido glutâmico, comumente na forma de glutamato)²² do sistema nervoso central. Filogeneticamente antigos e ainda não totalmente compreendidos, GABA e glutamato estão intrinsecamente ligados metabolicamente e funcionalmente. Aminoácidos derivados do metabolismo intermediário da glicose podem acumular-se em neurônios e em células da glia, estando amplamente difundidos no sistema nervoso central⁴².

Metabolismo de GABA e glutamato

Um resumo das etapas do metabolismo e da liberação de GABA e glutamato está apresentado na figura 1. A enzima transaminase GABA- α -oxoglutarato (GABA-T) catalisa a transaminação do α -cetoglutarato em glutamato. Na presença de descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), o glutamato é metabolizado em GABA. A inativação do GABA é feita por meio da própria enzima GABA-T, porém apenas na presença de α -cetoglutarato, que recebe o grupo amino removido do GABA. Assim, GABA-T, presente apenas em mitocôndrias, é tanto uma enzima-chave para formação quanto para inativação do GABA, estando intrinsecamente relacionada aos níveis de α -cetoglutarato. Este raro shunt metabólico garante a manutenção do suprimento regional de GABA²⁰.

A enzima citosólica GAD apresenta-se em duas isoformas codificadas em genes distintos, designadas GAD65 e GAD67, de acordo com suas massas moleculares. Essas formas de GAD apresentam diferente distribuição intracelular e afinidade específica para o co-fator enzimático piridóxico. A alta afinidade de GAD65 pelo co-fator rende-lhe atividade muito eficaz e rapidamente regulável, enquanto GAD67 é regulada por meio da indução de outras proteínas. A presença de GAD ou mesmo de GAD-RNA é um excelente marcador da presença de GABA em neurônios⁶⁸.

Em neurônios glutamatérgicos não existe GAD e o glutamato formado a partir do α -cetoglutarato é o neurotransmissor. Em neurônios GABAérgicos persiste parcialmente desconhecida a razão pela qual o glutamato não age como transmissor, sendo apenas um intermediário do metabolismo do GABA.

A formação de glutamato depende exclusivamente dos níveis regionais de glicose, uma vez que esse aminoácido não cruza a barreira hematoencefálica. Além do processo de transaminação do α -cetoglutarato, o glutamato pode também ser formado a partir da glutamina das células gliais. Essa glutamina é transportada para os terminais nervosos e, sob a ação da glutaminas mitocondrial, é transformada em glutamato^{20,65}.

Os mecanismos de inativação do GABA e do glutamato estão resumidos na figura 1. A principal via de inativação do GABA é a recaptção por, pelo menos, três formas de transportadores (GATs)⁷⁸. Duas formas bem definidas de GATs determinam transporte

individualmente glial ou neuronal; um terceiro tipo tem ação glial e neuronal. Não existe evidência de recaptção e transporte especificamente vesicular de GABA, o que o distingue da maioria dos outros neurotransmissores. O catabolismo do GABA ocorre na presença de GABA-T, levando à formação de semi-aldeído succinato.

A inativação do glutamato ocorre quase exclusivamente por recaptção através de transportadores ácidos dicarboxílicos. Esses transportadores, tanto em nível neuronal quanto glial, excedem largamente a ação enzimática degradadora de glutamato, fato praticamente exclusivo desse neurotransmissor. O destino do glutamato recaptado pelo neurônio ainda não está claro, enquanto o glutamato recaptado pela glia é reciclado para a forma de glutamina^{20,22,65}.

Receptores de GABA e glutamato

Os receptores de GABA e glutamato são parte de uma grande e antiga família de receptores, tanto do tipo ionotrópico quanto metabotrópico. Estruturalmente diferentes, esses tipos de receptores modulam a natureza das respostas aos transmissores. Receptores ionotrópicos são relativamente grandes e compostos por um complexo de subunidades com cinco proteínas que formam um canal iônico através da membrana. Esse canal é impermeável aos íons na ausência do neurotransmissor, porém, em sua presença, uma série de modificações conformacionais ocorre nas proteínas, culminando com a abertura do canal e permitindo o rápido influxo de íons. Essas reações ocorrem em escala menor que um milissegundo⁶⁶. Receptores metabotrópicos, por outro lado, são polipeptídeos simples que exercem seus efeitos por meio de uma série de respostas sequenciais. Tipicamente iniciadas por proteínas G, as respostas são de início e duração mais lentos, potencialmente até algumas horas⁶⁴. Esquemas simplificados desses receptores estão apresentados na figura 2.

Receptores ionotrópicos de GABA e de glutamato

Os receptores ionotrópicos são complexos protéicos integrados à membrana celular que formam um poro permeável a íons. Comparativamente, a seqüência de aminoácidos desses receptores demonstra que todos possuem uma estrutura bastante similar, embora dois

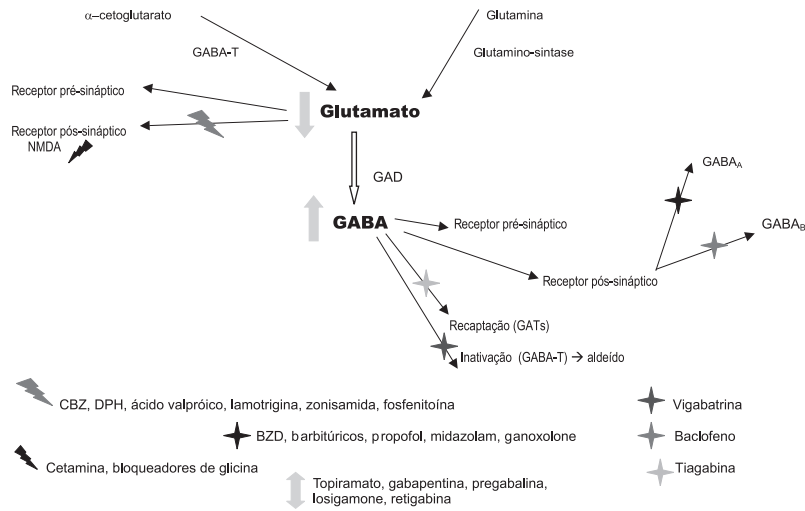


Figura 1

Representação esquemática do metabolismo de GABA e de glutamato no sistema nervoso central em neurônios e nas células da glia. Abreviaturas: GABA (ácido gama-aminobutírico, GAD (descarboxilase do ácido glutâmico), GABA-T (GABA α-oxoglutarato), GATs (sistemas de transporte de recaptação de GABA).

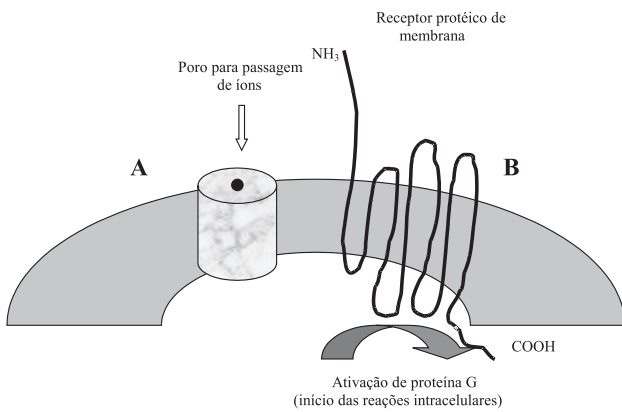


Figura 2

Representação esquemática e simplificada de receptores de membrana do tipo ionotrópico (A) e do metabotrópico (B).

genes ancestrais independentes sejam as origens de duas famílias desses receptores. Uma família inclui, dentre outros, o receptor GABA_A, enquanto o receptor de glutamato tem origem na outra família.

GABA^{18,24,29,41,53,56,76,84,95,96}

O receptor GABA_A é o principal responsável pela inibição sináptica no sistema nervoso central de mamíferos. As subunidades do receptor GABA_A formam um complexo pentamérico de aproximada-

mente 275 kDa. As cinco subunidades foram denominadas α, β, γ, δ e ρ. Enquanto as quatro primeiras estão amplamente difundidas no cérebro, a subunidade ρ predomina na retina. É interessante observar que, apesar de tipicamente GABA_A, essa subunidade apresenta maior similaridade farmacológica e distribuição semelhante à do receptor GABA_C.

Cada subunidade de receptor GABA_A possui diferentes subtipos que variam na sequência de aminoácidos. Dessa forma, a grande variedade de receptores GABA_A determina respostas farmacológicas e eletrofisiológicas distintas. A resposta final, no entanto, é sempre um influxo de Cl⁻ que produz hiperpolarização neuronal, distanciando o potencial de membrana do limiar de gatilho.

Glutamato^{23,36,49,50,63,73,82,90,91,99}

O receptor ionotrópico de glutamato é o principal responsável pelas respostas excitatórias no sistema nervoso central. Estudados e nomeados a partir de substâncias agonistas, esses receptores dividem-se em quatro grupos: N-metil-D-aspartato (NMDA), α-amino-3-hidroxi-5-ácido metilisoazolepropiónico (AMPA), cainato e quisqualato. Historicamente, esses receptores foram classificados como NMDA e como subtipos non-NMDA, que incluem os outros três. A família de receptores de glutamato possui subunidades GluR que, quando expressadas isoladamente ou em

conjunto, alteram a linearidade da permeabilidade aos íons. Além disso, as subunidades GluR interagem com receptores de arginina, outro transmissor excitatório, modulando delicadamente o limiar para despolarização de neurônios. Dependendo da combinação de subtipos e subunidades ativados, a permeabilidade do poro iônico manifesta-se de forma diferente ao Ca^{++} e Na^+ .

Estruturalmente, os receptores ionotrópicos NMDA atuam permitindo o rápido influxo de Ca^{++} . Durante o repouso celular, o poro iônico é bloqueado por Mg^{++} , e o máximo funcionamento do receptor é dado pela presença local de glicina durante o acoplamento de glutamato. Modulação inibitória desse receptor é dada também pela presença local de Zn^{++} , Mg^{++} e H^+ . Algumas subunidades de receptor NMDA ainda contam com calmodulina, uma proteína que se liga ao Ca^{++} , havendo, nessa situação, um aumento da permeabilidade ao influxo de Ca^{++} de até quatro vezes. No entanto, em uma segunda fase da ativação, o receptor NMDA é bloqueado através da mesma calmodulina pelo Ca^{++} que adentrou o poro.

Receptores non-NMDA do tipo AMPA e do tipo kainato (KA) demonstram diferentes magnitudes de resposta, dependendo das subunidades GluR. Assim, quando GluR2 é ativado sozinho, a resposta é muito fraca, porém, GluR2 em combinação com GluR1 ou GluR3, a amplitude da resposta final demonstra grande sinergismo entre essas subunidades. Quando GluR6 se co-expressa com KA2, a resposta funcional é similar à do AMPA, embora isoladamente aquelas unidades não possuam essa característica. Obviamente, este é um campo de pesquisa fascinante e que se encontra em franca expansão.

Receptores metabotrópicos de GABA e de glutamato

A descoberta e a classificação de receptores metabotrópicos são contínuas^{20,22,65,81}. Tipicamente, esses receptores produzem seus efeitos por meio de interação com uma família de proteínas triméricas do tipo G, que, quando ativadas, iniciam uma reação em cadeia com outras proteínas celulares, inclusive proteinocinase C.

O tempo necessário para ativação e resposta via metabotrópica é mais longo que aquele requerido por canais iônicos, permitindo, assim, ao sistema nervoso central a capacidade temporal de processamento de informações por meio de um mesmo estímulo inicial.

Embora geneticamente provenientes de três famílias distintas, a estrutura típica de receptores metabotrópicos é relativamente semelhante. Sua estrutura é a de um polipeptídeo único com sete segmentos α -hélice que se enroscam na membrana celular. A terminação N- da proteína estende-se pelo espaço extracelular e encontra-se em forma glicosilada, enquanto a terminação C- é intracelular. Cada um dos sete sítios entre N- e C- possui cerca de 24 aminoácidos caracteristicamente hidrofóbicos. Os sítios transmembranas são denominados TM, numerados de um a sete, e classificados como **i1**, **i2** ou **e1**, **e2** etc., de acordo com a localização intra ou extracelular respectivamente.

A ligação do transmissor com o receptor determina a alteração conformacional na proteína G e a resposta a essa alteração dependerá do tipo de enzima efetora presente na célula. O sinal poderá ser inclusive amplificado quando diversas proteínas G forem ativadas por um transmissor. A regulação celular do número de proteínas G ativadas depende do mecanismo de dessensibilização celular. Nessa situação, existe uma necessidade crescente de transmissor para se manter a resposta de estimulação máxima de enzimas, como, por exemplo, adenilciclase. Um outro mecanismo de auto-regulação da ativação de proteínas G é a remoção, por endocitose, do receptor de membrana.

GABA^{8,30,43}

Indiretamente acoplados a canais de K^+ , quando ativados determinam diminuição da condutância de membrana ao Ca^{++} e inibição do AMPc intracelular. Presentes pré e pós-sinápticamente, levam à hiperpolarização neuronal lenta e gradual. Apresentam-se em duas isoformas com seqüência de quase 100 aminoácidos.

Glutamato^{7,17,37,85}

Oito receptores metabotrópicos de glutamato foram reconhecidos (mGluR1-8). O glutamato ativa todas essas formas de receptores, porém com potência variável. Agonistas altamente seletivos para cada uma dessas formas de mGluR foram descritos e, pela resposta a esses agonistas e pela potência, os mGluRs podem ser classificados em três grupos essenciais que apresentam seqüências homólogas em até 70%. Com relação à transdução de sinal, os três grupos também apresentam características próprias. Assim, os receptores do Grupo I estimulam a fosfolipase específica do fosfoinosítideo

(PI-PLC), liberando Ca^{++} de estoques intracelulares e, em seqüência, ativando a formação de diacilglicerol e, portanto, de proteinocinase C. Os receptores do Grupo II e possivelmente também os do Grupo III resultam em inibição de adenilciclase. As diferenças entre receptores dos Grupos II e III são mais bem observadas pelas respostas a agonistas recentemente desenvolvidos e descobertos, cuja especificidade para um grupo ou outro é bastante evidente.

GABA e glutamato na neurotransmissão da dor

As fibras não-mielinizadas do tipo C utilizam substância P e glutamato na transmissão do estímulo doloroso proveniente de receptores da periferia. A substância P (neuroquinina-1 ou NK-1) pode ter seu papel diminuído na manutenção da sensação de dor por agonistas GABA. Essa ação ocorre em nível de expressão genética de mRNA-NK-1²⁵.

O glutamato é o principal transmissor da via talamocortical e está presente em vias trigêmino-talâmicas e espinotalâmicas. Durante o processo inflamatório, parece haver um aumento do número de receptores periféricos do tipo NMDA, AMPA e KA, bem como de axônios mielinizados ou não, originários desses neurônios¹⁴.

A ação do glutamato nas vias nociceptivas dá-se pelo influxo de Na^+ e Ca^{++} para conseqüente despolarização neuronal. Essa é uma ação curta, mas de efeito somatório, dado o acúmulo regional de cátions, ativação de fosfolipases, prostaglandinas e da sintetase do óxido nítrico^{5,13}. Embora espontaneamente pequena, na presença de dano tecidual essa reação inicia-se rapidamente, amplifica-se e prolonga-se^{79,92}. A resposta neuronal ao glutamato na transmissão da dor pode ser descrita como sendo do tipo wind up, ou seja, um fenômeno amplificado e automantido.

As vias descendentes nociceptivas^{79,92} são basicamente serotoninérgicas (do núcleo da rafe) e alfa-adrenérgicas (do locus coeruleus) e interagem com fibras axonais do tipo C e do tipo A. Níveis de GABA variam de forma regional mediante estímulos dolorosos. Neurônios contendo opióides podem ser ativados na presença de serotonina, enquanto receptores $GABA_B$ desinibem neurônios serotoninérgicos das vias bulboespinais. Antagonistas GABA podem inibir a antinocicepção endorfinérgica e as vias descendentes serotoninérgicas e

alfa-adrenérgicas. Assim, enquanto a transmissão nociceptiva parece depender de glutamato e NK-1, a modulação antinociceptiva parece depender da integração serotonina–adrenalina–endorfina–GABA.

Modulação farmacológica da dor por meio de GABA/glutamato

As influências GABAérgicas e glutamatérgicas na dor sugerem que sua modulação farmacológica possa ser crítica na alteração da sensação dolorosa. O conhecimento atual do metabolismo, receptores e vias de GABA e glutamato levaram a uma acirrada competição da indústria farmacêutica visando ao controle da dor por meio desses neurotransmissores. É uma tarefa muito difícil atualizar tal assunto, uma vez que novas drogas estão em contínuo desenvolvimento e muitas delas já passam para fases de experimentação clínica. Outras novas drogas, cujo mecanismo de ação parecia próximo do ideal, mostraram-se inadequadas para uso clínico. Medicamentos que alteram níveis GABA e glutamato, antes usados para outras finalidades clínicas, como epilepsia, agora disputam espaço no tratamento da dor. Com exclusiva finalidade didática, os moduladores GABAérgicos e glutamatérgicos serão discutidos de acordo com seu principal mecanismo de ação. Nessa discussão, incluem-se drogas já disponíveis, bem como novas drogas em desenvolvimento. Um resumo desses moduladores está apresentado no quadro 1 e na figura 3.

Ação em transmissão glutamatérgica

Bloqueadores de canais de Na^+

Carbamazepina⁷² e fenitoína⁹⁴

Antiepilépticos clássicos e comumente usados no tratamento de dores crônicas neuropáticas, essas drogas parecem agir bloqueando canais de Na^+ dependentes de voltagem, em nível pré e pós-sináptico. Em nível pré-sináptico, esse bloqueio resultaria em diminuição do influxo de Ca^{++} e em menor liberação de glutamato e aspartato. Pós-sinápticamente, o bloqueio dos canais de Na^+ limitaria a tendência a potenciais de ação repetitivos. Assim, inibe-se o disparo repetitivo de glutamato que, em última análise, deixa o neurônio hiperexcitável.

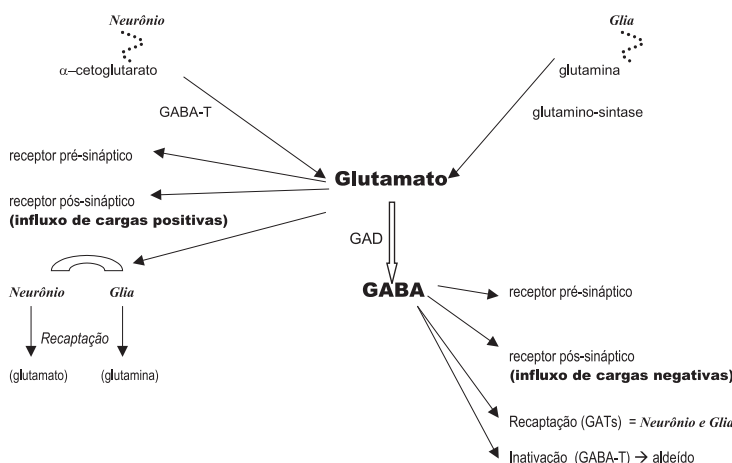


Figura 3

Representação esquemática do sítio de ação dos moduladores GABAérgicos positivos e glutamatérgicos negativos. Algumas dessas substâncias sabidamente influenciam a transmissão da dor, enquanto outras teoricamente poderiam modular tal transmissão. Algumas dessas drogas já estão comercializadas, outras estão em diversas fases de teste.

Quadro 1

Resumo dos mecanismos de ação de drogas excitatórias GABAérgicas e inibitórias glutamatérgicas

Mecanismo de ação	Drogas de ação definida	Drogas de ação provável
Bloqueio de canais de Na ⁺	CBZ, DPH, ác. valp.,	
□ liberação sináptica de glutamato	LMG, ZNM, F-PH	
Bloqueio de NMDA	cetamina, ADCI	ác. valp.
Bloqueio de glicina/NMDA	memantine, remacemida	
Bloqueio de AMPA	CNQX	LMG, topiramato
□ Síntese de glutamato	gabapentina, pregabalina	
□ Síntese de GABA	gabapentina, pregabalina	
□ Disponibilidade de GABA	VGB, tiagabina	
Agonista GABA _A	BZ, barb., AWD 131-138	ác. valp.
Agonista GABA _B	baclofeno	
Agonista GABA + antagonista glutamato	topiramato, gabapentina, pregabalina, losigamone	

Abreviaturas e abreviações:

CBZ (carbamazepina), DPH (difenil-hidantoína), ác. valp. (ácido valpróico), LMG (losigamone), ZNM (zonisamida), F-PH (fosfenitoína), ADCI (5-aminocarbonil-10,11-diidro-5-H-dibenzo-ciclo-hepteno-5,10-imina), LMG (lamotrigina), VGB (vigabatrina), CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxaline-7-sulfonamida), BZ (benzodiazepínico), barb. (barbitúrico).

Ácido valpróico^{52, 93}

Embora geralmente classificável como bloqueador dos canais de Na⁺, o ácido valpróico apresenta outros possíveis mecanismos de ação no sistema nervoso central. Atua também aumentando a inibição neuronal mediada pelo GABA, possivelmente via receptor GABA_A, e parece inibir diretamente o receptor NMDA. Estudos recentes parecem indicar um papel para o ácido valpróico no tratamento preventivo de dores crônicas⁵², inclusive cefaléias crônicas primárias⁵³.

Lamotrigina^{94,57}

Além do bloqueio de canais de Na⁺, essa droga apresenta também efeitos antiglutamatérgicos não

relacionados ao receptor NMDA, particularmente em situações de extrema excitação. Estudos iniciais mostraram resultados satisfatórios no controle de dor¹².

Zonisamida⁴⁵ e fosfenitoína⁴⁴

Zonisamida é uma sulfona já comercializada na Ásia, cujo mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de Na⁺ e dos canais de Ca⁺⁺ do tipo T. Avaliada até o momento exclusivamente como antiepilético, a zonisamida começa agora a ser estudada na Europa e nas Américas. A fosfenitoína é uma pró-droga da fenitoína, cujo mecanismo de ação primário é, portanto, o bloqueio de canais de Na⁺. De uso ainda exclusivamente parenteral e sem indicação clínica para trata-

mento de dor, o mecanismo de ação dessa droga sugere um espaço neste campo no futuro.

Bloqueadores de NMDA

A identificação de múltiplas subunidades de receptor NMDA, de características, funções e regulação diferentes abre um novo campo para o desenvolvimento de drogas que diminuem a transmissão glutamatérgica⁹⁷. Assim, agonistas de áreas específicas do receptor NMDA encontram-se em fases de pesquisa clínica, enquanto a cetamina, o clássico bloqueador NMDA, vem sendo investigada para dor crônica apesar de seus efeitos colaterais.

Cetamina

Bloqueador NMDA não competitivo, de afinidade relativamente baixa; quando usado endovenoso, tem efeito semelhante ao de agonistas de receptores opióides. O tratamento com cetamina intramuscular em casos de dor neuropática crônica mostrou-se efetivo em estudo recente⁷¹. No entanto, o uso de cetamina aumenta a transmissão dopaminérgica e serotoninérgica, podendo levar a sintomas psicóticos, e o uso desse medicamento apresenta sérias limitações. A cetamina não influencia a transmissão GABAérgica.

Outros bloqueadores NMDA clássicos são dextorfan, MK-801e fenciclidina (PCP).

Bloqueadores de glicina

A glicina é um co-ativador do receptor NMDA, e antagonistas dessa ligação vêm sendo desenvolvidos como possibilidade terapêutica da inibição da transmissão glutamatérgica⁵⁵. Classificados como antagonistas de glicina B, são drogas que não induzem à neurodegeneração ou aos sintomas psicóticos característicos das drogas bloqueadoras puras de NMDA⁹⁷. Além dessas drogas, também os bloqueadores de proteína G acoplados ao receptor NMDA vêm sendo estudados como potenciais alternativas terapêuticas⁶⁹.

O memantine⁶⁷ é um exemplo típico dos novos antagonistas de glicina B, enquanto antagonistas da subunidade NR2B do receptor NMDA¹⁰ e agentes redutores do tipo redox⁴⁸ atuam em regiões específicas do receptor NMDA. A remacemida^{16,40} é um potente bloqueador de NMDA, não competitivo, que no momento vem sendo estudado para epilepsia e doenças extrapiramidais. Outras drogas em desenvolvimento são as bloqueadoras de sítios específicos de Zn^{++} , de poliamina ou do sítio sensível ao pH.

Outros mecanismos de bloqueio de receptor de glutamato

Além dos mecanismos descritos acima, outros estão sendo desenvolvidos para alterar a transmissão da dor crônica. Dentre eles, modulação de receptores de áreas perissinápticas²⁸ e diminuição da expressão de proteína Fos⁶². Novas drogas, como 6-ciano-7-nitroquininoxaline-2,3-diona (CNOX)³⁸ e 1,2,3,4-tetra-hidro-6-nitro-2,3-dioxo-benzol-[f]quinoxaline-7-sulfonamida⁵⁸, estão sendo avaliadas para bloqueio específico do receptor AMPA, enquanto o ácido gama-R-glutamilaminometanessulfônico⁸³ está sendo avaliado para bloqueio de receptor KA.

Ação em transmissão GABAérgica

Maior disponibilidade de GABA

Vigabatrina⁹⁸

Também conhecida como gama-vinil-GABA, é estruturalmente semelhante ao GABA, com a inclusão de um vinil. Inibe de forma irreversível a GABA-T, deixando, assim, mais GABA disponível na fenda sináptica. Ainda com indicação exclusiva como droga antiepiléptica, não existem relatos de trabalhos controlados para seu uso em dor.

Tiagabina¹

Inibe os sistemas de recaptção de GABA em neurônios e na glia, resultando num prolongamento da ação do GABA que tem seus níveis aumentados na fenda sináptica. Já sendo testada como possibilidade terapêutica na dor crônica, parece atuar também em receptores GABA_B³⁹.

Ação em receptores GABA_A

Benzodiazepínicos e barbitúricos

Atuam diretamente nos receptores que modulam o influxo de Cl⁻. Em modelos animais e na prática clínica, observa-se que moduladores positivos de GABA podem induzir à tolerância^{18,46}. O complexo do receptor GABA_A inclui cinco sub-receptores, inclusive para benzodiazepínicos, barbitúricos, picrotoxina e esteróides anestésicos⁵³. A expressão dos subtipos de receptores benzodiazepínicos e barbitúricos GABA_A altera-se no uso crônico dessas drogas e de seus derivados, levando inclusive à indução da expressão de receptores glutamatérgicos.

Propofol^{3,47,54} e midazolam^{26,54}

Agonistas do receptor GABA_A, são eficientes em dor crônica quando usados de forma endovenosa ou intratecal. Dependendo da dose utilizada, parecem ter ação sinérgica³.

Ganaxolone⁵⁹

Ainda em fase de desenvolvimento, é uma droga antiepiléptica com ação moduladora alostérica positiva do receptor GABA_A. Com excelente perfil de tolerabilidade, o ganaxolone é quimicamente relacionado à progesterona, porém sem efeitos hormonais⁶⁰. Estudos clínicos em epilepsia e em cefaléia devem ser iniciados assim que houver otimização da administração da droga⁹.

Ação em receptores GABA_B

Baclofeno

Agonista do receptor GABA_B, atua eficientemente em casos de dor crônica se aplicado no espaço intratecal. Mesmo em pacientes já irresponsivos à morfina, o baclofeno pode trazer redução de mais de 50% da intensidade da dor. A inibição da dor pelo baclofeno parece ser independente da serotonina³³. Estudos clínicos recentes mostraram que o baclofeno pode ser utilizado no tratamento da dor neuropática crônica² e da cefaléia crônica primária³⁵.

Ação no metabolismo de GABA e de glutamato

O uso de drogas antiepilépticas (DAEs) clássicas no tratamento da dor crônica já foi apresentado acima. No entanto, as pesquisas clínicas atuais agora se voltam para as novas DAEs, de maior espectro de ação e maior tolerabilidade^{34,51}. Drogas que determinam tanto excitação GABAérgica quanto inibição glutamatérgica têm sido estudadas no manejo da dor com resultados promissores. Novas drogas estão sendo desenvolvidas e, embora ainda com exclusiva indicação antiepiléptica⁹, possuem potencial para tratamento de dor, pelo menos do ponto de vista teórico.

Drogas já comercializadas que alteram o metabolismo de GABA e de glutamato incluem topiramato e gabapentina. Drogas em desenvolvimento serão discutidas na seqüência.

Topiramato^{6,19,31}

Parece ter múltiplos mecanismos de ação para modulação glutamato/GABA. Reduz a duração dos surtos epileptiformes dos neurônios, bem como o número de potenciais de ação em cada surto. Este

mecanismo de ação é creditado ao bloqueio dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem.

Além de diminuir a excitabilidade neuronal, topiramato também aumenta o influxo de Cl⁻, modulando a resposta GABAérgica, porém sem usar receptores GABA_A ou receptores diazepínicos. Um terceiro mecanismo de ação possível é inibição do receptor AMPA, mas não do receptor NMDA.

Gabapentina^{11,61,86,87}

Análogo estrutural do GABA, não sofre metabolização pela GABA-T e não atua em receptores GABA. Droga lipofílica, penetra a barreira hematoencefálica e inibe o transporte intracelular de certos aminoácidos e de transferases, aparentemente resultando em diminuição da síntese intraneuronal de glutamato. Ao mesmo tempo, parece ativar a GAD, resultando em aumento dos níveis celulares de GABA a partir de ácido glutâmico. Tem alta afinidade pela subunidade α -2- Δ do canal de Ca⁺⁺. O uso de gabapentina no controle de dor crônica está bem documentado e continua em investigação^{4,15,74}.

Outras drogas⁹³⁻¹⁰⁰

Dentre as drogas ainda não comercializadas de ação nos sistemas GABAérgico e glutamatérgico, destacam-se pregabalina, losigamone e retigabina. Pregabalina^{27,88} também é um derivado 3-isobutil-GABA, até dez vezes mais potente que a gabapentina; losigamone²¹ potencializa o efeito GABA em animais sem utilizar receptores GABA; enquanto retigabina⁷⁵ estabiliza seletivamente os canais de K⁺ de neurônios hiperexcitáveis. Dentre as novas substâncias que se encontram em início de fase clínica de estudo, destacam-se ADCI³² (bloqueador NMDA), AWD 131-138⁸⁰ (agonista parcial GABA_A) e TV 1901⁷⁷ (derivado valproil da glicina). Dentre as substâncias já comercializadas, cujo perfil toxicológico não permitiu ainda estudo em dor, destaca-se o felbamato⁸⁹, associado a casos de anemia aplástica e insuficiência hepática.

Outras drogas de possível ação em GABA/glutamato

Outras substâncias, tais como analgésicos simples; agonistas e/ou antagonistas serotoninérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos; drogas opióides e agonistas endorfinérgicos; antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase e antiinflamatórios podem ter ação indireta na transmissão GABAérgica e glutamatérgica da dor. A ação dessas drogas no

potencial de ação de neurônios das vias espinotalâmicas e espinotrigeminais pode afetar a condução do estímulo doloroso e/ou interferir na liberação regional de GABA e glutamato em diversas áreas do sistema nervoso central⁹². Embora não seja apresentada aqui uma detalhada discussão do papel dessas substâncias no metabolismo de GABA e glutamato, devemos insistir que essas drogas podem influenciar esse mecanismo de transmissão e modulação de dor.

Comentários

A dor e sua modulação consistem em um importante capítulo das ciências da saúde. A dor é um sintoma universal na medicina, acompanha-nos do nascimento à morte e alerta-nos das mudanças ambientais que potencialmente nos colocam em risco. Algum grau de dor acompanha praticamente todas as doenças e afeta a qualidade de vida dos que dela sofrem. Através dos tempos e das civilizações, a ciência médica procura maneiras de diminuir a dor e o desconforto causados por ela⁷⁰.

Mesmo quando o objetivo de um artigo de atualização se restringe a um aspecto tão limitado da dor, como é o nosso caso, é preciso ter em mente que não é possível restringir o tema em si. A interação de neurotransmissores, a ativação e a inibição de outras vias de transmissão de dor e de antinocicepção, o efeito do uso crônico de medicamentos analgésicos e a história natural da condição que levou à dor são de extrema importância. GABA e glutamato são apenas parte de um complexo mecanismo neurológico filogeneticamente muito antigo.

Talvez a modulação da dor crônica ainda venha a ser idealmente obtida por meio da integração de moduladores farmacológicos dos diversos transmissores, associados a outras técnicas. Cada um dos campos envolvidos no mecanismo de modulação da dor ainda é objeto de intensa pesquisa, e temas de atualização em cada um destes aspectos têm seu lugar na educação médica continuada. O presente artigo foi escrito ciente da extensão do assunto, mas restrito à modulação GABAérgica e glutamatérgica da dor.

A principal intenção do presente artigo é mais que a atualização em um tema, é o início de uma discussão neste periódico abordando esse assunto e nele progredindo. A partir desse tema inicial de modulação GABAérgica e glutamatérgica, com certeza outros surgirão e a discussão tornar-se-á mais rica.

Referências

1. ADKINS JC, NOBLE S: Tiagabine: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drugs* 55: 437-60, 1998.
2. ANGHINAH R, OLIVEIRA ASB, GABBAI AA: Effect of baclofen on pain in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 17: 958-9, 1994.
3. ANWAR MM, ABDEL-RAHMAN MS: Effect of propofol on perception of pain in mice: mechanisms of action. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 120: 249-53, 1998.
4. BACKONJA M, BEYDOUN A, EDWARDS KR, SCHWATZ SL, FONSECA V, HES M, LAMOREAUX L, GAROFALO E, for the gabapentin diabetic neuropathy study group: Gabapentin for the treatment of painful neuropathy in patients with Diabetes Mellitus. *JAMA* 280: 1831-6, 1998.
5. BEN-ARI Y, KHAZIPOV R, LEINEKUGEL X, CAILLARD O, GAIARSA JL: GABA-A, NMDA and AMPA receptors: a developmentally "ménage à trois". *Trends Neurosci* 20: 523-9, 1997.
6. BEN-MENACHEM E: Expanding antiepileptic drug options: clinical efficacy of new therapeutic agents. *Epilepsia* 37 (suppl 2): S4-S7, 1996.
7. BENNET JA, DINGLELINE R: Topology profile for a glutamate receptor: three transmembrane domains and a channel-lining reentrant membrane loop. *Neuron* 17: 343-52, 1995.
8. BETTLER B, KAUPMANN K, BOWERY N: GABAB receptors: drugs meet clones. *Curr Opin Neurobiol* 8: 345-50, 1998.
9. BIALER M, JOHANNESSEN SI, KUPFERBERG HJ, LEVY RH, LOISEAU P, PERUCCA E: Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res* 34: 1-41, 1999.
10. BOYCE S, WYATT A, WEBB JK, O'DONNELL R, MASON G, RIGBY M, SIRINATHSINGHI D, HILL RG, RUPNIAK NM: Selective NMDA NR2B antagonists induce antinociception without motor dysfunction: correlation with restricted localization of NR2B subunit in dorsal horn. *Neuropharmacology* 38: 611-23, 1999.
11. BRYANS JS, WUSTROW DJ: 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev* 19: 149-77, 1999.
12. CANAVERO S, BONICALZI V: Lamotrigine control of central pain. *Pain* 68: 179-81, 1996.
13. CANAVERO S, BONICALZI V: The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. *Pain* 74: 109-14, 1998.
14. CARLTON SG, COGGESHALL RE: Inflammation-induced changes in peripheral glutamate receptor populations. *Brain Res* 820: 63-70, 1999.
15. CARRAZANA EJ, CARVAJAL MA, FRAGOSO YD, ANDERSEN G, MADRID JL, WHEELER SD: A multicenter open trial of gabapentin for the treatment of migraine. X Pan-American Congress of Neurology, Cartagena de Indias, Colombia, Oct 1999 (abstr).
16. CLARK B, HUTCHINSON JB, JAMIESON V, JONES T, PALMER GC, SCHEYER RD: Potential antiepileptic drugs: racemide hydrochloride. In Mattson RH & Meldrum BS (eds): *Antiepileptic Drugs*. Levy RH, 1995, pp 1035-44.
17. CONN PJ, PIN JP: Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37: 205-38, 1997.
18. COSTA E: From GABA receptor diversity emerges a unified vision of GABAergic inhibition. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 321-50, 1998.
19. COULTER DA, SOMBATI S, DELORENZO RJ: Selective effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 34: 123, 1993.

20. DEUTCHAY, ROTH RH: Neurotransmitters. In Zigmond JR, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (eds): *Fundamental Neuroscience*. California, Academic Press, 1999, pp 193-233.
21. DIMPFEL W, CHATEERJEE SS, NOLDNER M, TICKU MK: Effects of the anticonvulsant losigamone and its isomers on the GABA receptor system. *Epilepsia* 36: 983-9, 1995.
22. DINGLELINE R, MCBAIN CJ: Glutamate and aspartate. In Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (eds): *Basic Neurochemistry*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 315-33.
23. EHLERS MD, ZHANG S, BERHARDT JP, HUGANIR RL: Inactivation of NMDA receptors by direct interaction of calmodulin with the NMDA, subunit. *Cell* 84: 745-55, 1996.
24. ENNA SJ, BOWERY NG: *The GABA receptors*. 2nd Edition, Clifton NJ, Humana Press, 1997.
25. ENNA SJ, HARSTAD EB, MCCARSON KE: Regulation of neurokinin-1 receptor expression by GABA(B) receptor agonists. *Life Sci* 62: 1525-30, 1998.
26. EVANS MS, VIOLA-MCCABE KE: Midazolam inhibits long-term potentiation through modulation of GABAA receptors. *Neuropharmacology* 35: 347-57, 1996.
27. FIELD MJ, MCCLEARY S, HUGHES J, SINGH L: Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 80: 391-8, 1999.
28. FORSYTHE ID, BARNES-DAVIES M: Synaptic transmission: well-placed modulators. *Curr Biol* 7: 362-5, 1997.
29. FRITSCHY JM, MÖHLER H: GABA_A receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits. *J Comp Neurol* 359: 154-94, 1995.
30. FRITCHY JM, MESKENAITE V, WEINMANN O, HONER M, BENKE D, MOHLER H: GABA-B-receptor splice variants GB1a and GB1b in rat brain: developmental regulation, cellular distribution and extrasynaptic localization. *Eur J Neurosci* 11: 761-8, 1999.
31. GLAUSER TA, SACHDEO RC, RITTER FJ, REIFE R, LIM P. Topiramate YP Study Group: Topiramate as adjunctive therapy in Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 38 (suppl 8): 207, 1997.
32. GRANT KA, COLOMBO G, GRANT J, ROGAWSKI MA: Dizocilpine-like discriminative stimulus effects of low-affinity uncompetitive NMDA antagonists. *Neuropharmacol* 35: 1709-19, 1996.
33. HAMMOND DL, NELSON V, THOMAS DA: Intrathecal methysergide antagonizes the antinociception, but not the hyperalgesia produced by microinjection of baclofen in the ventromedial medulla of the rat. *Neurosci Lett* 244:93-6, 1998.
34. HANSEN HC: Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era. *South Med J* 92: 642-9, 1999.
35. HERING-HANIT R: Baclofen for prevention of migraine. *Cephalalgia* 19: 589-91, 1999.
36. HOLLMANN M, HEINEMANN S: Cloned glutamate receptors. *Ann Rev Neurosci* 17: 31-108, 1994.
37. HUME RI, DINGLELINE R, HEINEMANN SF: Identification of a site in glutamate receptor subunits that control calcium permeability. *Science* 253: 1028-32, 1991.
38. IMAMACHI N, SAITO Y, HARA K, SAKURA S, KOSAKA Y: The non-NMDA glutamate receptor antagonist CNXQ augments lidocaine antinociception through a spinal action in rats. *Anesth Analg* 89: 416-21, 1999.
39. IPPONI A, LAMBERTI C, MEDICA A, BARTOLINI A, MALMBERG-AIELLO P: Tiagabine antinociception in rodents depends on GABA(B) receptor activation: parallel antinociception testing and medial thalamus GABA microdialysis. *Eur J Pharmacol* 368: 205-11, 1999.
40. JONES MW, BLUME W, GUBERMAN A, LEE M, PILLAY N, WEAVER D, VELOSO F: Remacemide hydrochloride (300 mg, 600 mg, 800 mg/day) efficacy and safety versus placebo in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 37(suppl 5): 166, 1996.
41. JONHSTON GAR: GABA_C receptors: relatively simple transmitter-gated ion channels? *Trends Pharmacol Sci* 17: 319-23, 1996.
42. KANDEL ER, SCHWARZ JH, JESSELL TM: *Principles of Neural Science*. Amsterdam, Elsevier, 1991.
43. KARDOS J: Recent advances in GABA research. *Neurochem Int* 34: 353-8, 1999.
44. KNAPP LE, KUGLER AR, ELDON MA: Fosphenytoin: pharmacokinetics and administration. *Emergency Med* 28: 9-16, 1996.
45. KOCHAK GM, PAGE JG, BUCHANAN RA, PETER SR, PADGETT CS: Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol* 38: 166-71, 1998.
46. KOSTOWSKI W: Recent advances in GABA-A benzodiazepine receptor pharmacology. *Pol J Pharmacol* 47: 237-46, 1995.
47. KRASOWSKI MD, O'SHEA SM, RICK CE, WHITING PJ, HADINGHAM KL, CZAJKOWSKI C, HARRISON NL: Alpha subunit isoform influences GABA(A) receptor modulation by propofol. *Neuropharmacology* 36: 941-9, 1997.
48. LAUGHLIN TM, KITTO KF, WILCOX GL: Redox manipulation of NMDA receptors in vivo: alteration of acute pain transmission and dynorphin-induced allodynia. *Pain* 80: 37-43, 1999.
49. LERMA J, MORALES M, VICENTE MA, HERRERAS O: Glutamate receptors of the kainate type and synaptic transmission. *Trends Neurosci* 20: 9-12, 1997.
50. LI P, WILDING TJ, KIM SJ, CALEJESAN AA, HUETTNER JE, ZHUO M: Kainate-receptor mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. *Nature* 397: 161-4, 1999.
51. LÖSCHER W: New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 342: 1-13, 1998.
52. LÖSCHER W: Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 58: 31-59, 1999.
53. MACDONALD RL, OLSEN RW: GABA_A receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 17: 569-602, 1994.
54. MCADAM LC, MACDONALD JF, ORSER BA: Isobolographic analysis of the interactions between midazolam and propofol at GABA(A) receptors in embryonic mouse neurons. *Anesthesiology* 89: 1444-54, 1998.
55. MCCLEAN M, CHIZH BA, HEADLEY PM: Effects of NMDA receptor antagonists on nociceptive responses in vivo: comparison of antagonists acting at the glycine site with uncompetitive antagonists. *Amino Acids* 14: 217-21, 1998.
56. MCKERNAN RM, WHITING PJ: Which GABA_A receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Neurosci* 19: 139-43, 1996.
57. MESSENHEIMER J, MULLENS EL, GIORGI L, YOUNG F: Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drugs Safety* 18: 281-91, 1998.
58. MITSIKOSTAS DD, SANCHEZ DE RIO M, WAEBER C, HUANG Z, CUTRER FM, MOSKOWITZ MA: Non-NMDA glutamate receptors modulate capsaicin induced c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis. *Br J Pharmacol* 127: 623-30, 1999.
59. MONAGHAN EP, HARRIS S, BLUM D, MORRELL M, BEYDOUN A, ABOU-KHALIL BW, MOORE JL, MCAULEY JW, FAUGHT E, LAXER K, MARKS W, KO D, LEE DA, DATA JL: Ganaxoxone in the treatment of complex partial seizures: a double-blind pre-surgical design. *Epilepsia* 38: 179, 1997.
60. MONAGHAN EP, NAVALTA LA, SHUM L, ASHBROOK DW, LEE DA: Initial human experience with

- ganalozone, a neuroactive steroid with antiepileptic activity. *Epilepsia* 38: 1026-31, 1997.
61. MORRIS GL 3rd: Efficacy and tolerability of gabapentin in clinical practice. *Clin Ther* 17: 891-900, 1995.
 62. MUNGLANI R, HUDSPITH MJ, FLEMING B, HARRISON S, SMITH G, BOUNTRA C, ELLIOT PJ, BIRCH PJ, HUNT SP: Effect of pre-emptive NMDA antagonist treatment on long-term Fos expression and hyperalgesia in a model of chronic neuropathic pain. *Brain Res* 822: 210-9, 1999.
 63. NAKANISHI S: Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain functions. *Science* 258: 597-603, 1992.
 64. NESTLER EJ, DUMAN RS: Intracellular messenger pathway as mediators of neural plasticity. In Bloom FE & Kupfer DJ (eds): *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York, Raven Press, 1994, pp 695-704.
 65. OLSEN RW, DELOREY TM: GABA and glycine. In Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (eds): *Basic Neurochemistry*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp 334-46.
 66. ORTELL MO, LUNT GG: Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors. *Trends Neurosci* 18: 121-8, 1995.
 67. PARSONS CG, DANYSZ W, QUACK G: Memantine is clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of the preclinical data. *Neuropharmacology* 38: 735-67, 1999.
 68. PAUL SP: GABA and glycine. In Paul SP (ed): *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York, Raven Press, 1994, pp 87-94.
 69. PIN JP, DECOLLE C, BESSIS AS, ACHER F: New perspectives for the development of selective metabotropic glutamate receptor ligands. *Eur J Pharmacol* 375:277-94, 1999.
 70. PORTER R: Medicine and the people. The past, the present and the future. In Porter R (ed): *The Greatest Benefit to Mankind*. Glasgow, Caledonian Int Book Manuf, 1997, pp 668-718.
 71. RABBEN T, SKJELBRED P, OYE I: Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 1060-6, 1999.
 72. RIZZO MA: Successful treatment of painful traumatic mononeuropathy with carbamazepine: insights into a possible molecular pain mechanism. *J Neurol Sci* 152:103-6, 1997.
 73. ROBINSON MB, DOWD LA: Heterogeneity and functional properties of subtypes of sodium-dependent glutamate transporters in the mammalian nervous system. *Adv Pharmacol* 37: 69-115, 1997.
 74. ROWBOTHAM M, HARDEN N, STACEY B, BERNSTEIN P, MAGNUS-MILLER L, for the gabapentin postherpetic neuralgia study group. *JAMA* 280:1837-42, 1998.
 75. RUNDFELDT C: The new anticonvulsant retigabine (D-23129) acts as an opener of K⁺ channels in neuronal cells. *Eur J Pharmacol* 336: 243-9, 1997.
 76. SIEGHART W, FUCHS K, TRETTER V, EBERT V, JECHLINGER M, HÖGER H, ADAMIKER D: Structure and subunit composition of GABA (A) receptors. *Neurochem Int* 34: 379-85, 1999.
 77. SIGEL E, BAUR R, NETZER R, RUNDFELDT C: Structure-pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of N-alkyl derivatives of the new antiepileptic drug valproyl glycinamide. *Neurosci Lett* 245: 85-8, 1998.
 78. SMITH KE, GUSTAFSON EL, BORDEN LA: Heterogeneity of brain GABA transporters. In Tanaka C & Bowery N (eds): *GABA Receptors, Transporters and Metabolism*. Basel, Birkhauser-Verlag, 1996, pp 63-72.
 79. SORKIN LS, WALLACE MS: Acute pain mechanisms. *Surg Clin North Am* 79: 213-29, 1999.
 80. SPIEGELSTEIN O, YAGEN B, BIALER M: The antiepileptic drug AWD 131-138 stimulates different recombinant isoforms of the rat GABA(A) receptor through the benzodiazepine binding site. *Epilepsia* 40:545-52, 1999.
 81. STRADER CD, FONG TM, GRAZIANO MP, TOTA MR: The family of G-protein coupled receptors. *FASEB J* 9: 745-54, 1995.
 82. SUCHER NJ, AWOBULUYI M, CHOI YB, LIPTON AS: NMDA receptors: from genes to channels. *Trends Pharmacol Sci* 17: 348-55, 1996.
 83. SVENDSEN F, TJOLSEN A, RYGH LJ, HOLE K: Expression of long-term potentiation in single wide dynamic range neurons in the rat is sensitive to blockade of glutamate receptors. *Neurosci Lett* 259: 25-8, 1999.
 84. SWOPE SL, MOSSI SI, RAYMOND LA, HUGANIR RL: Regulation of ligand-gated ion channels by protein phosphorylation. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 33: 49-78, 1999.
 85. TAKAHASHI T, FORSYTHE ID, TSUJIMOTO T, BARNES-DAVIES M, ONODERA K: Presynaptic calcium current modulation by a metabotropic glutamate receptor. *Science* 274: 594-7, 1996.
 86. TAYLOR CP: Mechanism of action of gabapentin. *Rev Neurol (Paris)* 153 (suppl 1): S39-45, 1997.
 87. TAYLOR CP, GEE NS, SU TZ, KOCIS JD, WELTY DF, BROWN JP, DOOLEY DJ, BODEN P, SINGH L: A summary of mechanistic hypothesis of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 29: 233-249, 1998.
 88. TAYLOR CP, VARTANIAN MG: Profile of the anticonvulsant activity of CI-1008 (Pregabalin) in animal models. *Epilepsia* 38 (suppl 8): 35, 1997.
 89. THOMPSON CD, GULDEN PH, MACDONALD TL: Identification of modified atropaldehyde mercapturic acids in rat and human urine after felbamate administration. *Chem Res Toxicol* 10: 457-62, 1997.
 90. TONG G, SHEPARD D, JAHR CE: Synaptic desensitization of NMDA receptors by calcineurin. *Science* 267: 1510-2, 1995.
 91. TWYMAN RE, GAHRING LC, SPIESS J, ROGERS SW: Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *J Biol Chem* 272: 11295-301, 1997.
 92. URBAN MO, GEBHART GF: Central mechanisms in pain. *Med Clin North Am* 83: 585-96, 1999.
 93. VIJAYAN N, SPILLANE T: Valproic acid in the treatment of chronic daily headache. *Headache* 35: 540-3, 1995.
 94. WEBB J, KAMALI F: Analgesic effects of lamotrigine and phenytoin on cold-induced pain: a cross-over controlled study in healthy volunteers. *Pain* 76: 357-63, 1998.
 95. WICKMAN K, CLAPHAM DE: Ion channel regulation by G proteins. *Physiol Rev* 75: 865-85, 1995.
 96. WHITING PJ, BONNERT TP, MCKERNAN RM, FARRARS, LEBOURDELLES B, HEAVENS RP, SMITH DW, HEWSON L, RIGBY MR, SIRINATHSINGHJI DJ, THOMPSON AS, WAFFORD KA: Molecular and functional diversity of the expanding GABA-A receptor gene family. *Ann NY Acad Sci* 868: 645-53, 1999.
 97. YAMAKURA T, SHIMOJI K: Subunit and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Prog Neurobiol* 59: 279-98, 1999.
 98. YLINEN A, SALMENPERÄ T, MUMFORD JP, RIEKKINEN PJ: Long-term treatment with vigabatrin – 10 years of clinical experience. *Seizure* 8: 181-3, 1999.
 99. ZIFF EB: Recent excitement in the ionotropic glutamate receptor field. *Ann NY Acad Sci* 868: 465-73, 1999.

Endereço para correspondência

Yára Dadalti Fragoso

Av. Ana Costa, 361, cj. 21, CEP 11060-003 – Santos, SP

Tel./fax: (0XX13) 284-6969 e 284-7070

E-mail: yara@bsnet.com.br

Dor pós-operatória

Valberto de Oliveira Cavalcante¹, Manoel Jacobsen Teixeira², Regina Aparecida Franco³

Grupo de Dor da Clínica Neurológica do HCFMUSP, São Paulo, SP

RESUMO

Muitas pessoas em suas vidas nunca se submeterão a cirurgias, enquanto outras irão passar por essa experiência, com graus variados de dor pós-operatória. Em muitos casos, essa dor será provavelmente uma das piores lembranças de suas vidas. Apesar dos notáveis avanços nos campos da fisiopatologia da dor, da farmacologia dos analgésicos e do desenvolvimento de novas técnicas para o controle da dor pós-operatória, muitos pacientes ainda recebem tratamento inadequado. Médicos, enfermeiros e pacientes manifestam o mesmo medo de usar opióides no tratamento da dor pós-operatória, embora sejam atualmente o principal meio de que dispomos para tratá-la. A regra é tratar de menos a dor pós-operatória, por várias razões. Estas incluem falta de conhecimento sobre doses analgésicas efetivas, duração do efeito desses medicamentos, medo infundado de o paciente desenvolver depressão respiratória e até mesmo de que desenvolva dependência. Muitos cirurgiões compartilham com os pacientes a idéia de que por ser uma dor de ocorrência inevitável e com duração limitada, esta pode ser suportada estoicamente. Pacientes que recebem gerenciamento adequado da dor após a cirurgia encaram a experiência de forma otimista, razão pela qual é importante criar e manter rotinas, visando dar o máximo de conforto ao paciente, tratando adequadamente a dor pós-operatória. É feita revisão dos métodos atuais de conduta da dor pós-operatória.

PALAVRAS-CHAVE

AINE. Analgesia controlada pelo paciente. Dor. Dor pós-operatória. Opióides.

ABSTRACT

Postoperative pain

Few people will never undergo surgery in their lives, while others will go through this experience with varying degrees of postoperative pain. In many cases, this pain will probably be one of the worst memories of their lives. Although there have been great development in the fields of pain physiopathology, analgesic pharmacology and the development of new techniques for the postoperative pain control, many patients still receive inadequate treatment.

Physicians, nurses and patients demonstrate the same fear of using opioids in the management of postoperative pain, although these are nowadays the main mean we dispose to treat it. The rule is to overlook this pain, for many reasons. These include lack of knowledge about effective analgesic doses, duration of effects, baseless fear of a respiratory depression and even of a possible dependence. Many surgeons share with the patients the feeling that, because it is an inevitable pain with limited duration, it can be endured stoically.

The modern methods for postoperative pain control are reviewed.

KEYWORDS

Pain. Patient-controlled analgesia. Postoperative pain. Opioids. NSAID.

¹ Médico da Clínica da Dor 9 de Julho – Hospital 9 de Julho S.A. Médico do Grupo de Dor da Clínica Neurológica do HCFMUSP.

² Professor Assistente Doutor da Clínica Neurológica do HCFMUSP. Chefe do Grupo de Dor da Clínica Neurológica do HCFMUSP.

³ Médica Estagiária do Grupo de Dor da Clínica Neurológica do HCFMUSP.

Efeitos adversos causados pela dor pós-operatória

As conseqüências fisiopatológicas da dor aguda decorrentes do trauma cirúrgico e do estresse associado afetam múltiplos sistemas orgânicos. Essas alterações incluem disfunções neuroendócrinas, respiratórias, cardiovasculares, gastrointestinais, renais e atividade do sistema nervoso autônomo.

É notório que, no período pós-operatório imediato, a dor interfere na tosse e na respiração profunda. A deterioração pós-operatória da função pulmonar parece estar diretamente relacionada com a proximidade da incisão operatória ao diafragma. Assim, pacientes que se submetem a cirurgias torácicas e de abdome superior sofrem depressão da função pulmonar consideravelmente maior que aqueles submetidos à cirurgia abdominal inferior, enquanto essas alterações são quase imperceptíveis nas cirurgias das extremidades.

Há uma redução da capacidade vital, do volume corrente, do volume residual, da capacidade residual funcional e do volume expiratório forçado em um segundo. Além da dor, outros fatores também interferem na função pulmonar, como o espasmo reflexo da musculatura abdominal e a elevação do diafragma pela distensão abdominal resultante de acúmulo de gases e pneumoperitônio. Isso resulta na dificuldade em respirar profundamente, bem como tossir com eficiência, levando ao acúmulo de secreções, às atelectasias e ao risco maior de pneumonia.

O trauma cirúrgico associado à dor pós-operatória desencadeia uma resposta endócrina que se caracteriza por aumento dos níveis plasmáticos de hormônios catabolizantes (cortisol, ACTH, ADH, GH, cAMP, glucagon, aldosterona, renina, angiotensina II), diminuição dos hormônios anabolizantes (insulina, testosterona) e catecolaminas. Isso resulta em retenção de água e sódio, aumento da glicemia, radicais ácidos livres, corpos cetônicos e lactato.

As mudanças induzidas pelo estresse cirúrgico podem ser consideradas uma resposta neurofisiológica reflexa, mediada pelo sistema nervoso tanto somatosensorial como simpático. As vias reflexas são as fibras aferentes sensitivas que transmitem os impulsos desde a medula até o hipotálamo. A informação recebida resulta em sinais eferentes, tanto neuronais como

humorais, que se traduzem direta ou indiretamente em uma resposta do órgão terminal.

Há um risco aumentado de trombose de veias profundas quando o medo de agravar a dor resulta numa diminuição da atividade física, com conseqüente estase e agregação plaquetária. Catecolaminas, angiotensina e fatores associados com o estresse cirúrgico incrementam, ainda mais, a adesividade plaquetária, levando a um estado de hipercoagulação. Em adição, a manipulação cirúrgica da pélvis pode lesar pequenas veias, diminuindo o retorno sanguíneo das extremidades inferiores. Esta tríade de estase venosa, hipercoagulação e injúria venosa aumenta o risco de formação de coágulos e trombose venosa profunda.

A dor provoca uma estimulação simpática, com conseqüente taquicardia, aumento do volume sistólico, do trabalho cardíaco e consumo de oxigênio pelo miocárdio. Em conseqüência, aumenta o risco de isquemia e infarto do miocárdio.

São bem conhecidos os transtornos gastrointestinais após cirurgias, particularmente nos pacientes submetidos a cirurgias abdominais. Depois da cirurgia, pode ocorrer íleo adinâmico que persiste por dois ou três dias.

As alterações humorais e neurológicas no local da injúria podem ser responsáveis por desconforto pós-operatório progressivo, incapacidade física e reabilitação retardada. A contínua sensibilização dos nociceptores, secundária à compressão, à inflamação, à infecção e aos hematomas, aumenta a intensidade da dor. As irritações muscular, peritoneal e periostal incitam os espasmos musculares reflexos e a dor miofascial.

Objetivos do tratamento da dor aguda

Os principais objetivos do tratamento da dor aguda pós-operatória são os seguintes:

1. Eliminar ou diminuir o desconforto pós-operatório;
2. Facilitar o processo de recuperação;
3. Evitar ou tratar os efeitos colaterais resultantes da terapia;
4. Tornar o tratamento economicamente compensador.

Convencionalmente, a dor pós-operatória tem sido tratada por meio da administração de opióides e analgésicos comuns, associados ou não aos antiinflamatórios, administrados intermitentemente quando

necessário. Disso resulta um controle da dor muitas vezes insuficiente.

O gerenciamento ativo da dor pós-operatória, na atualidade, consiste em lançar mão de meios que vão desde o preparo adequado do paciente antes da cirurgia e a escolha da técnica anestésica mais adequada até o uso de novos tratamentos, como a anestesia epidural, os bloqueios nervosos e a analgesia controlada pelo paciente (ACP).

No entanto, nenhum dos métodos para o controle da dor pós-operatória atualmente em uso atinge todos esses objetivos em todos os pacientes. Para utilizar qualquer técnica com perfeição, é necessário o conhecimento adequado, bem como prestar atenção às respostas individuais de cada paciente. Mesmo utilizando as técnicas mais modernas e sofisticadas de tratamento, se não houver a observação continuada dos seus efeitos nos diversos pacientes, os resultados tendem a ser medíocres. Assim, para cada paciente será planejado um tratamento individualizado, levando em consideração desde o tipo de cirurgia até o estado emocional do mesmo. Esse gerenciamento ativo da dor oferece um alívio da dor melhor que os métodos convencionais.

Princípios do manejo da dor aguda pós-operatória

Preparação psicológica

Pacientes que foram psicologicamente preparados para a experiência da cirurgia e para a dor pós-operatória ficam menos ansiosos e mais fáceis de tratar. Pacientes precisam de apoio e de confiança no seu cirurgião, no anestesista e nas enfermeiras. Estes devem estar conscientes de que certo grau de dor pós-operatória é inevitável, mas que a equipe hospitalar fará de tudo para minimizá-la. O paciente também deve ser informado sobre as alternativas disponíveis para tratar a dor, de modo que possa entendê-la e até colaborar para que se obtenham melhores resultados.

Todos esses fatos isolados ou em combinação podem ser de grande importância ao se decidir o método de analgesia a ser usado. Pacientes submetidos a uma cirurgia de abdome superior beneficiam-se muito com analgesia epidural, seja por meio da injeção intermitente ou de ACP, mas esta pode ser uma má escolha caso não entendam o mecanismo de injeção de uma nova dose de analgésico.

A maioria dos pacientes internados em um hospital está acostumada a levar uma vida independente. Quando internados, alguns de seus direitos fundamentais são tomados pela equipe hospitalar, tais como o controle dos horários, da alimentação, a privacidade, etc. Com a ACP, o paciente controla a administração de analgésicos conforme o nível de sua dor, sentindo-se mais livre. Ao deixar de negociar com a equipe hospitalar o alívio de sua dor, pelo menos este fator psicológico positivo o fará ter um alívio mais rápido. Outros pacientes não apreciam ter esse tipo de controle e sentir-se-iam ameaçados se tivessem de tomar para si a responsabilidade de tratar a própria dor, talvez até por medo de não obterem o controle adequado. Pacientes com esse perfil psicológico sentir-se-ão mais confortáveis se os médicos e enfermeiras decidirem quando tomar e qual a quantidade de analgésicos lhes deve ser administrada.

De qualquer forma, independentemente do método a ser usado, o controle do nível de analgesia e dos efeitos colaterais é fundamental, com o intuito de obter os melhores resultados.

Analgesia preventiva

É bem conhecido que dores estabelecidas são mais difíceis de se tratar que aquelas de início recente. O mesmo é verdadeiro para a dor pós-operatória. Pacientes que acordam da anestesia com dor parecem ser mais resistentes aos analgésicos que aqueles que acordam sem dor. Trabalhos recentes acharam que o tratamento preventivo da dor reduz a necessidade pós-operatória de analgésicos^{1,7,8}. Em outro estudo, foi verificada redução significativa de dor fantasma pós-amputações quando a anestesia usada foi o bloqueio epidural¹.

Descobertas de mudanças associadas com o fenômeno de sensibilização central levaram vários pesquisadores a tentar prevenir essas alterações^{11,13}. É esperado que medidas que poderiam reduzir ou mesmo abolir impulsos aferentes para a medula durante um evento doloroso, como as cirurgias, poderiam reduzir ou minimizar a dor pós-operatória. No entanto, são ainda desconhecidas quais a duração ou a intensidade desses estímulos são necessárias antes que esses eventos possam ocorrer.

Este conceito levou a um crescente interesse no uso da analgesia preventiva. Anestésicos locais, opióides e antiinflamatórios não-hormonais têm sido usados isolados ou em combinação^{12,15,16}. As vias de adminis-

tração relatadas têm sido a local, a epidural, a intratecal ou a sistêmica. Eles também têm sido administrados pré, intra e pós-operatoriamente. Muitos trabalhos têm procurado mostrar que a analgesia preventiva resulta em diminuição dos escores de dor, da necessidade de analgésicos, da morbidade e da permanência hospitalar^{1,7,8}.

Levando em conta a variabilidade dos agentes, do tempo e dos métodos de administração, bem como as diferenças dos tipos de cirurgia e procedimentos anestésicos, fica difícil comparar efetivamente os resultados da analgesia preventiva.

Métodos de controle da dor pós-operatória

Administração de fármacos

Analgésicos antiinflamatórios não-esteróides (AINE)

Possuem atividade analgésica, antipirética, uricosúrica e antiinflamatória. São seguros e encurtam o período de recuperação pós-operatória, o que os torna bastante satisfatórios sob o ponto de vista do custo-benefício. Atuam inibindo a ciclo-oxigenase (COX), que catalisa a transformação do ácido aracônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano, envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização das vias dolorosas centrais e periféricas. Não apresentam alguns dos efeitos colaterais dos morfínicos, daí serem uma alternativa para os pacientes que apresentam intolerância aos mesmos.

O tratamento deve ser iniciado com pequenas doses, que são progressivamente aumentadas até a obtenção do efeito desejado. Apresentam teto de dose, a partir do qual só aumenta a frequência dos efeitos colaterais, sem melhora da analgesia. Podem ser associados aos opióides com vantagens, mas a associação de dois ou mais AINE não melhora a analgesia. No caso de aparecimento de efeitos colaterais intensos, pode-se substituir por outro.

Apresentam efeitos colaterais variados, que aumentam à medida que se aumenta a dose. Os efeitos colaterais mais frequentes relacionam-se ao aparelho digestivo. Desde o início da terapia com os AINE, já se observam queixas de empachamento, epigastralgia, náuseas e vômitos. Nos pacientes com história de úlcera

péptica, pode ocorrer a reativação de úlceras já cicatrizadas e mesmo o aparecimento de outras.

Alterações hematológicas compreendem leucopenia, anemia hemolítica e aplástica, comprometimento da função plaquetária e trombocitopenia. Atuando sobre o sistema nervoso central, podem causar insônia, anormalidades visuais, desorientação, zumbidos, tonturas, letargia, convulsões e coma. Atuam no rim, provocando nefrite intersticial, hematuria, diminuição da secreção de renina, retenção hídrica e de sódio, aumentando o volume plasmático, edema periférico e sobrecarga cardíaca, com palpitações, taquicardia e arritmias. Dentre as repercussões respiratórias, citam-se a dispnéia, o edema agudo de pulmão e as pneumonites. Podem ocorrer hepatite caracterizada por degeneração e necrose dos hepatócitos, cujo mecanismo ainda é desconhecido. Embora raras, manifestações alérgicas podem acontecer, como prurido, urticária, hiperemia cutânea e edema de glote.

Portanto, cuidados especiais devem ser tomados com hepatopatas, nefropatas, hipertensos arteriais e pacientes com discrasias sangüíneas, com doença péptica prévia ou ativa e história de reação alérgica.

Muitos dos efeitos colaterais resultam da inibição da COX-1 que participa da síntese das prostaglandinas constitucionais envolvidas em fenômenos de vasodilatação, contração de músculos lisos, secreções mucosas, etc. Os AINE, inibidores preferenciais da COX-2 (celecoxib, meloxicam, nimesulid), enzima relacionada à síntese das prostaglandinas induzidas e presentes nas lesões inflamatórias, não acarretam essa adversidade.

No quadro 1, estão apresentados os AINEs mais frequentemente utilizados em nosso meio, com suas respectivas doses.

Analgésicos opióides

Os analgésicos opióides estão indicados na dor pós-operatória de média e grande intensidade e, em muitos casos, constituem o tratamento de escolha nessas circunstâncias. O efeito analgésico é mediado pela inibição da liberação dos neurotransmissores excitatórios no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP) e da dopamina nos núcleos da base e pela ativação das unidades supressoras no SNC e no SNP. Alteram os processos cognitivos e emocionais, límbicos e corticais ligados à percepção da dor.

Quadro 1
AINEs mais empregados no Brasil

Medicamento	Dose/adulto (mg/vo)	Intervalo (horas)	Dose máxima por dia (mg)
Ácido acetilsalicílico	500-1.000	4-6	6.000
Diflunisal	1.000 inicial 500 subsequente	8-12	1.500
Naproxeno	500 inicial 250 subsequente	12	1.250
Ibuprofeno	200-400	4-6	3.200
Cetoprofeno	50	6-8	300
Fenoprofeno	300-600	6-8	3.000
Diclofenaco	50-100	6-12	200
Fentiazaco	100-200	12	600
Indometacina	25	8-12	150
Benzidamina	50	6-8	300
Piroxicam	10	12	30
Tenoxicam	20	24	20
Ácido mefenâmico	500 inicial 250 subsequente	6	1.000
Ácido tolfenâmico	200	6-8	600
Paracetamol	500	4-6	6.000
Metamizol	500	6	3.000
Fenilbutazona	100-200 inicial 50-100 manutenção	6-8	600
Oxifenilbutazona	100-200 inicial 50-100 manutenção	6-8	400

Podem ser administrados por vias oral (VO), intramuscular (IM), intravenosa (IV), subcutânea, epidural, intratecal, transdérmica, retal e intra-articular. No Brasil, a via de administração preferida tem sido a IM, porque a via venosa é considerada insegura, por causa do risco associado de depressão respiratória. No entanto, é desnecessário submeter o paciente às injeções musculares dolorosas repetidas, uma vez que, administrados IV, de forma judiciosa (por exemplo, em pequenas doses de cada vez, enquanto monitorizamos o nível da dor, sinais de depressão respiratória e estado de alerta), provocam menos desconforto nos pacientes, além de apresentarem a vantagem do início rápido de ação e níveis sanguíneos mais estáveis. O uso de monitores, como o oxímetro de pulso, deve ser encorajado no período pós-operatório imediato e nos pacientes de risco elevado, mas desnecessário na maioria dos pacientes horas depois. No caso de ocorrer depressão respiratória severa, esta deve ser tratada com bolus IV de 0,1 mg de naloxona até que se consiga o efeito desejado. A via IM apresenta uma grande variação no grau de absorção, início de ação e grau de analgesia reduzido, não aliviando a dor em cerca da metade das ocasiões.

A via transdérmica permite a administração contínua e prolongada de opióides, com pequenas flutuações da concentração plasmática, não devendo, no entanto, ser

usada para o tratamento da dor aguda. Vias de administração e indicações estão sumarizadas no quadro 2.

De todos os opióides utilizados, a morfina é o mais antigo, o mais estudado e o mais barato. Segundo Caponero³, de todos os opióides mais comumente utilizados no Brasil para o tratamento da dor em pacientes cancerosos, a morfina apresenta um dos menores custo/dia de uso. É um agonista mu, kappa e dos delta receptores. Pode ser contra-indicada em pacientes com espasmo de vias biliares, uma vez que, acredita-se, pode piorar essa condição. A morfina deve ser descontinuada quando o paciente apresentar sintomas alérgicos, quando manifestar clara preferência por outro opióide ou quando a mesma se mostrar ineficiente. Quando usada por VO, o intenso metabolismo hepático diminui bastante a biodisponibilidade da morfina, sendo necessárias doses até dez vezes maiores que as utilizadas por via parenteral. Na sua passagem pelo fígado, a morfina sofre conjugação, formando um metabólito ativo, morfina-6-glicuronídeo, mais potente que a morfina, e um inativo (morfina-3-glicuronídeo). Não apresenta dose teto; o limite das doses é aquele que proporciona alívio da dor ou que provoca efeitos colaterais incontroláveis ou intoleráveis.

A meperidina tem sido um dos opióides mais utilizados em nosso meio para o tratamento da dor agu-

Quadro 2
Opióides – Vias de administração e indicações

Via	Comentários
Oral	Tão efetiva quanto parenteral, em doses apropriadas. Deve ser introduzida tão logo seja bem tolerada (ausência de vômitos, íleo paralítico, disfagia, não necessidade de jejum).
Sublingual	Absorção rápida. Biodisponibilidade variável, dependente da quantidade deglutida. Bem aceita.
Transdérmica	Custo elevado. Absorção lenta, com biodisponibilidade completa. Bem aceita por não ser dolorosa.
Intramuscular	Injeções dolorosas e absorção imprevisível. Portanto, evitar esta via quando possível.
Subcutânea	Preferível à IM para pequenos volumes. Injeções dolorosas e absorção imprevisível. Fácil de ser usada.
Intravenosa	Via preferencial na analgesia após grandes cirurgias. Adequada para administração em bolus ou administração contínua. Requer monitorização respiratória quando usada para grandes doses.
ACP	Para administração IV ou SC. Proporciona níveis estáveis de analgesia. Bem aceita pelos pacientes que gostam de ter o controle da dor nas mãos, mas requer bombas especiais de infusão, bem como treinamento especializado do pessoal hospitalar. Mesmos problemas observados na via IV.
Epidural e intratecal	Quando indicado, provê boa analgesia. Caro, se usado com bombas de infusão. Risco significativo de depressão respiratória, requerendo monitorização.

ACP = Analgesia controlada pelo paciente.

da. É um agonista sintético, com efeito anticolinérgico, daí seu efeito taquicardizante. Deprime o miocárdio, causando mais hipotensão arterial que a morfina. O seu uso prolongado propicia o acúmulo do metabólito nor-meperidina, com efeitos excitatórios no SNC, podendo, inclusive, ocasionar convulsões. Deve ser usada somente para tratamentos de curta duração, principalmente nos pacientes com função renal comprometida.

O fentanil é um agonista sintético, 75 a 125 vezes mais potente que a morfina, e geralmente é utilizado por via epidural ou IV durante procedimentos anestésicos e por via epidural no tratamento da dor pós-operatória. Como adesivos, por via transdérmica, a indicação para o tratamento da dor aguda é questionável, porque proporciona analgesia durando até 72 horas e efeitos indesejáveis durando até 18 horas.

O alfentanil é também um agonista sintético, cerca de dez vezes mais potente que a morfina, e tem o mesmo uso e indicações do fentanil, porém com tempo de ação mais curto.

A sufentanila é cerca de 700 vezes mais potente que a morfina e cinco a sete vezes mais potente que o fentanil. Mesmas indicações do fentanil.

A buprenorfina é um derivado semi-sintético da tebaína, cerca de 30 vezes mais potente que a morfina. Pode ser usada por via IV, IM, sublingual, epidural ou subaracnóidea. A via mais usada, no entanto, é a sublingual, que proporciona mais eficácia, visto que evita a primeira passagem pelo fígado, aumentando a sua biodisponibilidade. Tem tempo de ação mais prolongado que a morfina e causa menos náusea, vômitos e obstipação que a mesma.

O tramadol é um agonista sintético, com 1/3 da potência da morfina. Atua nos receptores morfínicos, além de aumentar a liberação de serotonina e inibir a captura de noradrenalina e serotonina no SNC. É parcialmente antagonizado pela naloxona.

A nalbufina é um agonista-antagonista sintético. Pode ser utilizada por vias IV, IM e epidural. Tem potência analgésica semelhante à morfina e 1/4 da potência antagonista da nalorfina. Apresenta efeito analgésico limitado, devido ao efeito teto. Reverte a depressão respiratória e a analgesia dos agonistas morfínicos.

A naloxona reverte a analgesia, o espasmo das vias biliares, o prurido e a depressão respiratória causada pelos opióides agonistas e agonistas-antagonistas, mas não a depressão respiratória causada pela buprenorfina. Reverte a retenção urinária causada pelos opióides usados por via epidural e subaracnóidea, mas em grandes doses (0,4 mg a 0,8 mg).

Desenvolvimento de vício é outro efeito indesejável dos opióides. Entretanto, é extremamente raro em pacientes, e menos ainda quando são administrados num curto período de tempo. Os morfínicos aumentam a incidência de vômitos e podem prolongar a permanência hospitalar de pacientes submetidos a cirurgias em regime ambulatorial.

Morfínicos espinhais

Em alguns casos bem escolhidos, a injeção epidural de opióides produz analgesia consistente, com doses inferiores às sistêmicas e de duração mais prolongada. Apresenta ainda a vantagem de não produzir bloqueio motor, menor desenvolvimento de tolerância e menor incidência de efeitos colaterais. O grande problema

com essa via de administração é a necessidade de se colocar um cateter epidural que, mesmo em mãos experientes, pode não funcionar. Portanto, a promessa de um alívio excelente da dor pode não ser alcançada, pelo que recomendamos avisar o paciente da possibilidade de eventual fracasso.

A analgesia obtida depende da fixação dessas drogas sobre os receptores localizados nas lâminas I, II e IV do corno dorsal da medula espinhal, sendo independente da sua absorção sistêmica. Opiáceos hidrossolúveis, como a morfina, permanecem mais tempo no líquido celalorraquidiano, proporcionando analgesia de longa duração. Os lipossolúveis, tais como o fentanil e a sufentanila, são eliminados rapidamente, resultando em analgesia de curta duração. A associação de opiáceos epidurais com a clonidina, um antagonista α -adrenérgico, prolonga a analgesia, sem afetar a concentração plasmática dos primeiros.

As complicações da administração de opiáceos por via espinhal incluem: prurido, náuseas, retenção urinária, disforia, síndrome de abstinência e depressão respiratória. Esta última é a mais temida, mas felizmente de baixa incidência (0,2%)^{9,10,14}.

São as principais indicações da analgesia espinhal pós-operatória:

1. Pacientes submetidos a cirurgias torácicas ou de abdome alto;
2. Pacientes submetidos a cirurgia torácica, abdome alto ou extremidades inferiores, com função pulmonar comprometida;
3. Pacientes submetidos a cirurgias de extremidades inferiores, nos quais a mobilização precoce é importante;
4. Pacientes submetidos a cirurgias de grande porte com potencial algico elevado.

O uso de analgesia espinhal, em pacientes submetidos à cirurgia torácica, ou de abdome alto em particular, é extremamente útil, pois, aliviando bastante a dor, permite ao paciente melhorar a função respiratória, com conseqüente diminuição de complicações. O tratamento da dor por meio desse método deve ficar sempre a cargo do anestesilogista, e este deve prescrever todos os medicamentos que deverão ser administrados através do cateter, bem como visitar o paciente pelo menos uma vez por dia. No final do tratamento, o anestesista deve ser o responsável pela retirada do cateter, assegurando-se de que o mesmo

foi removido intacto. O papel da enfermagem é também muito importante nos cuidados desses pacientes e, obviamente, deve ser treinada antes da implantação dos programas de analgesia epidural. Deve conhecer bem a medicação para administração epidural, a aparência dos cateteres, efeitos colaterais da medicação e quando deve chamar o médico no caso do aparecimento de complicações.

Analgesia controlada pelo paciente

A analgesia controlada pelo paciente (ACP) é uma forma simples de administrar opiáceos. Quando precisa de uma dose em bolus de analgésico, o paciente não precisa chamar a enfermeira; ele próprio a auto-administra, por meio do acionamento de um botão ligado a uma bomba de infusão. A vantagem adicional desse esquema terapêutico é que, ao invés de usar doses elevadas a cada 3-4 horas, o paciente usa pequenas doses de cada vez, com menor freqüência e com efeitos colaterais menos intensos. Na ACP, a bomba de infusão é controlada por um microprocessador que permite programar a dose, o intervalo entre as doses, a dose máxima por período de tempo e o ritmo de infusão. Geralmente, os pacientes aceitam bem a ACP, pela possibilidade de eles próprios controlarem a dor, tornando-se menos dependentes da enfermagem.

O sucesso no uso da ACP depende, primeiro e principalmente, da seleção apropriada dos pacientes. Assim, pacientes muito jovens ou velhos demais, confusos, que não entendam o funcionamento da bomba ou que não queiram o tratamento, devem ser descartados. Pacientes com dor leve, moderada ou intensa cuja expectativa seja de curta duração devem ser tratados por meios tradicionais.

Idealmente, os pacientes devem ser treinados sobre a ACP antes da cirurgia. Nas primeiras horas após a cirurgia, o paciente geralmente está incapacitado de manipular o botão da bomba, cujo controle deve ser assumido pelo médico e pelas enfermeiras, até que o mesmo esteja bastante desperto para fazê-lo com segurança. Nas primeiras horas, é recomendável que se monitorize a respiração do paciente e seu estado de alerta. O uso rotineiro de oxímetros de pulso deve ser encorajado.

Embora o conceito de ACP tenha mais de 20 anos, os avanços recentes conseguidos pela introdução da tecnologia dos microprocessadores, diminuindo o tamanho das bombas de infusão, renovaram o interesse por essa modalidade¹¹. Junto com os opiáceos espinhais,

essa técnica representa o avanço recente mais significativo no tratamento da dor pós-operatória. Está cada vez mais claro que a ACP proporciona melhor qualidade de analgesia que os opiáceos convencionais administrados por via IM ou IV. Devido à notável variabilidade farmacodinâmica nos requisitos analgésicos dos pacientes, às vezes é necessário alterar-se a dose de bolus para conseguir bons resultados. Não existem provas de que o risco de efeitos secundários seja elevado, o que se deve, em parte, ao fato de que uma sobredosagem com opióides leva a um estado de sedação que precede a depressão respiratória⁹. Um paciente sedado não pode se auto-administrar mais opiáceos. Não obstante, têm-se publicado casos de depressão respiratória intensa por erros do programador ou defeitos do equipamento¹¹. Existem algumas publicações sobre depressão respiratória após ativação dos dispositivos de ACP pelos acompanhantes dos pacientes^{9,10}. Portanto, as instruções pré-operatórias devem deixar bem claro que o paciente é a única pessoa que deve ativar a bomba. Essa técnica pode ser usada para administrar analgésicos opióides por vias espinhal, subcutânea e IV.

Talvez a maior vantagem da ACP seja a de manter a concentração plasmática estável, evitando a ocorrência de vales em que ocorre dor intensa e de picos que se acompanham de sedação intensa. Entretanto, é mais dispendiosa, por envolver o uso de tecnologia cara, cujo custo aumenta ainda mais quando se usa cateteres epidurais.

Bloqueios nervosos

Bloqueios nervosos executados antes ou durante a cirurgia promovem excelente controle da dor no período pós-operatório imediato. O mecanismo básico é o bloqueio da condução do impulso doloroso. Assim, a transmissão nociceptiva e simpática são bloqueadas preventivamente, isoladamente ou associadas aos opióides e aos AINE. São os procedimentos mais efetivos para aliviar a dor pós-operatória porque interrompem funcionalmente as vias aferentes e eferentes segmentarmente e, portanto, a instalação de reflexos segmentares e supra-segmentares responsáveis pelas anormalidades endócrinas e bioquímicas pós-traumáticas.

A injeção epidural e subdural de anestésicos locais, dependendo da concentração do anestésico usado, pode provocar bloqueio sensitivo-motor e neurove-

gativo, náuseas e retenção urinária. O bloqueio vasomotor pode resultar em hipotensão arterial, especialmente se a área de analgesia for grande e o paciente estiver hipovolêmico. Essa complicação pode ser prevenida com a infusão IV de líquidos e o uso de meias elásticas e cintas abdominais.

Ocasionalmente, o prolongamento do bloqueio nervoso está indicado, usando-se infusão contínua de anestésicos locais por meio do uso de cateteres. A analgesia balanceada, que combina a associação de anestésicos locais com opióides infundidos pelo cateter, permite prolongar a analgesia, ao mesmo tempo que reduz as doses e os efeitos adversos. Essa adição de efeitos deve-se ao bloqueio da via sensitiva em dois locais diferentes: nos nervos espinhais e nos receptores morfínicos da medula espinhal. A analgesia epidural caudal contínua tem as mesmas vantagens do bloqueio epidural lombar ou torácico, exceto pelo fato de bloquear seletivamente as raízes lombares e sacrais envolvidas na função vesical, retal e nos membros inferiores. É particularmente útil em crianças no controle da dor pós-operatória, porque o hiato sacral é amplo e permite introduzir um cateter cranialmente.

A infiltração da ferida cirúrgica com anestésico local pelo cirurgião pode também contribuir significativamente para o controle precoce da dor pós-operatória. Bloqueios intra-operatórios podem reduzir e até mesmo dispensar o uso de analgésicos e são particularmente úteis em crianças que toleram pouco os analgésicos, nas quais a dor é extremamente estressante.

A injeção contínua de anestésicos no espaço interpleural é efetiva para combater a dor pós-toracotomia e de cirurgias de abdome alto, mas não apresenta vantagens em relação à infusão epidural torácica para o mesmo fim. Como não bloqueia as aferências viscerais, não alivia a dor visceral ou outros fenômenos dolorosos que se manifestem nas vísceras. É pequeno o risco de hipotensão arterial, mas, como a absorção do anestésico local após o bloqueio é maciça, há o risco acentuado de intoxicação sistêmica. A analgesia tem duração duas a quatro vezes mais prolongada que a via epidural.

A duração e a qualidade da anestesia regional podem ser aumentadas com a adição de adrenalina, α -2 agonistas (clonidina) e opióides. A clonidina administrada isoladamente por via epidural mostrou-se decepcionante no controle da dor pós-operatória,

Quadro 3
Bloqueios nervosos – Indicações

Método	Comentários
Epidural e subaracnóideo	Indicações limitadas. Efetiva analgesia regional. Associação com opióides melhora a analgesia. Risco de hipotensão, fraqueza muscular, insensibilidade. Custo elevado no caso de se usar bombas de infusão.
Nervos periféricos	Indicações limitadas. Duração limitada, a menos que sejam empregados cateteres. Analgesia regional efetiva.

mas potencializa o efeito dos opióides nessas condições. A combinação de doses subterapêuticas de clonidina com doses subterapêuticas de opiáceos espinhais reduz o risco de efeitos colaterais de ambos. Os efeitos colaterais da clonidina são a hipotensão, a sedação e a bradicardia.

Indicações e comentários sobre bloqueios estão no quadro 3.

Comentários

O manejo da dor pós-operatória envolve a aderência a certos princípios básicos. A dor que é tratada preventivamente, ou o mais precocemente possível, é mais fácil de ser manipulada que aquela já estabelecida ou intensa. Os pacientes devem ser envolvidos em seu tratamento, educados sobre a cirurgia e dor pós-operatória e também conhecer as opções disponíveis para o tratamento.

Hoje, os pacientes esperam um controle melhor da dor. O manejo exemplar da dor leva a um grau elevado de satisfação do paciente com os cuidados hospitalares. Pelo lado humanitário e também pela redução da morbidade, devemos nos esforçar para tratar a dor pós-operatória usando o melhor de nossa habilidade e conhecimento.

Referências

- BACH S, NORENG MF, TJELLDEN NU: Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation. *Pain* 33: 297, 1988.
- BEECHER HK: The measured effect of laparotomy on the respiration. *J Clin Invest* 12: 639, 1993.
- CAPONERO R: Assistência ao doente com dor oncológica e a classe social: semelhanças e diferenças. *Arquivos do IV Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (Simbidor)*, 1999, pp 287-289.
- CAVALCANTE VO, TEIXEIRA MJ: Procedimentos anestésicos para o tratamento e profilaxia da dor neuropática. *Rev Med* 78: 287-304, 1999.
- CUSCHIERI RJ, MORRAN CG, HOWIE JCI: Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesics regimens. *Br J Surg* 72: 495-8, 1985.
- EISENACH JC, LYSAC SZ, NISCOMI CM: Epidural clonidina analgesia following surgery: phase 1. *Anesthesiology* 71: 640-6, 1989.
- GUINARD JP: A randomized comparison of intravenous versus lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 77:1108-15, 1992.
- McQUAY HF, CARROLL D, MOORE RA: Postoperative orthopaedic pain. The effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. *Pain* 33: 291-5, 1988.
- MIRALLES F, ALONSO B: Efectos indeseables de la administración de opiáceos por vía espinal. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 39: 187-90, 1992.
- NOCITE JR: Opiáceos: Benefícios e riscos na anestesia, na dor e nos cuidados intensivos. *Rev Bras Anestesiologia* 43: 277-282, 1993.
- RAWAL N: Dolor postoperatorio y su tratamiento. In Raj PP (ed): *Tratamiento Práctico del Dolor*. Ed 2. Madrid, Mosby/Doyma Libros, 1994, cap 22, pp 359-82.
- READY LB: Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 75: 452-456, 1991.
- READY LB, EDWARDS WT: Tratamento da dor aguda. IASP publications. Livraria e Editora Revinter, 1995.
- SAKATA RK: Opióide por via espinal: prevenção e tratamento dos efeitos colaterais. *Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo. Atualização em anestesiologia*, volume II, 1996, pp 53-60.
- SINATRA RS: Acute pain management and acute pain services. In Cousins MJ, Bridenbaugh PO (eds): *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Third Edition Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1998, cap 26, pp 793-835.
- VALLE LBS, CAVALCANTE VO: Tratamento farmacológico da dor aguda pós-operatória. *Arquivos do IV Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional Sobre Dor (Simbidor)*, 1999, pp 45-72.
- WHITE PF: Mishaps with patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 66: 81-3, 1987.
- WILMORE WD, LONG JM, MASON AD: Stress in surgical patients as a neurophysiological reflex response. *Surg Gynecol Obstet* 142: 257-69, 1976.

Endereço para correspondência

Valberto de Oliveira Cavalcante
Rua Joaquim Távora, 1.020 – apto. 92 B
CEP 04015-012 – Vila Mariana – São Paulo, SP
Tel.: (0XX11) 549-6175 – Fax: (0XX11) 573-7235
E-mail: valberto@uol.com.br

Analgesia canabinóide

Antônio Bento de Castro¹

Cannabis sativa é uma planta dióica natural da Ásia Central, da qual se obtêm drogas com propriedades analgésicas, antieméticas, euforizantes e alucinógenas. A principal dessas substâncias é o Δ -9-tetraidrocanabinol (D-9-THC), cujos efeitos psicomiméticos incluem euforia seguida de sedação, relaxamento, intensificação dos sentidos, alterações da percepção do tempo, do espaço e das dimensões do próprio corpo.

Neurobiologia da analgesia canabinóide

WALKER JM, HOHMANN AG, MARTIN WJ, STRANGMAN NM, HUANG SM, TSOU K (Life Sci 65:665-673, 1999)

RESUMO: A descoberta dos receptores canabinóides e de seus ligantes endógenos induz ao questionamento da natureza dos efeitos produzidos pelos canabinóides nos circuitos neuronais envolvidos nos mecanismos do fenômeno doloroso. Levanta também a indagação se os canabinóides endógenos produzidos no sistema nervoso central e em tecidos periféricos interferem naturalmente nos mecanismos moduladores da dor. Sabe-se atualmente que os agonistas canabinóides suprimem o comportamento doloroso em uma variedade de modelos de dor aguda e crônica. Entretanto, essas drogas podem também interferir profundamente no comportamento motor, o que dificulta a interpretação dos resultados dessas pesquisas. Estudos laboratoriais empregando parâmetros bioquímicos e neurofisiológicos mostraram que os canabinóides suprimem, de modo reversível, a neurotransmissão nociceptiva tanto no nível espinal quanto talâmico.

Farmacologia e aplicações terapêuticas potenciais dos canabinóides

HIRST RA, LAMBERT DG, NOTCUTT WG (Br J Anaesth 81:77-84, 1998)

RESUMO: Um quadro pormenorizado da fisiologia e da farmacologia dos agentes canabinóides está em franco desenvolvimento. Já foram clonados receptores centrais e periféricos e identificados agonistas endógenos. A indústria

farmacêutica tem fornecido aos pesquisadores os instrumentos necessários à pesquisa do sistema canabinóide, e antagonistas para ambos os subtipos de receptores estão disponíveis. Relatos de usuários da Cannabis, relatórios de casos, trabalhos clínicos e estudos animais sugerem um grande potencial terapêutico para os canabinóides. Já é razoavelmente conhecida a distribuição dos receptores canabinóides, inclusive no nível da medula espinal, fato este que poderia induzir à indicação de sua administração por via peridural. Muitos pacientes já usam ilegalmente a Cannabis para controlar os sintomas de suas doenças, incluindo aqueles presentes no câncer e na esclerose múltipla. Os pacientes portadores de dores de difícil controle seriam os primeiros beneficiados pelo uso dessas drogas. Existem grandes oportunidades de pesquisa a partir do momento em que forem resolvidos os problemas de natureza burocrática e legal. Até que tais pesquisas sejam feitas, o uso terapêutico dos canabinóides continuará apenas sendo visto como uma possibilidade clínica promissora.

Um circuito analgésico ativado pelos canabinóides

MENG ID, MANNING BH, MARTIN WJ, FIELDS HL (Nature 395:381-383, 1998)

RESUMO: Apesar de muito trabalhos indicarem que a marijuana, por meio de seu principal constituinte ativo, o D-9-tetraidrocanabinol, pode diminuir a sensação dolorosa, os estudos em humanos têm mostrado resultados inconsistentes. Em estudos animais, os aparentes efeitos antinociceptivos do D-9-tetraidrocanabinol e de outras drogas canabinóides são confundidos por

¹ Título Superior em Anestesiologia pela SBA-AMB. Membro do Corpo Clínico Multidisciplinar do Centro Mineiro de Tratamento da Dor, Belo Horizonte, MG.

déficits motores simultâneos. Neste trabalho, os autores mostram que um circuito do tronco cerebral que contribui para os efeitos analgésicos da morfina está também envolvido no mecanismo da analgesia canabinoide. A inativação da medula ventromedial rostral (MVR) bloqueia a analgesia, mas não os déficits motores causados pela administração sistêmica de canabinóides. Concluem que essas drogas produzem analgesia modulando a atividade neuronal da MVR de um modo semelhante, mas farmacologicamente dissociável, ao da analgesia produzida pela morfina, que a analgesia canabinoide e a analgesia opioide envolvem circuitos neuronais semelhantes no nível do tronco cerebral e que os canabinóides são analgésicos de ação central com um novo mecanismo de ação.

Farmacologia dos receptores canabinóides CB1 e CB2

PERTWEE RG (Pharmacol Ther 74:129-180, 1997)

RESUMO: Existem dois tipos de receptores canabinóides, denominados CB1 e CB2, ambos acoplados a G-proteínas. Os receptores CB1 localizam-se em diversas regiões do sistema nervoso central. Em certos tecidos periféricos, encontram-se receptores CB1 e CB2. Já foi demonstrada a existência de agonistas endógenos dos receptores canabinóides. Essas descobertas têm levado ao desenvolvimento de ligantes seletivos para ambos os tipos de receptores. O autor evidencia a classificação, as propriedades de ligação, os sistemas efetores e a distribuição desses receptores. Descreve também os respectivos agonistas e antagonistas canabinóides e considera os principais métodos de ensaios biológicos geralmente empregados.

Os canabinóides reduzem a hiperalgesia e a inflamação interagindo com os receptores CB1 periféricos

RICHARDSON JD, KILO S, HARGREAVES KM (Pain 75:111-119, 1998)

RESUMO: Não obstante já estarem bem estabelecidos os efeitos antinociceptivos centrais dos canabinóides, pouco ainda se conhece de seus efeitos periféricos sobre a inflamação. Os autores avaliam tais efeitos baseados em três índices do processo inflamatório: a hiperalgesia térmica e o edema, ambos induzidos pela caragenina, e o extravasamento plasmático produzido pela capsaicina. Concluem que os canabinóides inibem a hiperalgesia por interação com os receptores periféricos do subtipo CB1. A administração periférica, mas não sistêmica, de 0,01 ng de anandamida, agonista endógeno dos receptores do subtipo CB1, inibe a indução da hiperalgesia, atenua a hiperalgesia já estabelecida, e esses efeitos são revertidos pela administração da substância siglada como SR141716A, que é um antagonista dos receptores CB1. A administração periférica, mas não central, de 0,01 ng de anandamida inibe também o edema, por interação com os mesmos receptores CB1, inibindo o extravasamento plasmático produzido pela capsaicina. Os resultados em conjunto indicam que os

canabinóides reduzem o processo inflamatório por interação com os receptores periféricos do subtipo CB1 e o mecanismo potencial para tal efeito é a inibição da neurosecreção por parte das fibras aferentes primárias sensíveis à capsaicina.

Mecanismos básicos da analgesia induzida pelos canabinóides

MARTIN WJ (Pain: Clinical Updates 2:3-6, 1999)

RESUMO: A Cannabis sativa foi introduzida na medicina ocidental por W. B. O'Shaughnessy, em 1839. Cinquenta anos mais tarde, Hobart Hare mostrou que a Cannabis era muito efetiva para o alívio da dor, principalmente aquela de origem neuropática. Conhecem-se atualmente dois subtipos de receptores canabinóides, CB1 e CB2, que se distinguem por sua distribuição anatômica e por seu perfil de fixação aos agonistas endógenos e aos respectivos antagonistas. Os receptores CB1 localizam-se nas regiões cerebrais associadas aos efeitos comportamentais dos canabinóides, isto é, no córtex, no hipocampo, na amígdala, no cerebelo e nos gânglios da base, respondendo pelos efeitos psíquicos dos canabinóides sobre a emoção, a memória, a motricidade e os mecanismos cognitivos. Receptores CB1 localizam-se, também, em altos níveis, em áreas do sistema nervoso central que modulam o processamento nociceptivo, incluindo a substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo (PAG) e o corno posterior da medula espinal. Esse subtipo de receptor é relativamente escasso em outros níveis do tronco cerebral, justificando o fato de os canabinóides não produzirem depressão respiratória. Os receptores do subtipo CB2 não são encontrados no sistema nervoso central, mas localizam-se primariamente no nível de tecidos periféricos. Conhecem-se três principais canabinóides endógenos: a anandamida, que apresenta baixa seletividade aos receptores CB1, o 2-arachidionilglicerol (2-AG), encontrado em quantidades elevadas no cérebro, e a palmitoiletanolamida (PEA), identificada como ligante endógeno dos receptores CB2. Conhece-se como antagonista de CB1 a SR141716A e, como antagonista de CB2, a SR144528. A ativação dos receptores canabinóides leva à inibição da adenilciclase, à diminuição da produção de monofosfato cíclico de adenosina e à modulação da atividade do canal iônico, produzindo periféricamente hiperpolarização neuronal. O uso clínico dos canabinóides no tratamento da dor dependerá da síntese de compostos dotados de propriedade analgésica, porém isentos dos efeitos psicotrópicos. Um caminho para a consecução desse objetivo seria a obtenção de agonistas potentes e seletivos para os receptores do subtipo CB2 que atuariam exclusivamente no nível periférico, sendo, portanto, isentos dos efeitos psicomiméticos indesejáveis da Cannabis.

Endereço para correspondência

Antônio Bento de Castro
Av. Afonso XIII, 925, apto. 301
CEP 30430-170 – Belo Horizonte, MG
Tel.: (0xx31) 332-0010
E-mail: bento@bhlink.com.br

□ III SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS

Informações:

Tel./fax: (0XX11) 853-3757 e 3061-2843

E-mail: palliative@mandic.com.br

□ SIMPÓSIO: A ENFERMEIRA, O CONTROLE DA DOR E OS CUIDADOS PALIATIVOS NO CÂNCER

Anfiteatro da Escola de Enfermagem da USP – 6 de maio de 2000

Promovido pelo NEED – Núcleo de Estudos em Enfermagem e Dor

Informações:

Unidade Promoções e Eventos

Av. Bernardino de Campos, 185/SL

CEP 04004-050 – São Paulo, SP

Tel./fax: (0XX11) 284-1511

E-mail: uniprom@unisys.com.br

□ XXIX CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE NEUROCIRURGIA

Fortaleza, CE – 11 a 16 de junho de 2000-02

Informações:

Tel.: (0XX85) 227-2888 – Fax: (0XX85) 272-7109

E-mail: ggeventos@hotmail.com

□ VI SINDOR – SIMPÓSIO NORTE/NORDESTE DE DOR

Recife Palace Lucsim Hotel. Recife, PE

29 e 30 de junho de 2000

Informações:

Av. Visconde de Suassuna, 140 – Boa Vista – Recife, PE

CEP 50050-540

Tel./fax: (0XX81) 423-1300

□ XIII CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA

Hotel Transamérica. São Paulo, SP

3 a 9 de setembro de 2000

Informações:

Tel.: (0XX11) 813-9353 – Fax: (0XX11) 814-1518

E-mail: cerne@uol.com.br

□ V SIMBIDOR (SIMPÓSIO BRASILEIRO E ENCONTRO INTERNACIONAL SOBRE DOR)

Hotel Renaissance. São Paulo, SP

17 a 20 de maio de 2001

Informações:

Unidade Promoções e Eventos

Av. Bernardino de Campos 185/SL

CEP 04004-050 – São Paulo, SP

Tel./fax: (0XX11) 283-4689

E-mail: uniprom@unisys.com.br