

Divulgação Científica**1. Surdez genética**

A neuropatia auditiva é uma forma rara de surdez caracterizada por uma resposta anormal ou ausente do tronco encefálico ou auditivo, com a preservação da função de células ciliadas externas. Um grupo de cientistas identificou o homólogo *Diaphanous* (DIAPH3) como o gene responsável pela herança autossômica dominante não-sindrômica da neuropatia auditiva (AUNA1), que anteriormente havia sido mapeado no cromossomo 13q21-q24. A genotipagem de membros adicionais da família reduziu o intervalo para uma região do cromossomo pobre em genes, contendo apenas quatro genes, incluindo o DIAPH3. O sequenciamento de DNA do gene DIAPH3 revelou uma mutação em uma região altamente conservada. Usando *arrays* de expressão do genoma e RT-PCR, o trabalho demonstrou uma super-expressão de 2-3 vezes de mRNA do gene DIAPH3 em linhagens celulares linfoblastóides dos indivíduos afetados. Da mesma forma, um aumento significativo em proteínas DIAPH3 ($\approx 1,5$ vezes) foi encontrado em lisados destas linhagens celulares em comparação com os controles. Esta mutação induz também super-expressão de um gene repórter de luciferase. A expressão de uma forma constitutivamente ativa da proteína *Diaphanous* no órgão auditivo de *Drosophila melanogaster* imita o fenótipo de resposta inadequada ao som. Até a data, apenas dois genes, o gene otoferlina (OTOF) e o gene pejvakin (PJKV) eram conhecidos como a base de neuropatia auditiva não-sindrômica. O teste genético para DIAPH3 pode ser útil para indivíduos recessivos, assim como herança dominante de neuropatia auditiva não-sindrômica. Este é um exemplo de uma mutação genética que causa uma disfunção sensorial por super-expressão de proteína.

Referência: Schoen CJ, Emery SB, Thorne MC, Ammana HR, Sliwerska E, Arnett J, Hortsch M, Hannan F, Burmeister M, Lesperance MM. *Increased activity of Diaphanous homolog 3 (DIAPH3)/diaphanous causes hearing defects in humans with auditory neuropathy and in Drosophila*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(30):13396-401.

2. Eletroacupuntura versus Celecoxib no desenvolvimento da dor neuropática

O tratamento da dor neuropática na prática clínica é uma tarefa difícil, particularmente pela pouca compreensão dos seus mecanismos complexos. Estudos recentes indicaram que mediadores inflamatórios tem um importante papel na patogênese da dor neuropática, em particular as prostaglandinas (PGs), que são induzidas após lesões teciduais a partir do metabolismo do ácido araquidônico via ciclooxigenases (COX).

Em experimentos animais, inibidores da COX-2 parecem ser capazes de prevenir e atenuar a dor inflamatória e neuropática. Entretanto, a eficácia dos inibidores da COX-2 em testes pré-clínicos para hipernocicepção neuropática foi demonstrada ser baixa e não convincente, assim como o uso clínico também é limitado pelos efeitos cardiovasculares adversos.

Estudos recentes demonstraram que a eletroacupuntura (EA) pode aliviar a dor inflamatória aguda ou crônica e a dor neuropática.

Os cientistas da *School of Chinese Medicine da University of Hong Kong* já mostraram que a EA pode reduzir a hipernocicepção neuropática após ligadura de nervo espinal (SNL) e inibir o aumento da expressão de COX-2 no corno dorsal da medula espinal.

No trabalho deste alerta, publicado na revista *Neuroscience*, os pesquisadores compararam o efeito inibitório da EA e do Celecoxib (inibidor da COX-2) na hipernocicepção induzida por SNL e na expressão de COX-2 na medula.

O objetivo dos pesquisadores foi verificar o efeito da co-administração de um inibidor da COX-2 com a EA, no caso do Celecoxib, de maneira a verificar se o efeito do Celecoxib poderia ser potencializado pela EA.

Os resultados, porém, não foram animadores. O efeito analgésico da EA se mostrou mais potente e de longa duração quando comparado com Celecoxib. Esse resultado suporta por um lado a utilização de EA no controle clínico da dor neuropática, mas por outro lado, demonstra que o Celecoxib é ineficaz para dor neuropática, como já descrito na literatura. Ainda, a EA pode inibir o aumento da expressão da COX-2, assim como o Celecoxib, no corno dorsal da medula, porém, o uso combinado de EA e Celecoxib não parece ter efeito adicional na inibição da COX-2.

Assim, a analgesia induzida pela EA ocorre na mesma intensidade e duração na presença ou não de Celecoxib, o que demonstra que o efeito da EA na dor neuropática pouco se deve à inibição direta da COX-2, podendo estar relacionado a outros mecanismos.

Nota do Editor: O processo inflamatório participa da gênese da dor neuropática, de tal maneira que animais tratados durante o período pós-operatório da SNL e durante a indução da lesão neuropática deveriam apresentar uma resposta melhor ao tratamento com inibidores seletivos da COX-2 e não após o estabelecimento da patologia neuropática, onde outros mecanismos são relevantes.

Referência: Lau WK, Lau YM, Zhang HQ, Wong SC, Bian ZX. *Electroacupuncture versus celecoxib for neuropathic pain in rat SNL model*. Neuroscience. 2010 Jul 25. [Epub ahead of print]

3. Quase um terço da população tem dor crônica

Uma pesquisa na América Latina avaliou a prevalência de dor crônica na população, suas causas, gravidade, duração e local da dor. Os achados foram relacionados ao sexo e idade. A dor de ocorrência repetitiva ocorre em aproximadamente um terço da população e é mais frequente entre as mulheres. O problema também aparece destacadamente em obesos e pessoas com sobrepeso. O estudo mostrou que a população não utiliza medicamentos para tratar a dor e quando o faz, frequentemente faz uso de automedicação inadequada para controlar o problema. O alerta DOL de Julho de 2009 - Ano 9 - Número 108 aborda o tema.

Muitas pessoas não tratam a dor crônica, pois acreditam que não existe cura e que ela deve ser suportada. Cerca de um terço dos pesquisados com essa condição afirmou que não usou nenhum medicamento para dor no último ano. "A população precisa ser informada sobre as opções de tratamento. Ninguém precisa viver com dor", comentou Karine Leão, coordenadora do Grupo de Dor do Hospital das Clínicas de São Paulo.

Em uma 2ª fase da pesquisa foi traçado o mapa da dor crônica na cidade de São Paulo. A cidade foi escolhida pela sua representatividade populacional, muito próxima com o verificado no restante da população brasileira. Os pesquisadores analisaram quais bairros apresentam maior índice de pessoas com dor crônica na cidade de São Paulo e qual a relação desses relatos com fatores como escolaridade, renda, densidade demográfica e índice de exclusão social. O estudo também avaliou a correlação das dores com a profissão, obesidade e como o local da dor influencia o tipo de tratamento escolhido. O mapa da dor crônica em São Paulo mostra a ocorrência da dor concentrada em regiões onde a população apresenta baixa escolaridade. "Entre as pessoas com 15 anos ou mais de estudo a prevalência de dor foi de 23,5%, chegando a 33,7% entre os analfabetos. Nossa hipótese é que a falta de esclarecimento faça que a pessoa não procure um tratamento adequado para resolver sua dor", afirma a coordenadora do estudo, Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, do Departamento de Epidemiologia da FSP/USP.

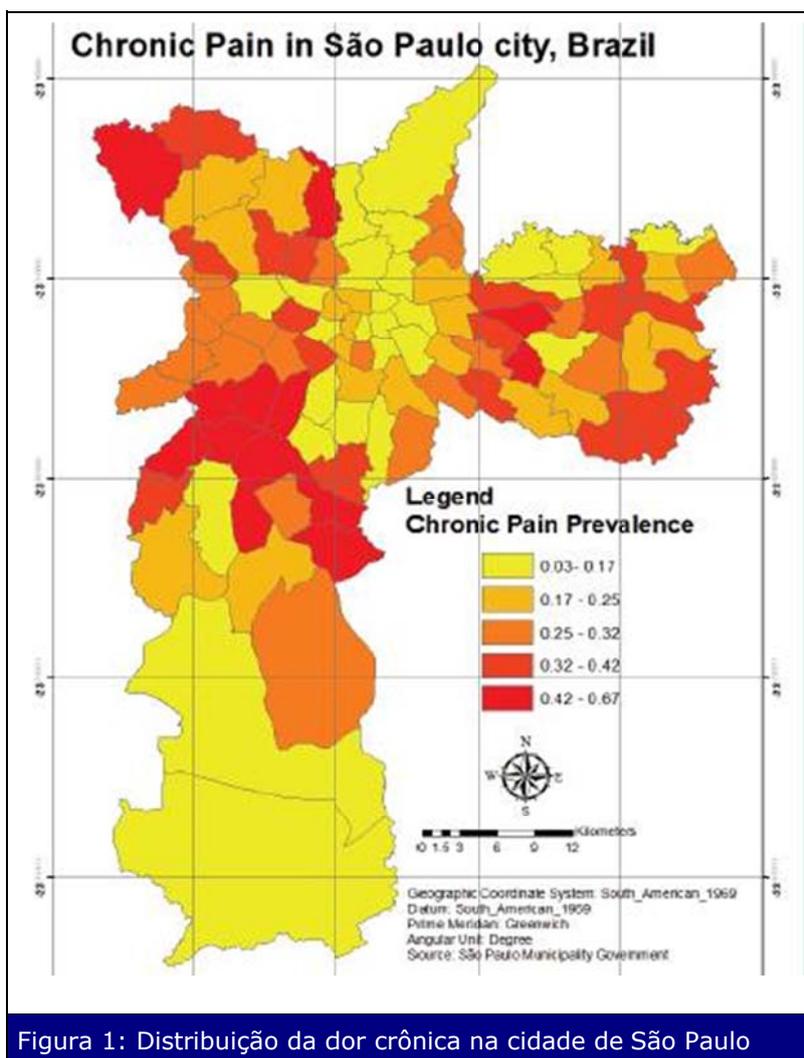


Figura 1: Distribuição da dor crônica na cidade de São Paulo

Fontes:

<http://www.expressomt.com.br/noticiaBusca.asp?cod=80373&codDep=3>

<http://www.abcdor.com.br/?p=87>

4. A automedicação pode estar com os dias contados

No mês de fevereiro deste ano a justiça federal negou o pedido de liminar para que algumas drogarias ficassem desobrigadas a cumprir a RDC 44/09, que estabelece novas regras para farmácias e drogarias. De acordo com o juiz federal da 22ª Vara do DF, Francisco Neves da Cunha, "é competência constitucional da ANVISA editar normas a respeito da saúde pública na comercialização de medicamentos". A RDC 44/09 dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. A seção IV, Art. 40, § 1 regulamenta que "Os medicamentos deverão permanecer em área de circulação restrita aos funcionários, não sendo permitida sua exposição direta ao alcance dos usuários do estabelecimento". Isso sem dúvida irá reduzir de forma significativa o contato do público com os medicamentos e, por consequência, pode levar à redução nas vendas de alguns medicamentos.

Entretanto, atire a primeira pedra quem nunca foi a uma farmácia ou drogaria comprar um medicamento que foi prescrito por um médico e por impulso, ao visualizar gôndolas contendo

aspirina ou mesmo dipirona, também levou algum desses medicamentos para suprir qualquer eventualidade. Para nós brasileiros esse ato é extremamente normal, mas devemos tomar cuidado, pois nenhum medicamento está isento de reações adversas ou mesmo contra-indicações.

Por outro lado, a ANVISA aprovou uma relação dos medicamentos isentos de prescrição que poderão permanecer ao alcance dos usuários para obtenção por meio de auto-serviço em farmácias e drogarias. São eles:

I - medicamentos fitoterápicos, conforme especificado no registro junto à ANVISA;

II - medicamentos administrados por via dermatológica, conforme especificado no registro junto à ANVISA e;

III - medicamentos sujeitos a notificação simplificada, conforme legislação específica.

Os demais medicamentos, salvo os acima citados, devem permanecer em local restrito aos funcionários do estabelecimento farmacêutico. Os membros da equipe DOL acreditam que essa medida é uma decisão acertada no que se refere ao controle quanto ao uso indevido de medicamentos ou mesmo a automedicação errônea, que dependendo do caso pode causar danos irreversíveis ao paciente, podendo levar até a morte.

Fonte: RDC 44/2009.

http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/pdf/180809_rdc_44.pdf

Ciência e Tecnologia

5. Avaliação com TENS pode ser feita antes de implantar estimulador medular

A estimulação elétrica transcutânea (TENS) é um método utilizado para o alívio da dor de origem muscular ou neuropática. Este estudo avaliou a possibilidade de utilizar o TENS como método de triagem em pacientes com dor persistente antes de uma laminectomia para implantação de estimulador medular. O fato é que a estimulação medular pode falhar por diversos motivos, como por exemplo, a incapacidade de tolerar as parestesias causadas pela estimulação.

Foram feitas correlações antes e após a cirurgia de implante medular e encontraram-se correlações positivas na incapacidade de tolerar a parestesia, nos níveis de ansiedade e de dor. Os pesquisadores concluíram que o TENS apresenta-se com um instrumento de potencial aplicabilidade na avaliação dos efeitos indesejáveis no implante de estimulador medular.

Referência: Mathew L, Winfree C, Miller-Saultz D, Sonty N. *Transcutaneous electrical nerve stimulator trial may be used as a screening tool prior to spinal cord stimulator implantation*. Pain. 2010 Aug;150(2):327-31. Epub 2010 Jun 15.

6. O sistema imune auxilia na regeneração das células nervosas

A mielina inibe a regeneração do axônio e é rapidamente eliminada após dano periférico, mas não no sistema nervoso central (SNC), causando prejuízos ao processo de recuperação e regeneração. Para melhor compreender os mecanismos subjacentes a esta eliminação, um grupo de cientistas testou o papel potencial do sistema imune humoral neste fenômeno. Os anticorpos endógenos são exigidos para a liberação rápida e robusta da mielina e regeneração do axônio lesado. Animais nocaute para células B JHD mostram um atraso significativo no influxo de macrófagos, degradação de mielina e regeneração de axônios. A depuração rápida de restos de mielina é restaurada em camundongos mutantes JHD por transferência passiva de anticorpos de camundongos normais ou por um anticorpo anti-mielina periférica, mas não pela entrega de anticorpos não neurais. O tecido nervoso lesado é alvo de anticorpos endógenos pré-existentes quem ajudam na eliminação da mielina, promovendo a entrada de macrófagos e atividade fagocitária. Esses resultados demonstram

um papel de imunoglobulina (Ig) na remoção de nervos danificados durante a cicatrização e sugerem que o estado imunológico privilegiado do sistema nervoso central pode contribuir para o fracasso da regeneração axonal após a lesão.

O sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunológico comunicam entre si e auto regulam-se. É sabido que as células do sistema imune são capazes de migrar até estruturas do SNC e exercer lá a sua função. Também é conhecido o fato de o SNC excretar glucocorticóides, capazes de modelar a resposta imunológica. Existem duas barreiras: a barreira hemato-encefálica e a barreira sangue-líquido cefalorraquidiano (vulgarmente designado por liquor). A primeira localiza-se ao nível das células endoteliais que recobrem o interior dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro e a segunda localiza-se ao nível das células epiteliais dos *Plexus Coroideus*, que são pequenas estruturas localizadas no interior de cavidades cerebrais designadas ventrículos.

Um dos aspectos intrigantes em relação às sinapses estabelecidas entre as células do sistema imune e o sistema nervoso é a utilização, em ambas, das mesmas proteínas, como nos casos da neuropilina — protídeo que participa da sinalização neuronal e que é também encontrado nas sinapses imunológicas — e da agrina — identificável nas interações entre neurônios e músculos e, igualmente, nos sítios de reconhecimento entre as células do sistema imune.

Referência: Vargas ME, Watanabe J, Singh SJ, Robinson WH, Barres BA. *Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jun 14. [Epub ahead of print]

7. A ativação da quinase N-terminal c-Jun (JNK) interrompe a sinalização de receptores opióides

A sinalização específica por um ligante (*ligand-directed*) tem sido sugerida como base para as diferenças nas respostas evocadas por alguns agonistas seletivos. Este fenômeno também pode ser chamado de uma seletividade funcional. Os mecanismos subjacentes à ativação de um receptor nestes casos não são compreendidos totalmente e a definição mais clara deste conceito pode ser útil no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos via-seletivos. Os cientistas do departamento de farmacologia da *University of Pittsburgh - School of Medicine* já mostraram a ativação da JNK pelo receptor κ -opióide e uma classe de ligantes específica causou inativação persistente do receptor.

Existem três classes de ligantes do receptor κ -opióide: agonistas típicos que ativam a proteína G, sinalizando para produzir analgesia e outra ação mediada por proteínas-G; antagonistas convencionais (por exemplo, a naloxona e a buprenorfina) que inibem competitivamente a ligação do agonista; e uma terceira classe de ligantes altamente seletivos (por exemplo, norBNI, JD1c e GNTI) que ativa a família das MAPKs JNK para produzir uma inativação de longa duração da sinalização (semanas). Embora muitos dos agonistas μ -opióides seletivos dessensibilizam receptores μ através da proteína quinase G (GRK) e internalização dependente de β -arrestina, vários estudos constataram que a morfina, agonista protótipo μ -opióide não internaliza de maneira eficiente receptores μ e mesmo assim produz tolerância analgésica aguda.

O estudo que trazemos neste alerta mostra que o receptor μ -opióide pode ser inativado por ligantes específicos, como a morfina, e que a tolerância analgésica aguda por analgésicos opióides relacionados (morfina-6-glicuronídeo e buprenorfina) pode ser bloqueada pela inibição da JNK, mas não pelo *knockout* da quinase 3 do receptor acoplado à proteína-G.

No entanto, uma segunda classe de μ -opióides (fentanil, a metadona, oxicodona) podem produzir tolerância analgésica aguda bloqueável pelo *knockout* da quinase 3 do receptor acoplado à proteína-G, mas não pela inibição da JNK.

A dessensibilização aguda de receptores μ -opióide foi demonstrada para animais pré-tratados com morfina e bloqueada pela inativação da JNK. Animais pré-tratados com fentanil tiveram dessensibilização independente da inativação da JNK.

A inativação do receptor κ -opióide mediada pela inativação da JNK foi evidente em ambos os agonistas, no entanto, o *knockout* do gene JNK 1 bloqueou seletivamente a inativação de receptores κ , enquanto a supressão do gene JNK 2 bloqueou seletivamente a inativação de receptores μ -opióide.

A análise do papel da JNK na regulação da sinalização do receptor opióide revelou que a ativação da via JNK leva à tolerância aguda da morfina e opióides relacionados, mas não do fentanil ou outros agonistas que ativam eficientemente internalização dependente da GRK/ β -arrestina.

Estes resultados sugerem que a ativação ligante-dirigida de quinases JNK pode fornecer um modo alternativo de regular os receptores acoplados a proteína-G.

Referência: Melief EJ, Miyatake M, Bruchas MR, Chavkin C. *Ligand-directed c-Jun N-terminal kinase activation disrupts opioid receptor signaling*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 22;107(25):11608-13.

8. Coexpressão de receptores opióides mi e delta em nociceptores

A analgesia induzida por morfina e a tolerância antinociceptiva são conhecidas por serem moduladas pela interação entre os receptores δ -opióides (DORs) e receptores μ -opióides (MORs), nos caminhos da sinalização dolorosa. Entretanto, a evidência para a expressão de Dors em neurônios nociceptivos de pequeno diâmetro (fibras C) nos gânglios da raiz dorsal (DRG) e para a coexistência de neuropeptídeos DORs com MORs foi recentemente contestada. Um estudo recente em camundongos que expressam DOR1 com proteína fluorescente verde inserida na porção C-terminal (DOR1-EGFP) indicou que apenas 17% dos neurônios DRG expressam DOR1-EGFP e predominantemente em neurônios de diâmetro grande, mas não em neurônios DRG de pequeno calibre que expressem MOR ou neuropeptídeos, sugerindo uma dissociação distinta de DORs e MORs em neurônios aferentes sensoriais primários e na modulação da dor.

Este alerta traz um relato decorrente desta polêmica, onde pesquisadores, utilizando hibridização *in situ*, PCR de célula única e imunohistoquímica, demonstraram que DORs são amplamente expressos não apenas em neurônios de grande diâmetro do DRG, mas também em neurônios de diâmetro pequeno e coexistem com MORs em neurônios peptidérgicos do DRG, de pequeno diâmetro, com localização dependente de *protachykinin* em vesículas de grande densidade. Tanto agonistas DOR e MOR reduziram correntes de Ca^{2+} induzidas por despolarização em um único neurônio DRG de pequeno diâmetro e inibiram a transmissão sináptica na medula espinhal dorsal de fibras C aferentes. Assim, a coexistência de DORs e MORs em neurônios DRG de diâmetro pequeno é uma base para a interação direta dos receptores opióides na modulação da transmissão nociceptiva aferente e analgesia opióide.

Referência: Wang HB, Zhao B, Zhong YQ, Li KC, Li ZY, Wang Q, Lu YJ, Zhang ZN, He SQ, Zheng HC, Wu SX, Hökfelt TG, Bao L, Zhang X. *Coexpression of delta- and mu-opioid receptors in nociceptive sensory neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 107(29):13117-22.

9. Miotoxinas de serpentes causam efluxo de ATP e potássio, levando a dano celular e dor

Cobra ou Serpente? Ambos os termos são aceitos pelo dicionário, mas o termo serpente é o mais correto. O termo "cobra" é utilizado apenas para um tipo de serpente, as Najas da África e Ásia. Da mesma forma que os portugueses na época do descobrimento do Brasil atribuíram o nome de índios aos nativos aqui encontrados, pois acreditavam ter chegado à Índia, também atribuíram o nome de "cobra" às serpentes, acreditando se tratar das verdadeiras cobras (Naja da Índia). No Brasil não é errado utilizar o termo "cobra", porém,

no resto do mundo, é recomendável utilizar o termo "serpente", para evitar qualquer desentendimento.

Menos de 30% das serpentes conhecidas no País são peçonhentas. Há 70 espécies, divididas em dois grupos: Crotalíneos (Jararaca, Cascavel e Surucucu) e Elapíneos (Coral verdadeira). Elas fazem perto de 20 mil vítimas por ano. O veneno de todas essas serpentes pode matar uma pessoa em pouco tempo. A reação à picada vai depender de variáveis como a parte do corpo que foi atingida, quantidade de veneno injetada, peso da vítima e o tipo de serpente. Por isso, especialistas do Butantã recomendam às vítimas que recebam o soro o mais rápido possível, de preferência nas primeiras três horas após o ataque.

As miotoxinas (toxinas cujos alvos são os músculos) desempenham um papel importante na patogênese do envenenamento causada por picadas de serpentes. Em grande parte do mundo este é um problema de saúde pública relevante. Pesquisadores demonstraram que duas miotoxinas que são os principais constituintes do veneno de *Bothrops asper*, um representante mortal na América Latina, induzem a liberação de grandes quantidades de íons K⁺ e adenosina trifosfato (ATP) do músculo esquelético. O ATP liberado amplifica o efeito da miotoxinas, agindo como um sinal de perigo que se espalha, e causa mais danos ao agir sobre os receptores purinérgicos, moléculas de membrana celular envolvidas em várias funções celulares, tais como a reatividade vascular, apoptose e secreção de citocinas.

Além disso, a liberação de ATP e K⁺ contribuem para a reação característica de dor destes acidentes por animais peçonhentos. Como as miotoxinas da *Bothrops asper* são representativas de uma grande família de miotoxinas com estrutura da fosfolipase A2 (enzima que catalisa a hidrólise de fosfolípidos para formar ácido araquidônico, precursor dos leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos), estes resultados deverão ser de importância geral para envenenamento ofídico. Além disso, eles sugerem as possíveis abordagens terapêuticas para limitar a extensão dos danos nos tecidos musculares, baseado em drogas anti-purinérgicas.

Referência: Cintra-Francischinelli M, Caccin P, Chiavegato A, Pizzo P, Carmignoto G, Angulo Y, Lomonte B, Gutiérrez JM, Montecucco C. *Bothrops snake myotoxins induce a large efflux of ATP and potassium with spreading of cell damage and pain*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Aug 10;107(32):14140-5. Epub 2010 Jul 26.

10. Celecoxib versus diclofenaco e omeprazol, o que é melhor?

Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) são amplamente usados no tratamento da dor e da inflamação de pacientes com artrite, apesar das preocupações sobre os efeitos indesejáveis. Além dos conhecidos efeitos ulcerativos no estômago e duodeno, os AINES convencionais causam danos significativos no intestino, que costumam passar despercebidos por médicos e pacientes. Tratamentos alternativos são menos eficazes do que os AINES em muitos pacientes, como os efeitos sedativos e constipação com o uso de opióides. Isso acontece com AINES não seletivos que agem bloqueando as isoformas da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2).

Em um recente trabalho publicado no periódico *The Lancet*, Francis Chan e seus colaboradores apresentaram um estudo denominado CONDOR, o primeiro estudo duplo-cego e aleatório para avaliar efeitos adversos tanto na parte alta do trato gastrointestinal quanto no intestino de pacientes que se utilizam de terapia crônica por AINES. Neste estudo, o uso de diclofenaco, um inibidor não seletivo da COX, associado ao Omeprazol, um protetor gástrico, foi comparado com grupo que recebeu somente Celecoxibe, um AINE seletivo para COX-2.

Um total de 2.246 pacientes foi distribuído de maneira aleatória para receber diclofenaco de liberação lenta de 75 mg duas vezes ao dia mais omeprazol 20 mg uma vez por dia, e 2.238 pacientes para receber celecoxibe 200 mg duas vezes ao dia, durante cerca de seis meses.

O principal resultado encontrado foi que para os antiinflamatórios que inibem só a enzima COX 2 os efeitos gastrointestinais são bem menores. O Celecoxibe foi associado com um risco significativamente menor de eventos adversos gastrintestinais (1%) do que o diclofenaco mais omeprazol (4%). É importante ressaltar que a pesquisa foi patrocinada pela empresa Pfizer, que fabrica esse tipo de antiinflamatório e teve seu produto (Celebra) alvo de investigações sobre efeitos colaterais importantes, como aumento no risco de eventos cardiovasculares trombóticos, infarto do miocárdio e derrame.

Quando foi lançado em 1999 o Vioxx (Rofecoxib, Merck Schering-Plough) foi anunciado como um dos medicamentos mais eficazes para tratar a dor das vítimas de artrite. Um dos primeiros medicamentos inibidores da enzima COX-2, prometia acabar com a dor sem os efeitos colaterais dos medicamentos antigos, sobretudo as úlceras e os sangramentos gastrointestinais. O entusiasmo em relação a essa classe de medicamento foi tão grande que, não demorou muito, passou também a ser receitado para o alívio dos mais variados tipos de dor como cólicas menstruais, desconforto muscular, dor de dente e enxaqueca.

Consumido por quase 84 milhões de pessoas em mais de oitenta países, o antiinflamatório transformou-se em um dos carros-chefe do laboratório. Esta história de sucesso foi interrompida por iniciativa própria do seu fabricante, que determinou a retirada do mercado, inclusive o brasileiro. O motivo: o consumo diário de 25 miligramas do remédio, por mais de dezoito meses, dobra os riscos de infartos e derrames devido à inibição colateral da produção de prostaciclina (PGI₂), responsável pela atividade anti-agregante plaquetária. A menor concentração de prostaciclina leva a uma maior ação de tromboxanos, levando, por exemplo, a uma redução no tempo de sangramento, com uma coagulação mais rápida. Os efeitos da PGI₂ consistem em vasodilatação potente e inibição da agregação plaquetária e proliferação de músculo liso vascular. A relativa deficiência de PGI₂ pode predispor aterogênese. A inibição seletiva da COX-2 também tem efeitos adversos ao prejudicar a produção de prostaciclina renal, possivelmente na vasculatura renal, atrapalhando o balanço iônico de sódio e prejudicando a homeostase hidroeletrolítica. Isso colocou outros inibidores da COX-2 sob suspeita, como o Celebra (celecoxibe) e Bextra (valdecoxibe), ambos da Pfizer.

Referências: Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. *Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial*. Lancet. 2010 Jul 17;376(9736):173-9.

UOL Ciência <http://noticias.bol.uol.com.br/ciencia/2010/08/09/anti-inflamatorio-comum-pode-causar-lesoes-no-intestino.jhtm>