

**Divulgação Científica****1. FDA promove conscientização sobre uso correto de medicamento**

O acetaminofeno (paracetamol) é a droga mais utilizada nos EUA para o alívio de dores e febre. Este medicamento é também muito comercializado no Brasil, apesar de concorrer com a dipirona e outros fármacos que agem como analgésicos. Existem apresentações farmacêuticas com acetaminofeno sozinho e, também, combinado com outros medicamentos para auxiliar no alívio dos sintomas de resfriados, gripe e alergias, sendo que muitos destes são formulações de venda livre (conhecidos como OTC, do inglês *Over the Counter*). Há também muitas outras combinações, para estados dolorosos mais intensos, que necessitam de prescrições, como, por exemplo, o Tylex® (codeína + paracetamol), medicamento sob controle especial. A grande disponibilidade de diferentes dosagens, formulações e combinações do paracetamol e outros antiinflamatórios não esteroidais (AINE's) aumenta o risco de superdosagens medicamentosas. Muitas vezes o paciente utiliza um medicamento sem saber ao certo o que o compõe, fazendo uso de vários ao mesmo tempo contendo o acetaminofeno, aumentando o risco de danos ao organismo.

O paracetamol, quando utilizado de acordo com as instruções presentes na bula ou de acordo com o profissional de saúde adequado, seja ele o médico prescritor e/ou o farmacêutico dispensador, trata-se de um medicamento seguro. Entretanto, quando ingerido em quantidade acima da recomendada, pode causar danos ao fígado, que variam desde anormalidades nas funções hepáticas, até a morte. Isto se deve ao esgotamento da via hepática responsável pela biotransformação deste medicamento quando dado em doses muito elevadas, desencadeando hepatotoxicidade. Para maiores informações sobre acetaminofeno confira alerta anterior no nosso portal do DOL (boletim nº 108, ano 09).

Existem muitos relatos de overdose de paracetamol em consumidores inadvertidos, que tomam além da dose recomendada. Pensando nisso, o FDA (Food and Drug Administration) resolveu lançar um vídeo bastante interativo, informativo e esclarecedor, da forma correta e segura de como tomar tal fármaco, com o intuito de orientar os pacientes quanto às observações que devem ser feitas ao usar o acetaminofeno, focando crianças, que naturalmente exigem cuidados extras quando são medicadas, e também adultos. No vídeo os autores levam em consideração os riscos de superdosagem, interações medicamentosas, efeitos colaterais, entre outros fatores. A agência disponibilizou os vídeos em inglês e espanhol.

Confira em <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/tutorials/takingacetaminophensafely/htm/index.htm> o link em inglês e em <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorials/takingacetaminophensafelyspanish/htm/index.htm> o link em espanhol.

É importante relembrar que o paracetamol não oferece perigo de morte quando administrado nas doses recomendadas. Faz-se necessário alertar continuamente os pacientes sobre o que o uso incorreto deste medicamento pode acarretar.

**2. Quem nunca sentiu dor de cabeça?**

Os estudos relacionados à dor de cabeça vêm se tornando destaque no âmbito da saúde pública. Esta dor é considerada como uma doença benigna. Sua importância ganhou destaque devido a sua incidência elevada, onde 50% das pessoas apresentam dor frequente. Nesse contexto, as cefaleias representam redução da qualidade de vida e lazer, bem como são as grandes responsáveis por abreviar horas de trabalho que podem modificar a rotina diária das pessoas que sofrem com estas dores. A enxaqueca é considerada uma das mais danosas dentre as cefaleias, podendo interferir na idade mais produtiva da vida, bem como é

frequente em mulheres, o que pode estar relacionado ao ciclo menstrual. Também é relatado acometimento de crises epiléticas e acidente vascular cerebral acompanhando a enxaqueca. O uso desenfreado de analgésicos para controle diário da dor desencadeia uma questão preocupante para a saúde, pois os efeitos colaterais aparecem de forma grave, como hemorragias gástricas, doenças hepáticas, renais e anemias.

Frente a essa questão, a Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED) está promovendo o "Ano Mundial Contra A Dor De Cabeça", no período de outubro de 2011 a outubro de 2012, com o intuito de proporcionar maiores esclarecimentos acerca do assunto e, principalmente, alertar as instituições sobre esse importante problema.

Fonte: [http://www.dor.org.br/profissionais/noticia\\_conteudo.asp?xcod=22](http://www.dor.org.br/profissionais/noticia_conteudo.asp?xcod=22)

### 3. Os três erros mais comuns no jornalismo médico

Um importante site em saúde, o *Health News Review*, publicou recentemente um comentário importante sobre os erros mais comuns no jornalismo médico. O comentário foi escrito por Gary Schwitzer, editor do site, em seu blog. O blog é de bastante relevância no jornalismo em saúde, sendo cotado o melhor blog de medicina em 2009. Gary focalizou seu comentário em elementos epidemiológicos utilizados na pesquisa médica. O primeiro erro apresentado é o de que muitos estudos favorecem uma redução de risco relativo, o que significa um melhor resultado; no entanto essa redução é feita sem a apresentação de valores absolutos e, sendo assim, determinada droga pode ter ótimo resultado se analisado isoladamente, no entanto a realidade populacional é bem diferente. Gary traz como segundo erro o fato de que muitos estudos observacionais apontam relações equivocadas de causa. Estudos deste tipo permitem ao máximo associações estatísticas, traçando assim caminhos para novas investigações que aprofundem o conhecimento na relação causa-efeito, na tentativa de confirmar a associação inicial. Estudos especificamente dirigidos são necessários para obtenção de resultados verdadeiramente conclusivos. Por fim, o jornalista traz como terceiro erro mais comum a interpretação errônea de testes de *screening*, sendo necessária uma abordagem mais detalhada do assunto (para mais informações veja o editorial do DOL "Os inibidores seletivos de COX-2 após a proibição das vendas do Vioxx®", publicado em abril de 2006).

O comentário de Gary foi alvo de divulgação de outros jornalistas da área, devido à aplicabilidade e a tamanha ocorrência dos erros apresentados. Precisamos ficar atentos diante deste tipo de estudo, para que a análise de dados seja cuidadosa, tornando a apresentação e divulgação dos resultados verdadeiramente consistentes.

Referência e fonte:

- <http://ksjtracker.mit.edu/2011/10/24/gary-schwitzer-three-common-errors-in-medical-reporting/>
- BOCCHI, Edimar Alcides, NETO José Antonio Marin. *Aplicação dos Princípios de Medicina Baseada em Evidências em Programas de Avaliação de Procedimentos e Medicamentos de Alto Custo*. Arq.Brasileiro de Cardiologia 2001, 76, 4, 339-42.

### 4. Uma forma objetiva de avaliar a dor

Aproximadamente 100 milhões de pessoas nos EUA sofrem de dor crônica: em torno de uma em cada três pessoas. Este ainda é um grande problema na medicina no âmbito do estudo da dor, pois a necessidade de trabalhar o que o paciente referencia de maneira sistemática é complicada. Por exemplo, no diagnóstico da dor, os participantes podem ser convidados a classificar o seu nível de dor em uma escala e, como se pode imaginar, a percepção de dor pode variar amplamente entre os indivíduos, dependendo da história pessoal, sinceridade, idade, componente cultural e outros fatores. Além disso, há um grande número de pacientes, como os muito jovens, os idosos e portadores de deficiências cognitivas, que não podem dizer a intensidade da dor que os acomete. Pensando nisto, alguns pesquisadores estão

tentando desenvolver uma maneira objetiva de medir os níveis de dor das pessoas por meio de dados fisiológicos obtidos do próprio cérebro utilizando ressonância magnética funcional. Inicialmente o dispositivo está sendo chamado de “painometer” (sic).

No início do projeto, a equipe de pesquisadores recrutou oito participantes, os quais tiveram a aplicação de uma sonda de calor em seus braços, enquanto seus cérebros eram analisados. Um programa computacional foi ajustado para desenvolver um algoritmo de dor, com base na sinalização emitida pelo cérebro quando os pacientes eram ou não submetidos a estímulos dolorosos.

O algoritmo devidamente estabelecido foi então utilizado para determinar se um novo grupo de voluntários estava sentindo dor. O computador acertou 81% das vezes em que foi solicitado para analisar pacientes submetidos ou não ao estímulo doloroso. Dados preliminares foram obtidos até agora e ainda precisam de mais análises e de testes com pacientes submetidos a estímulos que retratem outros estados dolorosos além do estímulo térmico. Assim, por enquanto, os médicos seguem considerando o que o paciente relata como padrão-ouro.

Referência e fonte:

- Brown JE, Chatterjee N, Younger J, Mackey S. *Towards a physiology-based measure of pain: patterns of human brain activity distinguish painful from non-painful thermal stimulation*. PLoS One. 2011 6(9):e24124.
- <http://hypescience.com/maquina-medo-grau-de-dores>

## Ciência e Tecnologia

### 5. Odontoblastos humanos expressam canais TRP termossensíveis funcionais

A hipersensibilidade dentinária ou hiperestesia é uma dor que ocorre no cólo do dente devido à exposição da dentina – que geralmente está recoberta e protegida pela camada de esmalte – ao estresse mecânico, químico ou térmico. Os mecanismos envolvidos com a hiperestesia não são completamente entendidos, porém a hipótese hidrodinâmica é a mais aceita, onde o fluido que existe dos túbulos dentinais pode movimentar-se em resposta a mudanças osmóticas, térmicas ou mecânicas. Esta movimentação alteraria a pressão intradentinal, a qual seria percebida por neurônios aferentes sensitivos presentes na polpa dentária, interpretando o estímulo como nociceptivo.

Estudos demonstram que estímulos nociceptivos, como o frio, não tem uma correlação eficiente com a movimentação do líquido nos túbulos. Para tal, alguns autores sugerem que a sinalização ambiente–neurônio sensitivo possa ser realizada por um tipo celular presente na dentina, os odontoblastos. A grande questão desta hipótese é como os odontoblastos seriam capazes de perceber o ambiente e sinalizar para os axônios trigeminais sensoriais. Neste ponto a literatura é ainda mais controversa, tendo algumas demonstrações de que os odontoblastos expressam canais mecanossensíveis e termosensíveis (TRPs), enquanto outros autores afirmam não ter identificado a presença destes receptores TPRs em odontoblastos. Não se sabe o porquê da diferença, mas possivelmente, esta reside no fato dos primeiros terem utilizado odontoblastos murinos e o segundo ter utilizado odontoblastos isolados de ratos. Porém, El Karim e seus colaboradores lançaram uma luz recente sobre este assunto, demonstrando que odontoblastos humanos expressam canais TRPs termosensíveis funcionais, respondendo a estímulos nocivos como o frio via TRPA1. Este trabalho reforça a teoria de que odontoblastos humanos podem exercer um papel importante na sensibilidade térmica do dente

Referência:

- M. Brännström. The hydrodynamics of the dental tubule and of pulp fluid. A discussion of its significance in relation to dentinal sensitivity. Caries Res, 1967, 1: 310–317.

- A.R. Son. Odontoblast TRP Channels and Thermo/Mechanical Transmission. J DENT RES. 2009, 88: 1014-1019.
- K.Y. Yeon. Adult Rat Odontoblasts Lack Noxious Thermal Sensitivity. J DENT RES. 2009, 88: 328-332.
- El Karima I.A. Human odontoblasts express functional thermo-sensitive TRP channels: Implications for dentin sensitivity. PAIN 2011, 152:2211-2223.

#### 6. Sensibilidade a dor e analgesia induzida pela vasopressina são mediados pela interação gene-gênero e estado emocional

As estratégias de translação direta de resultados obtidos em experimentação com camundongos para a descoberta de novos alvos terapêuticos humanos têm se mostrado eficiente em alguns casos. Neste campo, o grupo do professor Fillingim obteve recentemente resultados importantes divulgados na forma de artigo na *Nature Neuroscience*.

Tentando entender a base genética das diferenças nas respostas nociceptivas entre camundongos de diferentes cepas, os autores identificaram uma mutação no gene *Avpr1a*, que codifica o receptor da vasopressina tipo 1A (V1AR), como responsável por estas diferenças. Utilizando diversas análises os autores concluíram que o sistema vasopressina-V1AR poderia ser um mecanismo analgésico endógeno.

A vasopressina (arginina vasopressina - AVP), conhecida também como hormônio antidiurético (ADH) é um hormônio peptídico da neuro-hipófise, com papel homeostático, sendo responsável por controlar a reabsorção de moléculas nos túbulos renais alterando a permeabilidade tissular, regulando assim a concentração de água, glicose e sais no sangue. Diversos trabalhos tem também relatado um papel importante da AVP diretamente no cérebro, relacionando-a a comportamentos sociais.

Os resultados ficaram ainda mais interessantes: ao realizar a translação dos resultados para humanos, os autores identificaram o papel do V1AR na dor e que polimorfismos genéticos no gene *AVPR1A* estão relacionados exclusivamente ao gênero masculino e a estados de estresse agudo do indivíduo. A vasopressina pode ser um mediador da analgesia induzida por estresse em homens. Estes resultados foram novamente confirmados em modelos murinos de dor aguda onde se demonstrou também que a analgesia induzida por estresse é dependente do V1AR e independente de opioides endógenos.

Em suma, os autores sugerem, a partir dos resultados, que a vasopressina, agindo via V1AR, pode inibir a dor aguda por ativar vias analgésicas endógenas, semelhante às ativadas por estresse, sempre quando estas vias já não estejam ativadas previamente pelo próprio estresse. Este trabalho elegante é também a primeira evidência explícita na literatura da dependência dos estados emocionais agudos do indivíduo (humanos ou camundongos) para a eficácia analgésica de um mediador.

Referência: Mogil JS, Sorge RE, Lacroix-Fralish ML, Smith SB, Fortin A, Sotocinal SG, Ritchie J, Austin JS, Schorscher-Petcu A, Melmed K, Czerminski J, Bittong RA, Mokris JB, Neubert JK, Campbell CM, Edwards RR, Campbell JN, Crawley JN, Lariviere WR, Wallace MR, Sternberg WF, Balaban CD, Belfer I, Fillingim RB. *Pain sensitivity and vasopressin analgesia are mediated by a gene-sex-environment interaction*. Nat Neurosci. 2011 doi: 10.1038/nn.2941.

#### 7. ZZ-204G, nova molécula antagonista do receptor de acetilcolina subunidade $\alpha 9\alpha 10$

Um novo e promissor alvo para o tratamento de dores crônicas parece ser o receptor nicotínico da Acetilcolina (ACh), o qual se encontra presente nas vias de sinalização da dor, que incluem as aferências primárias, interneurônios excitatórios e inibitórios da medula espinal e alguns núcleos cerebrais com projeções espinais. O receptor nicotínico apresenta-se como um canal iônico pentâmero formado por subunidades  $\alpha$  e/ou  $\beta$ . Em diversos modelos de dor, a ativação dos receptores nicotínicos com a subunidade  $\alpha 4\beta 2$  ou  $\alpha 7$  estão associados com atividade analgésica. Entretanto, estes receptores encontram-se

amplamente espalhados pelo sistema nervoso central (SNC), o que pode estar relacionado com os inúmeros efeitos colaterais dos agentes que atuam sobre estes receptores.

Neste contexto, os antagonistas peptidérgicos de  $\alpha$ -Conotoxina, que atuam como antagonistas seletivos dos receptores nicotínicos  $\alpha 9\alpha 10$ , tem demonstrado ações analgésicas. Assim, uma nova classe de drogas derivadas de sais de amônio quaternário tetrakis (aza-aromático) não peptídicos tem sido estudada. Entre eles encontra-se o composto análogo ZZ-204G que, de maneira semelhante, atua sobre os receptores nicotínicos  $\alpha 9\alpha 10$ .

Os estudos de *binding* farmacológico mostraram uma alta seletividade do composto ZZ-204G para os receptores  $\alpha 9\alpha 10$ , produzindo uma IC<sub>50</sub> com valor baixo (0,51 nM), quando comparado aos demais subtipos de receptores nicotínicos ou até mesmo comparando-a aos receptores 5-HT<sub>3</sub>, GABAA, GABAB,  $\kappa$ -opioide ou  $\mu$ -opioide. Assim, também, os estudos eletrofisiológicos de atividade do canal iônico demonstraram a atividade antagonista do composto ZZ-204G.

Para a avaliação de dor inflamatória, dor neuropática e coordenação motora, foram realizados estudos em ratos *Sprague-Dawley* (90 dias), que receberam tratamento com o composto ZZ-204G em doses variadas de acordo com os testes prévios ou, então, foram tratados com salina (controle). No teste da formalina para avaliação de dor inflamatória, os animais que receberam o composto ZZ-204G nas doses de 3,6, 36 ou 360  $\mu$ g/Kg i.p. apresentaram um comportamento de *flinches* atenuado, tanto na fase 1 como na fase 2 do teste. Já no modelo de constrição do nervo ciático seguido de teste de pressão na pata, os animais que receberam o tratamento com o composto ZZ-204G apresentaram aumento do limiar de vocalização, sugerindo um efeito anti-hiperalgésico. Tal efeito foi máximo nas doses de 360 e 3600  $\mu$ g/Kg i.p.. Entretanto, no teste de *tail flick*, o composto ZZ-204G promoveu pouco efeito antinociceptivo. Por fim, ao ser avaliada a coordenação motora desses animais observou-se que apenas em doses extremamente elevadas, de 1800 e 3600  $\mu$ g/Kg, ocorreu redução da coordenação motora. Entretanto, o efeito analgésico do composto foi evidenciado com doses consideravelmente menores.

Em suma, o novo composto ZZ-204G parece ter ação antagonista seletiva sobre os receptores nicotínicos da ACh subunidade  $\alpha 9\alpha 10$ , evidenciando uma ação analgésica deste agente com potencial para o tratamento de dores crônicas e inflamatórias.

Referência: Holtman Jr, Dvoskin LP, Dowell C et al. The novel small molecule  $\alpha 9\alpha 10$  nicotinic acetylcholine receptor antagonist ZZ-204G is analgesic. *European Journal of Pharmacology*, 2011. (doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.053).

#### 8. Hialuronan modula o acúmulo de HIF-1 $\alpha$ , iNOS e MMP-3 no sinovium, em modelo de artrite

Diversos estudos tem evidenciado um papel regulador do fator induzido por hipóxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) nas células de revestimento sinovial e em condrócitos articulares sob condição de hipóxia, agravando o quadro de articulação inflamada. A hipóxia é a condição que aparece no sinovium nos estágios iniciais da artrite ou no estágio pré-artrite. O óxido nítrico (NO) participa como um importante mediador da inflamação. A isoforma iNOS está relacionada com a produção de grande quantidade de NO e sua superexpressão é associada com inflamação progressiva e destruição tecidual em modelos de artrite experimental sob hipóxia e no sinovium reumatoide humano. As enzimas metaloproteinases da matriz (MMPs), que representam as maiores enzimas de degradação da matriz extracelular na artrite reumatoide, atuam como mediadores na reabsorção óssea, de cartilagem, líquido sinovial e tecido frouxo adjacente, e essa reabsorção ocorre como parte da destruição patológica no tecido articular. A enzima MMP-3 tem sido descrita estar presente em altas concentrações no líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide. Neste contexto, a expressão proteica de iNOS e MMP-3 parecem ser reguladas pelo HIF-1 $\alpha$ .

O Hialuronan (HA) é um polímero de dissacarídeos que possui alta capacidade de reter água e alta viscoelasticidade. Este tem sido utilizado no tratamento de osteoartrite. Assim, suas ações parecem não ser decorrentes apenas de suas propriedades lubrificantes, mas este parece ser capaz de induzir uma via de sinalização que leva à supressão da expressão de citocinas inflamatórias, MMPs e estresse oxidativo, reduzindo a inflamação em pacientes com artrite reumatoide. Assim, o presente trabalho teve por hipótese de que a administração de HA poderia melhorar a nocicepção inflamatória e impediria o acúmulo de iNOS, MMP-3 e HIF-1 $\alpha$  induzidos pela artrite na fase inicial de modelo experimental de artrite.

Para tanto, o modelo de artrite foi induzida por administração intra-articular de CFA em ratos *Sprague-Dawley* (250-300g), sendo estes animais separados em três grupos: grupo controle, grupo tratado com salina e grupo tratado com HA intra-articularmente. As administrações de HA foram dadas a cada dois dias. As avaliações foram realizadas no dia 0 (antes do CFA), no dia 1 (após o CFA), 3 horas após uma injeção (uma dose) no dia 2, após três injeções (três doses) no dia 6, e seis dias após as três doses no dia 12.

O tratamento intra-articular com HA promoveu efeito analgésico em todas as doses utilizadas quando comparado aos ratos que não receberam tratamento ou receberam apenas salina, avaliados pelo teste mecânico de von Frey. Entretanto, a administração de HA não foi suficiente para reduzir o edema de pata. As análises histopatológicas mostraram que o tratamento com HA apenas melhorou a infiltração linfocitária e a contagem de agregados também foi menor quando comparada aos grupos controle e salina. De maneira semelhante, a imunorreatividade ao HIF-1 $\alpha$ , iNOS e MMP-3 foi reduzida pelo tratamento com HA intra-articular, sendo esta redução máxima já no terceiro dia para HIF-1 $\alpha$  e iNOS. Embora a redução também tenha se processado na sua forma máxima para a imunorreatividade à MMP-3 já na dose do terceiro dia, esta marcação retorna aos valores iniciais quando analisada no sexto dia após três doses.

Desta forma, o conjunto de dados sugere que a intervenção na fase inicial da artrite reumatoide com HA promove efeito protetor contra o acúmulo de HIF-1 $\alpha$ , iNOS e MMP-3 induzidos pela artrite, e também limita o dano erosivo produzido pelo modelo de artrite induzida por CFA.

Referência: Chou LW, Wang J, Chang PL et al. *Hyaluronan modulates accumulation of hypoxia-inducible fator-1, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinase-3 in the synovium of rat adjuvante-induced arthritis model*. *Arthritis Research and Therapy*, 2011, 13: R90-R102.

#### 9. Altos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ e expressão proteica de iNOS e TNF- $\alpha$ em macrófagos

A neuropatia diabética (ND) é uma complicação comum do diabetes e esta pode assumir sua forma dolorosa ou não dolorosa. Esta condição representa um sério impacto sobre a qualidade de vida de indivíduos que sofrem com ND, podendo levá-los à depressão e até mesmo ao suicídio.

Recentemente foi demonstrado que o óxido nítrico (NO) e algumas citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, além de produtos da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) participam da patogênese da dor neuropática. O TNF- $\alpha$  parece estar diretamente envolvido na produção de dor severa em diversos modelos de lesão de nervo, através de ativação de cascatas de sinalização intracelular que levariam a fosforilação de Erk, p38 MAPkinase, translocação do fator nuclear NF- $\kappa$ B, além da ativação da produção de prostanoídes derivados de COX-2. Neste contexto, estudos demonstram que a redução dos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$  e NO contribuem para a atenuação da ND dolorosa. Desta forma, o presente estudo teve por objetivo investigar o papel do TNF- $\alpha$  e da enzima iNOS como fatores de risco para a ND dolorosa.

Para tanto, o estudo avaliou 110 pacientes, sendo 59 homens e 61 mulheres, que apresentavam diabetes tipo 2 durante, em média, 5,3 anos. Todos os pacientes foram submetidos a avaliações laboratoriais, neurológicas e realizaram exames de

eletromiografia. O critério de exclusão de pacientes incluiu a presença de infecções locais ou sistêmicas, a presença de úlceras nas pernas, pacientes sob tratamento com nitroglicerina ou sildenafil ou substâncias antiinflamatórias que continham antioxidantes, e pacientes que sofriam com outros tipos de neuropatia dolorosa. Os pacientes selecionados para o estudo e que apresentavam ND dolorosa, deveriam classificar a intensidade de dor em uma escala visual de 0 a 10, onde 0 representava a condição sem dor alguma e 10 a pior dor imaginável. Os pacientes, então, foram classificados em dois grupos: quando o valor foi de 1 – 5, a dor foi considerada moderada e, quando o valor foi de 6 – 10, a dor foi considerada severa. Tais pacientes tiveram amostras de sangue coletadas e foram analisados os níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ , assim como a expressão protéica de iNOS e TNF- $\alpha$  em macrófagos.

De acordo com a severidade da dor na ND relatada, observou-se que os níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ , assim como a expressão protéica de iNOS e TNF- $\alpha$  apresentou-se maior (dor severa > dor moderada > sem dor). Esses três fatores de risco mostram correlação positiva, sendo a correlação entre a expressão proteica de iNOS e TNF- $\alpha$ , assim como a de expressão proteica de TNF- $\alpha$  e níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$  sendo moderada, enquanto que a correlação entre expressão proteica de TNF- $\alpha$  e iNOS foi forte.

Em suma, assim como existem correlações entre a severidade da retinopatia diabética e os níveis plasmáticos de NO, e citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , e também correlações entre a severidade das doenças de artrite reumatoide juvenil ou fibromialgia com a produção de citocinas pró-inflamatórias, a alta correlação positiva encontrada no presente estudo entre a severidade da dor na neuropatia diabética e a expressão proteica de iNOS e TNF- $\alpha$  de macrófagos e TNF- $\alpha$  plasmático sugerem que estes podem ser considerados como fatores de risco para a neuropatia diabética dolorosa.

Referência: Purwata, TE. *High TNF-alpha levels and macrophages iNOS and TNF-alpha expression. As risk factors for painful diabetic neuropathy.* Journal of Pain Research (2011), 4: 169-175.

#### 10. Capsaicina tópica em alta concentração

Nativas do continente americano, as pimentas chili são empregadas para fins culinários e medicinais há vários séculos. Há evidências arqueológicas do seu cultivo há cerca de 6.000 anos no Equador. Os Astecas, no México, utilizavam-nas como condimento e no tratamento tópico de afecções dolorosas. No século XV foram introduzidas na Europa por Cristóvão Colombo, onde seus atributos culinários e medicinais foram prontamente reconhecidos. Em pouco tempo, seu cultivo se espalhou para os demais continentes.

Pimentas chili são os frutos das plantas do gênero *Capsicum*. O principal alcaloide implicado em seu sabor picante e bioatividade, a capsaicina, foi isolado na forma pura em 1898 por Micko e teve sua estrutura molecular desvendada em 1923 por Nelson e Dawson. A capsaicina pertence a um grupo de substâncias quimicamente relacionadas ao ácido vanílico, denominadas genericamente de vanilóides, que inclui, dentre outras, a vanilina da baunilha, o eugenol do cravo e da canela, a piperina da pimenta-do-reino e a zingerona do gengibre.

A despeito da longa história do uso terapêutico da capsaicina, o seu alvo celular só foi descrito e clonado na década de 1990. O receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPV1) é um canal catiônico não-seletivo que responde à capsaicina e demais substâncias vanilóides, temperaturas superiores a 43 $^{\circ}$ , prótons e lipídios endógenos. Ele está expresso principalmente nas terminações livres de um subgrupo de neurônios nociceptivos primários, conferindo-lhes propriedades polimodais. Assim, o TRPV1 desempenha um papel fisiológico crítico ao promover a transdução de uma ampla variedade de estímulos nocivos, exógenos e endógenos, em potenciais de ação no sistema nociceptivo.

Sabe-se que a capsaicina é um dos mais potentes agonistas do TRPV1 e quando aplicada à pele provoca sensação de queimação, hiperalgesia, alodínia e eritema. Então, como explicar

suas qualidades analgésicas? Conforme o grau de exposição à capsaicina, os neurônios nociceptivos que expressam o TRPV1 perdem temporariamente sua funcionalidade, como consequência de um conjunto de eventos, não totalmente elucidados, que inclui: inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes com dessensibilização da membrana plasmática; ativação de proteases cálcio-dependentes que geram despolimerização microtubular e interrupção do transporte axonal de fatores neurotróficos; disfunção mitocondrial por inibição da cadeia transportadora de elétrons; retração reversível das terminações livres na derme e epiderme. Alguns desses eventos são deflagrados pelo aumento maciço do cálcio no citoplasma, resultante tanto do influxo extracelular, quanto pela sua liberação dos depósitos intracelulares. Há evidências de que a depleção da substância P, fartamente valorizada nos primeiros estudos, não passa de um mero fenômeno secundário, com pouca ou nenhuma contribuição no alívio da dor (Anand, 2011).

Recentemente a capsaicina voltou a despertar interesse clínico pela entrada nos mercados norte-americano e europeu de uma nova formulação tópica contendo alta concentração do alcaloide. Nos Estados Unidos, a capsaicina a 8% foi autorizada pelo FDA para emprego específico na neuralgia pós-herpética, já na União Européia, a EMA aprovou-a para uso em qualquer dor neuropática periférica que acometa adultos não diabéticos. As formulações até então disponíveis, com concentrações de 0,025 a 0,075%, e ainda comercializadas, exigem múltiplas aplicações diárias, durante vários dias, para a obtenção da resposta analgésica. O novo produto, apresentado sob a forma de adesivo, vem com a proposta de efeito terapêutico precoce e duradouro com uma única aplicação de 60 minutos.

No principal estudo multicêntrico e duplo-cego, que alicerçou a deliberação do FDA, 402 pacientes com neuralgia pós-herpética foram randomicamente distribuídos em dois grupos, dos quais 206 receberam o adesivo de capsaicina a 8%, por 60 minutos, e 196 receberam o controle com adesivo de capsaicina a 0,04%, também por 60 minutos. Manteve-se a prescrição dos analgésicos de uso habitual dos doentes que, além disso, foram pré-tratados com creme tópico de lidocaína a 4%, 60 minutos antes da aplicação dos adesivos, para atenuação dos efeitos iniciais desagradáveis do alcaloide.

Os pacientes foram seguidos por 12 semanas e avaliados quanto à eficácia e segurança da formulação. No período da 2ª à 8ª semana, verificou-se que o grupo capsaicina a 8% obteve significativa redução na intensidade da dor em relação ao grupo controle. A redução média na intensidade da dor foi de 29,6% no grupo capsaicina a 8% e 19,9% no grupo controle. No grupo capsaicina a 8%, 87 (42%) pacientes obtiveram redução média, na intensidade da dor, igual ou superior a 30%, já no grupo controle, 63 pacientes (32%) alcançaram esse resultado terapêutico. Nos pacientes que faziam uso concomitante de outros analgésicos, a redução média na intensidade da dor foi de 25,4% no grupo capsaicina a 8% e 16,6% no grupo controle, enquanto que naqueles que não utilizavam outros analgésicos, foi de 33,8% no grupo capsaicina a 8% e 21,9% no grupo controle. Considerando o período da 2ª à 12ª semana, constatou-se que o grupo capsaicina a 8% obteve significativa redução na intensidade da dor em relação ao grupo controle. A redução média na intensidade da dor foi de 29,9% no grupo capsaicina a 8% e 20,4% no grupo controle. No grupo capsaicina a 8%, 91 pacientes (44%) obtiveram redução média, na intensidade da dor, igual ou superior a 30%, já no grupo controle, 69 (33%) alcançaram esse resultado terapêutico. Nos pacientes que faziam uso concomitante de outros analgésicos, a redução média na intensidade da dor foi de 25,6% no grupo capsaicina a 8% e 16,4% no grupo controle, enquanto que naqueles que não utilizavam outros analgésicos, foi de 34,2% no grupo capsaicina a 8% e 22,7% no grupo controle. A percepção global de melhora, até a 8ª semana, foi declarada por 109 pacientes (53%) do grupo capsaicina a 8% e 83 pacientes (42%) do grupo controle, enquanto que até a 12ª semana, por 114 pacientes (55%) do grupo capsaicina a 8% e 85 (43%) do grupo controle. No que se refere aos eventos adversos, observou-se sua ocorrência em 203 pacientes (99%) do grupo capsaicina a 8% e 174 (88%) do grupo



controle, com predomínio das reações locais transitórias, de leve a moderada intensidade, restritas ao sítio de aplicação do adesivo. No 1º dia de tratamento, 30 pacientes (15%) do grupo capsaicina a 8% e 7 pacientes (4%) do grupo controle, necessitaram de medicações de resgate para arrefecimento da dor relacionada à capsaicina, porém no 5º dia, somente 11 pacientes (5%) do grupo capsaicina a 8% e 3 pacientes (2%) do grupo controle necessitaram de tais medicações. A incidência de efeitos adversos graves foi de 5% no grupo capsaicina a 8% e 3% no grupo controle. Ainda quanto aos eventos adversos, não houve diferença estatística entre os grupos da 4ª à 12ª semana (Backonja, 2008).

Outras pesquisas, desde então, têm corroborado a eficácia e a segurança da capsaicina a 8% no tratamento isolado ou adjuvante da neuralgia pós-herpética (Backonja, 2010; Webster, 2010; Irving, 2011). Também há fortes evidências da sua atuação no alívio da neuropatia sensitiva dolorosa associada ao HIV (Simpson, 2008; Phillips, 2010; Clifford, 2011). Entretanto são insuficientes, por enquanto, os estudos que respaldem a sua indicação nas demais neuralgias.

#### Referência:

- Anand, P., Bley, K. *Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch*. British Journal of Anaesthesia, 2011; 107(4): 490-502.
- Backonja, M. M., Malan, T. P., Vanhove, G. F., Tobias, J. K. *NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension*. Pain Medicine, 2010; 11(4): 600-608.
- Backonja, M., Wallace, M. S., Blonsky, E. R., Cutler, B. J., Malan, P. Jr., Rauck, R., Tobias, J. *NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study*. Lancet Neurology, 2008; 7: 1106-1112.
- Clifford, D. B., Simpson, D. M., Brown, S., Moyle, G., Brew, B. J., Conway, B., Tobias, J. K., Vanhove, G. F. *A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 07/11/2011. [Epub ahead of print].
- Irving, G. A., Backonja, M. M., Duntelman, E., Blonsky, E. R., Vanhove, G. F., Lu, S. P., Tobias, J. *A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia*. Pain Medicine, 2011; 12(1): 99-109.
- Irving, G. A., Backonja, M., Rauck, R., Webster, L. R., Tobias, J. K., Vanhove, G. F. *NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, administered alone or in combination with systemic neuropathic pain medications, reduces pain in patients with postherpetic neuralgia*. Clinical Journal of Pain, 12/07/2011. [Epub ahead of print].
- McCormack, P. L. *Capsaicin dermal patch in non-diabetic peripheral neuropathic pain*. Drugs, 2010; 70(14): 1831-1842.
- Phillips, T. J. C., Cherry, C. L., Cox, S., Marshall, S. J., Rice, A. S. *Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. PloS One, 2010; 5(12): e14433.
- Simpson, D. M., Brown, S., Tobias, J. *Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy*. Neurology, 2008; 70(24): 2305-2313.
- Webster, L. R., Malan, T. P., Tuchman, M. M., Mollen, M. D., Tobias, J. K., Vanhove, G. F. *A multicenter, randomized, double-blind, controlled dose finding study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia*. The Journal of Pain, 2010; 11(10): 972-982.