

Divulgação Científica**1. Candesartana é tão eficaz quanto o propranolol na prevenção de enxaqueca**

Pesquisadores noruegueses revelam que o medicamento candesartana, usado comumente no tratamento da hipertensão arterial, é tão eficaz quanto o propranolol na prevenção de ataques de enxaqueca.

O estudo conduzido na Universidade Norueguesa de Ciência e Tecnologia (NTNU) consistiu de um teste triplo cego. Isto significa que nem os pacientes, nem os médicos e nem aqueles que analisaram os resultados sabiam se os pacientes tinham recebido placebo ou medicamentos.

Os pesquisadores testaram candesartana e propranolol. Ao todo, 72 pacientes participaram do estudo, o mesmo número que há dez anos, pois a nova pesquisa é um acompanhamento do estudo de uma década da NTNU. Estes pacientes apresentam ataques de enxaqueca pelo menos duas vezes ao mês. Os pacientes receberam tratamento (candesartana, propranolol ou placebo) por 12 semanas e também foram submetidos há quatro semanas antes do início e entre os períodos de tratamento sem qualquer medicação. Assim, cada paciente participou do estudo por quase um ano.

A candesartana faz parte de uma classe de medicamentos chamada de bloqueadores de angiotensina II. Ensaios clínicos indicam que os inibidores da enzima de conversão de angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II são eficazes para o tratamento profilático da enxaqueca. Estes resultados são confirmados por estudos farmacoepidemiológicos, genéticos e fisiológicos. Além disso, sabe-se que o sistema renina-angiotensina tem efeitos neurofisiológicos, químicos e imunológicos relevantes na fisiopatologia da enxaqueca. Baseados nestas evidências, estudos indicam que os efeitos dos inibidores da enzima de conversão de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II sobre a enxaqueca provavelmente não são atribuídos aos seus efeitos sobre a pressão arterial. No entanto, o mecanismo para o efeito anti-enxaqueca da candesartana ainda não está esclarecido.

A pesquisa recebeu apoio parcial da AstraZeneca. No entanto, os pesquisadores relatam que a pesquisa foi realizada independente do fabricante da droga. Além disso, um dos líderes do estudo revela que a patente do medicamento expirou e isto significa que mais pacientes poderão ter acesso às formas genéricas mais baratas do medicamento, considerando o alto preço do medicamento Atacand® - AstraZeneca®, vendido atualmente no Brasil por aproximadamente R\$ 100,00. A empresa Sandoz já disponibilizou a forma genérica do medicamento (Candesartana cilexetila) por um preço mais acessível, aproximadamente R\$ 35,00.

Referências:

- Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, Hagen K. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2013 Dec 11. [Epub ahead of print]
- Tronvik E, Stovner LJ, Schrader H, Bovim G. Involvement of the renin-angiotensin system in migraine. *J Hypertens Suppl*. 2006 Mar;24(1):S139-43.

2. Fortalecimento através de exercícios ainda é a melhor forma de combater a dor

Dores na coluna são um problema comum. De acordo com estimativas da OMS (Organização Mundial de Saúde), cerca de 85% da população sofre ou ainda vai sofrer desse mal. As dores podem aparecer em três partes diferentes da coluna: lombar (localizada acima do quadril), dorsal (na parte central das costas) e cervical (entre a cabeça e o tronco).

Reduzir as chances de ter crises de dor na coluna é possível com exercícios para fortalecer a musculatura estabilizadora da coluna. Estes exercícios são importantes não só para quem nunca teve problemas de coluna, mas também para quem já sofreu com as dores e não quer passar por isso novamente. Pequenos exercícios podem ser realizados todos os dias para evitar as dores nas costas.

Outro fator de risco que causa as dores na coluna e deve ser evitado é o aumento de peso. O excesso de peso é o maior inimigo da coluna, pois a cada 10 quilos acima do peso adequado, o risco de prejudicar a coluna aumenta em 25.

Outros fatores como sedentarismo, má postura e fumar podem influenciar nas dores na coluna. Geralmente quem sofre com dores nas costas usa frequentemente analgésicos, anti-inflamatórios e relaxantes musculares, mas nem sempre esses medicamentos bastam para conter a dor. O recomendado é sempre consultar um médico especialista em coluna vertebral para realizar o diagnóstico para afastar outros diagnósticos como doenças neoplásicas, metástases, doenças vasculares (aneurismas), doenças urológicas (litíase renal) e doenças reumáticas entre outras.

Os tratamentos consistem em identificar o fator da causa e sua correção. Algumas medidas que são indicadas pelos médicos são a eliminação dos pontos de gatilho, massagem, crioterapia, eletroterapia, acupuntura, fisioterapia, medicamentos e até procedimentos minimamente invasivos, como bloqueios anestésicos e infiltrações na coluna. Procure se exercitar, pois a prevenção ainda é a melhor medida segundo os especialistas.

Referência: <http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2014/02/12/dores-nas-costas-podem-ser-evitadas-com-exercicios-de-fortalecimento.htm>

3. Altos níveis de estresse pode aumentar a incidência de cefaleia

Os resultados do estudo apresentado na 66ª Reunião Anual de Neurologia na Filadélfia demonstram que pessoas que sofrem de estresse tem o quadro de cefaleia aumentado e agravado.

Essa constatação foi demonstrada por um grupo de pesquisadores alemães, que analisou 5.159 pessoas com idades entre 21 e 71 anos. Todos os participantes foram acompanhados por um período de dois anos, e foram questionados sobre a frequência das dores de cabeça e os quais os níveis de estresse.

Durante esse período de dois anos, 31% dos participantes relataram sentir cefaléia do tipo tensional, 14% tinham enxaqueca, 11% sofriam uma dor de cabeça do tipo tensional combinado com enxaqueca, enquanto 17 % relataram dor de cabeça idiopática.

Para classificar o grau de estresse os participantes foram pontuados numa escala de 0 a 100. Desta maneira, aqueles que apresentaram cefaleia tensional relataram seus níveis de estresse com média de 52 pontos. Aqueles que tinham enxaqueca em níveis médios de estresse pontuaram 62 em 100, enquanto que aqueles com enxaqueca combinado com dor de cabeça tensional relataram níveis médios de estresse de 59 em 100.

Este estudo demonstra resultados importantes que são responsáveis por alterar a qualidade de vida de cada indivíduo, além disso, outros fatores podem influenciar na frequência de dores de cabeça, incluindo fumar, beber e uso regular de medicações.

Esses resultados esclarecem que o estresse é um sintoma que merece cuidados se não tratado pode prevalecer o aparecimento de dores de cabeça. Buscar uma melhor qualidade de vida e hábitos saudáveis auxiliam no controle do estresse e da saúde.

Referência: Schramm SH, Moebus, S, Lehmann, N, Galli, U, Obermann, M, Bock, E, Yoon, MS, Diener, H, Katsarava, Z. Association Between Stress and Headache Frequency. AAN 66th ANNUAL MEETING ABSTRACT

4. Paracetamol durante a gravidez pode causar déficit de atenção/hiperatividade e transtorno hipercinético nas crianças

Um estudo publicado na revista *JAMA Pediatrics* revelou que o medicamento paracetamol (acetaminofeno), um analgésico amplamente usado por mulheres grávidas por ser considerado seguro durante a gravidez, deve ser utilizado com cautela.

Isso se deve ao fato da pesquisa associar o uso do paracetamol ao aumento do risco de crianças desenvolverem problemas comportamentais, incluindo déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e transtorno hipercinético, uma forma grave de TDAH.

Participaram do estudo 64.322 crianças e suas mães no período compreendido entre 1996 e 2002. O uso do paracetamol foi avaliado durante a gravidez e 6 meses após o parto. Mais da metade das mulheres (56%) relataram o uso do acetaminofeno durante a gravidez. Os filhos das mulheres grávidas que tomaram paracetamol em suas gestações apresentaram um risco maior de desenvolverem a forma severa de TDAH, em comparação com as mulheres grávidas que não usaram o analgésico.

O estudo partiu da premissa que o paracetamol pode causar desregulação endócrina. O paracetamol pode atravessar a barreira placentária e estudos recentes têm sugerido que o uso materno de paracetamol aumenta o risco de criptorquidia em meninos, devido às suas propriedades de desregulação endócrina. Assim, os pesquisadores sugerem que o paracetamol pode alterar o desenvolvimento cerebral do feto interferindo com hormônios maternos ou através de neurotoxicidade.

Os cientistas afirmam que o paracetamol não deve ser considerado uma droga segura para uso durante a gravidez.

Os resultados devem inspirar muito mais pesquisas e o uso cauteloso desses medicamentos durante a gravidez.

Referência: Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr.* 2014. [Epub ahead of print]

Ciência e Tecnologia

5. Estilo de vida e meio ambiente podem alterar sensibilidade à dor

Em estudo publicado pelos pesquisadores do *Kings College London*, descobriu que a sensibilidade à dor pode ser alterada pelo estilo de vida e meio ambiente ao longo da vida. O estudo foi publicado na revista *Nature Communications* e pode levar a diversos tratamentos de controle epigenético da dor.

Foram avaliados a metilação do DNA de genomas de 50 gêmeos idênticos, com diferentes sensibilidades à dor térmica e, em seguida, em 50 indivíduos não-relacionados. Para identificar os níveis de sensibilidade à dor, os cientistas utilizaram uma sonda de calor no braço. Os participantes foram convidados a pressionar um botão quando o calor se tornou doloroso para eles, o que permitiu aos pesquisadores determinarem os limiares de dor. Usando sequenciamento de DNA, os pesquisadores examinaram mais de cinco milhões de marcas epigenéticas em todo o genoma e os compararam com outros 50 indivíduos não aparentados para confirmar seus resultados.

Os pesquisadores descobriram grandes variações entre as pessoas analisadas e identificaram modificações químicas em nove genes envolvidos na sensibilidade à dor que eram diferentes em um dos gêmeos, mas não em seu idêntico.

As modificações químicas foram mais significativas dentro de um gene conhecido como responsável pela sensibilidade à dor, o TRPA1, já um alvo terapêutico para o desenvolvimento de analgésicos. Este estudo mostra que é a primeira vez que o TRPA1 mostrou capacidade de ser ligado e desligado epigeneticamente, e descobrir como isto acontece pode ter grandes implicações no alívio à dor.

O potencial da epigenética de regular o comportamento do TRPA1 e outros genes envolvidos na sensibilidade à dor pode levar a tratamentos mais eficazes para quem sofre de dor crônica.

Referência: MuTHER Consortium. Differential methylation of the TRPA1 promoter in pain sensitivity. *Nat Commun.* 2014;5:2978.

6. Mecanismos da acupuntura na dor persistente: o que já foi demonstrado e o que ainda está por vir

Na última década, as investigações pré-clínicas dos mecanismos da eletroacupuntura sobre a lesão tecidual persistente (inflamatória), lesão do nervo (neuropática), câncer e dor visceral aumentaram. Esses estudos mostram que a eletroacupuntura ativa o sistema nervoso de maneira diferente em condições de saúde e em condições de dor, alivia a dor inflamatória e inibe a dor inflamatória e neuropática de forma mais eficaz na frequência de 2 a 10 Hz do que a 100 Hz. A eletroacupuntura bloqueia a dor ativando uma variedade de substâncias químicas bioativas através de mecanismos periféricos, espinhais e supra-espinhais. Estes incluem: os opioides, que dessensibilizam os nociceptores periféricos e reduzem as citocinas pró-inflamatórias periféricamente e na medula espinhal; e a serotonina e noradrenalina, que diminuem a fosforilação espinal da subunidade GluN1 do receptor NMDA. Estudos adicionais sugerem que a eletroacupuntura, quando combinada com doses baixas de analgésicos convencionais, proporciona uma gestão eficaz da dor que pode evitar os efeitos secundários de fármacos.

Referência: Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology.* 2014;120(2):482-503.

7. Efeito do rótulo do medicamento na analgesia placebo na enxaqueca episódica

Um grupo de pesquisadores de Israel e Inglaterra testou a hipótese de que, na enxaqueca aguda, os resultados clínicos com placebo e tratamento medicamentoso aumentariam progressivamente à medida que informação no rótulo do medicamento varia de negativo (0% de chance de receber medicação ativa) para incerta (chance de 50% dos medicamentos) e para o positivo (100% de chance). Os participantes documentaram um ataque de enxaqueca não tratada, no início do estudo, e seis ataques subsequentes distribuídos aleatoriamente onde foi feito o tratamento com uma pílula de rizatriptano (Maxalt 10 mg) ou placebo. O medicamento poderia estar rotulado como "Maxalt", "placebo" ou "Maxalt ou placebo", para cada dois ataques. O rizatriptano é um agonista 5-HT₁ e o estudo totalizou 459 ataques documentados com 66 participantes.

Maxalt foi superior ao placebo para o alívio da dor. Quando os participantes receberam placebo rotulado como (i) placebo, (ii) Maxalt ou placebo, e (iii) Maxalt, o efeito placebo aumentou progressivamente. Maxalt teve um aumento progressivo semelhante quando rotulado com esses três rótulos. As eficácias de Maxalt marcadas como placebo e placebo rotulado como Maxalt foram semelhantes. A eficácia do placebo rotulado como placebo foi superior à de nenhum tratamento. Em relação a nenhum tratamento, o placebo, em cada condição de informação, responsável por mais de 50% do efeito da droga. O aumento incremental das informações "positivas" resultou em maior eficácia do placebo e da medicação durante as crises de enxaqueca. Os benefícios do placebo persistiram mesmo quando o placebo foi honestamente descrito. O grupo de pesquisadores concluiu que se o tratamento envolve medicação ou placebo, a informação fornecida aos pacientes e ao ritual de ingestão do comprimido são componentes importantes de cuidados.

Referência: Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med.* 2014 8;6(218):218ra5.

8. Dor crônica e sensibilização central serotoninérgica

A dor crônica é um grande desafio à medicina, devido às dificuldades nos tratamentos. Esta condição pode manter a dor mesmo quando a injúria inicial já foi solucionada, sendo, por isso, a dor crônica uma patologia em si. Atualmente, ela atinge cerca de 20 a 25 por cento da população mundial, causando gastos na saúde pública e improdutividade.

Pesquisadores da Universidade Johns Hopkins e da Universidade de Maryland procuram avanços para o tratamento da dor crônica. Eles estudaram dois alvos moleculares envolvidos na dor crônica. O estudo foi feito em camundongos e foi determinado que áreas não lesadas são mais sensíveis à dor quanto àquelas que sofreram lesão, também verificou-se que a dor persistente nem sempre tem origem no cérebro, sendo o achado importante no uso de drogas menos viciantes.

Os testes foram feitos no nervo trigêmeo, formado por muitas células nervosas que se ramificam em V1 (oftálmico), V2 (Maxilar) e V3 (mandibular), cada uma com função específica no rosto. Os sinais são enviados para a medula espinhal e a partir daí são transmitidos para o cérebro que interpreta como dor. Ao causar lesão por constrição no ramo V2, foi observado que o território do ramo V3 foi mais sensível à estímulos dolorosos adicionais por filamentos de Von Frey.

Os terminais periféricos dos neurônios nociceptivos desempenham um papel importante na detecção da dor mediada por receptores TRPV1 e essa sensibilização foi mantida por ação descendente serotoninérgica (5-HT), de acordo com dados de imagem. Outros autores também demonstraram que a facilitação descendente de 5-HT está envolvida na hiperalgesia persistente após a lesão. Estudos anteriores também demonstraram que essa atividade de TRPV1 pode ser potenciada pela 5-HT e outras vias de sinalização (PKA e PKC) também estão envolvidas. A sensibilização de TRPV1 resultou em despolarizações de membrana que levaram a um limiar inferior da ativação neuronal e aumento da excitabilidade.

Enquanto o TRPV1 (receptor de capsaicina) age como um sensor molecular para calor nocivo nos terminais nervosos periféricos, sua hiperatividade em terminais centrais contribui para a sensibilização durante o estado de dor crônica. O estudo se concentrou em mecanismos de sensibilização central por facilitação descendente de 5-HT dependente após lesão do nervo. Outros mecanismos podem contribuir para a sensibilização, sendo pouco provável que essa sensibilização é devido a uma interação direta entre os nervos lesados e não lesados, pelo fato da distancia entre os dois campos receptivos ser grande. Através de um estudo clínico, foi demonstrado efeito analgésico de antagonistas seletivos de 5-HT_{3R} em pacientes com dor neuropática. O desenvolvimento de agentes que suprimam a ativação 5-HT/5-HT_{3R} dependente e sensibilização central pode ser necessário para alcançar os efeitos dos tratamentos.

Em conclusão, a pesquisa demonstra diretamente um papel para TRPV1 e sua facilitação nos terminais centrais aferentes primários e uma estratégia para o tratamento da dor crônica.

Referência: Kim YS, Chu Y, Han L, Li M, Li Z, Lavinka PC, Sun S, Tang Z, Park K, Caterina MJ, Ren K, Dubner R, Wei F, Dong X. Central Terminal Sensitization of TRPV1 by Descending Serotonergic Facilitation Modulates Chronic Pain. *Neuron*. 2014;81(4):873-87.

9. Tratamento com GDNF restitui os níveis de E-caderina e p120 catenina em modelo de dor neuropática

Um recente estudo foi publicado na revista *Journal of Molecular Neuroscience*, onde pesquisadores chineses demonstraram que no modelo de dor neuropática induzida por constrição do nervo ciático (CCI), o tratamento diário por 14 dias por via i.t. (intratecal) com GDNF (fator neurotrófico derivado de células da glia) apresenta efeito antinociceptivo, assim como já vem sendo apontado por outros estudos desde a década de 90.

A transdução de sinal mediada pelo GDNF é dependente da montagem de um complexo de multireceptores, constituído primariamente do coreceptor GFR α 1, que atua como sítio de

ligação. Dentre as vias que podem ser ativadas por este coreceptor, uma delas depende da ligação com NCAM (molécula de adesão de células neurais), o qual tem papel como receptor de sinalização. Com a ligação de NCAM ao coreceptor, há a ligação do GDNF à molécula p140NCAM, levando à ativação de diversas quinases intracelulares. Este mecanismo já foi verificado em diversas linhagens de neurônios, envolvido com crescimento e migração celulares. Devido à interação com moléculas de adesão, o objetivo do trabalho foi verificar se proteínas como a E-caderina e a p120 catenina, também moléculas de adesão, poderiam estar envolvidas na transdução de sinal mediado pelo GDNF, em especial se o efeito antinociceptivo desta neurotrofina é dependente de tais proteínas.

Estudos anteriores revelaram que a E-caderina e a p120 catenina são moléculas importantes para o crescimento neuronal. Mais especificamente, a p120 catenina atua como proteína acessória na adesão célula-célula mediada pelas E-caderinas, sendo necessário o seu recrutamento do citoplasma para a região na membrana próxima à localização de E-caderinas. Já esta é responsável pela mudança no tipo de adesão célula-célula, passando de uma interação mais frouxa para outra, mais firme. Além disto, já se sabe que ambas as proteínas estão relacionadas à maturação e manutenção de processos sinápticos.

Neste trabalho foi possível observar que em nível medular, tanto os níveis de E-caderina quanto a fração de p120 catenina associada à membrana encontraram-se menores nos animais submetidos à constrição. Já o tratamento diário com GDNF conseguiu prevenir esta queda. Assim, pode-se dizer que o GDNF pode prevenir as mudanças na dinâmica destas moléculas de adesão, que segundo os autores, podem representar alterações nos padrões de sinalização a nível medular em quadros de dor neuropática.

O tratamento diário com GDNF também conseguiu prevenir a hiperalgesia térmica ao calor, presente nos animais CCI. Desta maneira, pode-se inferir que o tratamento com GDNF evitou o surgimento de alterações sensoriais, assim como a queda nos níveis de E-caderina e p120 associada à membrana em animais submetidos a este modelo de dor. Com o pré-tratamento destes animais com anticorpo anti E caderina, a neurotrofina perdeu seu efeito antihiperalgésico, indicando o papel fundamental da E-caderina no efeito antinociceptivo do GDNF. Além disso, o uso do anticorpo também aboliu o aumento da p120 catenina associada à E-caderina.

Então, o GDNF possui um potencial para o manejo da dor neuropática, devido, pelo menos em parte, à sua associação com moléculas de adesão responsáveis pela estabilização de junções sinápticas, evitando sua diminuição e permitindo o equilíbrio entre as frações localizadas no citosol e na membrana de p120 catenina. Tal associação permite com que haja associação da p120 catenina e da E-caderina, de modo a estabilizar sinapses já formadas e também a reforçar adesões mais frouxas, tornando-as mais fortes.

Por fim, tais alterações na dinâmica de moléculas de adesão não sejam os únicos fatores relacionados com o surgimento da dor em casos de neuropatia, mas há indícios de que estejam envolvidas nas mudanças de sinalização presentes nestes casos. Assim, a regulação de sua atividade e localização, com o GDNF, por exemplo, pode significar mais uma alternativa no manejo da dor neuropática.

Referências:

- Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor Attenuates Neuropathic Pain in a Mouse Model of Chronic Constriction Injury: Possible Involvement of E-cadherin/p120ctn Signaling. Wang et al., J Mol Neurosci, epub ahead of print, 2014;
- The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands. Paratcha; Ledda; Ibáñez. Cell, 113 (3), 2007; The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. Takahashi, M. Survey, 12 (4), 2001;
- The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. Takahashi, M. Cytokine and Growth Factor Reviews 12 (2001) 361-373.