

## Divulgação Científica

### 1. Aprovada pela FDA droga anti-TNFa para tratamento da artrite reumatóide

Foi aprovada pela FDA a comercialização nos EUA do Humira (Adalimumab), o primeiro anticorpo monoclonal contra TNF $\alpha$  totalmente humano. O medicamento será indicado para controle dos sintomas da artrite reumatóide e inibição das lesões articulares em pacientes com artrite, moderada à severa, que não respondem aos tratamentos convencionais. Outros agentes anti-TNF, como pentoxifilina, talidomida e infliximab, vêm sendo testados com sucesso no tratamento da artrite reumatóide em modelos experimentais e ensaios clínicos. No Brasil, o pedido de registro do Humira foi submetido à ANVISA em novembro de 2002, sendo o lançamento comercial previsto para o final de 2003.

### 2. "Capacete" alivia enxaqueca

Um capacete semelhante a um gorro que bloqueia a luz e que possui compressas geladas em pontos estratégicos da cabeça é a mais nova invenção para aliviar crises de enxaqueca. O capacete, comercializado com o nome de *Migracap*, foi desenvolvido por um pedreiro inglês de 28 anos que sofre de enxaqueca desde os quatro anos. Hywel Edwards, sendo leigo, buscou auxílio de especialistas na escolha do gel que mantém as compressas geladas, dos pontos específicos da cabeça onde deveria aplicar as compressas e do tecido que bloqueava a luz. Apesar da enorme propaganda feita pelo próprio inventor, que garante possuir agora uma vida normal, especialistas estimam um alívio em cerca de 10% das crises de enxaqueca com o uso do *Migracap*. O produto ainda não é comercializado no Brasil, porém maiores informações podem ser obtidas via internet ([www.migracap.com](http://www.migracap.com)).

### 3. Brasil tenta reduzir a dor em seus pacientes

Segundo um relatório das Nações Unidas, países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, possuem cuidados inadequados a pacientes que sentem dor. Estatísticas demonstram que menos de 20% dos pacientes terminais, com câncer ou traumatismos, no Brasil, recebem tratamento adequado. O Ministério da Saúde, no entanto, vem adotando uma série de medidas no sentido de mudar esse quadro. Uma delas é facilitar o acesso a opióides (principalmente morfina), autorizando todos os médicos a receitarem opiáceos em talonários comuns usando "selos" fornecidos pelos conselhos de medicina. Outras medidas são aumentar a importação anual de morfina e permitir que todas as unidades de saúde da rede pública tenham em suas farmácias três opióides (morfina, codeína e hidroxicodeína). As medidas vêm sofrendo ressalvas pelo fato de limitarem o número de instituições envolvidas e o número de opióides a serem prescritos.

### 4. Por que a sensação de dor difere de uma pessoa para outra?

Embora a dor seja uma modalidade sensorial, a intensidade da dor que sentimos nem sempre corresponde à intensidade de ativação das fibras sensoriais nociceptivas. Cientistas da Universidade de Michigan tentam explicar esta variabilidade individual pela presença de um gene que codifica uma enzima responsável pela hidrólise do neurotransmissor chamado dopamina. Este gene parece codificar duas isoformas da enzima, que diferem entre si por apenas um aminoácido. Enzimas que apresentam a isoforma que contenha o aminoácido valina são mais ativas, reduzindo de modo mais eficiente a concentração endógena de dopamina, enquanto que enzimas com o aminoácido metionina seriam menos ativas. A dopamina estaria aparentemente relacionada com a redução na produção de endorfinas, que são substâncias analgésicas próprias de nosso organismo.

**Nota:** No texto integral comenta-se que a variabilidade individual poderia explicar a melhor atividade analgésica de anti-depressivos em algumas pessoas. Os anti-depressivos são drogas que reduzem a recaptção de aminas como a 5-HT, noradrenalina e dopamina. O efeito analgésico dos anti-depressivos é atribuído a uma potencialização da atividade antinociceptiva da via de controle endógeno da dor, que utiliza como principais neurotransmissores a noradrenalina e 5-HT. Assim, embora a melhor eficácia destas drogas em algumas pessoas possa ser decorrente da variabilidade genética, não deve ser explicada pela idéia passada pelo texto, que indica que o excesso de dopamina seria responsável pela maior susceptibilidade a dor.

### Ciência e Tecnologia

#### 5. Uso de opióides no tratamento da dor neuropática crônica

Estudo publicado no *The New England Journal of Medicine* discute o uso de opióides para alívio da dor crônica causada por danos no sistema nervoso em virtude de traumas, derrames e esclerose múltipla. Rowbotham e colaboradores ofereceram a 81 pacientes alta (0,75 mg) ou baixa dose (0,15 mg) do opióide levorfanol, um potente agonista m-opióide. Os pacientes foram limitados a tomar um máximo de 21 pílulas por dia. Após 8 semanas de tratamento, os pacientes que receberam baixa dose da droga tenderam a tomar o número máximo de pílulas por dia, enquanto aqueles que receberam alta dose tomaram, em média, menos de 12 cápsulas diariamente. Entretanto, os pacientes que tomaram altas doses de levorfanol apresentaram diminuição de 36% na dor, enquanto que os do grupo que ingeriu baixas doses apresentaram somente 21% de redução na dor. Doze pacientes do grupo que ingeriu altas doses e três pacientes do grupo da baixa dose de levorfanol interromperam o tratamento devido aos efeitos colaterais. Pacientes em ambos os grupos relataram efeitos colaterais como sonolência, pensamentos confusos e prurido durante o tratamento, porém, somente pacientes tratados com alta dose relataram efeitos colaterais como raiva, irritabilidade ou mudanças de personalidade. Todos os pacientes incluídos no estudo já haviam recebido outros medicamentos para dor, sem sucesso algum.

**Nota da Redação:** O estudo não concluiu se o levorfanol pode aliviar a dor neuropática em longo prazo e pesquisas futuras são necessárias para investigar se o uso crônico dessa droga aumenta o risco de ocorrência de dependência e outros efeitos colaterais ou tolerância à medicação.

Referência: *The New England Journal of Medicine*, 348:1223-1232, 2003.

#### 6. Cientistas italianos descobrem novo gene relacionado à enxaqueca

A migrânea hemiplégica familiar (MHF) é uma doença autossômica dominante classificada como subtipo de migrânea com aura, incluindo hemiparesia (paralisia incompleta ou parcial), ataxia (perda de coordenação muscular), atrofia cerebelar e ao menos um familiar de primeiro grau com crises idênticas (*Headache Classification Committee*, 1988). Pelo menos 50 % das famílias com MHF apresenta mutações nos domínios funcionais da subunidade  $\alpha$ -1A de canais de cálcio, codificadas pelo cromossomo 19p13. De Fusco e cols, do Instituto Científico Dabit-San Raffaele, de Milão, descobriram que mutações do gene que codifica a subunidade  $\alpha$ -2 da bomba de sódio e potássio estão também relacionadas à MHF tipo 2, ligada ao cromossomo 1q23. Segundo os autores, este é o primeiro trabalho que relaciona mutações na bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  a doenças genéticas.

**Nota da Redação:** Veja em nossa seção "Repensando a Dor" a *Classificação e Critérios Diagnósticos das Cefaléias, Neuralgias Cranianas e Dor Facial* para mais detalhes sobre a migrânea hemiplégica.

Referência: *Nature Genetics*, 2(33): 192-196, 2003.

#### 7. Ativação do sistema opióide tem diferentes padrões para homens e mulheres

Zubieta e cols., da Universidade de Michigan, avaliaram o padrão de ativação do sistema m-opióide, usando tomografia por emissão de pósitrons, em resposta à estimulação nociva em voluntários saudáveis. Os voluntários, 14 homens e 14 mulheres, receberam um radiomarcador seletivo para receptores m-opióides e, em seguida, o estímulo nocivo (ou controle). Os resultados mostraram diferentes padrões de ativação entre homens e mulheres. Em relação às mulheres, os homens apresentaram maior ativação no tálamo anterior, gânglio ventrobasal e amígdala. As mulheres apresentaram redução da ativação opióide, em relação ao controle, no núcleo acumbens. Esse diferente padrão de ativação do sistema opióide pode ajudar na compreensão das diferenças clínicas e experimentais da dor relatada por homens e mulheres.

Referência: *Journal of Neurosciences*, 22(12):5100-5107, 2002.

#### 8. Trabalho publicado na revista *The Lancet* apresenta delineamento experimental deficiente

Geurts e cols. avaliaram a eficácia da lesão por radiofrequência do gânglio da raiz dorsal no tratamento da dor radicular lombossacra crônica. Os 83 pacientes foram divididos em dois grupos experimentais: um grupo tratado com radiofrequência e um grupo controle, no qual todo o procedimento foi repetido mas sem a aplicação de corrente. Durante os 3 meses do pós-operatório, os pacientes relataram dor nas pernas e nas costas, incapacidade física e uso de analgésico. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa no sucesso terapêutico entre os dois grupos. Segundo os autores, o tratamento da dor lombossacra por radiofrequência não deve ser recomendado. Entretanto, a contribuição destes dados pode ser questionada pela falta de um controle de lesão. Nos pacientes do grupo tratado com radiofrequência não foi demonstrado se o estímulo aplicado foi realmente eficiente em produzir lesão do gânglio da raiz dorsal. Dessa forma, não se pode afirmar se o insucesso terapêutico da lesão por radiofrequência observado pelos pesquisadores decorre da sua ineficácia ou da falha do estímulo em produzir a lesão do gânglio.

Referência: *Lancet*, 361(9351):21-26, 2003.

#### 9. Estímulo do nervo vago e analgesia

A estimulação do nervo vago tem sido investigada como sendo de potencial valia para o tratamento da dor. Confirmando esta idéia, Bohotin e cols., dos Departamentos de Neuroanatomia e de Neurologia da Universidade de Liège, Bélgica, demonstraram que a 1ª e 2ª fases do comportamento nociceptivo bem como o aumento do número de células com imunoreatividade para proteína Fos nas lâminas I e II do núcleo trigeminal caudal em resposta à injeção subcutânea de formalina na face de ratos, foram reduzidas pela estimulação de ramo cervical do nervo vago.

Referência: *Pain*, 101:3-12; 2003.

#### 10. Alternativa para o tratamento da dor visceral

O tratamento da dor visceral com agonistas m-opióides é freqüentemente limitado por efeitos colaterais indesejáveis tais como sedação, náusea, depressão respiratória, espasmo do esfíncter de Oddi e constipação intestinal. James Eisenach e cols., da *Wake Forest University*, NC, USA, apresentaram estudo evidenciando o efeito analgésico do ADL 10-0101, agonista seletivo k-opióide de ação periférica, em pacientes portadores de pancreatite crônica com dor resistente ao tratamento com morfina. Durante o tratamento não foram detectadas ocorrências de náuseas ou alterações da pressão arterial, freqüências cardíaca e respiratória e da saturação de oxihemoglobina. Embora preliminar, o estudo indica potencial utilidade do medicamento no controle da dor visceral crônica.

Referência: *Pain*, 101:89-95; 2003.

## 11. Enxaqueca não prejudica capacidade de aprendizagem infantil

Pesquisadores constataram que as crianças vítimas de enxaqueca processam as informações tão bem quanto as demais, que não apresentam o problema. Usando um teste padrão de inteligência, a equipe de Fritz Haverkamp, do Departamento de Pediatria da Universidade de Bonn, na Alemanha, avaliou o desempenho mental de 37 crianças que sofriam de enxaqueca e comparou os resultados com os de 17 crianças saudáveis. Conhecido como Bateria Kaufman para Análise Infantil (K-ABC, na sigla em inglês), o teste define a inteligência como a capacidade da criança organizar elementos em uma série sucessiva e de integrar e sintetizar informações simultaneamente. Os cientistas constataram que, em média, os dois grupos obtiveram pontuação e desempenho semelhantes, dentro da faixa de variação normal para as crianças da mesma faixa etária, de 6 a 12 anos. Em resumo, não existe um risco importante para o desenvolvimento cognitivo e crianças cujas crises de enxaqueca são acompanhadas por "distúrbios cognitivos passageiros", como amnésia de curto prazo, também não correm risco de desenvolver problemas de aprendizagem.

Referência: Headache, 42:776-779, 2002.

## 12. Muitos adolescentes livram-se das enxaquecas com o passar do tempo

Adolescentes que sofrem de enxaqueca parecem se livrar das dores de cabeça à medida que envelhecem, de acordo com resultados de um estudo feito por pesquisadores italianos da Universidade de Palermo. Neste trabalho, a equipe acompanhou um grupo de 64 adolescentes diagnosticados com dores de cabeça ao longo de cinco anos. Os pesquisadores verificaram que havia uma alta taxa de persistência (cerca de 56%) para jovens com enxaqueca com aura. Os pacientes que originalmente tinham sintomas semelhantes à enxaqueca ou dores de cabeça que não eram consideradas enxaquecas, estavam muito menos propensos a apresentar sintomas persistentes ao longo do tempo. Apenas 11 a 14% desses jovens continuaram a ter dores de cabeça ou tiveram dores de cabeça do tipo enxaqueca. No geral, cerca de 40% desses adolescentes não tiveram mais o problema, de acordo com o estudo. Segundo os autores, essa pesquisa confirmou observações anteriores em relação à tendência da enxaqueca de diminuir, ou melhorar em um grande número de casos, quando os adolescentes atingem a idade adulta.

Referência: Headache, 42:1000-1005, 2002.