

**Divulgação Científica****1. Desta vez é o BEXTRA! Estudo relaciona o medicamento da Pfizer a problemas cardíacos - relacionamento da FDA com a indústria farmacêutica está sendo questionado**

Mais um medicamento inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2) está sendo relacionado a problemas cardíacos. De acordo com um estudo apresentado na reunião da Associação Americana do Coração em New Orleans, Estados Unidos, pacientes que utilizavam o medicamento Bextra®, produzido pela empresa Pfizer, tiveram mais que o dobro de ataques cardíacos e derrames do que os pacientes que receberam placebo. Esses dados vêm somar evidências de que medicamentos do tipo dos chamados "antiinflamatórios não-esteroidais de última geração", os quais atuam seletivamente sobre a COX-2, podem causar efeitos indesejáveis, entre eles, graves problemas cardiovasculares. Embora a portavoz da empresa afirme que o estudo foi realizado somente com pacientes de alto risco para doenças do coração, Curt Furberg, professor de Ciências em Saúde Pública na Escola de Medicina da Universidade de Wake Forest e um dos colaboradores do estudo, disse que "o Bextra® não é diferente do VIOXX®" e que "a Pfizer está tentando abafar esta informação". Além disso, como resultado deste embate, o relacionamento da agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) com as empresas farmacêuticas está sendo questionado por pesquisadores e editores de revistas médicas. De qualquer maneira, a polêmica em torno destes medicamentos parece estar apenas no começo.

**Nota da redação:** Na edição passada nosso Editorial do Mês abordou a retirada do medicamento VIOXX® do mercado pela fabricante Merck, Sharp & Dhome (MSD), o que aumentou as discussões em torno da real eficácia e segurança destes fármacos tão populares entre os profissionais de saúde. Gostaríamos de convidá-lo a participar de nosso Fórum de Debates para sabermos sua opinião sobre este assunto.

Referência: The New York Times, 10 de novembro de 2004

**2. Trabalho publicado por pesquisadores americanos na revista *Neurology* mostra que a cirurgia para redução estomacal causa neuropatia periférica**

Em artigo publicado no periódico *Neurology*, cientistas alertam que pessoas que se submetem à cirurgia de redução estomacal possuem maior risco de desenvolverem neuropatias periféricas, cujos sintomas vão desde dormência e leves cócegas nas extremidades até dores fortes e enfraquecimento paralisante. Os autores do trabalho, no entanto, também ressaltam que pacientes submetidos à essa cirurgia, mas que participam de programas nutricionais antes e após a intervenção, em geral não sofrem esse problema.

**3. Permanecer sentado por muito tempo diante da televisão ou computador leva ao enfraquecimento dos músculos que suportam a coluna vertebral desencadeando a dor nas costas, afirmam pesquisadores australianos e alemães**

Emma Young, jornalista da revista *NewScientist*, relatou em recente reportagem que o hábito de permanecer sentado durante longo tempo em frente à televisão ou computador pode enfraquecer os músculos que suportam e protegem as costas, tais como o multifidus lombar e o transverso abdominal, e causar dores nos músculos costais inferiores. Pesquisadores da Universidade de Queensland, na Austrália, e da *European Space Agency*, em Berlim, Alemanha, realizaram estudos que evidenciaram efeitos da ausência de carga sobre os músculos que suportam a coluna vertebral durante o repouso. Em ambos os trabalhos, os voluntários passaram um determinado período de tempo acamados e os exames mostraram que a inatividade dos músculos lombares, como acontece quando se

assiste televisão ou trabalha-se em frente ao computador durante muitas horas, pode ser responsável pelo surgimento de dores lombares e debilidades musculares tanto quanto uma injúria física. Desta forma, considerando-se que 10 a 15% dos casos de lombalgia iniciam-se a partir de traumas, sendo o restante de causas desconhecidas, o estudo contribui para a elucidação dos fatores que podem causar as dores lombares crônicas que não apresentam etiologia definida.

Referência: NewScientist, vol 183 nº 2462, pág 10-11

#### Ciência e Tecnologia

#### 4. Estudo retrospectivo realizado por pesquisadores da Universidade de Oxford não confirma maior segurança do uso do Valdecoxib como antiinflamatório em termos de menores riscos de efeitos gastrintestinais adversos

Jayne Edwards e cols., da Universidade de Oxford, no Reino Unido, revisaram 9 estudos randomizados, duplo-cegos, de fases II/III, comparando a eficácia do Valdecoxib (10 ou 20 mg/dia) com placebo e com antiinflamatórios não-esteroidais (Diclofenaco, Ibuprofeno ou Naproxeno) no tratamento da osteoartrite e artrite reumatóide. Os estudos mostraram que o Valdecoxib, inibidor seletivo da COX-2, foi tão efetivo quanto os antiinflamatórios não-esteroidais e promoveu menor número de casos de efeitos adversos gastrintestinais. No entanto, as diferenças não foram consideradas como sendo evidências convincentes de que os efeitos colaterais do Valdecoxib são menores do que os dos antiinflamatórios não-esteroidais.

Referência: Pain 2004;111:286-296

#### 5. Ibandronato por via oral melhora a dor óssea em pacientes com metástases por câncer de mama segundo estudo envolvendo vários centros de pesquisa

Estudo multicêntrico liderado por Jean-Jacques Body e realizado na Bélgica, Austrália, Alemanha, Áustria, Rússia e Estados Unidos, demonstrou efeito analgésico e melhora da qualidade de vida pelo uso de Ibandronato (medicamento da classe dos bifosfonados, altamente potente e utilizado para prevenção e tratamento de metástases ósseas) por via oral (50 mg/dia) em 564 pacientes com metástases ósseas de câncer de mama.

Referência: Pain 2004;111:306-312

#### 6. Influxo de cálcio por ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDAR) aumenta a resposta a estímulos mecânicos em neurônios sensoriais primários através da ativação de proteína quinase C (PKC), uma fosforilase responsável pelo abaixamento do limiar de disparo neuronal

Em neurônios sensoriais primários, o estímulo mecânico é percebido por canais iônicos ativados por estiramento (SAC - *stretch-activated channels*), os quais são permeáveis aos íons sódio ( $\text{Na}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Utilizando técnicas de imagem para verificação de alterações na concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  e métodos eletrofisiológicos, Chaban e cols., do Departamento de Medicina da Universidade da Califórnia, EUA, avaliaram o aumento de influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  induzido por estimulação mecânica em neurônios isolados do gânglio da raiz dorsal. A administração de N-metil-D-aspartato (NMDA) causou aumento na entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  induzida pelo estímulo mecânico. Tal aumento foi bloqueado pelo inibidor seletivo de proteína quinase C (PKC) GF109203X e mimetizado por forbol dibutirato (ativador de PKC). Além disso, o aumento da resposta também foi bloqueado por lantânio ( $\text{La}^{2+}$ ), o que indica a participação de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  voltagem-dependentes. O estudo eletrofisiológico mostrou que o NMDA induz aumento nas correntes de  $\text{Ca}^{2+}$  voltagem-dependentes, sendo este efeito também bloqueado pelo inibidor de PKC. A partir desses resultados, os autores sugerem que o aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  induzido por ativação dos canais sensíveis a estiramento pode ser

potencializado pela sensibilização de canais de  $Ca^{2+}$  voltagem-dependentes induzida por receptores para glutamato do tipo NMDA, sendo esta sensibilização dependente da ativação de PKC. Estes dados são relevantes para as pesquisas dos mecanismos da dor, uma vez que os receptores NMDA estão presentes nos terminais periféricos dos nociceptores.

Referência: Neuroscience 128 (2004) 347-357

#### [7. Estudo mostra que o inibidor seletivo de COX-2 Lumiracoxib induz menos riscos de problemas cardiovasculares em pacientes com osteoartrite quando comparado ao Ibuprofeno \(antiinflamatório não-esteroidal não seletivo\)](#)

Várias pesquisas têm demonstrado o aumento do risco de problemas cardiovasculares provocado pelo uso crônico de medicamentos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) inibidores seletivos da enzima COX-2. Desta forma, o número de trabalhos com o objetivo de avaliar a segurança de tais fármacos também cresceu, principalmente devido ao fato de que a prescrição destes medicamentos é uma prática bastante comum entre os profissionais da saúde. Em estudo realizado conjuntamente por vários pesquisadores envolvendo mais de 18 mil pacientes acima de 50 anos com osteoartrite rigorosamente selecionados por critérios de riscos cardiovasculares, os quais foram divididos em grupo que era tratado com baixa dose de aspirina e grupo não-tratado, procurou-se verificar os riscos cardiovasculares do inibidor seletivo de COX-2 Lumiracoxib, comparando-o com dois AINEs, o Naproxeno e o Ibuprofeno. Os pacientes selecionados, avaliados durante um ano, foram divididos randomicamente em grupo tratado com o Lumiracoxib (50% dos pacientes que completaram o estudo) e grupo tratado com Naproxeno e Ibuprofeno (os 50% restantes). A partir dos dados analisados, os autores concluíram, em um primeiro momento, que a incidência de infarto do miocárdio não diferiu entre o grupo tratado com Lumiracoxib e o grupo tratado com Naproxeno. Porém, quando comparado com o Ibuprofeno, o Lumiracoxib causou menor incidência de infarto de miocárdio. Além disso, os autores observaram que o Lumiracoxib promoveu menor variação das pressões sistólica e diastólica que os outros AINEs utilizados no estudo durante o período de avaliação, levando-os a sugerir que os AINEs não-seletivos poderiam estar associados a aumento nos riscos de derrame e de doença cardíaca coronariana em longo prazo.

**Nota da redação:** Observando que, apesar da porcentagem da população que sofre de infarto do miocárdio e que utiliza antiinflamatórios ser pequena (<1%), ainda assim, considerando-se o número total de indivíduos utilizado no estudo, é uma grande quantidade de pessoas. Desta forma, a projeção para a população absoluta mundial poderia indicar alta incidência destes efeitos indesejáveis dos medicamentos em questão. Em adição, a comparação dos grupos foi feita entre o Lumiracoxib e cada um dos AINEs não-seletivos separadamente. Entretanto, se os AINEs não-seletivos fossem observados em conjunto, quase não haveria diferenças entre o grupo tratado com o Lumiracoxib e o tratado com os AINEs não-seletivos.

Referência: The Lancet, vol. 364 (9435), p. 675-684, 2004

#### [8. A supressão de mecanismos inibitórios GABAérgicos e glicinérgicos espinais pode estar relacionada com o surgimento de neuropatias](#)

Mecanismos inibitórios são essenciais na supressão do desenvolvimento da alodinia e hiperalgesia em animais normais e várias evidências indicam que a diminuição desses mecanismos está envolvida no desenvolvimento de dor neuropática. Estudo realizado por Lidierth e cols., do Departamento de Fisiologia do *King's College London*, comparou a expressão de Fos em ratos normais e ratos tratados com picrotoxina (antagonista de receptores GABA-A) e estriknina (antagonista glicinérgico), com o objetivo de mapear a distribuição de neurônios inibidos tonicamente na medula espinal de animais saudáveis. Os autores observaram que a expressão de Fos foi muito maior nos animais tratados em relação ao controle, possivelmente pela desinibição da atividade neuronal espinal. Interessantemente, entre os grupos tratados, a expressão de Fos teve uma marcada

variação regional. No grupo tratado com picrotoxina, a expressão de Fos foi aumentada em todo o corno dorsal (lâminas I a VI da medula espinal), enquanto que no grupo tratado com estriquina esse aumento ocorreu nas lâminas III a VI. Baseados no fato de que a administração intratecal de antagonistas GABAérgicos e glicinérgicos induz alodinia tátil, os autores sugerem que tal alodinia pode ocorrer devido ao bloqueio da inibição tônica mediada por receptores GABA-A e receptores para glicina nas lâminas profundas do corno dorsal da medula espinal. Além disso, uma vez que antagonistas de receptores GABA-A também podem induzir hipersensibilidade a estímulos nocivos, o bloqueio da inibição tônica nas lâminas superficiais do corno dorsal mostrado neste estudo pode estar relacionado à esta sensibilização.

Referência: Pain 112 (2004) 156-163

#### [9. O controle descendente facilitatório de respostas evocadas mecanicamente é aumentado em neurônios profundos do corno dorsal após lesão de nervo periférico via receptores 5HT3](#)

Suzuki e cols., do *University College London*, estudaram o efeito do antagonista de receptores 5HT3 (os quais possuem papel pronociceptivo na medula espinal) ondansetron (doses de 10, 50 e 100 µg) nas respostas evocadas por estímulos elétricos periféricos e estímulos mecânicos e térmicos de neurônios profundos do corno dorsal duas semanas após ligadura dos nervos L5/6. No estudo, a administração do ondansetron produziu pouco efeito nas respostas evocadas eletricamente (medidas em fibras Aβ, Aδ e C). Entretanto, as respostas à estimulação mecânica (medidas pelo método de filamentos de von Frey) foram marcadamente reduzidas nos animais com ligadura. Efeito semelhante, porém mais discreto, foi observado nos animais-controle (operados sem ligadura). Já com relação aos estímulos térmicos, o ondansetron apresentou efeito reduzido. Esses resultados demonstram que a dor neuropática está associada ao aumento nos efeitos facilitatórios descendentes sobre as respostas de neurônios espinais a estímulos mecânicos, o qual é mediado através de receptores 5HT3. Além disso, estas influências excitatórias podem contribuir para a manutenção da sensibilização central e manifestações comportamentais de alodinia tátil.

Referência: Brain Res. 2004 Sep 3;1019(1-2):68-76

### Revisão do Mês

#### [10. Revisão publicada por pesquisadores da Universidade de Londres e da Universidade de Valência aborda as manifestações adversas na região orofacial causadas pelo uso de medicamentos](#)

C. Scully, do *Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences* da Universidade de Londres, Inglaterra, e J.-V. Bagan, da Universidade de Valência, Espanha, revisaram uma série de drogas comumente utilizadas em tratamentos de distúrbios orofaciais e as relacionaram com manifestações adversas que acometem essa região. Antiinflamatórios (como o diclofenaco, o ácido acetilsalicílico, a indometacina e os corticóides), antidepressivos (como bloqueadores de recaptção de neurotransmissores), antibióticos (como a penicilina) e outras drogas que causam diversos tipos de reações como alteração no paladar, alteração da mucosa oral, neuropatias, dor e disestesia oral, halitose e alteração da coloração dental, foram abordadas separadamente, sendo que para cada uma dessas reações foram listadas drogas que poderiam estar envolvidas na gênese do problema. Além disso, os autores enfatizaram drogas que causam a xerostomia, distúrbio presente em 63% dos pacientes hospitalizados e queixa de todos os pacientes que usufruem de drogas durante tratamento psiquiátrico.

Referência: Crit Ver Oral Biol Med, vol. 5 (4), p. 221-239, 2004