
Arquivo de edições: Outubro de 2008 - Ano 9 - Número 99

Divulgação Científica

1. Riscos e benefícios produzidos pelo uso de antiinflamatórios: uma questão de ponto de vista?

No dia 6 de outubro, segundo nota divulgada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi suspensa a venda dos medicamentos antiinflamatórios Prexige® (fabricado pelo laboratório Novartis, com princípio ativo lumiracoxib,) e Arcoxia® (produzido pela Merk, Sharp & Dohme e com princípio ativo etoricoxib) no país. De acordo com a agência, “há mais riscos do que benefícios no uso desses medicamentos. Os consumidores que estiverem fazendo uso de qualquer um dos remédios suspensos devem procurar seus médicos para substituí-los, sem interromper o tratamento”.

Estes medicamentos entram no mesmo caso do Vioxx®, retirado do mercado há alguns anos por causar graves problemas cardiovasculares. Entretanto, no caso do Prexige®, foi demonstrado que seu uso poderia induzir problemas hepáticos (o que levou à proibição de sua comercialização na Austrália – veja Editorial do Mês de nossa edição 94). A suspensão destes medicamentos se enquadra exatamente no que dissemos em várias ocasiões em que abordamos a possibilidade do uso de medicamentos inibidores seletivos da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) – como estes em questão – causarem efeitos deletérios no organismo. Assim, novamente salientamos a necessidade das empresas terem cuidado adicional quando forem lançar medicamentos divulgados como verdadeiras promessas, mas que podem se revelar, na verdade, potenciais bombas-relógio.

Fonte: <http://noticias.terra.com.br/brasil/interna/0,,OI3230378-EI715,00.html>

2. Confusão na hora de determinar o local de origem da dor pode dificultar o diagnóstico de doenças

Você sabe o que é “dor referida”? Segundo especialistas, é aquela dor que é sentida em uma área do corpo diferente daquela onde se origina. Por exemplo: a pontada de dor no braço esquerdo durante um ataque cardíaco, dores na região da boca causadas por torção na parte superior das costas, etc. Isso pode ter implicações desastrosas na prática, já que podem “enganar o médico na hora de determinar uma doença”, afirma a professora de neurociências da Universidade Estadual da Flórida, nos EUA, Karen Berkley. De acordo com diversos estudos, os caminhos que os impulsos nervosos percorrem durante a estimulação muitas vezes se sobrepõem, o que pode gerar essa confusão de localização de sua origem.

Além dessa, outras explicações são sugeridas por pesquisadores e especialistas da área de dor, que demonstraram que a presença de uma lesão ou dano em uma determinada área do corpo pode levar ao que se chama “memória da dor”, e que essa memória pode levar o cérebro a interpretar estímulos de maneira diferente e a pessoa a sentir sensibilidade dolorosa em outras áreas do corpo próximas àquela onde havia a lesão. Aliás, esse assunto foi abordado por nós em diversas ocasiões em nossos alertas. Para evitar certos problemas que isso pode gerar, tem sido usada acupuntura e abordagens psicológicas, com o objetivo de encorajar os pacientes a se concentrarem na origem da dor e não no local que está doendo. Assim, “Pacientes e médicos igualmente”, diz a Dra. Berkley, “precisam se recordar de que o local em que uma dor é sentida nem sempre será a origem do problema”. Veja mais no link abaixo.

Fonte: <http://noticias.terra.com.br/ciencia/interna/0,,OI3231175-EI298,00.html>

3. Toque carinhoso pode até aliviar a dor

Um toque de carinho pode ajudar a aliviar a dor e a depressão, segundo o neurocientista Francis McGlone, participante de uma pesquisa apresentada recentemente no Festival de Ciências da Associação Britânica para o Avanço da Ciência, em Liverpool, Inglaterra. De acordo com o neurocientista, um sistema de fibras nervosas presentes na pele, quando estimulado, pode diminuir a atividade dos nervos que transportam a sensação de dor. Os cientistas descobriram que um tipo de nervo conhecido com fibra C (responsável pela condução da dor), também responde a estímulos de prazer. Mais ainda, quando estimuladas, parecem diminuir a atividade nas fibras exclusivamente condutoras de dor. Para o estudo os cientistas construíram um estimulador de tato rotativo e inseriram microeletrodos nos nervos da pele, para registrar os sinais nervosos enviados da pele para o cérebro. Agora, a equipe pretende estudar diversas condições clínicas, como a depressão e o autismo, pois acreditam que o carinho pode ser usado para tratar dores crônicas.

Fonte: <http://noticias.terra.com.br/ciencia/interna/0,,OI3177492-EI298,00-Carinho+pode+aliviar+a+dor+diz+pesquisa.html>

4. Estudo indica que grande parte dos pacientes com câncer não têm controle adequado da dor

Um dos maiores problemas enfrentados por médicos oncologistas (que tratam pacientes com câncer) é a manutenção da qualidade de vida e ausência de dor nestes pacientes. A dor do câncer é extremamente comum e normalmente de grande intensidade. Entretanto, muitos dos portadores da doença não recebem terapias adequadas para amenizá-la, segundo um estudo recente. De acordo com especialistas, a dor pode ser gerada pelo próprio câncer, por mudanças inflamatórias crônicas ou por infecções. Além disso, tratamentos como cirurgia, quimioterapia e radioterapia podem também serem fontes de dor. O estudo foi realizado com base em questionários nos quais 48% dos pacientes relataram dor causada pelo tratamento e, 46%, por causa do câncer. Contudo, 80% dos entrevistados revelaram que não usavam medicação para o controle desse sintoma, inclusive por falta de recomendação de seu médico.

Fonte: *Journal of Radiation Oncology*

5. Patch que libera anestésico lentamente é eficaz em reduzir a dor neuropática pós-herpética

O tratamento medicamentoso das dores neuropáticas sempre é difícil. Normalmente o profissional faz escolha por drogas com ação no sistema nervoso central, como opióides, anticonvulsivantes ou antidepressivos, com ação comprovada sobre a dor, mas nem sempre, dependendo do caso, alcançando o sucesso pretendido. Dessa forma, métodos alternativos têm sido procurados, como o uso de formulações de lenta liberação de anestésicos. Neste caso, uma apresentação na forma de *patch* de lidocaína a 5% (Lidoderm, Endo Pharmaceuticals Inc) têm se mostrado eficaz na redução da intensidade de dores neuropáticas. De acordo com o Dr. Bradley Galer, médico americano especialista no tratamento de dor e diretor de estudos clínicos do *Institute for Education and Research in Pain and Palliative Care*, em Nova York, EUA, esse *patch* é a única droga aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*, órgão controlador de medicamentos nos EUA) para tratamento da neuralgia pós-herpética, embora pareça ser efetiva em outros tipos de dor também. A vantagem dessa formulação é que não causa efeitos colaterais sistêmicos e é simples de usar. Assim, os *patches* de anestésicos podem ser considerados como “terapia de primeira linha para esses casos, principalmente em idosos”, completa o Dr. Galer. Contudo, ainda é cauteloso em afirmar que todos os casos de dores neuropáticas são tratáveis com o *patch* em questão. Apesar de estar conduzindo vários trabalhos que têm mostrado efeitos positivos do produto, ele considera que mais estudos são necessários para confirmar sua

efetividade no tratamento das dores neuropáticas em geral. Abaixo disponibilizamos resumos de alguns trabalhos sobre a eficácia do *patch* de lidocaína 5% em reduzir a dor.

6. Estudo sugere que a enxaqueca pode estar associada com depressão

A depressão é a quarta causa de incapacidade ao trabalho, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), que estima que cerca de 121 milhões de pessoas sofram desse mal. É, de fato, uma doença complexa que afeta corpo e mente, podendo variar de pessoa para pessoa, levando a sintomas emocionais como tristeza, perda de interesse, ansiedade, angústia, estresse, culpa e até mesmo a idéias suicidas. Sintomas físicos, como baixa disposição, alteração no sono, dores inexplicáveis pelo corpo, dor de cabeça (enxaqueca), dor na coluna, entre outras, também são observados em pacientes deprimidos, sendo que estes interferem na habilidade para trabalhar, estudar, comer, dormir e apreciar atividades agradáveis.

A causa da depressão é desconhecida, embora a teoria mais aceita seja uma disfunção no sistema nervoso central, na qual a diminuição dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina seria a responsável pelos sintomas emocionais e físicos.

O doutor Renan Barros Domingues, da Escola Superior de Ciências da Saúde de Vitória, no Espírito Santo, e colegas da Clínica de Cefaléia do Hospital Geral da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte, avaliaram a depressão em pacientes com enxaqueca por meio do teste psicológico *Inventário de Depressão Beck* (do inglês *Beck Depression Inventory*, BDI). Foram utilizados três grupos e a média da pontuação obtida em todos os pacientes foi superior à observada em indivíduos assintomáticos, sugerindo, de acordo com os pesquisadores, uma associação entre enxaqueca e depressão. Para ver mais detalhes do estudo, acesse o trabalho original abaixo.

Referência do estudo original: Domingues et al. *Correlation between migraine subtypes and depression*. Arq Neuropsiquiatr 2008;66(3-A):485-487.

7. Diagnóstico pela internet: tão perigoso quanto a auto-medicação

Uma matéria elaborada por uma repórter no jornal *The New York Times* alerta para os perigos do auto-diagnóstico via internet. Muitos pacientes, ao analisarem o que sentem, procuram informações na rede mundial de computadores, para evitar a visita ao médico ou por qualquer outro motivo. De acordo com a autora, que experimentou esse serviço para saber o que estava acontecendo com seu pé, muitas são as opções sugeridas, assim como muitos são os tratamentos. Da mesma maneira, para testar as informações colhidas da internet, a repórter procurou diversos médicos, que apresentaram tratamentos diferentes. Finalmente, o que foi feito foi o tratamento mais sensato: o menos invasivo. Considerando que nem sempre pode ser evitada a cirurgia dependendo do caso, a mensagem que a autora procura passar é que, se um profissional da saúde muitas vezes pede uma segunda opinião, ou seja, evita ele mesmo dar seu próprio diagnóstico, pacientes que procuram esclarecimento por outros meios não-profissionais podem estar agindo como tolos, até porque nem sempre os *sites* que contêm tais informações foram elaborados por profissionais ou especialistas. Do mesmo modo que a auto-medicação, um esforço conjunto deve ser feito para que tal prática seja evitada.

Fonte: http://www.nytimes.com/2008/09/30/health/30seco.html?_r=1&oref=slogin

Ciência e Tecnologia

8. Efeito periférico da morfina pode ser dependente da liberação de canabinóides endógenos

Estudo realizado na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), publicado no periódico *British Journal of Pharmacology*, sugere que o efeito analgésico local-periférico do opióide morfina durante episódios inflamatórios pode ocorrer devido à liberação de endocanabinóides. O estudo utilizou drogas antagonistas de receptores canabinóides e um

inibidor da degradação de endocanabinóides, além de morfina e dois agonistas seletivos para receptores do tipo delta- e kappa-opiídeos. Apenas o efeito da morfina (agonista preferencial de receptores mu-opiídeos) foi inibido pelos antagonistas de receptores canabinóides, sendo totalmente inibido pelo antagonista de receptores do tipo CB1 e parcialmente inibido pelo antagonista de receptores CB2. A ação analgésica da morfina também foi aumentada pela administração de um inibidor da degradação de endocanabinóides, dado que reforça a hipótese de liberação de endocanabinóides por esta droga.

Autores e procedência do estudo: D da Fonseca Pacheco, A Klein, A de Castro Perez, CM da Fonseca Pacheco, JN de Francischi and IDG Duarte - *Department of Pharmacology, Institute of Biological Sciences, UFMG, Av. Antônio Carlos, Belo Horizonte, Brazil;*

Referência: *The mu-opioid receptor agonist morphine, but not agonists at delta- or kappa-opioid receptors, induces peripheral antinociception mediated by cannabinoid receptors.* British Journal of Pharmacology (2008) 154, 1143–1149.

9. Estimulação da heme oxigenase-1: uma potencial via terapêutica para o tratamento da dor inflamatória?

A heme oxigenase (HO) é uma enzima que degrada o grupo pró-oxidante heme em biliverdina, monóxido de carbono e ferro. Vários estudos têm demonstrado sua participação em importantes funções fisiológicas, como, por exemplo, na citoproteção no modelo de estresse celular, na inflamação e na dor. Embora existam demonstrações de que a HO-2 (considerada uma isoforma constitutiva da HO) é associada à nocicepção em nível espinal, mediando dores neuropáticas e inflamatórias crônicas, não há evidências diretas da participação da HO-1 na dor. Nesse contexto, pesquisadores espanhóis investigaram se a indução da HO-1 (pela protoporfirina cobalto (CoPP)) produziria antinocicepção no teste de formalina e se este efeito seria regulado pelo fator de transcrição Nrf2. Para isto utilizaram diversos recursos sofisticados, como ensaio de luciferase, técnicas de *western blot* e imunohistoquímica e animais-nocaute. Foi observado que a CoPP produziu antinocicepção na segunda fase da formalina por meio da indução local de HO-1. A CoPP induziu a expressão de HO-1 pela regulação do fator de transcrição Nrf2, o que sugere que HO-1 pode modular a dor inflamatória, sendo este efeito regulado pelo fator Nrf2. Os autores concluem, com base nos resultados, que o desenvolvimento de drogas capazes de induzir HO-1 pode ser interessante como alternativa para o tratamento da dor inflamatória.

Autores e procedência do estudo: Angelo O. Rosa (a,*); Javier Egea (a); Silvia Lorrio (a); Ana I. Rojo (b); Antonio Cuadrado (b); Manuela G. López (a,c) – (a) *Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Arzobispo Morcillo, 4. 28029 Madrid, Spain;* (b) *Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Spain;* (c) *Servicio de Farmacología Clínica and Instituto Universitario de Investigación Gerontológica y Metabólica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain;*

Referência: *Nrf2-mediated haeme oxygenase-1 up-regulation induced by cobalt protoporphyrin has antinociceptive effects against inflammatory pain in the formalin test in mice.* Pain 137 (2008) 332–339.

10. Melatonina induz antinocicepção pela ativação da via NO/GMPc/PKG/ canais de potássio ATP-sensíveis e ativados por cálcio

A melatonina é um importante neuro-hormônio envolvido em várias funções fisiológicas, possuindo, segundo diversos estudos, atividade ansiolítica, antioxidante, anticonvulsivante e analgésica. Inclusive, experimentalmente, foi observado que este hormônio induz antinocicepção em vários modelos de dor, embora o exato mecanismo pelo qual isso acontece não seja totalmente conhecido. Procurando determinar pelo menos parte desta via de ação da melatonina, Hernández-Pacheco e cols., investigaram a possível participação da

via óxido nítrico (NO)/GMPc/proteína quinase G (PKG)/ canais de potássio ATP-sensíveis (K^+ATP) e ativados por cálcio (K^+Ca) na antinociceção induzida por esse hormônio no teste de formalina em ratos. Os autores do estudo observaram que a administração subcutânea de melatonina induziu antinociceção local de modo dose-dependente em ambas as fases do teste de formalina, tendo efeito maior na segunda fase. O pré-tratamento com inibidores da enzima NO sintase, da guanilato ciclase ou da PKG, ou com bloqueadores de canais K^+ATP e K^+Ca de pequena e grande condutância preveniu o efeito antinociceptivo induzido pela melatonina na segunda fase da formalina. Os resultados sugerem que melatonina periférica induziu antinociceção na segunda fase do teste de formalina pela ativação da via NO/GMPc/PKG/ K^+ATP e K^+Ca , o que certamente contribui para a determinação do mecanismo de ação antinociceptiva deste hormônio.

Autores e procedência do estudo: Alfonso Hernández-Pacheco (a), Cláudia Ivonne Araiza-Saldaña (b), Vinicio Granados-Soto (b), Teresa Mixcoatl-Zecuatl (c,*) - (a) *Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F., Mexico*; (b) *Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Sede Sur, México, D.F., Mexico*; (c) *Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Unidad Monterrey, Apodaca, Nuevo León, Mexico*;

Referência: *Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K⁺ channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin.* European Journal of Pharmacology 596 (2008) 70–76.