

Ciência e Tecnologia

1. Aumento da expressão de receptores talâmicos para canabinóides pode estar associado a maior efetividade dessas drogas no tratamento da dor crônica

Evidências experimentais têm sugerido que os canabinóides são analgésicos efetivos, particularmente em casos de dor crônica. Um mecanismo que tenta explicar o porquê dessa maior efetividade em condições crônicas foi proposto por Siegling e colaboradores em recente trabalho. Esses pesquisadores demonstraram um aumento da expressão de receptores para canabinóides do tipo 1 (CB1) no tálamo contralateral, após axotomia do ramo tibial do nervo ciático em ratos, um modelo de dor neuropática crônica. Os autores propuseram que esse aumento poderia explicar a maior eficácia analgésica dos canabinóides em casos crônicos, pois a ativação dos receptores CB1 está associada às propriedades anti-hiperalgésicas e anti-alodínicas dos canabinóides.

Referência: Eur. J. Pharmacol, 415 (1): R5-7, 2001

2. Destruição de receptores espinais para glutamato alivia a dor e restaura a eficácia dos opióides em modelo de dor neuropática em ratos

Pesquisadores canadenses propuseram recentemente que os receptores espinais metabotrópicos do tipo 1 para glutamato [mGluR(1)] poderiam estar associados à dor neuropática induzida pela injúria neural em ratos. A infusão com oligonucleotídeos antisense para o mGluR(1) espinal reduziu a hipersensibilidade ao frio, calor e a estímulos mecânicos observada após a injúria do nervo e restaurou a eficácia anti-hiperalgésica da morfina. Os autores observaram ainda diminuição da resposta ao N-metil-D-aspartato (NMDA) e redução da atividade da proteína quinase C na medula espinal, fatos que poderiam estar contribuindo para gênese da dor neuropática. Os resultados obtidos apontam um possível alvo farmacológico para tratamento da dor neuropática em humanos. Este poderia promover alívio da dor ou ser usado como adjuvante no tratamento com analgésicos opióides.

Referência: Br. J. Pharmacol, 132 (1):354-367, 2001

3. Tramadol tem efeito antinociceptivo em modelo de dor neuropática

Pesquisadores turcos, em trabalho recente, descreveram a capacidade do tramadol, um opióide sintético atípico com ação central, de reverter o decréscimo do limiar de vocalização induzido pela pressão na pata de ratos submetidos à ligadura unilateral do nervo ciático. O efeito antinociceptivo do tramadol foi apenas parcialmente revertido pelo tratamento com naloxone, um antagonista não seletivo de receptores opióides, indicando uma possível ação não-opióide. Esse efeito pode estar ligado à inibição da recaptação sinaptossomal de serotonina e noradrenalina. O tramadol, segundo os pesquisadores, pode representar uma alternativa para o tratamento da dor neuropática.

Referência: Life Sci , 66(17):1627-37, 2000

4. Antidepressivos e anticonvulsivantes são eficazes no controle da dor neuropática

Segundo uma recente revisão feita por pesquisadores da Universidade de Oxford, Reino Unido, antidepressivos e anticonvulsivantes produzem analgesia eficaz e com poucos efeitos colaterais em pacientes com neuropatia diabética ou neuralgia pós-herpética. O risco de efeitos adversos graves, que determinaram a suspensão do tratamento, foi maior nos pacientes tratados com antidepressivos que naqueles que receberam anticonvulsivantes.

Referência: J Pain Symptom Manage, 20(6):449-58, 2000

5. Uma alternativa aos AINEs no tratamento da osteoartrite

Enzimas proteolíticas apresentam efeito analgésico, que tem sido atribuído a sua atividade antiinflamatória, além de uma ação direta no nociceptor. Um estudo realizado em 37 pacientes com osteoartrite do joelho comparou os efeitos da administração oral diária de comprimidos de enzimas (bromelina, tripsina e rutina, Phlogenzym®) ou de diclofenaco durante três semanas. A dor e a função do joelho apresentaram melhoras similares ao longo do tempo nos dois tratamentos. Com base em avaliações globais independentes, feitas pelos médicos e pelos pacientes, 94,4% dos pacientes tratados com enzimas orais e 89,2% dos pacientes tratados com diclofenaco classificaram seu tratamento como "muito bom" ou "bom". Como o uso de AINEs, mas não de enzimas, está associado a risco de desenvolvimento de problemas gastrintestinais, o tratamento com enzimas orais pode ser considerado uma alternativa eficaz aos AINEs.

Referência: Wien Med Wochenschr, 149(21-22):577-80, 1999

6. Lamotrigine para o tratamento da dor tardia pós acidente vascular encefálico

Lamotrigine, um anticonvulsivante capaz de reduzir a hiperexcitabilidade (por bloqueio de canais de sódio voltagem-dependente e bloqueio da liberação de glutamato) das células cerebrais vem sendo amplamente utilizado em pacientes portadores de epilepsia. Achados recentes publicados na revista Neurology mostraram a eficácia do lamotrigine na redução da dor tardia pós acidente vascular encefálico. Esta dor é de origem central, crônica, de difícil tratamento e atinge regiões corporais onde possivelmente ocorreram diminuição da sensibilidade devido ao acidente vascular encefálico. Ela provavelmente é decorrente da injúria das fibras aferentes primárias, o que acarreta hipersensibilidade no córtex cerebral ou resposta excessiva a um estímulo inócuo, ocasionando a sensação dolorosa. Desta forma, a administração oral de lamotrigine em doses diárias de até 200 mg foi bem tolerada e reduziu significativamente a dor central pós acidente vascular encefálico, sendo portanto, uma alternativa de tratamento.

Referência: Neurology, 56: 184-190, 2001

7. Depleção da proteína β -arrestina elimina a tolerância, mas não a dependência física à morfina

Estudos *in vitro* mostraram que a redução da resposta à morfina está ligada à fosforilação do receptor μ -opióide, seguida por sua ligação à proteína acessória β -arrestina. Evidências de que esta proteína seja acoplada ao receptor μ -opióide são derivadas de estudos com camundongos nos quais ambos os alelos que codificam essa proteína (β arr2^{-/-}) foram depletados (Science, 24,286-5449:2495-8,1999). Em animais "knock out" não foi observada significativa diminuição de resposta para os efeitos antinociceptivos da morfina, enquanto que os animais controle desenvolveram sinais de tolerância após tratamento crônico. Entretanto, os índices bioquímicos de dependência física nos animais "knock out" não foram diferentes dos animais controles. Estes estudos não só forneceram evidências da essencial contribuição da molécula de β -arrestina no desenvolvimento de tolerância à morfina como, também, mostraram que os mecanismos responsáveis pela tolerância opióide e dependência são distintos.

Referência: Nature, 7;408(6813):720-3, 2000

8. Melatonina: um possível coadjuvante para o tratamento de dor crônica

Melatonina é um conhecido hormônio secretado pela glândula pineal. Em alguns pacientes portadores de dor crônica, a concentração plasmática da melatonina encontra-se baixa, sugerindo o possível envolvimento deste hormônio na modulação dos mecanismos analgésicos. Recentemente, pesquisadores da Universidade de Hong Kong estudaram a ação da melatonina associada à morfina ou ao diazepam para o tratamento de dor crônica,

utilizando para isto, o teste da formalina em camundongos. Seus resultados confirmaram achados anteriores que mostraram a ação antinociceptiva da morfina e do diazepam tanto na fase inicial quanto na segunda fase do teste de formalina. Em adição, a administração intraperitoneal conjunta de morfina, diazepam e melatonina produziu efeito antinociceptivo mais intenso do que o obtido com a administração isolada, principalmente na segunda fase do teste. Estes achados mostram que a melatonina pode ser utilizada em associação a agentes benzodiazepínicos e opióides para o tratamento de pacientes com dor crônica, visto que não são conhecidos efeitos colaterais pela administração de melatonina.

Referência: Life Sciences, 68: 943-951, 2001

Divulgação Científica

9. Aspirina e outros inibidores não específicos da COX podem retardar a aterosclerose

Inibidores seletivos da COX-2 reduzem substancialmente os níveis de prostaciclina (PGI₂), um produto da ciclooxygenase que inibe a ativação plaquetária e alterações ateroscleróticas, aumentando o consenso de que essas drogas poderiam acelerar a aterogênese. Entretanto, inibidores não seletivos da COX, que inibem tanto a produção de PGI₂ quanto de tromboxanos, poderiam atuar no retardo da aterosclerose. Domenico Pratico e colaboradores, utilizando camundongos "knock-out" para receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e submetidos a uma dieta rica em gorduras, investigaram se inibidores seletivos da COX-2 poderiam acelerar a aterogênese. O tratamento dos animais com nimesulide, inibidor seletivo da COX-2, não alterou a extensão da lesão aterosclerótica. Entretanto, o tratamento dos animais com indometacina, inibidor não seletivo da COX, reduziu a lesão aterosclerótica em 55%. O tratamento crônico com inibidores específicos da COX-2 não acelerou a progressão da aterosclerose. As plaquetas têm um importante papel no desenvolvimento da aterosclerose e não apenas em suas complicações. Dessa maneira, deve-se tentar reduzir todos os fatores que estão associados à ativação plaquetária, em pacientes com alto risco de desenvolverem aterosclerose. Se isso não for possível, baixas doses de aspirina devem ser prescritas para esses pacientes.

10. Simocaína, o primeiro anestésico local desenvolvido no Brasil

Um novo tipo de anestésico local, simocaína, foi desenvolvido pela anestesista Maria Simonetti no Departamento de Farmacologia do ICB da Universidade de São Paulo. O novo composto foi testado quanto à instalação e duração da analgesia, cardiotoxicidade e neurotoxicidade em ratos. Os resultados foram favoráveis, indicando que a simocaína é mais potente e apresenta menor toxicidade que a bupivacaína comercial. A fase de investigação clínica em humanos já está sendo realizada em Centros de Treinamento em Anestesiologia do país.

11. Tolerância e sensibilidade à dor diferem entre negros americanos e caucasianos

Negros americanos relatam níveis mais altos de dor crônica e maior sensibilidade à dor aguda do que brancos, de acordo com um estudo realizado pela equipe do Dr. Robert R. Edwards da Universidade do Alabama. No teste de tolerância à dor, o qual consistia na interrupção do fluxo sanguíneo de um braço e solicitação aos pacientes de que exercitassem a mão até a dor tornar-se intolerável, negros americanos pararam em média 4 minutos mais cedo que os brancos. Embora a diferença seja modesta, os resultados desta pesquisa esclarecem estudo anterior que mostrou que negros americanos tendem a receber tratamento inadequado para suas dores. Esta diferença relatada pode ser explicada no modo em como negros e brancos respondem ao estresse e à estimulação dolorosa, liberando substâncias analgésicas endógenas, como endorfinas e opióides. Além do teste de tolerância

à dor, foram aplicados questionários para avaliar o impacto da dor na vida dos pacientes, níveis de incapacidade e o estado emocional. Negros e brancos relataram níveis similares de angústia, porém com pequenas diferenças na percepção da dor severa. Edwards menciona que há uma relação inversa entre tolerância à dor no laboratório e a experiência da dor crônica. Isto pode significar que as medidas de ambas, dor crônica severa e tolerância à dor experimental estejam ocultando a sensibilidade à dor, o que difere entre as raças.

[12. Consumo excessivo de acetaminofeno pode causar intoxicação hepática](#)

Um estudo realizado nos Estados Unidos demonstra que muitos americanos estão tendo problemas hepáticos por consumirem doses tóxicas de acetaminofeno, presente nos medicamentos Acetofen®, Dórico®, Parador®, Tylenol®, Paracetamol®, Algidanilon®, Algifen®, etc.. Além dos avisos para que não ocorra a ingestão do medicamento após o consumo de bebidas alcoólicas devido ao risco de intoxicação hepática, outra preocupação está em voga, a superdosagem. Devido ao fato de acetaminofeno não necessitar de receita médica, a superdosagem e a mistura de vários medicamentos contendo acetaminofeno tornaram-se comum entre os norte americanos. Há controvérsias sobre a colocação de avisos explícitos da possível intoxicação hepática nas embalagens, pois como já ocorrido na Inglaterra, isto atrairia suicidas em potencial. A toxicidade hepática do acetaminofeno pode ser combatida se detectada no início porém, o diagnóstico pode ser difícil, já que os sintomas assemelham-se aos de uma gripe.

[13. Diferenças entre homens e mulheres na recuperação após anestesia geral](#)

Pesquisadores australianos, estudando o tempo de recuperação pós anestesia e a qualidade do estado de saúde em homens e mulheres que foram submetidos a cirurgias similares, verificaram que as mulheres retornam mais rápido da anestesia, porém demoram mais tempo para voltar à condição de saúde pré-operatória. Segundo os autores, os resultados podem ser devido às diferenças fisiológicas ou à facilidade feminina em relatar queixas. Os pesquisadores apontam, ainda, que esses resultados são relevantes do ponto de vista dos cuidados necessários pós operatórios.