

Divulgação Científica**1. Efeito do tele-gerenciamento de cuidados em dor e depressão em pacientes com câncer**

A dor e a depressão são dois dos sintomas mais prevalentes e tratáveis em pacientes com câncer, ainda que frequentemente passem ignorados ou mesmo sub-tratados. Com base neste fato, os pesquisadores do *Regenstrief Institute and Indiana University School of Medicine* tentaram determinar se o manejo destes sintomas por telefone, acoplado a um acompanhamento automatizado, poderia melhorar a depressão e dor em pacientes com câncer.

Pacientes deste ensaio clínico aleatório, realizado em 16 centros de oncologia urbanos e rurais, foram escolhidos: 202 pacientes receberam a tele-intervenção e 203 receberam cuidados usuais. Os pacientes do grupo tele-intervenção receberam a gestão centralizada por uma equipe especializada enfermeiro/médico juntamente com acompanhamento de sintomas automatizado, em casa, por gravação de voz interativa ou Internet.

A gestão centralizada juntamente com acompanhamento automatizado dos sintomas resultou em melhora da dor e depressão, com resultados melhores do que o grupo que recebeu os cuidados usuais. Os melhores resultados dos pacientes que receberam a gestão baseada em telefone e atendimento mostra a viabilidade desta abordagem, com várias vantagens econômicas e é relatado no *Journal of American Medical Association (JAMA)*.

Referência: Kroenke K, Theobald D, Wu J, Norton K, Morrison G, Carpenter J, Tu W. *Effect of telecare management on pain and depression in patients with cancer: a randomized trial.* JAMA. 2010; 304(2):163-71.

2. Analgésicos opióides podem não ser uma boa opção para Síndrome do Intestino Irritável

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é caracterizada por sinais gastrointestinais crônicos ou até mesmo recorrentes, desde que não estejam associados a alterações bioquímicas nem estruturais.

Os pacientes que contém SII se queixam de inúmeros incômodos, tais como diarreia constante (às vezes alternada com período de constipação), distensão abdominal, flatulência excessiva, além de sensação de esvaziamento incompleto após evacuação. Além disso, a maior parte desses pacientes relata dor como o pior dos incômodos.

Dados apresentados na "*Digestive Disease Week*" este ano, apontam que pelo menos 18% dos pacientes participantes do estudo fazem o uso de opióides para a dor da SII, mostrando que o uso deste tipo de medicamento é comum nessa patologia. Especialistas no assunto mostram preocupação em relação a esses resultados, pois alegam que estes analgésicos não são apropriados para este tipo de dor, visto que atrapalham a função intestinal e ainda podem piorar o quadro, além do risco de dependência dessas drogas. Além disso, já há casos que mostram o aumento paradoxal da dor em pacientes com SII que tomam opióides, especialmente quando se trata de doses maiores.

Médicos especialistas lembram que para o tratamento da SII podem ser tentadas diversas alternativas, até mesmo psicoterapia. Já no que tange o tratamento medicamentoso recomenda-se primeiramente antiinflamatórios não-esteroidais e, se a dor persistir, relaxantes musculares.

É importante ressaltar que o estudo foi feito nos Estados Unidos, onde, segundo pesquisas, são prescritos aproximadamente 80% dos narcóticos consumidos em todo mundo.

Fonte: *Digestive Disease Week (DDW) 2010*: Abstract W1378. Presented May 5, 2010.

<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=27213&langtype=1046>

3. Uma nova tecnologia para imunização da gripe

A cepa inativada do vírus da gripe A/Aichi/2/68 (H3N2) foi revestida em metal e matrizes com microagulhas que foram aplicadas como *patches* em camundongos, na derme dorsal caudal, como um veículo para imunização. Anticorpos com atividade substancial de inibição foram detectados em amostras coletadas duas e quatro semanas após uma única dose da vacina.

Desafios com 5 × DL50 demonstraram proteção completa. A vacinação por esta nova tecnologia induziu um amplo espectro de respostas imunes, incluindo linfócitos CD4+ e CD8+, respostas no baço e nos linfonodos de drenagem linfática, uma alta frequência do antígeno em células secretoras no pulmão e na indução de células B de memória vírus específicas. Além disso, o uso do *patch* de microagulhas mostrou um efeito dose-dependente e uma polarização Th2 forte quando comparado a um desafio intramuscular (IM), a imunização de referência. Os resultados demonstram que a entrega do vírus da influenza inativado através da pele usando matrizes metálicas de microagulhas induz uma forte resposta humoral e celular imune, capaz de conferir proteção contra o vírus de forma tão eficiente como a imunização intramuscular, que é a rota normal de vacinação. Tendo em conta a comodidade da entrega e do potencial de auto-administração, a vacina por microagulhas pode ser uma novo e altamente eficaz método de imunização, sem o temido efeito psicológico da antecipação da dor da agulha intramuscular.

Referências:

<http://www1.folha.uol.com.br/bbc/768887-cientistas-criam-vacina-adesivo-para-evitar-dor-de-injecao.shtml>

Sullivan SP, Koutsonanos DG, Del Pilar Martin M, Lee JW, Zarnitsyn V, Choi SO, Murthy N, Compans RW, Skountzou I, Prausnitz MR. *Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination*. Nat Med. 2010 Jul 18.

4. Acupuntura supera aspirina para dor de cabeça

Uma revisão de estudos que envolveu quase 4.000 pacientes com enxaqueca, cefaléia tensional e outras formas de dor de cabeça crônica, realizado pela *Duke University*, mostrou que 62% dos pacientes relataram alívio da dor de cabeça com acupuntura em comparação com 45% das pessoas que fizeram uso de medicamentos.

"A acupuntura está se tornando uma opção favorável para uma variedade de propósitos, que vão desde melhorar a fertilidade à redução da dor pós-operatória, porque as pessoas experimentam significativamente menos efeitos colaterais e pode ser economicamente mais viável do que outras opções", afirma Dr. Tong Joo Gan, que liderou o estudo. Ele afirma que esta análise reforça que a acupuntura também é uma forma bem sucedida para o alívio de dores crônicas.

O trabalho publicado na *Anesthesia and Analgesia*, afirma que 53% dos pacientes que receberam acupuntura foram ajudados, em comparação com 45% que recebem a terapia simulada envolvendo agulhas inseridas em pontos falsos.

Eles descobriram ser necessário, em média, 5 ou 6 visitas para se obter o alívio da dor.

Outros estudos têm mostrado que a acupuntura ajuda a aliviar a dor em pacientes que foram submetidos à cirurgia para câncer de cabeça e pescoço. Pode aliviar as ondas de calor e outros sintomas da menopausa e, também, reduzir a náusea induzida por quimioterapia.

Referência:

Sun Y, Gan TJ. *Acupuncture for the management of chronic headache: a systematic review*. Anesth Analg. 2008 107(6):2038-47.

5. Cefaléia intensa pode ser um indicativo de lesão

Há diversos estudos que relacionam de alguma forma dores de cabeça de tipos variados com certos tipos de lesão cerebral. Dados de um estudo conduzido por pesquisadores do *Institut*

National de la Santé et de la Recherche Médicale de Paris indicam que a enxaqueca com aura está fortemente relacionada com lesões profundas na substância branca.

A substância branca é a parte mais interna do encéfalo, assim denominada devido à uma aglomeração de feixes de axônios envolvidos por mielina, que leva a uma coloração branca quando fixada, sendo então responsável pela comunicação cerebral.

Um segundo estudo, de neuro-imagem, também aponta que o histórico de dor de cabeça intensa parece estar intensamente relacionado a lesões profundas na substância branca de indivíduos mais idosos. A população estudada consistiu em 163 pacientes (20,9%) que tinham cefaléia intensa, sendo 116 pacientes os que preenchiam os critérios para a enxaqueca provável. Entre aqueles com enxaqueca, 17 pacientes (14,6%) relataram sintomas de aura. Todos os participantes foram submetidos ao procedimento de ressonância magnética (MRI) cerebral e os pesquisadores utilizaram um software já padronizado para calcular o volume de lesões intensas na substância branca, assim como sua localização.

Através de modelos de regressão logística multinomial, os autores verificaram uma correlação entre a ocorrência da cefaléia e a existência de lesões. No entanto, vale a pena ressaltar que, por enquanto, tais estudos têm pouca relevância clínica e nenhum motivo para desespero, pois não se sabe qual é a interferência de medicamentos nessa lesão, nem o que esse tipo de lesão pode acarretar, visto que não há nenhum estudo relacionando essa lesão profunda na substância branca com qualquer tipo de dano por demência ou acidente vascular encefálico.

Estudiosos também entendem de forma bastante crítica a ausência de maiores e melhores estudos com a população mais idosa, visto que a maioria dos estudos foi concentrada em populações juvenis. Além disso, o estudo contou com um espaço amostral pequeno no grupo com alto nível de lesão na substância branca, o que pode ter prejudicado a confiabilidade do estudo.

Fontes:

American Academy of Neurology 62nd Annual Meeting: Abstract S07.002. Presented April 13, 2010. 2.

<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=102&id=26664>

Ciência e Tecnologia

6. Avaliação da administração profilática do paracetamol na resposta imune e nas reações febris às vacinas

Profissionais da saúde recomendam com frequência o uso profilático do paracetamol na vacinação infantil. Embora a febre faça parte de um processo inflamatório normal após a imunização, drogas antitérmicas profiláticas são recomendadas para prevenir febre alta e convulsão febril. No entanto, um importante artigo publicado na revista *Lancet* alerta para a redução na formação de anticorpos para vários antígenos das vacinas. O objetivo do estudo foi avaliar a resposta febril e a imunogenicidade das vacinas em crianças que receberam paracetamol profilático. Os pesquisadores avaliaram 459 crianças saudáveis. Um grupo de 226 crianças recebeu três doses profiláticas de paracetamol nas primeiras 24 horas após a vacinação e o outro grupo com 233 crianças não recebeu o paracetamol após a vacinação com as vacinas deca-valente pneumocócica/Haemophilus influenza/proteína D-conjugada (PHiD-CV), hepatite B, difteria, tétano, pólio e rotavírus.

Os autores observaram que as reações febris diminuíram no grupo de crianças que recebeu administrações profiláticas de paracetamol, porém a formação dos anticorpos pretendidos com a vacina também foi reduzida e isso pode comprometer a eficácia da imunização.

Referência: Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D, Schuerman L. *Effect of prophylactic paracetamol*

administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. Lancet. 2009 17; 374(9698):1339-50.

7. Sulfeto de hidrogênio endógeno sensibiliza canais de cálcio Cav3.2 tipo-T e contribui para a manutenção da dor neuropática

O sulfeto de hidrogênio (H₂S) derivado da l-cisteína e sintetizado por algumas enzimas, entre elas, a cistationina γ-liase (CSE) é considerado um gasotransmissor na bioquímica dos mamíferos. Pesquisadores japoneses mostraram que o H₂S ativa/sensibiliza canais de cálcio Cav3.2 tipo-T, conduzindo à facilitação da nocicepção somática e visceral. Além disso, o H₂S endógeno derivado da enzima CSE possui participação na dor inflamatória. Animais submetidos a um modelo de dor neuropática (corte do nervo L5 espinhal direito) receberam administrações i.p. de dl-propargilglicina (PPG) e β-cianoalanina, inibidores irreversível e reversível da enzima CSE, respectivamente. Esses inibidores suprimiram a hiperalgesia/alodinia neuropática. O efeito anti-hiperalgésico do PPG foi revertido por administração intraplantar de NaHS, um doador de H₂S, em animais submetidos ao modelo de dor neuropática.

Administração intraplantar ou aplicação tópica de mibefradil, um bloqueador dos canais de cálcio tipo-T, reverteu a hiperalgesia nesses animais operados. O grupo concluiu que após a injúria do nervo espinhal os canais de cálcio Cav3.2 tipo-T, nos neurônios sensitivos, são ativados/sensibilizados por sulfeto de hidrogênio endógeno e contribui para a manutenção da dor neuropática. Eles sugerem que Cav3.2 e a enzima cistationina γ-liase poderiam ser alvos terapêuticos para o desenvolvimento de drogas para o tratamento da dor neuropática.

Referência: Maeda Y, Aoki Y, Sekiguchi F, Matsunami M, Takahashi T, Nishikawa H, Kawabata ^a *Hyperalgesia induced by spinal and peripheral hydrogen sulfide: evidence for involvement of Cav3.2 T-type calcium channels.* Pain. 2009 Mar;142(1-2):127-32. Epub 2009

8. Estimulação elétrica intra-epidérmica de baixa intensidade pode ativar seletivamente nociceptores Aδ

Um recente trabalho publicado na revista *Journal of Pain* propõe o uso da estimulação elétrica intra-epidérmica (IES) como um método alternativo para ativar seletivamente os nociceptores. As terminações nervosas livres nociceptivas C e Aδ estão localizadas, principalmente, na epiderme e as fibras não-nociceptivas terminam mais profundamente na derme. As fibras Aδ conduzem os estímulos nociceptivos mais rapidamente que as fibras C e há relatos de sua participação na inflamação durante o estado crônico. Os pesquisadores realizaram dois experimentos com humanos. No primeiro experimento, eles utilizaram um creme de capsaicina aplicado à panturrilha para induzir desnervação seletiva dos nociceptores sensíveis a capsaicina e, deste modo, testar se as respostas para a IES são mediadas por esta população de fibras aferentes. No segundo experimento, aplicaram uma pressão para bloquear o nervo radial superficial com a finalidade de induzir temporariamente um prejuízo das fibras aferentes Aβ, Aδ e C e, assim, determinar a população de fibras que contribuem para as respostas eliciadas pela IES. Os autores evidenciaram que os nociceptores Aδ podem ser ativados seletivamente usando a IES de baixa intensidade.

Referência: Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, Miyazaki T, Takeshima Y, Kakigi R. *Assessing Delta fiber function with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation.* J Pain. 2010 Jul;11(7):621-7. Epub 2010.

9. Novo anticorpo monoclonal contra IL-1β reduz gota em pacientes refratários

A gota é uma doença metabólica e inflamatória, caracterizada por uma elevação nas concentrações plasmáticas de ácido úrico, levando à sua deposição e cristalização nas articulações, culminando no aparecimento de uma resposta inflamatória articular com dor intensa. Os tratamentos mais indicados são os antiinflamatórios não-esteroidais e colchicina.

No entanto, alguns pacientes se apresentam refratários a esses tratamentos ou tem contra-indicações ao uso desta medicação. Novas terapias necessitam ser desenvolvidas para estes pacientes. A IL-1 β é uma importante citocina pró-inflamatória que desempenha uma importante função na fisiopatologia da gota. Nesse sentido, pesquisadores da *Novartis* desenvolveram um novo anticorpo monoclonal humanizado contra a IL-1 β (Canakinumab) e avaliaram sua eficácia em pacientes com gota de difícil tratamento. Nesse estudo, foi observado que os pacientes tratados com Canakinumab obtiveram uma melhora considerável na dor mesmo quando comparados com um grupo de pacientes que receberam corticóides. Além disso, o Canakinumab reduziu os riscos de ataques recorrentes nesses pacientes. Dessa forma, os autores sugerem que este anticorpo poderia ser uma nova ferramenta no tratamento da gota em pacientes de difícil tratamento.

Observação: Como podemos ver no editorial desse mês, os imunobiológicos estão sendo introduzidos na farmacoterapêutica de diversas doenças e o mais interessante é que o preço dessas drogas esta caindo, tornando os tratamentos mais acessíveis. Estaremos entrando na era dos imunobiológicos?

Referência: So A, De Meulemeester M, Pikhlak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, Arulmani U, Sallstig P, Schlesinger N. *Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis*. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun 8.

10. Terapia anti-TNF aumenta risco de neutropenia

A terapia imunobiológica, principalmente com drogas anti-TNF, tem sido utilizada efetivamente em várias doenças inflamatórias e auto-imunes, incluindo artrite reumatóide, psoríase artropática e espondilite anquilosante. Apesar de terem revolucionado a terapia dessas doenças, o tratamento com os anticorpos contra TNF tem resultado no aparecimento de alguns efeitos adversos, entre eles o principal é o aumento na susceptibilidade à doenças infecciosas oportunistas, como tuberculose. Um trabalho retrospectivo examinou a possível correlação entre o tratamento com as terapias anti-TNF e um possível aparecimento de neutropenia nesses pacientes, o que poderia explicar em parte o aumento na susceptibilidade às doenças infecciosas. Foi verificado que 18% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio agudo de neutropenia depois do tratamento com anti-TNF, sendo que 6% desses pacientes apresentaram infecções secundárias à neutropenia. Estes resultados indicam que os pacientes sob tratamento com a terapia anti-TNF devem ser monitorados em relação ao aparecimento de neutropenia e às possíveis infecções secundárias associadas.

Referência: Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, Deighton C. *Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):764-9.