



## NEUROTOXICIDADE DA METANFETAMINA

Dois estudos de pesquisadores americanos do *US Department of Energy's Brookhaven National Laboratory* trouxeram uma luz aos efeitos danosos do abuso da metanfetamina no cérebro. Ambos os trabalhos são publicados no número de março, do "American Journal of Psychiatry". Em um estudo, os pesquisadores usaram a tomografia de emissão de pósitrons (PET), para determinar regiões específicas do cérebro danificadas com o abuso de metanfetamina.

As varreduras de 15 usuários detoxificados foram comparadas com as de 21 saudáveis. O metabolismo geral do cérebro foi 14% maior nos usuários comparados com indivíduos saudáveis, segundo os autores. Este aumento foi mais pronunciado no córtex parietal. Em contraste, usuários demonstraram metabolismo significativamente menor no tálamo e corpo estriado que em indivíduos normais.

Os achados do hipermetabolismo no cérebro em usuários de metanfetamina foram inesperados, pois a maioria dos estudos tem revelado diminuição no metabolismo do cérebro em usuários de outras drogas. Pode ser que a metanfetamina seja mais danosa ao cérebro que outras drogas, porque doenças de estados neurológicos nas quais tem sido relatado alto metabolismo, como o trauma e dano por radiação, usualmente envolvem inflamação e glicose.

Enquanto estudos animais demonstraram que a metanfetamina é tóxica para as células que produzem dopamina, o padrão metabólico observado no estudo indica que ela também afeta regiões não dopaminérgicas do cérebro. No outro estudo, os mesmos investigadores usaram um agente de contraste e PET para medir o nível de transporte de dopamina no cérebro de 15 detoxificados e 18 saudáveis. Adicionalmente, todos os pacientes se submeteram a testes neuropsicológicos para avaliar a função cognitiva e motora. Nível de transporte de dopamina foi significativamente reduzido no corpo estriado de usuários comparado com indivíduos saudáveis. Além disso, esta redução correlacionou com piora motora e falha na memória. *Am J Psychiatry* 2001;158:377-389.

## LIDOCAÍNA TÓPICA E ENXAQUECA

O creme de lidocaína aplicado na frente, durante a enxaqueca, pode fornecer alívio rápido da dor em alguns pacientes com enxaqueca. O estudo foi apresentado no *meeting* anual da *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Os pesquisadores do *Diamond Headache Clinic* realizaram um trabalho controlado por placebo em 40 pacientes com enxaqueca sem aura. Entre os usando de lidocaína, a avaliação da dor, na escala de 10 pontos, diminuiu, em média, de 6.93 pontos a 5.51, em 2 horas, e para 1.70, a 8 horas, uma melhora significativa em relação ao placebo. Dezesete pacientes que usaram lidocaína ficaram livres da dor, em 2 e 8 horas, e ficaram livres da dor, em 8 horas. De acordo com os pesquisadores, estudos prévios têm demonstrado que a lidocaína nasal e EV melhoram a dor por enxaqueca, possivelmente, por dessensibilização do trigêmeo.

## FERRO, NEUROMELANINA E SNC

É sabido que a neuromelanina e ferritina formam complexos estáveis com ferro (III). Neste estudo, foi medida a concentração de ferro, ferritina e neuromelanina na substância nigra, de indivíduos normais, com idade entre um a 90 anos, dissecados pós-morte. Os níveis de ferro na substância nigra foi 20 ng/mg, nos primeiros anos de vida, tendo aumentado para 200 ng/mg, em quatro décadas, e permanecendo estável, até os 90 anos de idade.

A concentração de H-ferritina foi também baixo (29 ng/mg), durante o primeiro ano da vida, porém aumentou rapidamente para mais de 200 ng/mg, aos 20 anos de idade e, então, permaneceu constante, até a oitava década de vida. A L-ferritina também mostrou aumentar, durante o envelhecimento. A neuromelanina não foi detectada, no primeiro ano de vida, aumentando para mais de 1000 ng/mg, na segunda década, e, então, aumentando continuamente até 3500 ng/mg, até a oitava década de vida. *Journal of Neurochemistry* 76 (6), 1766-1773.

## NIACINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

O niaspan<sup>®</sup>, uma fórmula de niacina de liberação prolongada, parece ser segura, quando usada em conjunto com doses altas ou moderadas de estatinas. De acordo com relato no número de fevereiro, do "American Journal of Cardiology", a combinação melhora o perfil lipídico de pacientes que não conseguem alcançar índice ideal terapêutico de colesterol LDL, ou tem triglicerídios elevados e diminuídos níveis de colesterol HDL, usando monoterapia com estatinas.

Os pesquisadores da *University of Pennsylvania* revisaram retrospectivamente os cartões de 66 pacientes que estavam usando terapia com estatinas, nas últimas seis semanas antes do niaspan<sup>®</sup> ser adicionado ao seu regime de tratamento. A adição de 1g de niaspan<sup>®</sup> a estes pacientes resultou em uma diminuição média do colesterol total de 8%, diminuição do colesterol LDL de 8% e diminuição dos triglicerídios de 24%. Adicionalmente, o colesterol HDL aumentou em 23%, de acordo com os pesquisadores.

Quando a dose de niaspan<sup>®</sup> foi dada a 2g em alguns pacientes, a diminuição média foi de 21% no colesterol total, 31% no colesterol LDL e 27% no colesterol HDL e 27% nos triglicerídios. Entretanto, para pacientes com colesterol LDL acima de 10 mg/dL sob terapia isolada com estatinas, a adição de 1g de niaspan<sup>®</sup> diminuiu o colesterol LDL em 19%, cerca de três vezes que o esperado com a estatina.

Comparações posteriores, com o aumento de 17% no colesterol HDL com monoterapia com niaspan<sup>®</sup>, a média de aumento de 24% no colesterol HDL visto quando o niaspan<sup>®</sup> é dado com estatina, sugere que a estatina e niaspan<sup>®</sup> têm efeitos complementares. Os dados mostraram um aumento não significativo nas enzimas hepáticas, glicemia e ácido úrico com adição de ou 1g ou 2g de niaspan<sup>®</sup>. *Am J Cardiol* 2001;87:476-479.



## MADEIRA E ARSÊNICO

Um tipo de madeira prensada tratada, usada na construção de vários parques de diversão, *decks* e mesas de piquenique, tem arsênico em doses maiores que aquelas consideradas oficialmente seguras ao ambiente, segundo investigadores. A madeira, banida como fator de risco ambiental, em muitos países, é comercializada, em lojas americanas. É largamente usada na Flórida, devido à sua resistência aos insetos e à umidade. O arsênico está presente na forma de arsenato-cromato de cobre, um poderoso pesticida injetado na madeira que pode contaminar o solo ao seu redor. Pequenas doses de arsênico pode ser fatal e a exposição, a longo prazo, pode causar câncer, mas não é ainda claro se o contato com o arsênico, nesta forma, é perigoso. A agência de proteção ambiental americana (EPA) banuiu a maioria dos pesticidas com arsênico, a alguns anos atrás, porém manteve a liberação para as madeiras tratadas.

## LARVA MIGRANS CUTÂNEA E ALBENDAZOL

Larva migrans cutânea, característica de regiões tropicais e subtropicais, está aumentando sua incidência, na Itália. A presença nas praias de animais infectados por nematóides do gênero *Ancylostoma* favorece o contato entre a pele humana e o solo infestado de larvas. A experiência do pesquisador com 56 pacientes (13 crioterapias, um tiabendazol com crioterapia, seis tiabendazol, dois albendazol com crioterapia e 34 com albendazol) é descrita no trabalho. Os resultados mostram que a cura definitiva foi atingida em todos os 56 pacientes. A eficácia terapêutica dos vários métodos são equivalentes. O pesquisador acredita que o albendazol pode ser considerado de primeira escolha para o tratamento, uma vez que é bem tolerado e a complacência do paciente é boa. *International Journal of Dermatology* 40 (1), 67-71.

## ALENDRONATO 70MG

O alendronato administrado semanalmente em doses de 35 a 70mg produz aproximadamente o mesmo efeito terapêutico de doses de 5 a 10 mg, administrados diariamente, segundo relatado no *meeting* anual da *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Os pesquisadores da *Clinical Pharmacology Association*, de Miami (EUA), administraram as doses de alendronato com intervalo de 12 dias em 37 mulheres pós menopausa. Eles usaram a excreção urinária para

estimar a absorção da droga. Para calcular a biodisponibilidade oral, os investigadores compararam a excreção urinária dose/ajustada, após 35 e 70 mg dado por via oral e 250 mcg via endovenosa. A biodisponibilidade média foi 0.61% na dose de 35 mg e 0.57% na dose de 70 mg. Em comparação com dados de estudos prévios mostrados usando comprimidos de 2.5 a 40mg, a biodisponibilidade média oral foi 0.69%. A razão para esta performance do alendronato é que a droga tem uma grande influência do alimento em sua absorção.

## TNF- $\alpha$ E ENXAQUECA PRÉ-MENSTRUAL

O estudo foi realizado, para determinar as diferenças nas citocinas pró-inflamatórias urinárias interleucina-1b (IL-1b), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose de tumor alfa (TNF-a). Existem entre indivíduos controles não enxaquecosos e enxaquecosos e entre a enxaqueca não hormonal e enxaqueca menstrual. Qualquer diferença notada pode ser expandida para esclarecer a hipótese neuroimune da patogênese da enxaqueca e levar a descobertas de futuros marcadores de diagnóstico ou opções terapêuticas para ambas desordens. A teoria atual da patogênese da enxaqueca foca anormalidades bioquímicas no sistema nervoso central resultado em inflamação dos vasos da meninge. Substâncias vasoativas envolvidas, neste processo, podem incluir substância P, peptídeo gene-relacionado a calcitonina, neurocinina A, serotonina e óxido nítrico. Produtos de células imunológicas, como histamina, leucotrienos e citocinas, também, têm propriedades pró-inflamatórias nos vasos. Um estudo de citocinas pró-inflamatórias, IL-1b, IL-6 e TNF-a foi realizado em enxaqueca pré-menstrual.

Durante e fora das menstruações, amostras de urina de 24 horas de 19 mulheres com enxaqueca foram coletadas, durante enxaqueca pré-menstrual, enxaqueca não menstrual, dias sem cefaléia e comparado com amostras de 24 horas de dez controles, durante e fora das menstruações. Um mecanismo neuroimune para enxaqueca foi testado com expectativa para aumento nas citocinas pró-inflamatórias testadas durante a enxaqueca.

Esta hipótese não foi validada. A média da IL-6 estava aumentada em todas as três amostras de enxaquecas em relação ao controle, porém não foi encontrada significação estatística. Nenhuma diferença foi encontrada nos níveis de IL-1b entre as amostras. De forma interessante, uma diferença marcada foi encontrada entre os valores de TNF-a na enxaqueca pré-menstrual. Doze (63%) de 19 enxaquecosos tinham, ao menos, uma amostra de urina com nível de TNF-a indetectável, enquanto nenhum das 20 amostras dos dez controles do estudo tinha nível indetectável. O trabalho conclui que os níveis baixos de TNF-a em mulheres com enxaqueca pode ser sinal de desordem neuroimune e predisposição a enxaqueca. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 41 (2), 129-137.



## VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO ORAL

A hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para doença aterosclerótica em pacientes em estado final de doença renal (ESRD), apesar do melhor tratamento ser desconhecido. Este trabalho randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi realizado para medir o efeito de alta a dose oral de vitamina B12 e ácido fólico nos níveis de homocisteína total pré-diálise em pacientes com ESRD. Oitenta e um pacientes sob hemodiálise que tinham hiperhomocisteinemia (> 16mmol/L) em doses variadas de multivitamínicos, contendo 1mg de ácido fólico/dia. Após a seleção pelo sangue, todos os pacientes foram enrolados na terapia, incluindo 1mg de ácido fólico a cada quatro semanas. Para todos os pacientes, vitamina B12, 1 mg/dia foi adicionado por quatro semanas adicionais. Os pacientes foram, então, randomizados, para receber quatro semanas de 0, 5, ou 20 mg de ácido fólico em adição ao multivitamínico e vitamina B12 (dados diariamente). Os níveis de homocisteína (média de 27.7mmol/L) diminuíram em 19.2%, após quatro semanas de tratamento com multivitamínico diário, contendo 1mg de ácido fólico.

O nível de homocisteína foi posteriormente diminuído de 22.3 para 18.6mmol/L, após quatro semanas de terapia com vitamina B12 (1mg/dia). Não houve diferença significativa na redução média dos níveis de homocisteína, após terapia com alta dose de ácido fólico comparado com placebo. O trabalho conclui que o tratamento oral ótimo para hiperhomocisteinemia em pacientes sob hemodiálise consiste em 1mg de ácido fólico e 1mg de vitamina B12 oral, ao dia. *Kidney International* 59 (3), 1103-1109.

## TNF- $\alpha$ E ASMA

O fator de necrose de tumor alfa (TNF- $\alpha$ ) é conhecido como um importante mediador de muitos eventos inflamatórios dependentes de citocinas. É sabido que o TNF- $\alpha$  é liberado em respostas alérgicas, tanto de mastócitos, quanto macrófagos, via mecanismos IgE dependentes, e níveis elevados têm sido demonstrados no fluido broncoalveolar (BALF) de pacientes asmáticos sob alterações de alérgenos. TNF- $\alpha$  inalado aumenta a responsividade das vias respiratórias à metacolina em indivíduos asmáticos e normais associados com a neutrofilia. Dados adicionais indicam que o TNF- $\alpha$  pode sobre-regular moléculas de adesão, facilitar a imigração de células inflamatórias até as paredes das vias respiratórias e ativar mecanismos pró-fibróticos no sub-epitélio. Estes dados sugerem que o TNF- $\alpha$  tem papel numa

função, no início da hiperreatividade das vias aéreas. Adicionalmente, o polimorfismo genético para TNF- $\alpha$ , particularmente at-308bp, tem sido descrito como associado à asma. Este polimorfismo está associado ao aumento do TNF- $\alpha$ . Entretanto, estudos em asma não demonstraram diferenças fenotípicas entre aqueles indivíduos com polimorfismo e os que carregam o gene da doença. Os receptores de TNF (TNF-R p55 e p75), também conhecidos com CD120a e b, também têm demonstrado estar presente no pulmão, porém sua importância funcional, somente agora, está surgindo. O TNF pode atuar como uma citocina pró-inflamatória que causa recrutamento de neutrófilos e eosinófilos. O tratamento direto, especificamente a redução da atividade do TNF- $\alpha$ , pode ser conceitualmente útil como uma terapia poupadora de glicocorticóide. *Immunology and Cell Biology* 79 (2), 132-140.

## NO E ASMA

O óxido nítrico é um gás evanescente da atmosfera e recentemente foi descoberta sua função em animais e humanos. Tem papel importante, no fígado, na modulação de várias funções, incluindo o tônus vascular pulmonar, transmissão não-adrenérgica e não-colinérgica (NANC) e modificação da resposta inflamatória. A asma é caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e aumento na síntese de NO e outras substâncias altamente reativas e tóxicas (espécies reativas de oxigênio). Citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , são secretadas na asma e resulta em recrutamento de células inflamatórias. Também, induz ao óxido nítrico, cálcio e calmodulina-independentes (iNOS) e perpetua a resposta inflamatória nas vias aéreas.

NO é liberado de várias células pulmonares, influenciando células epiteliais, eosinófilos e macrófagos e o NO tem demonstrado estar aumentando em condições associadas com inflamação, nas vias aéreas, como asma e infecções virais. NO pode ser medido no ar expirado de várias espécies, e o NO exalado pode ser rapidamente medido por uso de quimioluminescência em humanos. O NO exalado está aumentado em indivíduos asmáticos não usuários e durante a exacerbação da asma, e apesar de retornar aos níveis basais com tratamento anti-inflamatório apropriado, e a medida tem sido proposta como um método simples e não invasivo da inflamação das vias aéreas na asma. *Immunology and Cell Biology* 79 (2), 178-190.

## MAGNÉSIO IV E ENXAQUECA

Para estudar a eficácia e tolerabilidade de 1g de sulfato de magnésio endovenoso, como forma aguda de tratamento de ataques severos de enxaqueca, foi realizado um estudo randomizado, blindado, controlado por placebo, incluindo 30 pacientes com ataques de enxaqueca moderados ou severos. Quinze pacientes receberam 1g de sulfato de magnésio endovenoso dado por 15 minutos. Quinze pacientes receberam 10mL de solução salina endovenosa. Naqueles recebendo placebo, a persistência da dor ou náusea e vômitos, após 30 minutos, indicou o uso de sulfato de magnésio 1g endovenoso por 15 minutos.

Os pacientes foram avaliados, imediatamente após o tratamento, e, então, 30 minutos e 2 horas após. A intensidade da dor, acompanhada por sintomas e efeitos colaterais, foram anotados. Todos os pacientes do grupo de tratamento de magnésio

responderam ao tratamento. A dor desapareceu em 13 pacientes (86.6%) e diminuiu em dois pacientes (13.4%); e em todos os 15 pacientes, os sintomas associados desapareceram.

No grupo placebo, houve diminuição da severidade da dor, porém persistiu a náusea e irritabilidade, e fotofobia foi observada em um paciente (6.6%). Todos os pacientes que receberam inicialmente o placebo receberam, em seguida, o sulfato de magnésio, ao qual todos os pacientes responderam. Em 14 pacientes (93.3%), o ataque acabou; em um paciente (6.6%), a intensidade da dor diminuiu; e em todos os 15 pacientes (100%), os sintomas associados desapareceram. Vinte e seis pacientes (86.6%) tiveram pequenos efeitos colaterais, porém não necessitaram de parar com o tratamento de sulfato de magnésio. O trabalho conclui que sulfato de magnésio 1g endovenoso é seguro, eficaz e bem tolerado no tratamento de ataques de enxaqueca. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 41 (2), 171-177.