

Divulgação Científica**1. Estudo avalia o uso de opioides antes e após a cirurgia bariátrica em pacientes nos Estados Unidos**

A cirurgia bariátrica é usada para tratar a obesidade e suas comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, metabólicas e dor crônica. A redução do peso relacionada à cirurgia bariátrica está associada com significativa melhora na capacidade funcional e na dor em pacientes com osteoartrite de joelhos e diminuição da dor nas costas nos estudos observados. Como relatado, algumas síndromes dolorosas estão relacionadas à obesidade e a perda de peso pode estar associada ao melhor controle da dor. Um estudo foi realizado nos Estados Unidos, publicado no *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, para avaliar o uso de opioides após a cirurgia bariátrica em pacientes que fazem uso contínuo destes medicamentos para controle da dor crônica antes do procedimento e determinar o efeito da depressão pré-operatória, dor crônica ou alterações pós-operatórias no índice de massa corporal (IMC). Participaram do estudo 11.719 indivíduos, com 21 anos e mais velhos, que haviam sido submetidos à cirurgia bariátrica entre 2005 e 2009. Eles foram avaliados um ano antes e um ano após a cirurgia, com último acompanhamento até 31 de dezembro de 2010. Antes da cirurgia, 8% dos pacientes bariátricos faziam uso contínuo de opioides. Destes indivíduos, 77% continuaram o uso contínuo de opioides no ano após a cirurgia. Concluiu-se que para esse grupo de pacientes, o uso crônico continuou no ano seguinte à cirurgia e a quantidade usada foi maior no pós-operatório do que no pré-operatório. Estes achados sugerem a necessidade de um melhor manejo da dor nesses pacientes após a cirurgia.

Referência: Raebel MA, Newcomer SR, Reifler LM, Boudreau D, Elliott TE, DeBar L, Ahmed A, Pawloski PA, Fisher D, Donahoo WT, Bayliss EA. *Chronic use of opioid medications before and after bariatric surgery*. JAMA. 2013 310(13):1369-76.

2. Uso de fluoroquinolonas podem favorecer a ocorrência de neuropatia periférica

O órgão regulador americano FDA (*Food and Drug Administration*) publicou, em agosto deste ano, um anúncio de segurança exigindo que os rótulos de medicamentos, bem como guias de medicamentos referentes aos fármacos antibacterianos da classe das fluoroquinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino e gemifloxacino) fossem atualizados para alertar sobre possível risco de neuropatia periférica permanente, após administração oral ou injetável desses fármacos. Contudo, esse efeito adverso não está associado às formulações tópicas de fluoroquinolonas aplicadas nos ouvidos ou olhos.

Se um paciente desenvolve sintomas de neuropatia periférica, a fluoroquinolona deve ser interrompida e trocada por outro fármaco antibacteriano não-fluoroquinolona, a menos que o benefício da continuidade do tratamento com uma fluoroquinolona supere o risco.

A neuropatia periférica é uma desordem nervosa que ocorre nos braços ou pernas. Os sintomas incluem dor, queimação, formigamento, dormência, fraqueza, hipersensibilidade mecânica e/ou térmica, entre outros. A neuropatia periférica pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com fluoroquinolonas, persistindo por meses a anos após sua interrupção ou mesmo permanentemente. Portanto, pacientes que fazem uso de fluoroquinolonas e venham a desenvolver sintomas de neuropatia periférica, devem consultar os profissionais da saúde imediatamente, alerta o FDA.

Vale ressaltar que estas instruções são válidas apenas nos Estados Unidos, país onde se encontra o órgão governamental FDA. Entretanto, cabe a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), órgão regulamentador do sistema de saúde no Brasil, acompanhar e

fiscalizar, bem como decidir posteriormente, se necessário, normas e critérios semelhantes aos publicados pelo FDA.

Fonte: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm>

3. Use somente como indicado...

Durante os últimos 10 anos, mais de 1.500 mortes foram registradas apenas nos Estados Unidos da América, causadas pela ingestão exagerada de uma das drogas mais populares para o alívio da dor: o acetaminofeno. Desse quantitativo, estima-se que metade dos casos está relacionada a suicídios, enquanto na outra metade a morte se deu por intoxicação acidental com o uso dessa substância.

O medicamento mais popular nos EUA cujo princípio ativo é o acetaminofeno é o Tylenol®, o qual surgiu no mercado em 1955 na forma de elixir, indicado para uso infantil. Em 1959 a companhia Johnson & Johnson adquiriu o laboratório McNeil, responsável pela produção do medicamento que, nesse mesmo ano, foi aprovado para a venda isenta de prescrição.

As primeiras mortes relacionadas ao uso de acetaminofeno surgiram no fim da década de 60, data a partir da qual se intensificaram as investigações a cerca da toxicidade desse ativo. Os efeitos relacionados à intoxicação com essa substância relacionam-se majoritariamente à hepatotoxicidade (saturação do sistema antioxidante relacionado à glutathione e consequente incapacidade de neutralizar metabólitos tóxicos), estando em segundo lugar as reações dérmicas relacionadas ao uso em doses terapêuticas, porém por um tempo superior ao indicado – podendo inclusive levar a morte.

A *Food and Drug Administration* (FDA), responsável pela regulação dos medicamentos nos EUA, conduz a quase 30 anos um estudo de reanálise de drogas antigas, a fim de revisar a segurança e eficácia dessas substâncias a partir dos critérios atuais. A demora na execução de tal processo levanta questionamentos diversos por parte de instituições médicas e farmacêuticas, principalmente por problemas como os relacionados ao Tylenol®.

Um dos problemas levantados pelo FDA em relação ao Tylenol® e aos demais medicamentos contendo acetaminofeno foi a ausência de um alerta explícito sobre o risco de dano hepático e letalidade advindo do uso desse medicamento. Além disso, observou-se uma estreita janela terapêutica da substância, permitindo uma perigosa proximidade entre a dose recomendada e a dose tóxica. Uma terceira problemática gira em torno do risco aumentado do uso de acetaminofeno por pacientes usuários de álcool, visto a sinergia de tais substâncias no que diz respeito ao dano hepático.

As propagandas do Tylenol®, segundo especialistas, remetem a uma falsa inocuidade, o que facilita a utilização inadequada por parte do paciente, que acredita estar fazendo uso de uma substância isenta de nocividade. Outro ponto intensamente discutido é o foco no Tylenol® como alternativa à Aspirina®, visto a sua incapacidade de promover sangramentos gástricos como os relatados pelos usuários de ácido acetilsalicílico. Tal abordagem contribui para a construção de uma imagem distorcida em relação a toxicidade do medicamento.

As alternativas apontadas para a resolução de parte dos problemas sugeriram a redução da recomendação diária (que resultou na redução de 4 para 3g diários, mas apenas nos EUA), redução na quantidade por frasco (que foi rejeitada, pela alegação do incômodo para os usuários com artrite na necessidade de mais deslocamentos para adquirir o medicamento), redução na concentração por comprimido (rejeitada em função dos custos implicados nessa mudança), inserção do aviso da hepatotoxicidade e do risco do uso concomitante ao álcool (que foi inserido primeiramente na versão de liberação prolongada). O fabricante iniciou alguns investimentos no sentido de produzir uma versão mais segura do Tylenol®, porém tais dados foram mantidos sob sigilo quando perceberam que tal iniciativa confirmaria a nocividade do produto já em circulação.

Como se todos os problemas relacionados ao uso da substância não fossem suficientes para tornar mais cautelosa sua utilização, diversos problemas relacionados ao processo de

produção foram identificados entre os anos de 2008 e 2010, resultando no recolhimento de aproximadamente 136 milhões de frascos, o que representa uma perda em vendas de 900 milhões de dólares. Entre tais problemas de produção estão possíveis contaminações microbiológicas nas versões infantis, presença de metais pesados e concentração de acetaminofeno 23% superior à indicada.

Diferentemente da postura norte-americana frente aos acontecimentos relacionados ao acetaminofeno, países europeus como Inglaterra e Alemanha tomaram medidas restritivas quanto à venda e à quantidade comercializada da substância. Além de restringir a distribuição do medicamento às farmácias, há um limite para a aquisição do medicamento por vez: 16g na Inglaterra e 10g na Alemanha. Os germânicos registraram 4 mortes relacionadas a intoxicação por acetaminofeno no ano de 2010 contra 321 mortes registradas nos EUA; além disso, as medidas restritivas dos países europeus tem como foco a redução dos suicídios, visto que tal prática se tornou frequente a partir dos anos 90 devido a facilidade de acesso à substância.

Apesar de todas as constatações, apoiadas por inúmeras publicações de instituições renomadas e pesquisadores especialistas no assunto, a força da publicidade da marca auxilia na manutenção do Tylenol® como um dos líderes de vendas dos analgésicos isentos de prescrição – o que continua indignando aqueles que presenciam os efeitos causados pela aquisição facilitada, utilização inadequada e informação defasada.

Fonte: Gerth, J., Miller, T.C. Use only as directed. ProPublica, setembro 2013. <http://www.propublica.org/article/tylenol-mcneil-fda-use-only-as-directed>

4. Absorventes internos são retirados do mercado por causar dor

O fabricante de absorventes internos *Intimus* e *Intimus Evolution* anunciou no mês de setembro a retirada do mercado de cerca de 1,5 milhões de unidades dos produtos fabricados entre janeiro de 2011 e março de 2013. Segundo a empresa o aplicador do absorvente pode apresentar as pétalas da sua extremidade abertas o que poderia ocasionar desconforto ou dor as consumidoras durante sua aplicação. O problema ocorre no produto dos tamanhos mini, médio e super. A *Kimberly-Clark* informou que as consumidoras que tiverem os absorventes com aplicador devem conferir se as extremidades do mesmo estão com as pétalas abertas, devendo assim interromper o uso. No caso de algum desconforto, uma pomada cicatrizante pode ser indicada pelo médico para diminuir a dor da paciente. A empresa informou que o *recall* do produto está sendo realizado. O *recall* é a forma pela qual um fornecedor vem a público informar que seu produto ou serviço apresenta riscos aos consumidores. Ao mesmo tempo, recolhe produtos, esclarece fatos e apresenta soluções. De acordo com a Lei no. 8.078/90 (Código de Defesa do Consumidor – CDC), o fornecedor não pode colocar no mercado de consumo, produto ou serviço que apresente alto grau de risco à saúde ou segurança das pessoas. Caso o fornecedor venha a ter conhecimento da existência de defeito após a inserção desses produtos ou serviços no mercado, é sua obrigação comunicar o fato imediatamente às autoridades e aos consumidores.

Fontes: <http://portal.mj.gov.br> , www.kimberlyclark.com.br , <http://www1.folha.uol.com.br>

5. Efeito do celecoxibe combinado com a analgesia peridural torácica sobre a dor após toracotomia

Toracotomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais dolorosos. A toracotomia resulta em dor pós-operatória grave, podendo levar a dor crônica. Um estudo realizado na Bélgica investigou os potenciais benefícios do celecoxibe oral na analgesia pós-operatória, em combinação com a analgesia peridural torácica. Quarenta pacientes submetidos à toracotomia foram incluídos neste estudo. A analgesia peridural (T4-T5) controlada pelo paciente foi usada durante 48 h após a cirurgia (ropivacaína com sufentanil). Além disso, os pacientes receberam celecoxibe oral ou placebo na noite anterior à cirurgia e até 48 h após a

operação. Os escores de dor pós-operatória, a função respiratória e a morbidade foram comparados entre os dois grupos. Os escores da dor pós-operatória em repouso e durante a tosse foram menores e a satisfação dos pacientes foi maior no grupo celecoxibe. Os autores concluíram que o celecoxibe melhora a analgesia pós-operatória conjuntamente com a analgesia peridural torácica após toracotomia. É importante ressaltar o celecoxibe usado na pesquisa foi o Celebrix da empresa Pfizer. Como mencionado em alerta anterior no DOL (Boletim: 121; Ano: 2010), a Pfizer que fabrica esse tipo de anti-inflamatório teve seu produto (Celebra) alvo de investigações sobre efeitos colaterais importantes, como aumento no risco de eventos cardiovasculares trombóticos, infarto do miocárdio e derrame.

Referência: Senard M, Deflandre EP, Ledoux D, Roediger L, Hubert BM, Radermecker M, Libbrecht D, Joris JL. *Effect of celecoxib combined with thoracic epidural analgesia on pain after thoracotomy*. Br J Anaesth. 2010 105(2):196-200.

Ciência e Tecnologia

6. Desacetilação de histonas e dor neuropática

O desenvolvimento de dor neuropática Inicialmente foi ligado a uma ativação excessiva de vias neuronais, hoje em dia se discute mais sobre uma disfunção da plasticidade neuronal causada por uma alteração na expressão transcricional. Porém a dor neuropática, ainda hoje, necessita de mais estudos. Há estudos emergentes sobre o papel da acetilação/desacetilação de histonas nos processos de dor crônica. Existem evidências que a acetilação de histonas pode ser relevante no desenvolvimento de dor neuropática. Neste estudo foi visto se a administração de inibidores da acetilação de histonas (HDACi) poderiam ser eficazes, na diminuição da hipersensibilidade mecânica e térmica de ratos, em modelos de dor neuropática traumáticos (ligação parcial do nervo ciático e transecção do nervo espinal L5) e um modelo quimioterápico (com administração do antirretroviral estavudina). Foi visto que quando HDACi é administrado antes da lesão, há um aumento da sensibilidade mecânica de 40-50% quando comparado com o grupo controle, tanto no modelo traumático quanto no induzido por drogas. Há também um aumento significativo na sensibilidade térmica. Não foram vistos aumento da sensibilidade quando o HDACi tem seu começo de administração após a injúria. Concluindo, a acetilação/desacetilação de histonas se mostraram importantes fatores para o desenvolvimento de sensibilidade em modelos de dor neuropática, e estes fatores são mais importantes no início desta patologia, podendo indicar o papel da acetilação de histonas como um dos iniciadores da dor neuropática, visto que a administração de HDACi pós injúria não demonstrou diferenças na sensibilidade quando comparados ao controle.

Referência: Denk F, Huang W, Sidders B, Bithell A, Crow M, Grist J, Sharma S, Ziemek D, Rice AS, Buckley NJ, McMahon SB. *HDAC inhibitors attenuate the development of hypersensitivity in models of neuropathic pain*. Pain. 2013 154(9):1668-79.

7. A subunidade $\alpha 2$ do receptor GABAA atenua a hiperalgesia em nível espinal mas não supra-espinal

Há evidências de que drogas que aumentam a atividade dos receptores GABAérgicos atenuam a dor inflamatória e neuropática após a sua administração na medula espinal. Este efeito anti-hiperalgésico da neurotransmissão GABAérgica é mediado pela subunidade $\alpha 2$ dos receptores GABAA ($\alpha 2$ -GABAA). Não obstante, estudos prévios indicam que a ativação destes receptores na medula espinal induz expressivo efeito anti-hiperalgésico após a administração sistêmica, mas o possível sinergismo ou ação antagonista, em nível supra-espinal, do receptor $\alpha 2$ -GABAA sobre a anti-hiperalgésico espinal não foi estudado. Sendo assim, o presente trabalho utilizou camundongos geneticamente modificados com ausência de receptores $\alpha 2$ -GABAA ou camundongos que expressam o receptor $\alpha 2$ -GABAA insensível a benzodiazepínicos, ambos na medula espinal. Foram analisadas as consequências dessas

mutações para o efeito anti-hiperalgésico induzido pelo tratamento sistêmico com um novo e não sedativo agonista benzodiazepínico, HZ166, sobre a dor inflamatória e neuropática. Camundongos selvagens e ambos os grupos de camundongos geneticamente modificados tiveram os limiares nociceptivos basais semelhantes e também desenvolveram a hipernocicepção de forma similar. Contudo, o efeito anti-hiperalgésico causado pela administração sistêmica de HZ166 reduziu por volta de 60% a hipernocicepção tanto nos camundongos com ausência do receptor $\alpha 2$ -GABAA quanto nos camundongos com receptor $\alpha 2$ -GABAA insensível a benzodiazepínicos na medula espinal. O principal componente do efeito anti-hiperalgésico ($\alpha 2$ -dependente) do receptor GABAA no presente trabalho foi exclusivamente de origem espinal, visto que o agonista benzodiazepínico do receptor $\alpha 2$ -GABAA não produziu sinergismo e nem antagonismos sobre o efeito anti-hiperalgésico dos animais. Considerando o presente resultado, foi postulado que drogas com ação específica na subunidade $\alpha 2$ do receptor GABAA exercem seu efeito anti-hiperalgésico através do aumento do controle da nocicepção em nível espinal. Tais drogas podem ser administradas por via sistêmica para o tratamento de diferentes condições de dor crônica.

Referência: Paul J, Yévenes GE, Benke D, Lio AD, Ralvenius WT, Witschi R, Scheurer L, Cook JM, Rudolph U, Fritschy JM, Zeilhofer HU. *Antihyperalgesia by $\alpha 2$ -GABAA Receptors Occurs Via a Genuine Spinal Action and Does Not Involve Supraspinal Sites*. *Neuropsychopharmacology*. 2013. doi: 10.1038/npp.2013.221. [Epub ahead of print]

8. Estimulação transcraniana promove analgesia em dor experimental

Métodos de estimulação transcraniana podem favorecer a plasticidade cortical, promovendo o alívio da dor em diversas condições algicas. Estimulação transcraniana por corrente direta (tDCS) e a estimulação transcraniana por corrente magnética (rTMS) são formas de neuromodulação que têm se apresentado eficazes no tratamento de pacientes com dor crônica. A estimulação do córtex motor primário (M1) tem sido o foco de aplicação em diversos estudos de neuromodulação transcraniana. Nesse estudo, a estimulação prévia de M1 através de tDCS, seguido de estimulação 1 Hz de rTMS modulou a hiperalgesia térmica experimental. A polaridade do eletrodo tDCS influenciou diretamente o limiar de dor. Para neuroestimulação catodal de tDCS – rTMS 1Hz, os limiares de dor aumentaram significativamente. Consistente com o conceito que o pré-condicionamento com tDCS, a direção do rTMS, o limiar de dor diminuiu após anodal tDCS – 1 Hz rTMS. Por conseguinte, o estudo suporta a possível importância da plasticidade cortical homeostática no desenvolvimento de protocolos clinicamente relevantes neuroestimulação. No entanto, os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos pré-condicionamento com tDCS seguido da estimulação com em rTMS permanecem especulativos. Tem sido sugerido que as mudanças na liberação de glutamato seja um fator importante, mas a evidência permanece inconclusiva e mais pesquisas são necessárias.

Referência: Moloney TM, Witney AG. *Transcranial direct current stimulation (tDCS) priming of 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates experimental pain thresholds*. *Neurosci Lett*. 2013; 534:289-94.

9. Antinocicepção induzida pela acupuntura é dependente de JNK

As proteínquinases ativadas por mitógenos (MAPK) são consideradas mediadores intracelulares gliais e são classificadas em três principais tipos de famílias com vias distintas: quinase regulada por sinal extracelular (ERK), p38 e quinase N-terminal c-Jun (JNK). A participação de todas essas quinases tem sido atribuída a processos hipernociceptivos/dolorosos, inclusive na indução e manutenção da dor neuropática. As lesões dos nervos periféricos, típicas desse tipo de dor, acarretam um rápido influxo de íons cálcio e sódio, que contribuem para ativação de diversas quinases, inclusive as MAPK. A JNK parece estar ativada de maneira persistente nos astrócitos da medula espinal após lesão de

nervo periférico, ao passo que a administração de inibidores da JNK desencadeia antinocicepção. Estudos anteriores já haviam mostrado que esse tipo de dor experimental também é aliviado pela acupuntura, através da inibição da ativação microglial e, conseqüentemente, inibição da produção de mediadores pró-inflamatórios. Lee e colaboradores demonstraram que o modelo experimental de dor neuropática SCI (*Spinal Cord Injury*) acarreta hipernocicepção mecânica e térmica acompanhadas do aumento na ativação de JNK e c-Jun, principal substrato da JNK, nos astrócitos da medula espinal 31 dias após a cirurgia. Todos esses fatores foram reduzidos após tratamento com acupuntura nos acupontos Shuigou (GV26) and Yanglingquan (GB34) 31 dias após lesão do nervo. Ainda, o tratamento com acupuntura juntamente com SP600125, pequena molécula inibidora de JNK, potencializou o efeito antinociceptivo da acupuntura. Portanto, o trabalho exposto demonstrou que o efeito antinociceptivo da acupuntura neste modelo experimental de dor neuropática, SCI, parece ser mediado por ativação de JNK e c-Jun nos astrócitos.

Referência: Lee JY, Choi DC, Oh TH, Yune TY. *Analgesic Effect of Acupuncture Is Mediated via Inhibition of JNK Activation in Astrocytes after Spinal Cord Injury*. PLoS One. 2013; 8(9):e73948.

10. TMEM16C regula o processamento da dor via canal de potássio dependente de sódio SLACK

MEM16C é uma canal pertencente a família de canais de cloreto ativados por íons cálcio chamada TMEM16 ou anoctamina. Muito pouco estudado, o TMEM16C ainda possui funções ainda são obscuras, apesar de ter sido demonstrado sua associação com a incidência da doença de Alzheimer (Briones; Dinu, 2012). Contudo, recentemente, outro membro desta família, o TMEM16A, foi associado à hipersensibilidade de estímulos térmicos, devido a sua expressão em neurônios sensitivos no gânglio da raiz dorsal (Cho et al., 2012). No presente estudo, Huang e colaboradores investigaram o papel do TMEM16C na modulação da dor por estímulo mecânico. Os autores identificaram a expressão do TMEM16C em neurônios sensitivos que expressão isolectina do tipo-B (IB4+), ou seja, fibras C não-peptidérgicas, e também, mutações do gene envolvido na expressão do TMEM16C, que levam a formação uma proteína inativa, expressam um fenótipo com maior limiar nociceptivo por estímulo mecânico em ratos. Utilizando técnicas de eletrofisiologia, o estudo demonstra que o TMEM16C modula o processo de repolarização neural, porém, este efeito observado no canal não era mediado pelo próprio canal, mas por uma interação física com outro canal de potássio ativado por cálcio chamado SLACK. Desta forma, além demonstrarem o papel do TMEM16C na nocicepção, este trabalho revela que canais iônicos podem interagir fisicamente, de forma a modularem a atividade de outros canais na membrana.

Referências:

- Cho, H. et al. *The calcium-activated chloride channel anoctamin 1 acts as a heat sensor in nociceptive neurons*. Nat. Neurosci. 15, 1015–1021 (2012).
- Briones, N. & Dinu, V. *Data mining of high density genomic variant data for prediction of Alzheimer's disease risk*. BMC Med. Genet. 13, 7 (2012).
- Huang, F. et al. *TMEM16C facilitates Na⁺-activated K⁺ currents in rat sensory neurons and regulates pain processing*. Nat. Neurosci. 16, 1284–1290 (2013).