

**Divulgação Científica****1. A ameaça global da falsificação de opioides**

Este ano, o *Drug Enforcement Administration* dos EUA lançou um comunicado não confidencial sobre um problema grave de Saúde. Inúmeras mortes e casos de overdose têm sido relatados causados por comprimidos de opioides falsificados de derivados de fentanil, um analgésico agonista opioide  $\mu$  muito potente.

Centenas de milhares de comprimidos contendo quantidades mortais de fentanil têm inundado o mercado do tráfico nos EUA, motivado pelo enorme potencial de lucro. Os traficantes exploram a alta demanda dos consumidores por medicamentos de prescrição através da produção de baixo custo. Os equipamentos e materiais necessários para a produção de medicamentos falsificados são amplamente disponíveis on line por um pequeno investimento inicial.

A China é a principal fonte de abastecimento do princípio ativo destinado aos Estados Unidos, Canadá e México. De acordo com a Agência Chinesa de combate ao contrabando, a China não tem a problema de consumo de fentanil; portanto, todo o fentanil ilicitamente produzido na China é mais propenso à exportação para as Américas.

As overdoses e mortes por medicamentos falsificados contendo derivados de fentanil vão continuar a aumentar na medida com que os usuários continuarem a utilizar indiscriminadamente estas formas farmacêuticas sem controle de dosagem e formulação.

Referência: Counterfeit Prescription Pills Containing Fentanyls: A Global Threat. DEA Intelligence BRIEF. DEA-DCT-DIB-021-16, JULY 2016.

Alerta submetido em 26/08/2016 e aceito em 08/09/2016.

**2. Mepivacaína tópica pode ser útil no tratamento da neuropatia por HIV**

O presente estudo sugere que o uso do anestésico tópico mepivacaína pode ser útil para o tratamento da dor neuropática periférica relacionada ao HIV. O uso de lidocaína tópica já é indicado como forma de terapia para algumas algias, porém a neuropatia associada ao HIV parece não responder a tal fármaco. Os autores sugerem que o uso da mepivacaína tópica pode ser interessante devido a sua maior biodisponibilidade, ou seja, maior tempo de ação; e também menor toxicidade para o sistema nervoso, ou seja, maior segurança. A infecção pelo HIV leva a neuropatia, a qual normalmente afeta as inervações distais, fazendo com que ocorra perda sensorial e dor. Diante dessa problemática o objetivo do estudo foi avaliar os efeitos antinociceptivos da mepivacaína tópica em um modelo de neuropatia induzida por HIV em ratos. O ensaio foi realizado através do uso dos anestésicos de lidocaína e mepivacaína em diversas concentrações. Os anestésicos foram aplicados de forma tópica na pata traseira e também na cauda dos animais. Para mepivacaína foi observada melhora na sensibilidade ao estímulo térmico e mecânico. Já para lidocaína houve melhora da sensibilidade ao calor, mas não ao estímulo mecânico. Os autores concluem que mepivacaína tópica pode ser um recurso a ser utilizado no tratamento da neuropatia dolorosa associada à infecção pelo HIV.

Referência: Sagen J, Castellanos DA, Hama AT. Antinociceptive effects of topical mepivacaine in a rat model of HIV-associated peripheral neuropathic pain. *J Pain Res.* 2016; 9:361-71.

Alerta submetido em 02/09/2016 e aceito em 06/09/2016.

**3. Pacientes que se automedicam apresentam perfis heterogêneos**

Cefaleia do tipo tensional e enxaqueca podem estar associadas à morbidade substancial e redução da qualidade de vida. Há no mercado medicamentos efetivos para o alívio da dor,

porém seu uso excessivo prejudica o sucesso da terapêutica. O presente estudo identificou subgrupos de pacientes com cefaleia e enxaqueca que se automedicam, a partir de Dezembro de 2012 até Maio de 2013 em 202 farmácias comunitárias na Bélgica. Três perfis foram estabelecidos: A) 48,8% do total da amostra, prevalência de jovens, a maioria sofre de enxaqueca, menor número de outras queixas de dor, 16% apresentaram uso excessivo de medicação; B) 29,5% do total da amostra, idosos, com dor de cabeça, principalmente não enxaqueca, baixo grau de deficiência causada pela dor e dor em outros dois locais, 40% se automedicavam; C) 21,7% do total da amostra, pacientes com enxaqueca e que também relatam dor em outros locais, apresentam maior deficiência e grave limitação de atividades, apresentaram as maiores taxas no uso excessivo de medicamentos, 73%. A identificação dos grupos favorece a efetiva abordagem da terapêutica, nos cuidados da dor e no controle do uso dos medicamentos.

Referência: Mehuys E, Paemeleire K, Crombez G, Adriaens E, Van Hees T, Demarche S, Christiaens T, Van Bortel L, Van Tongelen I, Remon JP, Boussey K. The heterogeneity of headache patients who self-medicate: a cluster analysis approach. *Pain*. 2016; 157(7):1464-71.

Alerta submetido em 02/09/2016 e aceito em 06/09/2016.

#### 4. EUA busca aumentar o estoque de Cannabis sativa para pesquisa

Há séculos se conhece o uso medicinal da *Cannabis sativa*, popularmente conhecida no Brasil como maconha, contudo apenas em 1964 foi isolado seu primeiro componente, o  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), principal substância psicoativa dentre outros 400 já identificados. Estes compostos desencadeiam seus efeitos por interagirem com o sistema endocanabinoide, formado pelos receptores CB1 (sistema nervoso central e periférico) e CB2 (células do sistema imune), além de enzimas específicas de síntese e degradação de moléculas semelhantes produzidas endogenamente. Atualmente a maconha é a droga ilícita mais consumida em todo mundo, e seus efeitos adversos são principalmente a dependência, alterações cerebrais sutis, psicose e distúrbios alimentares. Entretanto, estudos já demonstraram efeitos benéficos em várias patologias, como epilepsia, transtornos alimentares, estresse e Alzheimer. Desde então, as pesquisas em torno da Cannabis têm aumentado cada vez mais e centros especializados são formados. Nos EUA grande parte dos estados permite o uso da maconha medicinal, mas apesar de os pacientes poderem adquirir o medicamento de vários distribuidores diferentes, todas as plantas usadas em laboratório de pesquisa derivavam de uma fonte única de plantação, encontrada na Universidade do Mississippi em Oxford. Como em qualquer planta, as concentrações das substâncias apresentam variações entre plantações, ou seja, as pesquisas eram realizadas com compostos em concentrações diferentes das usadas pelos pacientes, o que atrasa os avanços científicos e pode causar prejuízos para o quadro médico do paciente. Para sobrepujar esse problema, no mês de agosto os EUA deu um passo à frente no que diz respeito a pesquisas com a maconha: a nova regra abrange a expansão do estoque, permitindo que mais produtores (devidamente registrados no DEA) possam plantar maconha para pesquisas bancadas pelo orçamento federal e setor privado. Isso é um fator positivo, pois facilitara o acesso ao produto para testes clínicos e tratamento, bem como aproximará os dados experimentais dos resultados clínicos. O efeito analgésico dos canabinoides está em foco, uma busca rápida em sites voltados para pesquisa científica e se encontra um crescente número de publicações em fase de testes clínicos, mostrando que o tratamento de dor em patologias como o câncer, diabetes, neuropatia crônica, vem crescendo e se mostrando promissor, logo, é necessário que se invista em pesquisas e se quebre tabus.

Referências: Brucki SM, Frota NA, Schestatsky P, Souza AH, Carvalho VN, Manreza ML, Mendes MF, Comini-Frota E, Vasconcelos C, Tumas V, Ferraz HB, Barbosa E, Jurno ME.

Cannabinoids in neurology--Brazilian Academy of Neurology. Arq Neuropsiquiatr. 2015; 73(4):371-4.

Alerta submetido em 30/08/2016 e aceito em 30/08/2016.

#### 5. Preditores de dor pós-traumática

A lesão traumática é uma das principais causas de morte e deficiência em todo o mundo para os indivíduos com idade inferior a 45 anos. Entre 22% a 93% dos pacientes com lesão traumática musculoesquelética desenvolve dor crônica pós-traumática. Compreender as características da dor crônica pós-traumática é importante para dar um adequado tratamento da dor. O desenvolvimento de dor crônica pós-traumática pode ser explicado por uma série de questões, tais como sensibilidade à ansiedade e vulnerabilidades biológicas que atuam como preditores e que quando combinada com lesão traumática, eles se alimentam em um ciclo de sintomas, por exemplo, medo da dor, catastrofização, dor, ansiedade geral, estresse pós-traumático. Devido ao grande número de variáveis e complexas interações entre preditores de dor pós-traumática crônica, poucos estudos investigaram prospectivamente o desenvolvimento e manutenção de sofrimento psíquico e dor crônica. Portanto, um grupo de pesquisadores Canadenses desenvolveu um estudo para examinar a incidência de dor neuropática aguda em pacientes com lesão traumática nos primeiros 14 dias após a lesão (T1), dor neuropática crônica e quatro meses depois (T2), bem como a gravidade, interferência, gestão da dor e identificar preditores dos pacientes com diferentes trajetórias de dor neuropática. Entre os 205 pacientes adultos traumáticamente feridos, quase metade tinha aguda, moderada a grave dor que era neuropática de origem nos dias após a lesão e pouco mais de um terço tinha esses sintomas quatro meses depois. Em geral, os resultados indicam que idade mais avançada protege contra a dor neuropática moderada a grave, em comparação com aqueles que têm a dor não neuropática. Níveis mais elevados de sensibilidade à ansiedade preveem a perda de dor neuropática ao longo do tempo.

Referência: Rosenbloom BN1, Katz J, Chin KY, Haslam L, Canzian S, Kredler HJ, McCartney CJ. Predicting pain outcomes after traumatic musculoskeletal injury. Pain. 2016; 157(8):1733-43.

Alerta submetido em 30/08/2016 e aceito em 30/08/2016.

### Ciência e Tecnologia

#### 6. O papel de opioides endógenos na dor da fibromialgia

A fibromialgia é caracterizada por dor de maneira generalizada sem a presença, no entanto, de uma patologia identificável, ou seja, sem causa aparente. O diagnóstico leva em consideração diferentes avaliações de dor em conjunto com testes de neuroimagem como ressonância magnética. Diferentes neurotransmissores podem ser parcialmente responsáveis pela dor desenvolvida na fibromialgia. Dentre estes sistemas, o sistema opioide acabou chamando a atenção de um grupo de pesquisadores americanos, que se interessaram em analisar o papel deste sistema na dor decorrente da fibromialgia.

Os estudos foram realizados levando-se em consideração análises de imagem por ressonância magnética (fMRI) de áreas cerebrais relacionadas com o processamento da dor, ditas áreas de interesse, assim como tomografias por emissão de pósitrons (PET) destas áreas cerebrais, utilizando um ligante dos receptores opioides do tipo  $\mu$  (MOR) marcado, [11C]-carfentanil, como ferramenta para determinar a quantidade destes receptores nas referidas áreas. Estas análises foram relacionadas com alguns parâmetros clínicos para a determinação de dor observados nas mesmas pacientes. De maneira resumida, o estudo avaliou 18 pacientes com fibromialgia, do sexo feminino, com média de idade de 45 anos. Cada paciente foi submetida a 60 minutos de sessão de varredura por análise de imagem

(fMRI) enquanto diferentes intensidades de pressão eram aplicadas ao polegar esquerdo para induzir dor, bem como uma análise das quantidades de [<sup>11</sup>C]-carfentanil ligado ao receptor opioide do tipo  $\mu$  (MOR), avaliado por 90 minutos sob repouso.

Em regiões cerebrais relacionadas a analgesia, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral e outras regiões do córtex anterior cingulado foi observado uma redução da disponibilidade de receptores opioides MOR, e este fato foi associado a uma diminuição da atividade neural capaz de atuar sobre a sinalização dolorosa, no sentido de promover efeitos anti-nociceptivos (analgésicos). Além disso, esta redução de receptores MOR foi ainda associada a uma menor ativação do núcleo accumbens, conhecido como centro de recompensa, região cerebral relacionada com os fatores emocionais que compõem a experiência de dor. Desta forma, a redução dos receptores MOR sugere que há uma desregulação no sistema opioide endógeno, responsável por atuar em regiões cerebrais relacionadas com o controle da dor devido a seus efeitos anti-nociceptivos (analgésicos). Esta desregulação acaba levando a uma diminuição deste sistema de controle analgésico, contribuindo assim para a ocorrência das dores características dos indivíduos com fibromialgia.

Referência: Schrepf A, Harper DE, Harte SE, Wang H, Ichesco E, Hampson JP, Zubieta JK, Clauw DJ, Harris RE. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. *Pain*. 2016; 157(10):2217-25.

Alerta submetido em 22/07/2016 e aceito em 10/08/2016.

#### 7. Papel da $\beta$ -arrestina 2 na transição da dor aguda para crônica

Diversos estudos realizados na última década, nos ajudaram a compreender melhor como a dor inflamatória e neuropática é induzida por mediadores inflamatórios através da sensibilização periférica dos neurônios sensoriais primários e a subsequente sensibilização dos neurônios na medula espinhal. Neste contexto, a ativação dos receptores de glutamato do tipo NMDA (NMDAR) no corno dorsal da medula espinhal apresenta um papel essencial na condução da hipersensibilidade no circuito da dor a nível central. No entanto, pouco ainda se sabe em como ocorre de forma natural a resolução da dor aguda, bem como, se uma ruptura neste processo natural pode desencadear na transição da dor aguda para crônica. A ativação dos receptores acoplados a proteína G (GPCRs) e também de receptores opioides parece estar envolvida na resolução da dor inflamatória. Animais nocautes para GRK2, um tipo de GPCR quinase, encontrada nos neurônios sensoriais periféricos, apresentam dor inflamatória prolongada. Os GPCRs são dessensibilizados pelas GRKs através da fosforilação do receptor e subsequente ligação da  $\beta$ -arrestina ao GPCR fosforilado. Os tipos 1 e 2 de  $\beta$ -arrestina possuem diferentes papéis na dessensibilização de GPCRs e nas vias de sinalização. O tipo 2 da  $\beta$ -arrestina tem sido relacionado a dessensibilização do receptor opioide  $\mu$  (MOR). Camundongos deficientes para  $\beta$ -arrestina-2 apresentam analgesia prolongada e aumentada a morfina. Além disso, a administração pela via intratecal de anticorpo anti- $\beta$ -arrestina-2 potencializa o efeito antinociceptivo induzido pelo agonista do receptor MOR (DAMGO). No entanto, a tolerância antinociceptiva, a qual é dependente de NMDA espinhal, ainda se desenvolve em animais nocautes para  $\beta$ -arrestina-2. Assim, apesar destas e outras evidências encontradas na literatura, os mecanismos moleculares da  $\beta$ -arrestina-2 em regular a função dos receptores NMDA na dor inflamatória e neuropática ainda não estão claros.

Com o intuito de elucidar estes mecanismos, pesquisadores dos EUA, publicaram recentemente na revista *Nature Communications*, que a  $\beta$ -arrestina-2 contribui para a transição da dor aguda para crônica, e que também atua na resolução da dor neuropática através da dessensibilização dos receptores NMDA nos neurônios da lamina II na medula espinhal. Primeiramente, os autores administraram pela via intratecal um agonista do receptor MOR em camundongos e observaram que este agonista produz respostas comportamentais paradoxais. Ou seja, na fase inicial analgesia e na fase tardia alodinia

mecânica, a qual requer o receptor NMDA. Ainda, ambas as fases são prolongadas em camundongos nocautes para  $\beta$ -arrestina-2. Também foi observado que a administração espinal de NMDA induz alodinia mecânica dependente de GluN2B (uma subunidade do receptor de glutamato NMDA), a qual é prolongada em animais nocautes para  $\beta$ -arrestina-2 (global) e no animal nocaute condicional, onde a ausência de  $\beta$ -arrestina-2 ocorre nas terminações nervosas que expressam Nav1.8. Além disso, a ausência de  $\beta$ -arrestina-2 resulta no prolongamento da dor neuropática e inflamatória, bem como de um aumento na corrente do canal NMDA mediada por GluN2B na lamina II da medula espinal, mas não na lamina I. Os autores observaram que um aumento espinal na expressão de  $\beta$ -arrestina-2 (over-expression) é capaz de reverter a dor neuropática crônica após lesão do nervo. Assim, podemos concluir que a  $\beta$ -arrestina-2 espinal pode atuar como um portão intracelular para transição da dor aguda para crônica, via dessensibilização dos receptores NMDA. A  $\beta$ -arrestina-2 pode ser útil na resolução da dor crônica. O desenvolvimento de novos medicamentos que tenham como alvo a sinalização espinal de  $\beta$ -arrestina-2 poderão ser utilizados terapêuticamente para a prevenção e o tratamento da dor crônica.

Referência: Chen G, Xie RG, Gao YJ, Xu ZZ, Zhao LX, Bang S, Berta T, Park CK, Lay M, Chen W, Ji RR.  $\beta$ -arrestin-2 regulates NMDA receptor function in spinal lamina II neurons and duration of persistent pain. *Nat Commun.* 2016; 7:12531.

Alerta submetido em 22/08/2016 e aceito em 30/08/2016.

#### [8. Modulação redox-dependente de canais de cálcio tipo-T em neurônios sensitivos contribui para o efeito antinociceptivo agudo da substância P](#)

A substância P é um neuropeptídeo com 11 aminoácidos e pertence à família das taquicininas. É produzida no sistema nervoso periférico e central. A substância P é principalmente um neuromodulador excitatório que está envolvida na transmissão da dor. Exerce efeitos excitatórios no sistema nervoso central, mas suas ações periféricas são pouco compreendidas. Dessa maneira, o objetivo do trabalho desenvolvido por pesquisadores da China e Reino Unido foi investigar o mecanismo de ação periférica da substância P. O estudo estabeleceu um mecanismo subjacente ao efeito antinociceptivo periférico da substância P, através do qual este neuropeptídeo produz inibição dependente de ROS de correntes de  $\text{Ca}(2+)$  tipo-T pro-álgico e concomitantemente aumento das correntes de  $\text{K}(+)$  tipo-M antiálgico. Os pesquisadores relatam o descobrimento de uma nova via endógena de "ajuste" da atividade de canais de cálcio tipo-T através da modulação de sua sensibilidade ao zinco. Eles sugerem ainda que a modulação recíproca simultânea de dois canais iônicos diferentes por uma única cascata de sinalização pode sumariar para produzir um efeito antinociceptivo cumulativo, endógeno. Estas descobertas descrevem e explicam um efeito inibitório inesperado da substância P na via nociceptiva periférica e lança uma nova luz sobre os mecanismos da analgesia endógena.

Referência: Huang D, Huang S, Gao H, Liu Y, Qi J, Chen P, Wang C, Scragg JL, Vakurov A, Peers C, Du X, Zhang H, Gamper N. Redox-Dependent Modulation of T-Type  $\text{Ca}(2+)$  Channels in Sensory Neurons Contributes to Acute Anti-Nociceptive Effect of Substance P. *Antioxid Redox Signal.* 2016; 25(5):233-51.

Alerta submetido em 30/08/2016 e aceito em 30/08/2016.

#### [9. Etoricoxibe modula a dor em nível central em pacientes com osteoartrite de joelho](#)

Na edição 190 do nosso Boletim, foi discutida a eficácia de alguns anti-inflamatórios não-esteroidais no tratamento da osteoartrite (OA); dentre eles, o etoricoxibe, inibidor seletivo de COX-2. Estudos anteriores realizados em animais revelaram sua capacidade de modular os biomarcadores de dor relacionados aos mecanismos nociceptivos periféricos e centrais. Entretanto, o presente trabalho buscou estudar seu modo de ação a partir dos efeitos centrais em pacientes com diagnóstico positivo para OA de joelho, além de avaliar se os

biomarcadores utilizados no estudo poderiam antever o efeito deste inibidor de COX-2. Foi realizado um estudo randomizado, crossover, duplo-cego, controlado por placebo, dividido em 5 períodos (pré-tratamento 1, tratamento 1, intervalo de tratamento, tratamento 2 e pós tratamento 2) e monitorado em 9 momentos, nos quais foram efetuados: avaliação de marcadores bioquímicos, testes aplicados para a avaliação clínica da dor e função e testes sensoriais quantitativos, como limiar de dor e pressão do joelho (PPT), modulação condicionada da dor (COM) e somação temporal (TS). Tais análises indicaram que a modulação da dor foi acompanhada de melhorias gerais nos parâmetros clínicos. Embora o mecanismo de ação não tenha sido investigado, o estudo confirmou, por meio do TS, a hipótese de que o inibidor de COX-2, etoricoxibe exerce parte de sua ação analgésica através da inibição de mecanismos centrais da dor associada à sensibilização em pacientes com OA de joelho. Desta forma quanto maior o TS e a integração neuronal, maior será o alívio da dor após o uso do etoricoxibe, demonstrando que um grau de somação temporal facilitado pode ser utilizado como biomarcador da dor para prever o quão bem uma determinada subpopulação de pacientes com OA responderiam ao tratamento com este fármaco.

Referência: Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2016; 157:1634-1644.

Alerta submetido em 30/08/2016 e aceito em 30/08/2016.

#### 10. GRK6 modula a sensibilização mecânica e térmica na neuropatia através da expressão de CXCR2

A quinase acoplada a proteína-G do tipo 6 (GRK6) faz parte da família de enzimas GRKs que podem promover a dessensibilização e internalização de receptores acoplados a proteína G (RAPG). Não obstante, receptores de quimiocinas, tal como CXCR2, estão envolvidos na hipersensibilização mecânica e térmica característica dor neuropática. O estudo de Zhou e colaboradores demonstrou que após a lesão do nervo isquiático por constrição ocorre o aumento da expressão do receptor CXCR2 em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal (GRD), correlacionado com o aumento sensibilização a estímulos mecânico e térmico. A maior expressão de CXCR2 também é correlacionada com a redução da expressão de GRK6, alguns dias após lesão. De fato, os autores demonstraram uma relação causa-efeito inversa, quando induziram o aumento da expressão de GRK6 nos neurônios dos GRDs, utilizando promotores virais, ocasionando a redução da expressão do receptor CXCR2 e redução da sensibilização a estímulos mecânicos e térmicos. A existência de interação direta entre GRK6 e CXCR2 também foi demonstrada por imunoprecipitação. Complementarmente, os autores demonstram que a administração de um antagonista do receptor CXCR2 resulta em menor sensibilização a estímulos de maneira dose-resposta e tempo-resposta. Em suma, resultados sugerem GRK6 como um interessante alvo para o tratamento da dor neuropática no mecanismo da dor neuropática oriunda de lesão do nervo periférico.

Referência: Zhou Y, Li RJ, Li M, Liu X, Zhu HY, Ju Z, Miao X, Xu GY. Overexpression of GRK6 attenuates neuropathic pain via suppression of CXCR2 in rat dorsal root ganglion. *Mol Pain*. 2016; 12. pii: 1744806916646381.

Alerta submetido em 30/08/2016 e aceito em 30/08/2016.