

RELATO DE CASO

Efeitos do alopurinol na dor e na ansiedade em pacientes com infibromialgia: um estudo piloto

Aécio C. Fagundes^a, Diogo O. Souza^a, André P. Schmidt^{a,b,c,d,*}

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Departamento de Bioquímica, Porto Alegre, RS, Brazil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Universidade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (UFCSPA), Santa Casa de Porto Alegre, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Hospital Nossa Senhora da Conceição, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil

Recebido em 16 de junho de 2020; aceito em 24 de dezembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE:

Alopurinol;
Dor crônica;
Fibromialgia;
Ansiedade; Purinas

RESUMO:

O alopurinol é um potente inibidor da enzima xantina oxidase utilizada no tratamento de hiperuricemia e gota. O objetivo deste estudo piloto foi investigar os efeitos do alopurinol na dor e ansiedade em mulheres com fibromialgia refratária à terapia convencional. Esta série de casos prospectiva envolveu 12 mulheres com diagnóstico prévio de fibromialgia refratária à terapia convencional. Os pacientes receberam uma terapia complementar com alopurinol oral 300 mg duas vezes ao dia por 30 dias. Os pacientes foram submetidos à avaliação dos escores de dor e ansiedade antes do tratamento, 15 e 30 dias após. Este estudo piloto demonstrou que a administração oral de alopurinol 300 mg duas vezes ao dia causou uma redução significativa nos escores de dor até 30 dias de tratamento em mulheres com fibromialgia. Nenhum efeito foi observado em relação aos escores de ansiedade. Ensaios clínicos randomizados são garantidos e devem investigar mais o alopurinol e derivados de purina mais seletivos no tratamento de condições de dor aguda ou crônica.

Introdução

A fibromialgia é uma síndrome crônica caracterizada por dor e sensibilidade generalizadas, acompanhadas por distúrbios do sono, fadiga crônica, disfunção cognitiva, sintomas depressivos e vários distúrbios funcionais adicionais.

A fibromialgia geralmente requer uma abordagem terapêutica multimodal para otimizar a eficácia do tratamento, e seu manejo ainda é um desafio, pois muitos

Autor correspondente:

E-mail: aschmidt@ufrgs.br (A.P. Schmidt).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.12.016>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Tabela 1 Comparação entre os principais desfechos entre os momentos - escores de dor.

Variáveis	Pontos temporais do tratamento			p ^a
	Base	15 dias	30 dias	
VPS (n - %)				
Nenhuma	0 (0%)	2 (17%)	3 (25%)	
Branda	0 (0%)	3 (25%)	4 (33%)	0.039
Moderada	2 (17%)	3 (25%)	3 (25%)	
Severa	10 (83%)	4 (33%)	2 (17%)	
EVN (média ± DP)	7.7 (1.4)	5.0 (2.8) ^b	5.2 (2.8) ^b	0.016
EVA (média ± DP)	7.5 (1.5)	4.6 (2.8) ^b	4.7 (2.9) ^b	0.010
Categorias EVA(n - %)				
Nenhuma-branda	0 (0%)	6 (50%)	6 (50%)	0.011
Moderada-severa	12 (100%)	6 (50%)	6 (50%)	
McGill (média ± DP)	41.5 (14)	34.3 (17)	34.6 (19)	0.508

VPS, Escala Verbal de Dor; EVN, Escala Numérica de Dor; EVA, Escala Visual Analógica de Dor; McGill, questionário modificado de dor de McGill.

Os dados são apresentados como valores absolutos (percentis) ou como pontuações médias (desvio padrão - DP). ANOVA unilateral seguido pelo teste de comparação múltipla de Bonferroni para dados numéricos e teste X² de Pearson para dados categóricos.

^ap <0,05 foi considerado significativo.

^bp <0,01 em comparação com as pontuações da linha de base (n = 12 pacientes).

pacientes não conseguem obter alívio suficiente com os tratamentos convencionais.¹

É bem conhecido que as purinas exercem vários efeitos na transmissão da dor. A adenosina e seus análogos estão envolvidos em vários efeitos biológicos, incluindo a modulação da transmissão da dor em locais periféricos e centrais.² O alopurinol derivado de purina é um potente inibidor da enzima xantina oxidase usada principalmente no tratamento de hiperuricemia e gota. Notavelmente, estudos anteriores mostraram que o alopurinol produz efeitos antinociceptivos dependentes da dose contra vários modelos de dor química e térmica em roedores.³ Nossa hipótese é que a inibição da xantineoxidase pelo alopurinol, reduzindo assim a degradação da purina, poderia ser uma estratégia válida para aumentar a atividade purinérgica e tratar a dor em humanos. O objetivo deste estudo piloto foi investigar uma terapia adjuvante com alopurinol oral na dor e ansiedade em mulheres com fibromialgia refratária à terapia convencional.

Métodos

Uma série de casos prospectiva foi realizada em um hospital terciário no sul do Brasil. O protocolo foi desenhado para ser um estudo piloto para um ensaio clínico maior e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição (HCPA / UFRGS - CAAE # 229000100007; Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC # RBR-8h7dmq). Participaram do estudo 12 pacientes do sexo feminino, com estado físico ASA I - II da American Society of Anesthesiologists (ASA) e idades variando de 18 a 65 anos, sendo excluídas

as analfabetas ou que não entendam a língua portuguesa, aqueles que se recusaram a participar do estudo ou que já haviam participado de outros estudos. Os participantes receberam uma explicação escrita e oral do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes foram alocados para receber alopurinol 300 mg oral duas vezes ao dia por 30 dias após a avaliação inicial.

Nenhum outro medicamento foi adicionado durante o acompanhamento. Todos os pacientes foram mantidos com o protocolo de medicação atual e nenhuma alteração adicional no regime posológico foi permitida durante o acompanhamento, exceto para o uso de analgésicos de resgate. Os pacientes foram avaliados para resultados primários e secundários no início do estudo, 15 e 30 dias após a inscrição. A descrição do presente estudo foi baseada nas diretrizes do CARE.

Os pacientes foram solicitados a relatar qualquer dor em quatro instrumentos de autoavaliação - uma escala verbal (VPS), uma escala visual analógica (EVA), uma escala numérica (EVN) e o questionário modificado de McGill, descrito em detalhes em outro lugar.⁴ No primeiro um, a dor relatada foi graduada de 1 a 4, de acordo com a intensidade: (1) nenhuma, (2) leve, (3) moderada ou (4) intensa. A EVA é amplamente utilizada como uma medida de avaliação da dor autorrelatada. A escala consiste em uma linha de 100 mm que representa pictoricamente um *continuum* entre dois extremos: sem dor (pontuação 0) e dor extrema (pontuação 100). Para estratificar os dados da EVA, pontos de corte foram estabelecidos considerando a literatura anterior, 4 com dor moderada a intensa correspondendo a escores acima de 30 mm.⁴ Para a EVN, os pacientes foram so-

Tabela 2 Comparação entre os principais desfechos entre os momentos - escores de ansiedade

Variáveis	Pontos temporais do tratamento			P ^a
	Base	15 dias	30 dias	
Traço de ansiedade STAI(n - %)				
Níveis baixos	5 (42%)	5 (42%)	4 (33%)	0.89
Níveis altos	7 (58%)	7 (58%)	8 (67%)	
Média dos escores (média ± DP)	55.7 (11)	53.8 (10)	55.1 (9)	0.82
Estado de ansiedade STAI (n - %)				
Níveis baixos	6 (50%)	5 (42%)	8 (67%)	0.46
Níveis altos	6 (50%)	7 (58%)	4 (33%)	
Média dos escores (média ± DP)	52.8 (13)	52.7 (12)	50.3 (12)	0.90

STAI, Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

Os dados são apresentados como valores absolutos (percentis) ou como média (desvio padrão - DP). ANOVA unilateral seguido pelo teste de comparação múltipla de Bonferroni para dados numéricos e teste X² de Pearson para dados categóricos.

^ap <0,05 foi considerado significativo (n = 12 pacientes).

licitados a relatar sua dor em números que variam de zero (sem dor) a 10 (dor extrema). Finalmente, o questionário McGill foi usado para medir a experiência de dor multidimensional (dimensões sensoriais, afetivas e avaliativas).⁴

A medição dos níveis de ansiedade foi realizada por meio do Inventário de Ansiedade Traço-Estado para Adultos (IDATE).⁴ O questionário contém duas escalas de avaliação de autorrelato de 20 itens separadas para medir ansiedade-traço e estado. Pontuações totais para questões situacionais e de base variam separadamente de 20 a 60 ou 80, com escores mais altos denotando níveis mais altos de ansiedade. A média dos escores de ansiedade na linha de base foi usada para determinar o ponto de corte, de modo que os indivíduos com escores acima da média fossem classificados como o grupo de alta ansiedade e aqueles com escores iguais ou abaixo da média como o grupo de baixa ansiedade.⁴ Os dados foram armazenados no software Excel e analisados por STATA12.0. As variáveis numéricas foram apresentadas como média ± desvio padrão (DP). Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade. A análise estatística entre os pontos de tempo foi realizada usando ANOVA de uma via seguida pelo teste de comparação múltipla de Bonferroni para dados numéricos e teste x² de Pearson para dados categóricos; p <0,05 foi considerado para diferenças estatisticamente significativas.

Resultados

Conforme mostrado na Tabela 1, o alopurinol causou uma redução significativa nos escores de dor medidos por escalas verbais, numéricas e visuais analógicas de dor, 15 e 30 dias após o tratamento (p <0,05). Não foram observados efeitos significativos nos escores de dor medidos pelo questionário McGill (Tabela 1). Como mostrado na Tabela 2, não detectamos nenhuma diferença significativa nos escores de ansiedade-traço e estado após 15 e 30 dias de trata-

mento (p > 0,05). Notavelmente, nenhum evento adverso significativo foi observado após um ensaio de 30 dias com alopurinol na população atual e não houve desistências.

Discussão

A justificativa para administrar alopurinol para dor e ansiedade é derivada de evidências em pesquisas básicas e clínicas sobre o sistema purinérgico. Purinas à base de adenina têm sido consideradas alvos importantes para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da dor e o tratamento de vários distúrbios neuropsicológicos.^{2,3} A adenosina endógena pode ser liberada no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos, e a regulação de seus níveis por vários agentes farmacológicos pode alterar o processamento da dor por meio da ativação dos receptores A1 da adenosina nos neurônios e talvez de outros receptores nas estruturas adjacentes.² Também demonstramos que algumas purinas à base de guanina, especialmente o nucleosídeo guanosina, produziram efeitos antinociceptivos e ansiolíticos consistentes em vários modelos animais.⁵ As purinas têm sido relacionadas a alguns efeitos antinociceptivos em animais e humanos,⁵ é relativamente cedo para propor o uso da maioria dos derivados de purinas para pesquisa clínica e prática.

A principal contribuição da presente série de casos é propor uma abordagem alternativa para investigar o papel clínico das purinas, com foco na investigação de derivados de purinas previamente usados em humanos, como o inibidor de xantina-oxidase alopurinol. Portanto, o alopurinol, ao inibir a xantina oxidase e a produção de ácido úrico, pode causar acúmulo de outras purinas no sistema nervoso central e na periferia (por exemplo, adenosina e outros nucleosídeos e nucleotídeos), o que pode ser responsável pelo potencial analgésico e outras propriedades neuromoduladoras. O efeito primário do alopurinol é a inibição da produção de ácido úrico, e o resultado geral é a inibição

do metabolismo da xantina e da hipoxantina, levando a um maior resgate dessas purinas por sua conversão em inosina, adenosina e guanossina. Esses achados, tanto no sistema nervoso central quanto na periferia, foram amplamente demonstrados após a administração sistêmica de alopurinol em vários estudos em animais e humanos.^{3,5}

Existem grandes limitações no presente estudo. Em primeiro lugar, este é um estudo piloto para um ensaio clínico maior e apenas alguns casos foram investigados. Notavelmente, não houve grupo de controle e os pacientes foram avaliados exclusivamente em comparação com sua linha de base. Portanto, um efeito placebo poderia ter desempenhado um papel importante nos presentes achados e um ensaio clínico randomizado é fundamental para avaliar posteriormente um efeito analgésico intrínseco do alopurinol em humanos com síndromes dolorosas crônicas. No momento, estamos realizando um ensaio clínico em um único centro, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, investigando o alopurinol como terapia adjuvante em mulheres com dor refratária à fibromialgia.

Em resumo, este estudo demonstrou que a administração oral do inibidor da xantina oxidase alopurinol 300 mg duas vezes ao dia causou uma redução significativa nos escores de dor após 15 e 30 dias de tratamento em mulheres com fibromialgia. Nenhum benefício foi observado contra os escores de ansiedade de característica e estatura. Considerando que estudos anteriores mostraram alguns efeitos benéficos de algumas purinas contra a dor em animais e

humanos, novos ensaios clínicos ainda são necessários para determinar se o alopurinol é eficaz na redução da dor em outros ambientes clínicos. Esses estudos devem incluir amostras maiores e acompanhamento mais longo para determinar melhor o impacto do alopurinol e talvez dos inibidores da xantina-oxidase mais seletivos nos escores de dor em humanos com dor crônica aguda.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9:115-27.
2. Sawynok J, Liu XJ. Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Prog Neurobiol.* 2003;69:313-40.
3. Schmidt AP, Böhmer AE, Antunes C, et al. Anti-nociceptive properties of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in mice: role of A1 adenosine receptors. *Br J Pharmacol.* 2009;156:163-72.
4. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for post-operative anxiety in adults. *Anaesthesia.* 2001;56:720-8.
5. Schmidt AP, Lara DR, Souza DO. Proposal of a guanine-based-purinergetic system in the mammalian central nervous system. *Pharmacol Ther.* 2007;116:401-16.4