

**Caderno de Divulgação Científica****1. Fentanil pode influenciar o desenvolvimento infantil**

Sabe-se que o parto prematuro é prejudicial tanto para a mãe quanto para o recém-nascido, pois envolvem procedimentos dolorosos, desconfortáveis e estressantes, causando uma alteração no desenvolvimento fisiológico e neurocomportamental do prematuro.

Existem estudos que apontam alterações fisiológicas, neurológicas e comportamentais, em crianças que receberam infusão de morfina durante a prematuridade. Porém, com poucas evidências sobre os efeitos em longo prazo da sedação e analgesia para a população de recém-nascidos pré-termo. Não se encontra nenhum dado sobre o impacto do fentanil administrado na prematuridade gerando um efeito causal no neurodesenvolvimento desses bebês.

O objetivo geral do estudo é avaliar o impacto de dois regimes de administração de fentanil no neurodesenvolvimento de recém-nascidos prematuros em ventilação mecânica, por uma avaliação prospectiva de acompanhamento por dois anos.

Amostra é composta de 131 recém-nascidos prematuros em ventilação mecânica, que aleatoriamente foram alocados em dois grupos. Um grupo com infusão de fentanil contínua + bolus declarados de fentanil quando necessário; e o outro grupo com infusão de placebo contínua + bolus declarados de fentanil quando necessário. Após a alta hospitalar iniciou-se a fase de follow-up até dois anos com a idade corrigida.

Este é o primeiro estudo prospectivo dos efeitos da infusão contínua de fentanil em recém-nascidos pré-termo ventilados mecanicamente. Em conclusão, os resultados deste estudo de follow-up sugerem que o fentanil podem influenciar o desenvolvimento infantil quanto a coordenação dos olhos e das mãos.

Referência: Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, Ferrari F, Faldella G. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. *Pain*. 2017, 158 (2017) 840–845.

\* Graduada em Enfermagem pela Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. Atualmente cursa o programa de pós-graduação em ciências e tecnologias da saúde, com a temática de estudo para o mestrado em fisiologia cardiovascular/fatores de risco para doenças cardiovasculares/prevenção de fatores de risco, na Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia.

Alerta submetido em 30/05/2017 e aceito em 05/06/2017.

**2. Retorno ao trabalho após lesão cervical**

Pesquisa realizada em dois centros médicos indicou que voltar ao trabalho em até duas semanas pós-intervenção terapêutica, ajuda na manutenção dos ganhos e no

controle da dor. Outro fator primordial é que pacientes que não retornaram ao trabalho, tiveram seus ganhos em relação ao nível de dor e incapacidade, diminuídos.

O estudo ainda sugere de acordo com seus achados e corrobora com outros estudos que o fato de ficar sem trabalhar prejudica o estado mental dos indivíduos ficando mais suscetíveis a ansiedade, depressão, obesidade e suicídio.

Não voltar ao trabalho não implica piora e sim a não manutenção dos resultados obtidos pela reabilitação. O retorno ao trabalho é influenciado pelo grau da lesão e pelo estado mental do indivíduo, pessoas diferentes geram respostas e logicamente resultados diferentes.

Participaram do estudo 148 voluntários destes 110 concluíram o estudo, incapacitados ao trabalho de 8 a 40 semanas, estes participaram durante 7 semanas de um programa modelo para reabilitação pós lesão por chicote cervical, com follow-up de 1 ano. O estudo é comandado por Michael Sullivan pesquisador reconhecido mundialmente por desenvolver a escala de dor catastrófica (PCS), traduzida desde 1995 em mais de 25 línguas.

Nota Crítica: o modelo de reabilitação usado no estudo apesar de validado é referente a uma coleta de dados realizada em 2001 e publicado em 2006. A ciência muda a cada dia e logicamente os tratamentos avançam. Hoje quando se trata de coluna vertebral existe o modelo de Sub-Grupos originalmente chamado de *Treatment Based-Classification* (TBC), onde os pacientes são reabilitados por tratamentos que os preditores avaliativos direcionam. Pessoas com estado mental e lesões diferentes, reabilitados por condutas específicas para cada caso. Esse fato poderia mudar o desfecho de pacientes que não conseguiram voltar ao trabalho.

Referências:

- Michael Sullivan, Heather Adams, Pascal Thibault, Emily Moore, Junie S. Carriere, Christian Larivie. Return to work helps maintain treatment gains in the rehabilitation of whiplash injury. *Pain*. 2017, 158(5): 980–987.
- Suissa S, Giroux M, Gervais M, Proulx P, Desbiens C, Delaney JA, Quail J, Stevens B, Nikolaj S. Assessing a whiplash management model: a population-based non-randomized intervention study. *J Rheumatol*. 2006 ; 33(3):581-7.

\* Graduado em Fisioterapia Universo-GO (2010), pós graduado em Traumatologia ortopedia e Desportiva PUC-GO (2012). Docente na Pós Graduação Mundo Fisio. Professor titular Pilates Motor Control. Formação nos conceitos Mulligan, Maitland, método Busquet. Fisioterapeuta na Academia Body Tech.

Alerta submetido em 30/05/2017 e aceito em 05/06/2017.

### **3. Meta-análise adverte que a pregabalina não previne a dor pós-operatória crônica**

A pregabalina é um medicamento que atua diminuindo a liberação de neurotransmissores pela atuação em canais de cálcio dependentes de voltagem no

sistema nervoso central, inibindo correntes de cálcio e com isso a liberação de neurotransmissores excitatórios.

Aplicando a meta-análise nos estudos publicados e também não publicados sobre Ensaios Clínicos Randomizados com aplicação da pregabalina em comparação a placebo e comparativo com Loxoprofeno, demonstram, com um alto grau de confiança, por meio da evidência científica disponível, o medicamento não possui aporte de eficácia na prevenção da dor pós-operatória crônica.

Os estudos não publicados demonstraram uma fraca evidência científica sobre a eficácia do medicamento aplicado no pré-operatório para prevenir dor crônica. Os dados destes estudos divergem dos trabalhos publicados, onde se demonstra com evidência científica de força moderada, a aplicação da pregabalina pré-operatória para prevenir a dor pós-operatória crônica em pacientes que tiveram intervenção cirúrgica.

Existem poucos dados relacionados especificamente com a prevenção da dor neuropática pós-operatória crônica para apoiar quaisquer recomendações específicas. A pesquisa sugere a possibilidade de revisores e editores encorajarem os autores a relatar a incidência de dor crônica pós-operatória em seus artigos, mesmo quando não correspondem ao resultado primário, e os resultados obtidos foram negativos.

Cabe esclarecer que este foi um estudo que se diferenciou ao utilizar trabalhos não publicados que possuem evidência científica.

Algo a ser citado e alertado é que nenhum dos estudos incluídos nesta meta-análise avaliou o impacto da pregabalina em uma população específica potencialmente exposta. O que poderia ser uma questão do valor, possivelmente com grande potencial de uso, da pregabalina em populações em risco de dor pós-operatória, como pacientes com dor crônica pré-operatória, mas isto ainda não foi avaliado.

Referência: Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain*. 2017, 158(5):775-783.

\* Mestrando do Curso de Mestrado em Ciência e Tecnologias em Saúde pela Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Bacharel do curso de Graduação em Gestão em Saúde Coletiva pela Universidade de Brasília. Tem experiência na produção de conteúdo para mídias digitais e edição de vídeos. Experiência em Inclusão Digital. Possui também experiência em consultoria em Planejamento e Programação em Saúde pela OPAS no Conselho Nacional de Saúde (CNS), além de atuação e pesquisas nas áreas de Doenças Raras, Políticas Públicas em Saúde, Judicialização da Saúde e Avaliação em Tecnologias da Saúde, Economia em Saúde, Tecnologias da Informação e Comunicação em Saúde, Controle Social em Saúde e Epidemiologia.

Alerta postado em: 30/05/2017 e aceito em 05/06/2017.

#### **4. Aspectos biopsicossociais relacionados à persistência da dor em crianças e adolescentes**

Existem fatores que podem predizer a persistência da dor musculoesquelética em crianças e adolescentes? Essa foi a pergunta que um estudo publicado na edição de maio da revista *Pain* procurou responder.

A relação entre aspectos biopsicossociais e dor crônica tem sido muito estudada nos últimos anos, diferentes pesquisas trazem que aspectos como sexo, idade avançada, ansiedade, depressão e até mesmo baixa condição econômica são fatores ligados à cronicidade da dor em adultos, todavia tais resultados não podem ser estendidos para uma população tão específica como crianças.

Estudos epidemiológicos mostram que a dor musculoesquelética persiste por um período de 1-4 anos em cerca de 30% das crianças e adolescentes e que essas crianças podem apresentar durante a fase adulta um quadro de dor generalizada, altas taxas de ansiedade, incapacidade e conseqüentemente maiores gastos com saúde. Estes dados mostram que a persistência da dor nessa população não deve ser ignorada.

Nesse sentido, o estudo acompanhou crianças e adolescentes (idade entre 10 e 17 anos) que chegaram a um centro médico com queixas de dor musculoesquelética para verificar quais aspectos poderiam estar relacionados à persistência da dor, incapacidade e pior qualidade de vida em um período de quatro meses. Os seguintes aspectos foram avaliados: sexo, intensidade da dor, sintomas depressivos, qualidade do sono, catastrofização da dor, medos/antecipação ou evitamentos relacionados à dor e modulação da dor.

Os resultados mostram que no período de quatro meses, 44% das crianças apresentaram persistência da dor, o único aspecto que diferiu aqueles que apresentaram persistência da dor e aqueles que se recuperaram foi a baixa modulação da dor. Ao se relacionar os aspectos listados acima, observou-se que o sexo feminino e baixa modulação da dor foram preditores para a persistência da dor; baixa modulação da dor e sintomas depressivos para incapacidade relacionada à dor; sintomas depressivos para pior qualidade de vida. A partir do conhecimento produzido pelos autores, podemos identificar e monitorar as crianças e adolescentes que são mais susceptíveis a persistência da dor musculoesquelética e dessa forma entrar com terapias adjuntas para complementar o tratamento e ter melhores resultados.

Referência: Holley AL, Wilson AC, Palermo TM. Predictors of the transition from acute to persistent musculoskeletal pain in children and adolescents: a prospective study. *Pain*. 2017;158(5):794-801.

\* Possui graduação em Fisioterapia pela Universidade Estadual de Goiás (2015). Atualmente é Fisioterapeuta na Pontifícia Universidade Católica de Goiás, faz pós-graduação em Fisioterapia Esportiva na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde na Universidade de Brasília (UnB). Alerta submetido em 13/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

---

**5. Mulheres sofrem mais com dores de cabeça, diz Academia Brasileira de Neurologia**

Se você não tem, certamente conhece alguém que tem enxaqueca... Este tipo de dor está cada vez mais comum, e afeta principalmente as mulheres. Trazemos pra você o link de uma reportagem produzida pela EPTV de Ribeirão Preto sobre esse assunto, com dicas, explicações e comentários de importantes médicos sobre o assunto. Esperamos que gostem!

Link: <http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/jornal-da-eptv/videos/t/edicoes/v/mulheres-sofrem-mais-com-dores-de-cabeca-aponta-academia-brasileira-de-neurologia/5901841/>

**Caderno de Ciência e Tecnologia****6. Agonista seletivo do receptor-opioide periférico inibe a dor sem induzir efeitos adversos**

O controle da dor continua sendo um dos grandes desafios na clínica médica e também um problema de saúde pública. Analgésicos do tipo dos anti-inflamatórios e da classe dos opioides são muito utilizados e efetivos em muitos tipos de dores, contudo os mesmos apresentam efeitos colaterais significativos. De fato, a ativação excessiva dos receptores opioides induz graves efeitos adversos tanto a nível central como também intestinais. Ao longo dos anos, diversos estudos têm tentado encontrar estratégias para o desenvolvimento de drogas com menores efeitos colaterais, porém estes estudos ocorrem em um ambiente normal, onde não se tem lesão tecidual. Neste sentido, um grupo de pesquisadores alemães e americanos utilizou estratégias de química medicinal para o design racional de um agonista que ativasse seletivamente os receptores do tipo -opioide (MOR-  $\mu$ -opioid receptor) em condições de baixo pH (ou seja, acidose) sem induzir efeitos adversos característicos dos agonistas MOR clássicos.

A estratégia de desenvolver uma droga em condições de acidose veio do fato de que na maioria das condições dolorosas (tais como artrite, neuropatia e dor pós-cirúrgica), estas são acompanhadas por um processo inflamatório com acidose tecidual, e esse pH baixo ativa seletivamente receptores -opioides periféricos na fonte de origem da dor, sem alterar receptores opioides que são ativados em condições fisiológicas, onde o pH é neutro (pH 7,4). No estudo publicado na revista Science, os autores realizaram primeiramente simulações computacionais utilizando dados estruturais do MOR e de seu agonista convencional fentanil como referência, para o design de um agonista seletivo de MOR que ativasse o receptor somente em condições de pH baixo. Para isso, foram realizadas alterações na molécula, trocando moléculas de hidrogênio (H) por de flúor (F), o que atrai mais prótons e assim diminui o pKa (constante de dissociação de ácidos em escala logarítmica). Após uma série de experimentos foi encontrado o candidato mais promissor, que foi

denominado de NFEPP, com um pKA de 6,8. Em seguida, experimentos in vitro demonstraram que o agonista opioide NFEPP ativa vias de sinalização dependentes de MOR, preferencialmente em condições de pH baixo. Além disso, para avaliar a eficácia analgésica do NFEPP, experimentos in vivo foram realizados em ratos, utilizando dois modelos de dor clinicamente relevantes: 1) o de dor inflamatória aguda e persistente induzida por CFA; e 2) o de incisão plantar. Em ambos os modelos foi observado uma redução do pH no local (na pata afetada) quando comparado a patas que não tiveram qualquer tipo de injúria (controle). Ainda, o tratamento sistêmico com NFEPP reduziu a dor em ambos os modelos, através de um mecanismo dependente dos receptores MOR periféricos, sem alterar o limiar da pata contralateral. Por fim, os autores investigaram o efeito do agonista NFEPP em relação aos efeitos adversos tipicamente desencadeados por opioides convencionais, como o fentanil. Foram avaliados efeitos colaterais mediados por receptores opioides centrais (recompensa, sedação, deficiência motora e depressão respiratória) ou por receptores opioides intestinais (constipação). Interessantemente, o NFEPP não induziu nenhum tipo de efeito adverso central ou intestinal, ao contrário do fentanil que desencadeia uma série de efeitos adversos. Este estudo mostra pela primeira vez um analgésico opioide que não age em receptores periféricos ou centrais "saudáveis", ou seja, em condições fisiológicas, mas sim que atua periféricamente através da ativação seletiva de MOR no tecido injuriado, isto é, na fonte de geração da dor. Ainda é importante ressaltar que o NFEPP não produz qualquer tipo de efeito adverso. Este trabalho mostra que deve ocorrer uma mudança de paradigma na hora de design de novas drogas, buscando como alvos receptores que são especificamente ativados em condições patológicas. Neste trabalho, um novo analgésico opioide foi produzido, com eficácia semelhante ao fentanil, mas sem efeitos adversos.

Referência: Spahn V, Del Vecchio G, Labuz D, Rodriguez-Gaztelumendi A, Massaly N, Temp J, Durmaz V, Sabri P, Reidelbach M, Machelska H, Weber M, Stein C. A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations. *Science*. 2017; 355(6328):966-969.

Alerta submetido em 27/03/2017 e aceito em 28/03/2017.

### **7. Possível papel para o NGF na dor pós-operatória ortopédica**

A osteoartrose (OA) é uma doença caracterizada por degeneração da cartilagem das articulações, que envolve sintomas de rigidez ao movimento, dor persistente e instabilidade articular. Como consequência desta condição são realizadas cirurgias ortopédicas como as artroplastias, que tem grande impacto em dor e funcionalidade no período pós-operatório. Assim sendo, o controle da dor pós-operatório mostra-se um ponto crucial para os pacientes participarem da reabilitação precocemente e retornarem à função.

O controle da dor já é conhecido e realizado por anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e opioides. O objetivo do estudo foi investigar o modelo do uso do Anticorpo Monoclonal desenvolvido contra o fator de crescimento neural, chamado anti-NGF

(uma alternativa medicamentosa não opioide com potencial analgésico) e os impactos no status funcional em camundongos submetidos a cirurgia ortopédica de artroplastia de joelho.

Como resultado, todos os camundongos submetidos à cirurgia reduziram o status funcional na primeira semana, porém aqueles submetidos à terapia anti-NGF apresentaram uma maior atividade espontânea quando comparado ao grupo placebo, especialmente nos 3-7 primeiros dias pós-operatórios e sobretudo no período noturno em que costumam ser mais ativos e se movimentarem mais. Dentro das atividades espontâneas destaca-se a distância movimentada e o número de episódios de alcance vertical (sentar e levantar), enquanto que a velocidade média não foi significativamente diferente entre os grupos.

É possível concluir que realizar a artroplastia leva a impactos no status funcional, especialmente na primeira semana no modelo experimental utilizados, e o uso do anti-NGF mostrou resultados satisfatórios comparado ao grupo placebo. Portanto, o modelo de dor ortopédica utilizado demonstra a participação do NGF na gênese da disfunção do status funcional.

Referência: Majuta LA, Guedon JG, Mitchell SA, Ossipov MH, Mantyh PW. Anti-nerve growth factor therapy increases spontaneous day/night activity in mice with orthopedic surgery-induced pain. *Pain*. 2017; 158(4):605-617.

\* Graduado em Fisioterapia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); pós-graduado em Fisioterapia Esportiva pela UFMG; aluno especial do programa de mestrado em Ciência e Tecnologia em Saúde (PGTCS-UnB) pela Universidade de Brasília (UnB) na disciplina de "Redação e Publicação de Trabalhos Científicos 1". Alerta submetido em 13/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

### **8. A perda da sinalização do receptor $\mu$ opioide em nociceptores, mas não na microglia, anula a tolerância à morfina**

O tratamento com opioides é o pilar principal para o alívio da dor severa e crônica, visto que melhoram aspectos sensitivos e afetivos da dor. Entretanto seu uso crônico produz graves efeitos adversos inclusive tolerância e hiperalgesia (OIH), prejudicando a analgesia e levando ao escalonamento de dose, responsável pela elevada mortalidade relacionada com opioides. Os tipos celulares e os mecanismos que levam a esses processos não estão completamente esclarecidos, o que tem impedido o desenvolvimento de terapias para maximizar e sustentar a eficácia analgésica dos opioides.

Neste estudo acharam que a ativação dos receptores  $\mu$  opioides (MORs) expressos no DRG e terminais centrais dos aferentes primários iniciam o desenvolvimento de tolerância e OIH. Entretanto, demonstraram que os MORs não estão expressos na microglia espinal. A deleção seletiva de MORs específicos dos nociceptores eliminou a tolerância, OIH e potenciação sináptica pró-nociceptiva de longa duração, sem alteração da antinocicepção. Além disso, a coadministração de antagonista periférico MORs com morfina foi capaz de prevenir a tolerância e OIH sem diminuir a antinocicepção em modelos de dor pós-cirúrgica e neuropática.

Portanto, o estudo sugere uma nova estratégia que pode melhorar o tratamento da dor crônica maximizando o efeito analgésico sem produzir tolerância nem hiperalgesia induzida por opioides.

Referência: Corder G, Tawfik VL, Wang D, Sypek EI, Low SA, Dickinson JR, Sotoudeh C, Clark JD, Barres BA8, Bohlen CJ, Scherrer G. Loss of  $\mu$  opioid receptor signaling in nociceptors, but not microglia, abrogates morphine tolerance without disrupting analgesia. Nat Med. 2017; 23(2):164-173.

Alerta submetido em 12/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

### **9. Novo inibidor da proteína quinase G-1 $\alpha$ no tratamento da dor**

A importância da proteína quinase G-1 $\alpha$  (PKG-1 $\alpha$ ) na mediação da dor tem sido bem documentada em estudos de hiperalgesia. Essas descobertas sustentam fortemente a ideia de que um inibidor da PKG-1 $\alpha$  pode aliviar a dor. Além disso, uma vez que os neurônios que contêm a PKG-1 $\alpha$  estão nos gânglios periféricos, o inibidor não precisa entrar no SNC. O PKG-1 Rp-8-pCPT-cGMPS (RPG), inibidor de tal enzima, reprimiu significativamente a hiperalgesia e a alodinia em modelos experimentais utilizando ratos. Atualmente, não existe um inibidor efetivo da PKG-1 $\alpha$  para o desenvolvimento de fármacos. Os compostos de ação similar ao RPG não possuem alta potência, são acompanhados de efeitos não específicos e apresentam perfis farmacocinéticos muito fracos, sendo então necessária a síntese de novos compostos inibidores de PKG-1 $\alpha$  como o N46.

Os resultados obtidos nesse estudo apontam o N46 como um analgésico eficaz na dor associada à PKG-1 $\alpha$ , pois apenas uma dose de N46 pode aliviar a dor por um longo período, sugerindo que a exposição em longo prazo pode não ser necessária. O N46 não afetou a perna contralateral nem o controle motor, indicando que seus efeitos não são sistêmicos, o que é consistente com o fato de a PKG-1 $\alpha$  estar ausente dos neurônios motores. Apesar de o N46 estar presente no coração dos ratos minutos após a aplicação do mesmo, não foram encontradas evidências de efeitos a curto prazo.

A molécula sintetizada mostrou-se capaz de aliviar as hipersensibilidades mecânicas e térmicas induzidas por capsaicina, o que sugere que a inibição da PKG-1 $\alpha$  pode aliviar a dor inflamatória que surge em resposta ao TRPV1.

Referência: Sung YJ, Sofoluke N, Nkamany M, Deng S, Xie Y, Greenwood J, Farid R, Landry DW, Ambron RT. A novel inhibitor of active protein kinase G attenuates chronic inflammatory and osteoarthritic pain. Pain. 2017;158(5):822-832.

\* Graduado em Farmácia pela Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia.

Alerta submetido em 13/06/2017 e aceito em 13/06/2017.