

Divulgação Científica

1. Oxycontin e seus riscos

O OxyContin, opioide com ação semelhante à morfina, foi lançado há duas décadas pela farmacêutica *Purdue Pharma* com a proposta de aliviar a dor por 12 horas, duas vezes mais que a maioria dos demais medicamentos. Desde então, o OxyContin tornou-se o analgésico mais vendido nos Estados Unidos da América (EUA), porém a investigação realizada pela revista *Times* em documentos confidenciais da indústria farmacêutica encontrou que o efeito da droga termina antes de 12 horas em muitas pessoas. Quando o efeito não permanece um tempo considerável, os pacientes podem experimentar sintomas de abstinência, como dores no corpo, náuseas e ansiedade, o que os leva ao uso da substância. Quando estes sintomas de abstinência são aliviados pela próxima dose, cria-se um ciclo que promove a dependência. Tal problemática demonstra o motivo pelo qual tantas pessoas tornam-se dependentes, podendo se tornar adictas, de OxyContin e o porquê deste medicamento ser um dos mais abusados na história dos EUA.

Segundo os documentos avaliados pela revista *Times*, a *Purdue Pharma* tem conhecimento do problema há décadas e ainda assim mantém a propaganda de alívio por 12 horas. Além disso, a mesma empresa sugere que médicos prescrevam doses maiores quando os pacientes se queixarem que o medicamento alivia a dor por menos de 12 horas (alguns médicos estavam prescrevendo as mesmas doses em intervalos mais curtos, o que "feria" a propaganda da duração por 12 horas de uma única dose). Tal abordagem é arriscada, uma vez que este esquema terapêutico pode aumentar o risco de dependência/adicção, além de superdosagem e de morte.

Durante o processo para se obter a aprovação da FDA, os pesquisadores da *Purdue Pharma* realizaram diversos ensaios clínicos. Em alguns deles, muitos pacientes que receberam OxyContin desistiram de participar do estudo porque consideraram o tratamento "inefcaz". Dessa maneira, os pesquisadores mudaram as regras do estudo para permitir que os pacientes tomassem analgésicos suplementares, conhecidos como "medicação de resgate," entre o intervalo de 12 horas da administração de OxyContin. Em uma declaração escrita pela porta-voz Sarah Peddicord há a afirmação de que embora a FDA tenha aprovado o uso de OxyContin a cada 12 horas, os médicos devem ter a ciência que o período em que o efeito da droga permanece pode variar de indivíduo para indivíduo.

O número de processo judiciais e relato de especialistas contra a *Purdue Pharma* tem aumentado significativamente, porém ainda assim o marketing das "12 horas de efeito" e prescrições de OxyContin continua em forte ascensão. Os advogados descrevem que o esquema de administração de 12 horas representa uma vantagem competitiva significativa de OxyContin em relação a outros produtos. No entanto, algumas clínicas de saúde pública de San Francisco pararam de distribuir o analgésico desde 2005, baseado em parte no relato dos pacientes que disseram que usavam depois de oito horas e no fato de que a morfina genérica tem uma duração semelhante e custa menos.

A indústria farmacêutica é um agente fundamental no processo saúde-doença. É importante destacar, entretanto, a necessidade de uma visão crítica e reflexiva não só da população que faz uso dos produtos farmacêuticos, mas principalmente dos profissionais que os prescrevem.

Referência: Ryan, Harriet; Girion, Lisa; Glover, Scott. 'You want a description of hell?' OxyContin's 12-hour problem. A Times Investigation: [Internet]. Los Angeles, EUA [May 5, 2016, citado em 26/06/2016]. Disponível em <http://static.latimes.com/oxycontin-part1>.

Alerta submetido em 15/05/2016 e aceito em 15/05/2016.

2. Problemas de sono e dor

Estudo publicado na revista científica *Pain* sugere que os problemas do sono estão associados de forma significativa à dor crônica e a tipos específicos de problemas dolorosos em adultos emergentes (jovens geralmente de 18 a 25 anos, entre a adolescência e a vida adulta). O principal objetivo do estudo foi investigar como os problemas do sono afetam a dor crônica, dor musculoesquelética, dor de cabeça e dor abdominal em uma população geral de adultos emergentes. Investigaram se essas relações eram moderadas por sexo e se os sintomas de ansiedade, depressão, fadiga ou sedentarismo mediarão esses efeitos. Participaram do estudo 1753 indivíduos jovens, homens e mulheres, que foram acompanhados por 3 anos. Os problemas do sono foram associados à dor crônica, dor musculoesquelética, dor de cabeça e à intensidade da dor abdominal. Após os 3 anos de seguimento, observou-se que os participantes com problemas de sono eram mais propensos a apresentar dor crônica nova ou persistente. No geral, 38% dos adultos emergentes com problemas graves de sono na avaliação inicial apresentaram dor crônica no seguimento, em comparação aos 14% daqueles sem problemas iniciais de sono. Este efeito prospectivo foi mais forte em mulheres do que em homens e foi mediado pela fadiga, mas não por sintomas de ansiedade, depressão ou sedentarismo. Apenas a dor abdominal teve um efeito em longo prazo sobre os problemas do sono, porém esse efeito foi pequeno. As descobertas indicam que os problemas de sono podem servir como prognóstico para a persistência da dor crônica e o aumento dos níveis de dor. Além disso, sugerem que os problemas de sono podem ser alvos adicionais para as estratégias de prevenção e tratamento da dor em mulheres adultas emergentes com dor crônica e dor musculoesquelética.

Referência: Bonvanie IJ1, Oldehinkel AJ, Rosmalen JG, Janssens KA. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016; 157(4):957-63.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

3. Estudo revela mais um efeito colateral do paracetamol

Após um estudo realizado pela Universidade de Toronto, no Canadá, apontar que o paracetamol pode prejudicar a concentração de pacientes, outro grupo de pesquisa publicou um trabalho sugerindo outro efeito colateral deste analgésico tão usado, inclusive de forma indiscriminada.

No estudo abordado no presente alerta, cientistas da Universidade Estadual de Ohio, nos EUA, concluíram que o paracetamol pode comprometer a nossa capacidade de sentir empatia pela dor de outras pessoas – seja esta de natureza física ou emocional. Os experimentos foram feitos com mais de 200 pacientes, todos alunos de graduação da universidade em que o estudo foi conduzido.

A nova pesquisa, publicada no periódico científico *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, partiu da análise de grupos tratados com paracetamol ou não, submetidos a condições diversas que poderiam instigar empatia pela dor de outras pessoas. Em um primeiro momento, os voluntários tomaram um líquido incolor, sendo que metade deles ingeriu um copo com 1.000 mg de paracetamol, a outra metade tomou placebo. Em seguida, todos os participantes tiveram que avaliar o nível de dor sofrido por personagens em vários cenários fictícios, nos quais tinham imagens de dor física e emocional. De forma geral, os voluntários que tomaram o paracetamol consideraram a dor dos personagens menos intensa do que aqueles que não haviam ingerido a substância. Em um segundo experimento, dois outros grupos ouviam um ruído bastante incômodo. Em seguida, os participantes deveriam avaliar o desconforto dos outros. Mesmo sentindo na própria pele a intensidade do barulho, aqueles que haviam tomado paracetamol avaliaram a dor dos colegas como menos intensa.

Por fim, os participantes deveriam avaliar alguns casos em que outras pessoas passaram por algum tipo de rejeição social. Mais uma vez, aqueles que tomaram paracetamol demonstraram níveis de empatia baixos.

Apesar dos resultados intrigantes obtidos pelos pesquisadores, ainda não se sabe a forma exata como a droga atua em nosso organismo e pela qual poderia alterar essa sensibilidade à empatia. Segundo os autores, a hipótese mais plausível é que ela afete uma região do cérebro chamada ínsula anterior, fundamental para a resposta empática. Levando em consideração que a empatia é a capacidade de reconhecer a situação do outro mesmo estando em momentos opostos, os autores acreditam que sob o efeito do paracetamol, esta aptidão estaria comprometida e a dor de outras pessoas poderia parecer menos intensa.

Apesar destes resultados serem interessantes e chamar nossa atenção para um possível efeito colateral do medicamento, o estudo foi realizado com uma população pequena e isolada (200 estudantes de uma mesma instituição, com faixa etária semelhante) e, portanto, não podem ser ainda transpostos para a população em geral sem que estudos mais amplos sejam realizados. Estes são necessários para tentar esclarecer se este efeito realmente acontece após o uso de paracetamol na população em geral e se é causado pelo paracetamol.

A recomendação é que o paciente sempre procure a orientação de um médico e de um profissional da saúde capacitado sobre o assunto antes de tomar qualquer medicamento e mesmo antes de interromper o uso de medicamentos após publicação de trabalhos como este.

Referência: Mischkowski D, Crocker J, Way BM. From painkiller to empathy killer: acetaminophen (paracetamol) reduces empathy for pain. Soc Cogn Affect Neurosci. 2016 . pii: nsw057. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 16/05/2016 e aceito em 17/05/2016.

4. Um sistema nervoso artificial para ensinar robôs a sentir dor

Os pesquisadores da Universidade Leibniz, em Hannover, estão desenvolvendo um conceito de um sistema nervoso artificial em robô a fim de ensinar robôs a responder rapidamente a estímulos físicos e sensações com movimentos e, dessa forma, evitar possíveis danos aos seus motores, engrenagens e eletrônica.

A formalização da dor do robô foi realizada com base em insights de pesquisa da dor humana. Assim como os neurônios humanos, o modelo transmite informações de dor em picos repetitivos se a força excede certo limiar, e o controlador de dor reage depois de classificar as informações para dor leve, moderada ou grave. Os sinais de dor são utilizados para adaptar a posição de equilíbrio, rigidez e torque.

A pesquisa busca dar mais autonomia e capacidade de decisões a unidades autônomas, ampliando assim as capacidades de resposta e de preservação que um robô pode ter frente aos cenários possíveis com os quais ele possa interagir em ambientes variados.

Referência: Kuehn, J., Haddadin, S. An Artificial Robot Nervous System to Teach Robots How to Feel Pain and Reflexively React to Potentially Damaging Contacts. IEEE Robotics and Automation, vol:2:1, p 72 – 79.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

5. Relação dose-resposta entre atividade esportiva e dor músculo-esquelética em adolescentes

A dor músculo esquelética (DME) é um problema de saúde comum entre adolescentes. Pode surgir após esforços repetitivos, uso excessivo e distúrbios relacionados ao cotidiano, que levam à dor em ossos, articulações, músculos, ligamentos ou tendões. A DME dor pode ser focal ou difusa, aguda ou crônica. Embora a prática de atividades físicas tenha vários

benefícios à saúde, quando em excesso pode ter efeito negativo, potencialmente aumentando o risco de desenvolver DME.

Foi realizado um estudo na cidade de Unnan, no Japão que buscou relacionar a dose-resposta da prática de atividades esportivas (dose, neste caso, refere-se às horas de atividade esportiva por semana) com a DME. O estudo foi realizado com estudantes de 12 a 18 anos. Foi aplicado um questionário no início do experimento e outro um ano após, a fim de obter informações como: peso, altura, sexo, idade, tempo de sono por dia, tempo de esporte praticados em uma semana e tipo do esporte, tempo gasto por semana na frente de uma tela (assistindo TV ou jogando). A DME foi avaliada através de um questionário específico.

Os locais com maior prevalência de dor foram os membros inferiores (15,4%), superiores (9,5%) e lombar (8,5%). As análises mostraram que os estudantes que gastaram mais tempo engajados em práticas esportivas organizadas apresentaram taxas de dor 2 vezes maiores do que os estudantes que não participaram dos esportes. Ainda, o acréscimo de 1 hora de exercícios por semana aumentou em 3% a probabilidade de experiência dor.

Observa-se, então, que o excesso de exercícios pode ser prejudicial à qualidade de vida dos adolescentes japoneses. Com isso, os autores alertam para a necessidade de cautela quando se trata de atividades esportivas para estes adolescentes. É necessário ressaltar, entretanto, a peculiaridade da população estudada neste artigo. O índice de massa corporal (IMC) geral dos adolescentes avaliados não passou dos 19,6, o que de acordo com a Organização Mundial da Saúde é considerado um peso normal. Ao tentar fazer uma analogia desse estudo com o Brasil é preciso ter atenção, pois as condições sociodemográficas no Brasil são muito diferentes das condições do Japão. A população adolescente no Brasil tem sofrido com o aumento do peso e até mesmo com a obesidade, o que gera um desafio em achar um melhor esquema para as atividades esportivas aqui no país que visem a qualidade de vida e a melhor saúde dos adolescentes.

Referência: Kamada M, Abe T, Kitayuguchi J, Imamura F, Lee IM, Kadowaki M, Sawada SS, Miyachi M, Matsui Y, Uchio Y. Dose-response relationship between sports activity and musculoskeletal pain in adolescents. *Pain*. 2016; 157(6):1339-45.

Alerta submetido em 14/06/2016 e aceito em 14/06/2016.

Ciência e Tecnologia

[6. Bloqueio paravertebral unilateral em comparação com a anestesia subaracnóidea para a gestão da síndrome da dor pós-operatória após a herniorrafia inguinal](#)

Herniorrafia inguinal é um procedimento cirúrgico frequentemente realizado para corrigir a hérnia inguinal. Para este procedimento, na maioria dos casos utiliza-se a anestesia geral (60-70%) e em segundo lugar o bloqueio central do neuroeixo (10-20%). Porém, alguns autores defendem que o bloqueio paravertebral unilateral possibilitaria uma recuperação mais rápida com adequada analgesia. Este estudo foi realizado em um hospital acadêmico em L'Aquila, na Itália, tendo como objetivo determinar se o bloqueio paravertebral unilateral proporcionaria melhor controle na dor aguda pós-operatória.

Este estudo foi caracterizado como ensaio clínico controle randomizado, com amostra de 50 pacientes. Metade destes receberam o bloqueio paravertebral unilateral e a outra metade, a anestesia subaracnóidea. Apenas o anestesista teve conhecimento de qual o tipo de técnica anestésica deveria ser realizado. Para o bloqueio paravertebral unilateral foram injetados 20 ml de levobupivacaína 0,5% da vértebra T9 até a T12, enquanto que para a anestesia subaracnóidea, foram utilizados 13 mg de levobupivacaína 0,5% no nível da vértebra L3 à L4. Os pacientes que receberam o bloqueio paravertebral não tiveram nenhuma complicação pós-operatória imediata e o tempo médio de micção de 44 minutos. Já entre os que receberam a anestesia subaracnóidea, houve 5 casos de hipotensão e o tempo médio de

micção foi de 141 minutos. O tempo na fase 1 do pós-operatório foi menor para o grupo que recebeu o bloqueio paravertebral ($10.6 \pm 3.34h$) comparado ao outro grupo ($27.96 \pm 5.85h$). A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual analógica, sendo que nas primeiras 24 horas teve uma diferença pouca significativa entre os dois grupos ($P < 0.001$). Porém, quando avaliada em 1, 4, 8 e 12 semanas após a cirurgia, teve uma diferença maior entre os dois grupos ($P \leq 0.005$), sendo que o grupo que recebeu o bloqueio paravertebral teve pontuações menores na escala de dor. Avaliou-se sensibilidade mecânica e térmica, respectivamente, pelos testes de Von Frey e Lindblom. A partir disto, percebeu-se que o grupo que recebeu bloqueio paravertebral apresentou menos disfunções sensoriais, tais como a hiperestesia, alodinia e disestesia. Os pacientes que receberam bloqueio paravertebral unilateral como técnica anestésica apenas utilizaram paracetamol no controle da dor no período pós-hospitalar, enquanto os que receberam anestesia subaracnóidea necessitaram de tramadol e codeína.

O desempenho do grupo que recebeu o bloqueio paravertebral unilateral foi melhor quando comparado ao grupo que recebeu a anestesia subaracnóidea, visto que estes apresentaram menor intensidade da dor e de disfunções sensoriais. Desta forma, o uso do bloqueio paravertebral unilateral pode ser considerado uma boa alternativa à anestesia subaracnóidea em herniorrafia inguinal. Entretanto, o estudo tem limitações, visto que não traz como questão a diferença de custo de cada técnica. Outra limitação é que o período de avaliação dos pacientes só foi até 3 meses depois do procedimento cirúrgico, o que não permite avaliar a dor crônica na virilha, que é comum após a herniorrafia inguinal.

Referência: Fusco P, Cofini V, Petrucci E, Scimia P, Paladini G, Behr AU, Gobbi F, Pozzone T, Danelli G, Di Marco M, Vicentini R, Necozone S, Marinangeli F. Unilateral paravertebral block compared with subarachnoid anesthesia for the management of postoperative pain syndrome after inguinal herniorrhaphy: a randomized controlled clinical trial. *Pain*. 2016; 157(5):1105-13.

Alerta submetido em 24/05/2016 e aceito em 24/05/2016.

7. Atividade física regular e seus benefícios

Recentemente, um grupo de pesquisadores americanos da Universidade de Iowa realizou um estudo demonstrando que a realização de atividade física regular por camundongos leva ao aumento de uma citocina anti-inflamatória, a interleucina 10 (IL-10), que atuaria na prevenção do desenvolvimento de dores musculares e sua cronificação. O protocolo de exercício físico consistiu de acesso a uma roda para corrida voluntária na caixa-moradia por oito semanas, ao passo que o grupo controle não era exposto a nenhum estímulo deste tipo. Como se trata de uma roda presente na gaiola do animal, a velocidade e tempo de corrida podem variar de animal para animal.

Como modelo de dor muscular crônica, os animais receberam duas injeções de salina em pH ácido ($20 \mu L$ pH 4.0 ± 0.1) no músculo gastrocnêmico (da panturrilha). Este modelo foi desenvolvido pelo próprio grupo que realizou o estudo e causa dor na pata, músculo e vísceras sem levar a dano tecidual ou infiltração de células imunes.

Foi observado um aumento de aproximadamente 70% na população de macrófagos tipo M2, responsáveis pela secreção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, no músculo gastrocnêmico dos animais submetidos ao exercício físico. No grupo controle ("sedentário") foi observado o desenvolvimento de nocicepção no músculo e na pata após as injeções de salina em pH ácido, ao passo que o grupo exposto à prática de exercício físico na roda voluntária não desenvolveu tais alterações. Não houve influência do sexo do animal em tais respostas. Quando o grupo exposto à prática de exercício físico recebeu previamente à salina em pH ácido a administração local (no músculo) ou sistêmica de um bloqueador de IL-10, observou-se o desenvolvimento da nocicepção, sugerindo um papel da IL-10 no mecanismo pelo qual o exercício físico protege da indução de nocicepção.

Os resultados do estudo sugerem que a prática de exercício físico regular leva ao aumento da população de macrófagos M2 e que a possível secreção de IL-10 por estas células seria responsável, pelo menos em parte, pela proteção que o exercício físico promove frente ao desenvolvimento de dor muscular.

Referência: Leung A, Gregory NS, Allen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice. *Pain*. 2016; 157(1):70-9.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

8. Um mecanismo proposto para a participação de C5a/C5aR na hipernocicepção térmica

Na última década, um número cada vez maior de evidências tem mostrado que a interação entre o sistema imune e os neurônios é chave tanto para o desenvolvimento quanto para a manutenção da dor crônica. Componentes como citocinas e quimiocinas e células como neutrófilos, macrófagos, células T e glia interagem em diferentes momentos e diferentes pontos das vias de transmissão da dor levando a uma sensibilização prolongada do neurônio e ao conseqüente surgimento de hiperalgesia e alodinia crônicas.

Nesse contexto, o DOL vem trazendo sempre novas publicações. Um dos componentes do sistema imune com importante participação na gênese e manutenção da dor neuropática é o componente C5a do complemento e seu receptor C5aR, ambos já citados em um editorial do DOL. Que C5a/C5aR tem um papel essencial tanto na dor aguda como crônica já está bastante claro. O que não sabemos, entretanto, são os mecanismos pelos quais eles interagem com o neurônio, levando à sua sensibilização.

Um trabalho publicado recentemente atraiu bastante a atenção dos pesquisadores na área de dor por ser o primeiro a mostrar um possível mecanismo pelo qual C5a/C5aR levam à sensibilização do neurônio. Usando um modelo experimental de dor inflamatória (injeção intraplantar de CFA), os autores mostraram que C5a/C5aR é essencial para o desenvolvimento da hipersensibilidade ao calor. Isso se dá a partir da interação de C5a com receptores C5aR expressos majoritariamente na membrana de macrófagos residentes e recrutados para a pata após a injeção de CFA. Uma vez que C5aR é um receptor acoplado à proteína G, há uma sinalização intracelular que culminará em liberação de cálcio intracelular, proveniente em sua maioria de estoques intracelulares. Esse aumento de cálcio intracelular leva, por sua vez, à liberação do fator de crescimento do nervo (NGF) que, via receptores de tirosina quinase Trk na membrana do neurônio, promove transativação de receptores vaniloide de potencial transitório 1 (TRPV1), levando à sensibilização térmica.

Embora o trabalho tenha alguns protocolos elegantes, algumas brechas experimentais ficaram abertas. De fato, macrófagos são células conhecidas por expressarem C5aR e a ativação desse receptor promove o aumento de cálcio intracelular, como mencionado. Nesse sentido, o trabalho reforça os dados da literatura. Entretanto, os experimentos são indiretos e não deixam claro que, de fato, a fonte de NGF são os macrófagos ativado por C5a e, mais importante ainda, que é o NGF quem sensibiliza o neurônio. É certo que outros trabalhos mostram a participação de NGF na sinalização de C5a/C5aR em diversos modelos experimentais de dor, mas no caso deste trabalho, experimentos mais direcionados deveriam ser feitos. Isto, é claro, não inviabiliza a relevância dos dados apresentados, que corroboram outros dados da literatura, somando conhecimento ou reforçando fatos já definidos. É importante acompanhar o que virá a seguir. Sem dúvida o caminho de C5a/C5aR na dor começa a ser esclarecido.

Referência: Shutov LP, Warwick CA, Shi X, Gnanasekaran A, Shepherd AJ, Mohapatra DP, Woodruff TM, Clark JD, Usachev YM. The Complement System Component C5a Produces Thermal Hyperalgesia via Macrophage-to-Nociceptor Signaling That Requires NGF and TRPV1. *J Neurosci*. 2016; 36(18):5055-70.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

9. Tendências e preditores do uso de opioides após a artroplastia total de quadril e joelho

As artroplastias totais de joelho e quadril constituem intervenções cirúrgicas efetuadas regularmente de forma a tratar a dor e a função articular e o uso de opioides constituem a principal vertente analgésica pós-operatória. Assim, considerando o número cada vez maior destas intervenções (apenas nos USA efetuam-se anualmente aproximadamente 1 milhão de procedimentos), pesquisadores da Universidade de Michigan buscaram avaliar fatores que poderiam prever o uso persistente de opioides após estas cirurgias, assim como avaliar alterações na dor articular como um preditor de cronificação.

O estudo contou com a participação de indivíduos que efetuaram artroplastia unilateral de quadril ou joelho entre março de 2011 a abril de 2013, resultando em uma amostra final de 574 participantes. Nestes participantes, foram mensuradas a dor e a rigidez articular, sintomas de ansiedade e depressão, o catastrofismo da dor e limitações funcionais, de forma a estabelecer relações entre o perfil fenotípico do indivíduo e o uso persistente de opioides.

Assim como hipotetizado pelos autores, indivíduos que apresentavam um perfil fenotípico mais debilitado no pré-operatório, ou seja, maiores níveis de dor e rigidez articular, maior limitação funcional, assim como sintomas de ansiedade e depressão, tinham maiores chances de se tornarem usuários crônicos. Além disso, observou-se uma maior probabilidade de uso persistente em indivíduos que utilizavam maiores doses de opioides. No entanto, por mais que os indivíduos apresentassem melhoras significativas nos níveis de dor articular após a cirurgia, estes continuavam com o uso de opioides, indicando uma possível dependência deste analgésico (veja outras informações sobre o assunto no alerta 1 da "Divulgação científica" desta edição).

Na atual conjuntura mundial, a propaganda e o lobby efetuado pela indústria farmacêutica, em conjunto com a prescrição indiscriminada de opioides, vem promovendo o uso crescente destas substâncias, ocasionando dependência e muitas vezes, de forma não intencional, overdoses que ocasionam óbito. Assim, o artigo do presente alerta (e também o alerta #1 da DC) evidencia o fenômeno chamado por alguns autores como "epidemia de opioides". Desta forma, pesquisas que busquem identificar fatores que levam ao uso persistente e possíveis abusos de opioides são essenciais para resolução deste panorama quando a prescrição destas substâncias se faz necessária, no caso da dor pós-operatória.

Referência: Goesling, J, Moser, Stephanie E.; Zaidi, Bilal; Hassett, Afton L.; Hilliard, Paul; Hallstrom, Brian; Clauw, Daniel J.; Brummett, Chad M. Trends and predictors of opioid use after total knee and total hip arthroplasty. *Pain*. 2016, 157(6):1259-65.

Alerta submetido em 14/06/2016 e aceito em 14/06/2016.

10. Correlação entre roedores e humanos

Sempre buscamos discutir no DOL a importância dos testes experimentais para o desenvolvimento de novas drogas. De fato, a maioria das drogas com ação analgésica comprovada em testes pré-clínicos falham em sua eficácia quando chegam a humanos.

Propondo melhorar a correlação entre os mecanismos observados em roedores e humanos, um trabalho recentemente publicado mostrou que a análise da função e expressão dos receptores metabotrópicos de glutamato do tipo II é preditiva de alterações em ambas as espécies. Testando neurônios do gânglio da raiz dorsal de camundongos e humanos (tanto adultos como neonatos), foi demonstrado que há importante correlação na expressão do receptor e entre a ação de compostos que promovem excitação ou bloqueio da transmissão neuronal em ambas as espécies.

Obviamente os testes ainda são preliminares, mas indicam mais um caminho da medicina translacional.

Referência: *Pain*. 2016 May 21. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 06/06/2016.