



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA



NATÁLIA APARECIDA CASONATO

**INFLUÊNCIA DA INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA NO LIMIAR DE DOR À
PRESSÃO EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO**

São Carlos - SP
2023

NATÁLIA APARECIDA CASONATO

**INFLUÊNCIA DA INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA NO LIMIAR DE DOR À
PRESSÃO EM INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de mestre em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^a Dra. Stela Márcia Mattiello

Coorientador: Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues

São Carlos - SP
2023

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Termo de Conferência para Impressão do Diploma

Prezada aluna: favor ler atentamente as informações abaixo, pois serão impressas em seu diploma.

Aluna: Natália Aparecida Casonato

Programa: Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Área de Concentração: Fisioterapia e Desempenho Funcional

Título Obtido: Mestra em Fisioterapia

Filiação: Clóvis Donizeti Casonato e Suzelene Horvatto Casonato

Nacionalidade: brasileira

Local de Nascimento: Descalvado - SP

Data de Nascimento: 28/12/1996

Sexo: Feminino

CPF: 46325790884

RG: 53.702.974-6 (DEVE SER EXATAMENTE IGUAL AO RG, INCLUINDO PONTOS, TRAÇOS E LETRAS)

Órgão Expedidor / Estado: SSP/SP

Data da Defesa: 27/02/2023

Caso haja algum erro, escrever no quadro abaixo:

Li e concordo com as informações () com as ressalvas acima () sem ressalvas.

Caso haja alguma informação errada após a expedição do diploma, me responsabilizarei pelas custas referentes à emissão da 2ª via.

Natália Aparecida Casonato
Aluna

Este documento somente será válido:

- a) com a assinatura única e exclusiva do aluno (assinaturas de terceiros não serão aceitas)
- b) a partir das defesas realizadas em 01/11/2014
- c) se gerado a partir do ProPGWeb

1ª Via - Aluno



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Natália Aparecida Casonato, realizada em 27/02/2023.

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Stela Marcia Mattiello (UFSCar)

Prof. Dr. Fernando Augusto Vasilcoac (UFSCar)

Profa. Dra. Tânia Araújo Viel (EACH-USP)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, Suzi e Clóvis, por todo o incentivo, investimento e apoio incondicional até aqui.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus por todas as oportunidades que tive durante meus dois anos de mestrado em uma universidade pública tão conceituada. Tenho certeza que minha fé e minha perseverança Nele contribuíram para que este sonho se concretizasse.

Agradeço a todos da minha família que me acompanharam durante esta jornada, em especial aos meus pais, Clóvis e Suzi Casonato, donos de um caráter e senso crítico sem igual, que mesmo com sua pouca formação acadêmica não mediram esforços para me auxiliarem em todos os aspectos durante todos esses anos. Obrigado por cuidarem tanto de mim. Obrigado por serem abrigo, por serem morada.

Ao meu namorado Eduardo Fleury, que esteve ao meu lado disposto a me ajudar, durante os altos e baixos da pós-graduação. Obrigado por ser companheiro, amigo, compreensível e paciente. Obrigado por cada palavra de incentivo, por nunca medir esforços, independente da situação. Obrigado por ser meu alicerce.

As minhas amigas Maria Paula e Keren, por sempre estarem presentes em todas as fases de minha vida, desde a graduação ao mestrado. Por vibrarem comigo a cada pequena conquista, por serem colo nos momentos ruins e por me levantarem nos momentos incertos. Mesmo sendo de áreas tão diferentes, nossa amizade foi capaz de proporcionar diversas trocas e conquistas ao longo dessa caminhada. O apoio emocional de vocês trouxeram até aqui. Obrigado por serem minha família em São Carlos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello, por sempre ser minha referência como professora e pesquisadora e por ter aberto as portas do LAFAr. Por acolher uma gerontóloga em um grupo composto por fisioterapeutas e por acreditar no meu trabalho. Por me fazer acreditar no meu potencial como pesquisadora, sempre me aconselhando e me direcionando no caminho correto. Agradeço pela oportunidade de aprender um pouquinho mais todos os dias com você, por todo carinho e amizade. Todo o meu crescimento como aluna pesquisadora ao decorrer desses dois anos foi fruto de seus conselhos, oportunidades e impulsionamentos que só você poderia me proporcionar. Muito obrigada por fazer germinar e fazer crescer o amor e dedicação pela área acadêmica e científica.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues, por aceitar prontamente o convite de me guiar pelos caminhos da farmacologia. Por todos os

ensinamentos, aprendizados e disponibilidade de sempre. Obrigado por me incentivar a desbravar novas áreas e conceitos.

Agradeço aos membros titulares e suplentes da banca examinadora da qualificação e defesa dessa dissertação. Muito obrigada pelo tempo disponibilizado, por aceitarem prontamente participar dessa banca, e por todos os apontamentos necessários e de extrema importância.

Aos companheiros do LAFAr, Jéssica, Paula, Marialice e Filipe, por trilharem essa jornada junto a mim, por todas as conversas, conselhos e coletas de dados juntos. Muito obrigado por terem deixado minha trajetória mais leve e bonita. Agradeço também, aos companheiros do NUPEM, ao Prof. Dr. Luis Fernando Selistre, Paula Fernanda, Adriane, Giovanna e Rebecca, por todas as discussões e apontamentos que foram essenciais em minha formação. Agradeço a esse time de fisioterapeutas por terem me ensinado tanto e por permitirem conhecer a gerontologia com muita reciprocidade.

A aluna de iniciação científica, Yasmin Antunes de Miranda Araújo, pela oportunidade de ensinar e aprender, por toda a confiança a mim atribuída para te coorientar. Obrigado pelo companheirismo, cuidado, amizade e por ter contribuído tanto para minha formação acadêmica.

Agradeço imensamente a todos os voluntários que participaram dessa pesquisa, pela confiança, disponibilidade e carinho. Por dividirem suas histórias, sentimentos e sobretudo, suas dores. Irei carregar seus ensinamentos ao decorrer de minha jornada, lembrarei de cada um de vocês sempre. Obrigado por serem o pilar para que a realização desse trabalho fosse possível.

Agradeço a Coordenação e Professores do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia (PPG-Ft) da UFSCar, por todo aprendizado acadêmico e por serem sinônimo de exemplo ao desenvolvimento da pesquisa científica.

Aos secretários do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia (PPG-Ft), Émerson e Paty, por toda dedicação, cuidado e paciência com nós alunos. Obrigado por sempre estarem dispostos a nos ajudar.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos concedida.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento ao Programa de Pós-graduação em Fisioterapia (PPG-Ft) da UFSCar.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para que a realização desse trabalho fosse possível. Muito obrigado!

EPÍGRAFE

“Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei. Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento”. *A Hora da Estrela, Clarice Lispector.*

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em sujeitos com osteoartrite de joelho (OAJ). Secundariamente, buscou-se avaliar a composição corporal de sujeitos com OAJ e sua relação com a interação medicamentosa. Foram realizados dois estudos: I: Associação entre interação medicamentosa e limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho: Um estudo transversal; II: Presença de interação medicamentosa está associada a maior prevalência de massa de gordura na composição corporal em indivíduos com osteoartrite de joelho?. **Método:** O estudo I descreve detalhadamente a metodologia do estudo II, onde 80 participantes com OAJ e idade superior a 40 anos compuseram a amostra. A avaliação do limiar de dor foi realizada através de um algômetro de pressão, em quatro pontos próximos ao joelho. O banco de dados *Drugs.com* foi utilizado para verificar possíveis interações medicamentosas entre medicamentos usados para dor no joelho e outros medicamentos usados por participantes com osteoartrite de joelho. Além disso, o Questionário de Índice de Osteoartrite das Universidades de Western Ontario e MacMaster (WOMAC) e a Escala Numérica de Dor (END) foram aplicados como avaliações complementares da dor. Já os desfechos secundários incluíram dados sobre composição corporal, através do equipamento de Absorciometria de Raios-X de Dupla-Energia (DXA). Adicionalmente, foi aplicado os questionários Pain Catastrophizing Scale e Tampa Scale for Kinesiophobia como avaliações complementares de dor. **Resultados:** Os resultados indicam que a presença de interação medicamentosa está associada a um menor limiar de dor à pressão, sendo atrelado à idade avançada e maiores níveis de dor relatados pelo END. Além disso, foi demonstrado que existe associação entre a presença de doenças crônicas e índices de gordura elevado, associados à presença de interações medicamentosas, sem relação com massa muscular e óssea. **Conclusão:** O estudo demonstrou que a interação medicamentosa está associada a diminuição do limiar de dor a pressão e a uma maior presença de massa de gordura em indivíduos com OAJ.

Palavras-chave: Osteoartrite de joelho, Dor, Algometria, Medicamentos, Composição corporal.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the influence of drug interaction on the pressure pain threshold in a patient with knee osteoarthritis (KOA). Secondly, we sought to assess the body composition of subjects with KOA and its relationship with drug interaction. Two studies were carried out: I: Association between drug interaction and pressure pain threshold in individuals with knee osteoarthritis: A cross-sectional study; II: Is the presence of drug interaction associated with a higher prevalence of fat mass in body composition in individuals with knee osteoarthritis? **Methods:** Study I describes in detail the methodology of Study II, where 80 participants with KOA aged over 40 years presented the sample. Pain threshold assessment was performed using a pressure algometer, at four points close to the knee. The Drugs.com database was used to check for possible headaches between medications used for knee pain and other medications used by participants with KOA. In addition, the Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index Questionnaire (WOMAC) and Numerical Pain Scale (END) were applied as complementary pain estimates. The secondary ones included data on body composition, through the Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) equipment. In addition, the Pain Catastrophizing Scale and the Tampa Scale for Kinesiophobia were applied as complementary pain estimates. **Results:** The results indicate that the presence of drug interaction is associated with a lower pressure pain threshold, being linked to advanced age and higher levels of pain reported by the END. In addition, it was demonstrated that there is an association between the presence of associated diseases and high levels of fat, associated with the presence of drug interactions, without association with muscle and bone mass. **Conclusion:** The study tested that drug interaction is associated with a decrease in pressure pain threshold and a greater presence of fat mass in individuals with KOA.

Keywords: Knee osteoarthritis, Pain, Algometry, Medications, Body composition.

LISTA DE FIGURAS

ESTUDO I

Figura 1 – Fluxograma do processo de inclusão e exclusão do presente estudo.....38

LISTA DE TABELAS

ESTUDO I

Tabela 1 – Medicamentos utilizados pela amostra.....	35
Tabela 2 – Variáveis antropométricas e características dos participantes incluídos.....	39
Tabela 3 - Variáveis antropométricas e características dos participantes com e sem interação medicamentosa.....	40
Tabela 4 – Modelo de regressão linear explicando a variabilidade da interação medicamentosa pelo limiar de dor à pressão, medidas autorrelatadas de dor, características demográficas e doenças associadas.....	40

ESTUDO II

Tabela 1. Variáveis da composição corporal dos participantes.....	53
Tabela 2. Modelo de regressão linear explicando a variabilidade de doenças associadas pela presença de catastrofização, cinésiofobia, interação medicamentosa e índices de gordura.....	54
Tabela 3. Modelo de regressão linear explicando a variabilidade da interação medicamentosa pela presença de doenças associadas, catastrofização, cinésiofobia e índices de composição corporal.....	55

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO.....	14
1. INSERÇÃO NA LINHA PESQUISA DO ORIENTADOR E DO PROGRAMA.....	14
2. PARCERIAS NACIONAIS.....	14
3. ESTÁGIO (NACIONAL E/OU INTERNACIONAL).....	14
4. ORIGINALIDADE.....	14
5. CONTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA PARA O AVANÇO CIENTÍFICO.....	15
6. RELEVÂNCIA SOCIAL.....	15
7. LISTA DE REFERÊNCIAS DE ARTIGOS, EVENTOS/RESUMOS, PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA E EXTENSÃO.....	15
7.1 Resumos publicados em anais de congressos.....	15
7.2 Resumos aceitos para apresentação (pôster) em congresso.....	16
7.3 Coorientação de Iniciação Científica.....	17
7.4 Membro avaliador e participações em bancas de trabalhos de conclusão de curso.....	17
7.5 Formação continuada concluída.....	17
7.6 Participação em projetos de pesquisa desenvolvidos no Laboratório de Análise da Função Articular (LAFAR).....	17
8. LINK DO CURRÍCULO LATTES E ORCID.....	18
9. DESCRIÇÃO DA DISSERTAÇÃO PARA O PÚBLICO LEIGO.....	18
REVISÃO DE LITERATURA.....	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
OBJETIVOS GERAIS DA PESQUISA.....	28
MANUSCRITO I.....	29
MANUSCRITO II.....	46
CONCLUSÃO.....	59
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
ANEXOS.....	61

CONTEXTUALIZAÇÃO

1. INSERÇÃO NA LINHA PESQUISA DO ORIENTADOR E DO PROGRAMA

A dissertação em questão foi desenvolvida por Natália Aparecida Casonato, sob a orientação da Prof^ª. Dra. Stella Márcia Mattiello e desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia (PPG-Ft) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). É composta por dois estudos transversais, como objetivo avaliar a influência das interações medicamentosas no limiar de dor à pressão e na composição corporal de indivíduos com osteoartrite de joelho. O estudo foi realizado com os membros do Laboratório de Análise da Função Articular (LAFar), alocado no Departamento de Fisioterapia (DFisio) da UFSCar.

2. PARCERIAS NACIONAIS

Em parceria com o Prof. Dr. Gerson Jhonatan Rodrigues (Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de São Carlos – UFSCar) e com a sua coorientação, foi realizada uma revisão minuciosa sobre as medicações utilizadas pelos voluntários.

3. ESTÁGIO (NACIONAL E/OU INTERNACIONAL)

A aluno em questão não realizou estágios no período de estudo.

4. ORIGINALIDADE

A presente dissertação é inovadora de acordo com o objetivo de investigar qual a influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão e na composição corporal de indivíduos com OAJ., e não há estudos transversais que tenham realizado este tipo de comparação. Estudos indicam que a sensibilidade à dor está associada à gravidade dos sintomas. Contudo, as evidências apontam um uso abusivo de medicamentos para dor pelos pacientes com OAJ, assim como para diferentes comorbidades e este estudo busca relacionar interações medicamentosas com a dor em sujeitos com OAJ, o qual trará importantes resultados para a população com esta doença.

5. CONTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA PARA O AVANÇO CIENTÍFICO

Os principais resultados da presente dissertação foram capazes de contribuir para a literatura referente aos impactos da interação medicamentosa em fatores biopsicossociais, sintomas dolorosos e metabólicos de indivíduos com OAJ, visto que ainda há poucos estudos sobre essa temática. Além disso, o estudo demonstrou que a interação medicamentosa está associada a diminuição do limiar de dor a pressão, a presença de doenças associadas e maior presença de massa de gordura em sua composição corporal.

6. RELEVÂNCIA SOCIAL

Atualmente, há um crescente número de uso de medicações em disfunções musculoesqueléticas devido à dor crônica, como são os sujeitos com osteoartrite em geral. Este estudo aponta a necessidade de atenção no uso de medicamentos concomitante, o que pode levar a prejuízo da saúde, devido a interações que podem acontecer. Adicionalmente, o estudo tem uma importância tanto para os sujeitos com osteoartrite, assim como para a equipe de saúde, que deve estar atenta e acompanhar os pacientes o uso de medicamentos, onde torna-se relevante saber se a interação medicamentosa pode afetar os níveis de dor desses pacientes.

7. LISTA DE REFERÊNCIAS DE ARTIGOS, EVENTOS/RESUMOS, PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA E EXTENSÃO

7.1 Resumos publicados em anais de congressos

CASONATO, N. A.; VENTURINI, P.J.F ; AILY, J.B ; MATTIELLO, S. M. . Idosos Longevos: Há relação entre função física, interação medicamentosa, idade e presença ou não de osteoartrite?. In: **2º Congresso Internacional AGE.COMM - Longevidade e desenvolvimento**, 2021, pág. 83, Castelo Branco, Portugal.

VENTURINI ; ALMEIDA, A. C. ; AILY, J. B. ; CASONATO, N. A. ; MATTIELLO, S. M. . Treino de fortalecimento muscular ou treino em circuito: Qual impacta no teste de sentar e levantar na intensidade da dor na osteoartrite de joelho?. In: **2º Congresso Internacional AGE.COMM - Longevidade e desenvolvimento**, 2021, pág. 84, Castelo Branco - Portugal.

CASONATO, N. A.; AILY, J. B. ; VENTURINI, P.J.F ; MATTIELLO, S. M. Long-lived elderly: is there a relationship between physical function, drug interaction, age and the presence of osteoarthritis?.. In: **OARSI 2020 World Congress**, 2022, Berlim. Osteoarthritis and Cartilage, 2022. v. 30. DOI: 10.1016/j.joca.2022.02.291.

7.2 Resumos aceitos para apresentação (pôster) em congresso

CASONATO, N. A.; VENTURINI, P.J.F ; AILY, J.B ; MATTIELLO, S. M. . Idosos Longevos: Há relação entre função física, interação medicamentosa, idade e presença ou não de osteoartrite?. In: **2º Congresso Internacional AGE.COMM - Longevidade e desenvolvimento**, 2021, Castelo Branco, Portugal.

VENTURINI ; ALMEIDA, A. C. ; AILY, J. B. ; **CASONATO, N. A. ;** MATTIELLO, S. M. . Treino de fortalecimento muscular ou treino em circuito: Qual impacta no teste de sentar e levantar na intensidade da dor na osteoartrite de joelho?. In: **2º Congresso Internacional AGE.COMM - Longevidade e desenvolvimento**, 2021, Castelo Branco - Portugal.

CASONATO, N. A.; AILY, J. B. ; VENTURINI, P.J.F ; MATTIELLO, S. M. Long-lived elderly: is there a relationship between physical function, drug interaction, age and the presence of osteoarthritis?. In: **OARSI 2022 World Congress Berlim, 2022**.

CASONATO, N. A.; VENTURINI, P. J.; SETTE, F.; GYARAKI, M. A.; AILY, J. B.; MATTIELLO, S. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as acute treatment for pain: what is the relationship between their use and body mass index, risk of sarcopenia and catastrophizing in knee osteoarthritis? In: **OARSI 2023 World Congress Denver, 2023**.

VENTURINI, P. J.; **CASONATO, N. A.;** SETTE, F.; GYARAKI, M. A.; AILY, J. B.; MATTIELLO, S. M. Knee osteoarthritis, sarcopenia and overweight: are they associated with the 30-second chair stand test? In: **OARSI 2023 World Congress Denver, 2023**.

SETTE, F.; VENTURINI, P. J.; **CASONATO, N. A.;** GYARAKI, M. A.; AILY, J. B.; MATTIELLO, S. M. How much does the percentage of fat and lean mass determine the muscle strength of the quadriceps extensors in knee osteoarthritis? In: **OARSI 2023 World Congress Denver, 2023**.

GYARAKI, M. A.; VENTURINI, P. J; **CASONATO, N. A.**; SETTE, F.; AILY, J. B.; MATTIELLO, S. M. Are body fat mass and lean mass associated with pressure hyperalgesia in individuals with knee osteoarthritis? In: **OARSI 2023 World Congress Denver, 2023.**

7.3 Coorientação de Iniciação Científica

Coorientadora de iniciação científica da aluna Yasmin Antunes de Miranda Araújo, com o seguinte projeto: “Influência do uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes e antiinflamatórios na composição corporal em sujeitos com osteoartrite de joelho com diabetes mellitus como comorbidade”, com bolsa CNPq conforme processo nº 142238/2022-8. Início: 2022 - Universidade Federal de São Carlos, Departamento de Gerontologia.

7.4 Membro avaliador e participações em bancas de trabalhos de conclusão de curso

Membro avaliador de trabalhos submetidos ao XXVIII Simpósio de Fisioterapia da UFSCar, 2022.

Participação em banca de MARIA LUÍSA ZAVAGLIA PASCHOALINO. Tradução, adaptação cultural e validação da versão brasileira do Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score-Physical Function Shortform (KOOS-PS). Trabalho de Graduação 1 (TG1 - Graduação em Fisioterapia) - Universidade Federal de São Carlos, 2022.

Participação em banca de Kethelyn Izabella Almeida Silva. A empatia da equipe de uma clínica da dor: Estudo de caso de uma proposta para avaliação. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Gerontologia) - Universidade Federal de São Carlos, 2022.

7.5 Formação continuada concluída

Curso de Especialização (360h) - Fisiologia Clínica do Exercício. Universidade Federal de São Carlos - UFSCar, 2022

7.6 Participação em projetos de pesquisa desenvolvidos no Laboratório de Análise da Função Articular (LAFAR)

Título: Influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho.

Discente: Natália Aparecida Casonato

Orientadora: Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello.

Título: Efeitos da exposição gradativa ao exercício no processamento da dor em pacientes com osteoartrite de joelho. Um ensaio clínico randomizado controlado.

Discente: Paula João Francisco Venturini.

Orientadora: Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello.

Título: Relação entre força isocinética e acelerômetro nas medidas de dor pelo teste sensorial quantitativo em osteoartrite de joelho.

Discente: Filipe Estevão Sette.

Orientadora: Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello.

Título: Relação entre o teste Pain detect e somação temporal em osteoartrite de joelho.

Discente: Marialice Gyarakí da Silva.

Orientadora: Profa. Dra. Stela Márcia Mattiello.

Título: Influência do uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes e antiinflamatórios na composição corporal em sujeitos com osteoartrite de joelho com diabetes mellitus como comorbidade.

Discente: Yasmin Antunes de Miranda Araújo.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Augusto Vasilceac.

8. LINK DO CURRÍCULO LATTES E ORCID

Link do currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/8841120743494203>

Link do ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-6249>

9. DESCRIÇÃO DA DISSERTAÇÃO PARA O PÚBLICO LEIGO

O estudo buscou investigar como o uso de diversos medicamentos para dor e demais problemas de saúde podem alterar os índices de massa muscular, gordura e sintomas de dor em pacientes com dor nos joelhos. Como resultados, a interação entre essas medicações pode aumentar os sintomas de dor e a presença de gordura na composição corporal de pessoas com OAJ.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Osteoartrite de Joelho

A osteoartrite de joelho (OAJ) é a doença crônica musculoesquelética mais prevalente da atualidade, a qual afeta cerca de 7% da população global, sendo mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo (MANDL et al., 2019; HUNTER et al., 2020). A OAJ é agravada pela senilidade, presença de multimorbidades e obesidade, sendo fatores contribuintes para deficiência, perda de qualidade de vida e custos elevados de saúde. (HUNTER et al., 2019; DARLOW et al., 2021).

Sua patogênese envolve fatores mecânicos, inflamatórios e metabólicos, os quais provocam a destruição estrutural e distúrbios na articulação comprometida (HUNTER et al., 2019). Em decorrência de um desequilíbrio entre o reparo e destruição de tecidos articulares, a OAJ acarreta ainda a perda de cartilagem, a qual está relacionada com tentativas de reparo, por alterações do metabolismo ósseo e aparecimento de esclerose subcondral e osteófitos (O'NEILL et al., 2018; ABRAMOFF et al., 2020).

Inicialmente, as erosões ocorrem apenas em sua superfície, onde fissuras mais profundas na cartilagem são seguidas pela expansão da zona de cartilagem calcificada (HUNTER et al., 2019). A membrana sinovial é caracterizada pela presença de hiperplasia acentuada, fibrose, aumento de vascularização, além da produção de células inflamatórias (PETERSEN et al., 2019).

Segundo o *American College of Rheumatology* (ACR), os critérios clínicos para a classificação da OAJ apresentam sensibilidade de 91% e especificidade de 86% e incluem idade igual ou superior a 50 anos, rigidez matinal, crepitações articulares ao movimento, sensibilidade à compressão óssea e ausência de calor local (ACR, 2019).

A dor é o principal sintoma dos portadores de OA (FU et al., 2018). A inflamação sinovial se correlaciona com os sintomas de OAJ, sendo caracterizado pelo aumento da capacidade de resposta de neurônios periféricos nociceptivos que contribuem para a sensibilização à dor (BELLUZI et al., 2019).

2. Dor Crônica na OAJ

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor pode ser definida como “Uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. A definição leva

em consideração a dor como uma experiência complexa, subjetiva e com dois componentes intrínsecos: o sensorial, determinado neurofisiologicamente e o emocional, baseado em inúmeros fatores de ordem pessoal, cultural e espiritual (IASP, 2020; Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor, 2020).

A dor pode ser considerada como nociceptiva, nociplástica e neuropática, onde a dor nociceptiva surge através de um dano real ou ameaça ao tecido não neural, em decorrência da ativação de nociceptores (FU et al., 2018; IASP, 2017). A dor nociplástica surge quando a nocicepção é alterada, apesar de não haver evidências claras de dano tecidual real, ameaças que acarretam a ativação de nociceptores periféricos e evidências de doenças ou lesões do sistema somatossensorial que causa a dor, onde pacientes podem possuir uma combinação de dor nociceptiva e nociplástica (IASP, 2017).

Em relação a dor neuropática, a mesma é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial, sendo uma descrição clínica que requer uma lesão demonstrável ou uma doença que satisfaça os critérios de diagnóstico neurológico estabelecidos (IASP, 2017). Enquanto a dor nociceptiva é causada por danos diretos no tecido ou estímulos potencialmente danificadores, a dor neuropática é produzida por dano ao próprio sistema nervoso, incluindo fibras nervosas periféricas e sistema nervoso central (SNC) (FU et al., 2018).

Em indivíduos com OAJ, a dor pode ser caracterizada como nociceptiva, por incluir o aumento da capacidade de resposta dos nociceptores periféricos, seja por lesão tecidual ou inflamação na articulação acometida (MUTLU; OZDINCLER, 2015). Além disso, a sensibilização à dor por meio de mecanismos de dor neuropática ou mecanismos de dor central também se fazem presentes em uma grande proporção de pacientes com OAJ (YU et al., 2022). As principais características de dor relatadas por pacientes com OAJ incluem uma dor incômoda, intensa e intermitente, sendo geralmente constante ao longo do tempo, representando uma das condições crônicas mais prevalentes e incapacitantes (MUTLU; OZDINCLER, 2015).

2.1 Limiar de dor à pressão na OAJ

Além de avaliações autorreferidas sobre a intensidade da dor, medidas objetivas se fazem de grande importância, pois podem identificar diferentes perspectivas da condição de saúde do paciente (Sullivan, 2008). Indivíduos com OAJ podem ter sensibilização central do sistema nociceptivo relatando limiares de dor de baixa pressão

tanto no joelho afetado (sensibilização periférica) quanto em locais remotos (sensibilização central) (MUTLU; OZDINCLER, 2015). Com isso, aferir a dor no joelho é um componente importante da prática clínica, pois sua importância é evidenciada pela frequência com que impulsiona a utilização dos cuidados de saúde, bem como seu impacto na qualidade de vida (SYLWANDER et al., 2021).

A literatura indica que a sensibilidade à dor pode estar associada à gravidade dos sintomas referentes à OAJ, mas seus mecanismos ainda são desconhecidos, visto que nem todos os indivíduos com OAJ apresentam problemas com dor e a associação entre OAJ e dor ainda não são claros (SYLWANDER et al., 2021). Por outro lado, a compreensão da percepção e do processamento da dor pode ser realizada através de medidas do limiar da dor, onde o mesmo pode ser definido como a intensidade mínima de um estímulo externo que é percebido pelo paciente como doloroso (IASP, 2017).

O limiar de dor é um método que pode ser avaliado por diferentes técnicas de algometria, como por meio de um manguito, por pressão ou estimulação elétrica (MUTLU; OZDINCLER 2015). A literatura indica que os algômetros eletrônicos e de pressão possuem alta confiabilidade, sendo um método de avaliação validado pacientes com OAJ (SYLWANDER et al., 2021). Em decorrência de seu alto custo, os algômetros eletrônicos de pressão ainda são poucos utilizados na prática clínica, no entanto, os algômetros de pressão são mais acessíveis, mais convenientes e amplamente disponíveis (MELIA et al, 2015).

Com isso, a avaliação do limiar de dor pode identificar o aumento do processamento da dor, sendo o algômetro de pressão utilizado como o principal método para avaliar a sensibilidade à dor à pressão em diferentes regiões anatômicas (GOODE et al., 2014; PRATHEEP et al., 2018). Além disso, os métodos de algometria por pressão são amplamente utilizados em pesquisas clínicas, a fim de medir a eficácia de intervenções terapêuticas para o tratamento da dor, bem como em pesquisas psicofisiológicas gerais (SYLWANDER et al., 2021).

2.2 Tratamento farmacológico da dor referente a OAJ

Um dos principais meios de tratamento para a dor na OAJ se dá através do tratamento farmacológico, onde Yu e Hunter (2020) buscaram analisar através de uma revisão bibliográfica qual seria o processo de seleção de escolha da farmacoterapia da

OA, indicando assim, os fármacos mais utilizados no processo de tratamento da mesma e seus possíveis efeitos adversos (YU et al., 2020).

Segundo os autores, os antiinflamatórios não esteróides tópicos e orais (AINEs) são fortemente recomendados em relação a outros medicamentos orais disponíveis. (YU et al., 2020). Porém, mesmo que os AINEs sejam considerados como tratamento de primeira linha, há algumas preocupações associadas em relação às doenças cardiovasculares, em virtude de seus efeitos colaterais gastrointestinais e renais, principalmente quando grande número de indivíduos possui diversas comorbidades de saúde (YU et al., 2020; SCARPIGNATO et al, 2015).

Embora o uso de paracetamol não seja recomendado como o tratamento de primeira linha, grande parte dos pacientes sintomáticos de OAJ utilizam a medicação, em decorrência de sua disponibilidade sem prescrição médica, favorecendo assim, a automedicação (DA COSTA et al., 2017). Por outro lado, deve-se levar em consideração uma possível hepatotoxicidade no indivíduo, devido ao seu uso regular contínuo (YU et al., 2020).

Medicamentos à base de opióides incluem alternativas de tratamento para dor, onde segundo a literatura, não demonstram resultados clínicos significativos sobre a mesma, sendo um grande fator preocupação a tolerância e a dependência de seu uso (YU et al., 2020). Além disso, os opióides proporcionam diversos efeitos colaterais, como tontura, náusea, juntamente com o aumento nas reações adversas de eventos cardiovasculares e de quedas seguidas de fraturas (MCALINDON et al., 2014; YU et al., 2020).

Outra opção de tratamento seria a utilização da duloxetina, um inibidor da recaptção da serotonina-noradrenalina, o qual atua diretamente na sensibilização da dor central na OAJ (MYERS et al., 2014). Porém, não há evidências significativas do efeito sobre a dor, quando comparado com AINEs e opióides, onde o uso deste medicamento em OA é geralmente *off-label* na maioria dos países (MYERS et al., 2014; YU et al., 2020).

As terapias de injeção intra-articular são frequentemente utilizadas em uma tentativa de minimizar a necessidade de terapias sistêmicas, sendo assim, uma indicação clínica farmacológica. As injeções atualmente disponíveis são corticosteroides e viscosuplementos (hialuronato), sendo utilizadas como a última alternativa não operativa (*American Academy of Orthopaedic Surgeons Management of Osteoarthritis of the Knee*, 2021).

3. Interação medicamentosa

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), medicamento é uma formulação, que contém em sua constituição um ou mais fármacos, associados aos adjuvantes, os quais tem suas devidas funções na formulação (ANVISA, 2020).

O abuso de substâncias e a não adesão a essas orientações e prescrições de tratamento medicamentoso devem ser levadas em consideração, visando a redução de risco de interação medicamentosa (MAYORGA et al., 2017; YU et al., 2020). A interação medicamentosa ocorre quando um medicamento altera a atividade de outro medicamento, podendo ser de natureza farmacêutica, farmacocinética e/ou farmacodinâmica (NIU et al., 2019).

As interações de natureza farmacêutica ocorrem quando dois ou mais medicamentos são administrados na mesma solução ou misturados no mesmo recipiente, onde o produto obtido é capaz de inviabilizar a terapêutica clínica, sendo consideradas interações do tipo físico-químicas (BENET et al., 2019).

As interações da farmacocinética ocorrem quando um medicamento altera a absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação de outro, enquanto interações da farmacodinâmica ocorrem quando dois ou mais fármacos administrados em conjunto atuam no mesmo mecanismo de ação e levam a um efeito maior (aditivo ou sinérgico) ou a um efeito diminuído (antagonista) (BENET et al., 2019); NIU et al., 2019).

A interação medicamentosa pode levar à toxicidade do fármaco ou a diminuição de seu efeito terapêutico, a gravidade das interações medicamentosas são categorizados em três graus diferentes: maior (altamente significativa clinicamente, onde o risco de interação supera o benefício do medicamento), moderada (moderadamente clinicamente significativo, onde o uso deve ser realizado apenas em circunstâncias especiais) e menor (minimamente clinicamente significativo, devendo avaliar o risco e considerar um medicamento alternativo) (DRUGS.COM, 2021). Bancos de dados online foram desenvolvidos para auxiliarem na identificação de possíveis interações medicamentosas, como a plataforma Drugs.com. Sendo plataforma livre acesso, fornece dados gratuitos, revisados por pares e precisos sobre mais de 24.000 medicamentos diferentes (SANCAR et al., 2019).

4. Composição corporal e uso de medicamentos

A composição corporal pode ser conceituada como a distribuição e a quantidade de componentes do peso total do corpo de um indivíduo, sendo referente à quantificação da gordura corporal e da massa muscular (LEE, 2019). Indivíduos com OAJ que também possuem excesso de tecido adiposo são acometidos pelo estresse mecânico, causado pelo aumento da massa corporal, além dos riscos inflamatórios decorrentes da massa de gordura (MISRA et al., 2019).

A porcentagem de massa de gordura e a porcentagem de massa magra são comumente utilizadas em populações com diferentes fenótipos (DAVIS et al., 2020). O alto nível de tecido adiposo na região abdominal está relacionado como um dos critérios para o desenvolvimento da síndrome metabólica, como a elevação da insulina, pressão arterial, triglicerídeos e níveis baixos de HDL e obesidade abdominal, os quais aumentam as chances de um indivíduo desenvolver doenças cardíacas, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e diabetes mellitus (DM) (GUZMÁN, 2019).

Diversos medicamentos comumente utilizados possuem efeitos colaterais metabólicos, como o aumento na resistência à insulina, dislipidemia, síndrome metabólica e o risco de diabetes tipo 2 (DM2), em virtude da redistribuição da gordura corporal, incluindo o acúmulo de gordura visceral (VERHAEGEN et al., 2021). Esses fatores podem se relacionar devido a presença de tecido adiposo e citocinas derivadas do tecido adiposo (adipocinas) as quais desempenham papéis críticos no processo da OAJ, onde leptina e adiponectina estão entre os mais estudados, sendo detectados no líquido sinovial e na gordura infrapatelar de pacientes com OAJ (COLLINS et al., 2021)

Apesar de haver relação entre a composição corporal e piora no quadro doloroso no contexto da OAJ, há uma possível associação do aumento da dor com fatores metabólico-inflamatórios provocados pelo excesso de gordura, onde a compreensão direta da influência da gordura sistêmica e localizada na sensibilização à dor em pessoas com OAJ ainda é bastante limitada (LI et al., 2020).

Além disso, interações medicamentosas pelo uso indiscriminado de fármacos podem interferir na sensibilização da dor em pacientes com OAJ, podendo alterar os limiares de dor, sejam esses menores a maiores, potencializando assim, a alteração da composição corporal do indivíduo. Com isso, compreendendo estes processos, pode-se aprimorar a busca por terapias e medidas preventivas para um melhor tratamento da dor, dos processos de sensibilização e da qualidade dos fármacos utilizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., ... & Wolfe, F. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 29, n. 8, p. 1039-1049, 1986.

Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. **Med Clin North Am**, Mar; 104(2):293-311, 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Conceitos e definições. **Online**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em 23 de março de 2023.

American Academy of Orthopaedic Surgeons Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline (3rd Edition). **Available online:** <https://www.aaos.org/oak3cpg> Published August 31, 2021. Accessed November 17, 2021.

Belluzzi E, Stocco E, Pozzuoli A, Granzotto M, Porzionato A, Vettor R, De Caro R, Ruggieri P, Ramonda R, Rossato M, Favero M, Macchi V. Contribution of Infrapatellar Fat Pad and Synovial Membrane to Knee Osteoarthritis **Pain**. *Biomed Res Int*, 2019.

Benet LZ, Bowman CM, Koleske ML, Rinaldi CL, Sodhi JK. Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. **J Pharmacokinetic Pharmacodyn**, Apr;46(2):155-163, 2019.

da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. **Lancet**, Jul 8;390(10090):e21-e33, 2017.

Davis, Hope C. et al. Body composition is associated with physical performance in individuals with knee osteoarthritis. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 26, n. 3, p. 109-114, 2020.

Drugs.com. Database Drug Interactions Checker. **Available online:** http://www.drugs.com/drug_interactions.html. Accessed November 17, 2021.

Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. **J Pain**, Sep;17(9 Suppl):T10-20, 2016.

Fu K, Robbins SR, McDougall JJ. Osteoarthritis: the genesis of pain. **Rheumatology (Oxford)**, 2018.

GESSNER, A.; KÖNIG, J.; FROMM, M. F. Clinical Aspects of Transporter-Mediated Drug–Drug Interactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.105, n. 6, p. 1386-1394, jun., 2019.

Goode AP, Shi XA, Gracely RH, Renner JB, Jordan JM. Associations between pressure-pain threshold, symptoms, and radiographic knee and hip osteoarthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. 2014.

Guzmán, A et al. Effectiveness of interventions for the reversal of a metabolic syndrome diagnosis: an update of a meta-analysis of mixed treatment comparison studies. *Biomedica*, v. 39, n. 4, p. 647-662, 2019.

HOWLAND, R. D.; MYCEK, M. J. *Farmacologia Ilustrada*. 3. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2008.

Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. **Lancet**, 393 (10182): 1745-1759. doi: 10.1016 / S0140-6736 (19) 30417-9, 2019.

Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. **Lancet**. Nov 28;396(10264):1711-1712, 2020.

IASP - International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. "Part III: Pain Terms, A Current List of Definitions and Notes on Usage" (p. 209 - 214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, **IASP Press**, Seattle, 1994. Update 14/12/2017.

Jalali M, Mahmoodi M, Mosallanezhad Z, Jalali R, Imanieh MH, Moosavian SP. The effects of curcumin supplementation on liver function, metabolic profile and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Complement Ther Med**. 2020.

Lee, Ming-Chin et al. CCL17 blockade as a therapy for osteoarthritis pain and disease. **Arthritis research & therapy**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2019.

Mayorga AJ, Flores CM, Trudeau JJ, Moyer JA, Shalayda K, Dale M, Frustaci ME, Katz N, Manitpisitkul P, Treister R, Ratcliffe S, Romano G. A randomized study to evaluate the analgesic efficacy of a single dose of the TRPV1 antagonist mavatrep in patients with osteoarthritis. **Scand J Pain**. 2017.

McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**. 2014.

Melia M, Schmidt M, Geissler B, et al.: Measuring mechanical pain: the refinement and standardization of pressure pain threshold measurements. **Behav Res Methods**, 47: 216–227, 2015.

Misra, Devyani et al. Risk of knee osteoarthritis with obesity, sarcopenic obesity, and sarcopenia. **Arthritis & Rheumatology**, v. 71, n. 2, p. 232-237, 2019.

Mutlu EK, Ozdincler AR. Reliability and responsiveness of algometry for measuring pressure pain threshold in patients with knee osteoarthritis. **J Phys Ther Sci**. 2015

Myers J, Wielage RC, Han B, Price K, Gahn J, Paget MA, Happich M. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. **BMC Musculoskelet Disord**. 2014.

Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. **Clin Pharmacol Ther**. 2019.

O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of Osteoarthritis (OA) Pain. **Curr Osteoporos Rep.** 2018.

Petersen KK, Simonsen O, Olesen AE, Mørch CD, Arendt-Nielsen L. Pain inhibitory mechanisms and response to weak analgesics in patients with knee osteoarthritis. **Eur J Pain.** 2019.

Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature **Review.** **Clin Ther.** 2017.

Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. **BMC Med.** 2015.

Sullivan MJ: Toward a biopsychomotor conceptualization of pain: implications for research and intervention. **Clin J Pain,** 24: 281–290, 2008.

Sylwander C, Larsson I, Haglund E, Bergman S, Andersson MLE. Pressure pain thresholds in individuals with knee pain: a cross-sectional study. **BMC Musculoskelet Disord.** Jun 5;22(1):516, 2021.

Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drugs Affecting Body Weight, Body Fat Distribution, and Metabolic Function-Mechanisms and Possible Therapeutic or Preventive Measures: an Update. **Curr Obes Rep.** Mar;10(1):1-13, 2021.

Yu H, Huang T, Lu WW, Tong L, Chen D. Osteoarthritis Pain. **Int J Mol Sci.** Apr 22;23(9):4642, 2022.

Yu SP, Hunter DJ. What is the selection process for osteoarthritis pharmacotherapy? **Expert Opin Pharmacother.** 2020.

OBJETIVOS GERAIS DA PESQUISA

O presente projeto de pesquisa tem por objetivos:

- (1) Avaliar a influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em sujeitos com OAJ;
- (2) Avaliar a composição corporal de sujeitos com OAJ e sua relação com a interação medicamentosa.

ARTIGOS/MANUSCRITO

Manuscrito 1 – Submetido à *Osteoarthritis and Cartilage*

Associação entre interação medicamentosa e limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho: Um estudo transversal

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre a interação medicamentosa e o limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho. **Metodologia:** Neste estudo transversal, utilizamos o banco de dados *Drugs.com* para verificarmos as possíveis interações medicamentosas entre medicamentos utilizados para dor no joelho e demais medicamentos usados pelos participantes com osteoartrite de joelho. Foram atribuídas as classificações de interações medicamentosas como, “maior”, “moderada” ou “menor”. Para a avaliação do limiar de dor foi usado um algômetro de pressão, em quatro pontos próximos ao joelho. Adicionalmente, foi aplicado questionário Índice de Osteoartrite das Universidades de Western-Ontário e MacMaster (WOMAC) e a Escala numérica da dor (END), como avaliações complementares de dor. Os dados foram avaliados por modelo de regressão linear múltipla inversa para correlacionar a interação medicamentosa com demais dados do estudo, com um nível de significância definido em 5%. **Resultados:** O modelo de regressão final indicou que a presença de interação medicamentosa está associada a um menor limiar de dor à pressão, sendo atrelado à idade avançada e maiores níveis de dor relatados pelo END. Além disso, foi constatado que a presença de doenças associadas está relacionada a níveis de dor relatados pelo END, quando comparados a interação medicamentosa. **Conclusão:** A presença da interação medicamentosa é capaz de diminuir o limiar de dor a pressão em indivíduos com OAJ, estando, portanto, associada também a presença de doenças associadas e aos sintomas de dor dos pacientes, em decorrência do alto número de drogas ingeridas.

PALAVRAS-CHAVE: Osteoartrite, Dor, Algometria, Medicamentos, limiar de dor à pressão

Introdução

A osteoartrite de joelho (OAJ) é uma das doenças crônicas musculoesqueléticas mais prevalentes da atualidade, sendo agravada pela senilidade e pela presença de multimorbidades (HUNTER et al., 2020). A dor é a principal queixa na OAJ, a qual contribui para a baixa qualidade de vida, com custos elevados de saúde para esta população. (HUNTER et al., 2019). Em decorrência da presença da dor, em diferentes níveis de intensidade, pacientes com OAJ tendem a recorrer por buscas de terapias medicamentosas (YU et al., 2022).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) tópicos ou orais, seguidos de paracetamol, relaxantes musculares ou opioides, constituem a farmacoterapia de primeira linha (YU; HUNTER, 2020; SIDIQQ et al., 2022). Embora vários medicamentos para alívio da dor estejam disponíveis para o tratamento da OA, o uso crônico de medicamentos para o controle da dor está frequentemente associado a efeitos colaterais e importantes níveis de toxicidades (RICHARD, DRIBAN, MCALINDON, 2022; YU et al., 2022).

Estudos apontam que cerca de dois terços dos indivíduos com OAJ possuem condições crônicas coexistentes, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e depressão (PIHL et al., 2021), os quais geralmente, relatam pior intensidade da dor quando comparados com a mesma população, porém, sem múltiplas doenças (CALDERS, VAN GINCKEL, 2018). O uso concomitante de drogas para dor e demais doenças crônicas podem acarretar interações medicamentosas, as quais resultam em efeitos de toxicidade, falha terapêutica, morbidade e mortalidade aos pacientes (BAIN; ROLE, 2019; BENET et al., 2019; TEOLI et al., 2021).

Adicionalmente, o uso concomitante de medicamentos e/ou uso crônico de medicamentos para dor ou outras doenças, podem levar a alterações no processamento da dor desta população e desta forma, conduzir ao aumento na posologia, bem como ao uso de duplicidade medicamentosa (YU; HUNTER, 2020). Estudos apontam que o processamento da dor pode estar associado à gravidade dos sintomas referentes à OAJ, mas seus mecanismos inda são desconhecidos, visto que nem todos os indivíduos com

OAJ apresentam problemas com dor e a associação entre OAJ e o uso de múltiplas medicações não são claras (SYLWANDER et al., 2021).

Para a verificação do tipo de interação medicamentosa, estão disponíveis no mercado bancos de dados on-line como ferramentas de busca, a fim de compreender a gravidade de tais interações (BOSSAER, ESKENS, GARDNER, 2022). De acordo com o verificador de interações medicamentosas Drugs.com., a gravidade das interações podem ser classificadas em maior (altamente significativa clinicamente, onde o risco de interação supera o benefício do medicamento), moderada (moderadamente clinicamente significativo, onde o uso deve ser realizado apenas em circunstâncias especiais) e menor (minimamente clinicamente significativo, devendo avaliar o risco e considerar um medicamento alternativo). De acordo com a literatura, os níveis de gravidade de maior e moderada parecem ser uma preocupação importante na dispensação de medicamentos em pacientes (SURIYAPAKORN et al., 2019; ROCA & ROCA, 2022).

Considerando que a dor é a principal queixa dos pacientes com OAJ, estudos utilizando os Testes Sensoriais Quantitativos (TSQs) tem identificado alterações no processamento da dor nesta população (ARANT, et al., 2021). A compreensão da percepção e do processamento da dor pode ser realizada através da hiperalgesia por pressão, sendo detectadas através da algometria, uma técnica validada para sujeitos com OAJ (IASP, 2017; ARENDT-NIELSEN, 2017). O limiar de dor à pressão (PPTs) mostrou limiares de dor a pressão mais baixos em sujeitos com OAJ, quando comparados à indivíduos saudáveis (ARENDT-NIELSEN; SYLWANDER et al., 2021).

Estudos indicam que a sensibilidade à dor está associada à gravidade dos sintomas. Contudo, as evidências apontam um uso abusivo de medicamentos para dor pelos pacientes, seja na posologia e/ou na duplicidade medicamentosa, adicionado ao uso de diferentes medicamentos, para diferentes comorbidades. No entanto, são escassos estudos que buscaram relacionar interações medicamentosa com a dor em sujeitos com OAJ.

Portanto, objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre a interação medicamentosa e limiar de dor à pressão, em indivíduos com OAJ.

Materiais e métodos

Desenho do estudo e população

Esta pesquisa é uma análise de um estudo transversal realizado em São Carlos, Brasil. Foram elegíveis para o estudo indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou

superior 40 anos, com queixa de dor no joelho (uni ou bilateral) e sinais clínicos de OAJ de acordo com o American College of Rheumatology (ACR) (ALTMAN et al., 1986). Foram excluídos do estudo sujeitos que relataram presença de artrite reumatóide; história prévia de lesões de membros inferiores, como lesões ligamentares e/ou meniscais; cirurgias nos membros inferiores e qualquer condição médica que impossibilitaram a participação nas avaliações propostas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana local da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e todos os participantes incluídos neste estudo forneceram consentimento informado por escrito (CAAE: 55863222.2.0000.5504)

Limiar de dor a pressão

O limiar de dor à pressão foi medido usando o algômetro digital de pressão OE220 (ITO Physiotherapy and Rehabilitation, Ito, Japan) em quatro pontos, de acordo com estudo ROLKE et al. (2006): Linha articular lateral medial do joelho mais sintomático, músculo reto femoral do joelho mais sintomático, músculo tibial anterior ipsilateral e centro da patela ipsilateral. O pistão do algômetro (diâmetro de 1cm²) foi posicionado ao ponto a ser testado perpendicularmente à superfície da pele e aplicada pressão crescente a uma velocidade de 50kPa/s, acompanhada no visor digital. Inicialmente foi feita uma familiarização da medida de pressão, em região distante aos pontos previstos no estudo. O participante foi orientado a indicar o instante em que a sensação de pressão se tornou dolorosa, para que o teste fosse imediatamente interrompido e o valor atingido foi registrado. O teste foi reproduzido três vezes em cada ponto, e a média das aferições foi utilizada para análise estatística. Para prevenir lesão tecidual, o valor máximo aplicado foi de 70N/cm².

Medidas de dor autorrelatadas

Índice de Osteoartrite das Universidades de Western Ontario e McMaster (WOMAC) foi usado para avaliar a incapacidade do joelho e a gravidade da dor. Esse questionário é composto por 24 itens divididos em três subescalas: dor (5 itens), rigidez (2 itens) e função física (17 itens), onde pontuações mais altas indicam pior sintomas com pontuações variando de 0 a 96. A intensidade da dor foi medida usando a escala numérica da dor (END), onde o participante deve autorrelatar a equivalência entre a intensidade da sua dor e uma classificação numérica, sendo que a 0 corresponde a classificação “Sem Dor” e a 10 a classificação “Dor Máxima” (Dor de intensidade máxima imaginável).

Uso de medicamentos

Cada participante participou de uma entrevista a fim de registrar os medicamentos utilizados nos últimos 90 dias. Esta entrevista foi realizada por meio de um questionário padronizado e autorrelatado, o qual o participante relatava: a) medicamentos para dor no joelho e b) uso de medicamentos para doenças associadas. Os medicamentos foram classificados como uso agudo em casos de utilização para alívio de dores esporádicas; e crônicos, quando utilizados de forma controlada. A Tabela 1 indica os medicamentos utilizados pelos participantes.

Classe de drogas	Grupo de drogas	Lista de medicamentos
Drogas Cardíacas	Beta-bloqueadores	1. Atenolol
		2. Carvedilol
		3. Metopropol
		4. Propranolol
Antiplaquetários	Inibidores da ciclooxigenase	5. Ácido acetilsalicílico
	Inibidores da Fosfolipase-3	6. Cilostazol
Agentes antilipêmicos	Inibidores da HMG-CoA redutase	7. Atorvastatina
		8. Rosuvastatina
		9. Sinvastatina
Medicamentos anti-hipertensivos	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina	10. Enalapril
	Bloqueadores do receptor de angiotensina	11. Losartana
		12. Valsartana
	Tiazídicos e diuréticos relacionados	13. Furosemida
		14. Hidroclorotiazida
	Antagonistas alfa adrenérgicos	15. Doxazosina
Bloqueadores dos canais de cálcio	16. Amlodipina	
Medicamentos antidiabéticos	Biguanidas	17. Metformina
	Inibidores do cotransportador de glicose de sódio tipo 2	18. Dapagliflozina
	Sulfoniluréias	19. Glicazida
	Insulinas	20. Insulina
Medicamentos para dor	Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)	21. Dipirona
		22. Etolodaco
		23. Ibuprofeno
		24. Nimesulida
		25. Diclofenaco
		26. Cetoprofeno
		27. Meloxicam
		28. Naproxeno
	Opióides	29. Codeína

		30. Tramadol
	Anti-inflamatório não hormonal	31. Toragesic
	Relaxante muscular de ação central	32. Carisoprodol
		33. Cloridrato de ciclobenzapina
	Analgésicos	34. Paracetamol
Medicamentos antidepressivos	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)	35. Fluoxetina
		36. Sertralina
		37. Excitalopram
		38. Citalopram
	Tricíclicos e tetracíclicos	39. Amitriptilina
		40. Carbamazepina
	Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)	41. Duloxetina
		42. Desvenlafaxina
	Moduladores dos receptores 5-HT	43. Trazadona
	Antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central	44. Mirtazapina
Medicamentos hipnóticos	Benzodiazepínicos	45. Alprazolam
		46. Clonazepam
	Não- benzodiazepínicos	47. Zolpidem
Medicamentos tratogastrointestinais	Antagonista do receptor H ₂	48. Cimetidina
	Inibidores de Bomba de Prótons	49. Omeoprazol
		50.. Pantoprazol
Medicamento para reposição hormonal	Hormonio tireoideano	51. Levotiroxina sódica
Medicamento hipolipemiantes	Hipolipidêmico	52. Ciprofibrato

Interação medicamentosa

Para a verificação de interação medicamentosa de cada participante, foi utilizada a plataforma online *Drugs.com*. De acordo com Sancar et al. (2019), Esta plataforma sobre medicamentos é gratuita e online, sendo considerada abrangente e atualizada, a qual fornece dados revisados por pares, precisos e independentes, sobre mais de 24.000 medicamentos prescritos, medicamentos de venda livre e produtos naturais.

Cada medicamento relatado pelo participante, para uso em caso de dor, foi inserido na plataforma DRUGS, juntamente com todos os demais medicamentos utilizados pelo mesmo. Desta forma, cada participante teve um ou mais resultados de interação, dependendo do número de drogas ingeridas, podendo ser: ausente, menor (leve risco de efeitos colaterais e interação com outras medicamentos), moderada (risco alto de efeitos colaterais e interação com outras medicamentos) ou maior (risco alto de efeitos colaterais e interação com outras medicamentos). As classificações de interação foram apresentadas como médias e desvios padrão (DPs) e frequências (n %). Posteriormente, considerando que a presença de interação medicamentosa estava presente ou não, os sujeitos foram inseridos na análise estatística, como “com interação” ou “sem interação medicamentosa”.

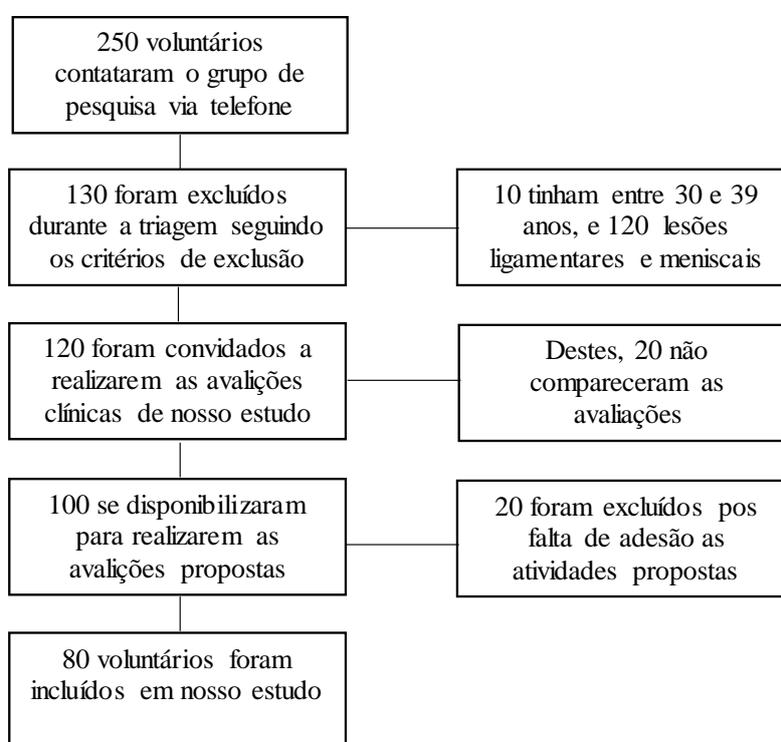
Análise estatística

As características antropométricas dos participantes com OAJ foram apresentados como médias e desvios padrão (DPs) e frequências com porcentagens (n %), dependendo do tipo de dados e distribuição. A distribuição normal dos dados foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk e valores de assimetria, que indicam distribuição normal quando os valores estiverem dentro do intervalo -1,0 a 1,0 (GAMST; MEYERS; GUARINO, 2008). Como apresentaram distribuição normal, dois modelos separados de regressão linear múltipla inversa foram usados para correlacionar a interação medicamentosa com dados demográficos, limiar de dor à pressão, pontuação de dor do WOMAC, END e presença de comorbidades. A comparação entre grupos foi realizada através de teste e reteste por meio do teste t de amostras independentes para amostras pareadas. Todas as análises foram realizadas usando o IBM SPSS versão 25, e um valor $P < 0,05$ para significância estatística.

Resultados

Após a análise clínica dos sintomas de OAJ, o processo de recrutamento da população incluída e excluída foram apresentados na Figura 1. O cálculo amostral foi realizado através do G-Power de acordo com os critérios de Cohen (1988), utilizando o cálculo de grande efeito (a partir de 0.14), o qual indicou uma amostra mínima de 72 participantes. Considerando uma perda amostral de 10% a fim de garantir uma amostra mínima, foram recrutados 80 sujeitos com OAJ.

Figura 1 - Fluxograma do processo de inclusão e exclusão do presente estudo



A Tabela 2 apresenta os resultados do estudo, com dados dor pela escala END, doenças crônicas, com destaque à hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hiperlipidemia e hipotireoidismo e algum tipo de transtorno ansioso e ou depressivo, respectivamente. Foi identificado que 45 participantes (do total de 80) apresentaram algum tipo de interação medicamentosa, sendo: 18,3% leve, 63,4% moderada e 18,3% maior. As medidas de limiar de dor à pressão e dados do questionário WOMAC estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Variáveis antropométricas e características dos participantes incluídos

Características da amostra	Participantes com OAJ incluídos (n=80)
Idade média± DP	58,3 ± 9,96
Mulheres n (%)	48 (60)
Membro acometido n (%)	
Unilateral	44 (55)
Bilateral	36 (45)
IMC média± DP	30,32 ± 5,78
Altura média± DP	1,64 ± 0,08
Peso média± DP	82,1 ± 15,92
Doenças associadas n (%)	
HAS	42 (56,8)
DM2	24 (32,4)
Hiperlipidemia	4 (5,4)
Hipotireoidismo	2 (2,7)
Transtorno mental	2 (2,7)
Limiar de dor à pressão (Kpa/cm2) média± DP	
Linha articular medial ipsilateral	3,6 ± 1,51
Músculo reto femoral ipsilateral	4,0 ± 1,77
Centro da patela ipsilateral	3,8 ± 1,6
Músculo tibial anterior ipsilateral	4,0 ± 1,6
Média total	3,45 ± 1,37
WOMAC média± DP	
Dor	11,17 ± 5,39
Rigidez	4,42 ± 2,21
Atividade Física	34,6 ± 13,47
Pontuação total	50,2 ± 19,72
END média± DP	6,7 ± 1,77
Com Interação medicamentosa, n (%)	45 (56)
Graus interação medicamentosa n (%)	
Maior	12 (19)
Moderado	43 (66)
Menor	10 (15)

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal; END, Escala numérica da dor; OAJ, osteoartrite do joelho; HAS, Hipertensão arterial sistêmica; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; WOMAC, Western Ontario e Universidades McMaster. a, Os dados são apresentados como média (DP) ou n por cento (n %).

O modelo de regressão apontou que valores de limiar de dor à pressão mais baixos (0,025), adicionado à idade dos sujeitos (0,026), com maiores níveis de dor relatados pelo END (0,006), podem explicar 24% da variabilidade da ingestão de um maior número de medicamentos e, sobretudo, a presença da interação medicamentosa. Por outro lado, quando a presença de interação medicamentosa é constatada, a mesma pode predizer 50% da variabilidade das doenças associadas (< 0,001) e maiores níveis de dor relatados pelo END (0,015).

Tabela 3 – Modelo de regressão linear explicando a variabilidade da interação medicamentosa pelo limiar de dor à pressão, medidas autorrelatadas de dor e características demográficas.

Preditores	B	SE B	β	<i>P</i> -valor	R ²	R ² ajustado
<i>Modelo</i>					0,286	0,237
Constant	1,977	0,294		0,000		
Sexo	0,071	0,107	0,070	0,510		
Idade	0,231	0,101	0,231	0,026*		
END	0,317	0,112	0,319	0,006*		
Dor WOMAC	0,014	0,012	0,142	0,235		
Limiar de dor	0,080	0,035	0,234	0,025*		

Tabela 4 – Modelo de regressão linear explicando a variabilidade da interação medicamentosa pelo limiar de dor à pressão, medidas autorrelatadas de dor, características demográficas e doenças associadas

Preditores	B	SE B	β	<i>P</i> -valor	R ²	R ² ajustado
<i>Modelo</i>					0,529	0,498
Constant	2,984	0,213		0,000		
Sexo	0,012	0,084	0,012	0,883		
Idade	0,085	0,085	0,086	0,321		
Doenças associadas	0,606	0,089	0,583	0,000*		
END	0,229	0,092	0,231	0,015*		
Dor WOMAC	0,006	0,009	0,058	0,544		

Considerando os resultados pela análise de regressão, foi aplicado uma análise secundária dos dados, através do teste t de amostras independentes, subdividindo os

sujeitos em 2 grupos: Grupo OAJ com Interação Medicamentosa (OAJ IM (n= 45)) e Grupo OAJ sem Interação Medicamentosa (Grupo OAJ sem IM (n=35)). O grupo interação medicamentosa foi capaz de indicar diferenças em comparação ao grupo sem interação medicamentosa, como idade (0,009), IMC elevado (0,004) e maior prevalência de doenças crônicas (< 0,001). Em relação as medidas avaliativas de dor, o grupo interação medicamentosa apresentou diminuição nos limiares de dor a pressão (0,043), maior dor autorrelatada através do END (0,000) e WOMAC (< 0,001). Por outro lado, não houve diferença entre grupos relacionados ao sexo (0,364) e peso (0,649).

Discussão

Este é o primeiro estudo que busca avaliar a relação entre a interação medicamentosa e o limiar de dor a pressão em indivíduos com OAJ. De acordo com os autores, o principal achado do presente trabalho foi que o limiar de dor à pressão está associado com a interação medicamentosa, maiores níveis de dor através de medidas autorrelatadas em indivíduos com OAJ, visto que os mesmos tendem a ser mais sensibilizados. Além disso, os resultados também demonstraram que a idade e a presença de comorbidades são grandes contribuintes para a interação entre medicamentos.

Estudos anteriores relatam a dor como uma característica subjetiva, sendo interligada a diferenças individuais em estados fisiológicos, emocionais e cognitivos. No entanto, a hiperalgesia induzida através de estímulos de pressão, na presença de inflamação nos joelhos, podem ser potencialmente detectadas através do limiar de dor à pressão, assim como em nosso estudo. Há evidências de que em pacientes com OAJ, os limiares de dor a pressão mais baixos estão associados a maior incapacidade autorrelatada (IMAMURA et al., 2008 ; KUNI et al., 2015); dor (IMAMURA et al., 2008); ansiedade (URBAN, EYLES, HUNTER e MILLS, 2018); e qualidade de vida reduzida (IMAMURA et al., 2008), fatores que podem acarretar a doenças associadas e ao uso de diversas drogas para o tratamento das mesmas.

Ademais, a literatura aponta que limiares de dor a pressão mais baixos foram associados a idade mais avançada e ao processo de envelhecimento (LAUTENBACHER et al., 2005), assim como em nosso estudo. No entanto, embora essas afirmações estejam bem estabelecidas na literatura científica, ainda tem sido pouco explorado como o uso de medicamentos para dor ou como a ausência ou presença da interação medicamentosa, independentes de sua classificação, podem intensificar a diminuição do limiar de dor em indivíduos com OAJ.

Alternativas de tratamento da dor incluem medicamentos à base de opioides, que não demonstraram efeitos clinicamente significativos sobre a dor, e de relaxantes musculares, os quais possuem efeitos colaterais associados de tontura, náusea, vômito e constipação, além de aumento de eventos adversos cardiovasculares, quedas e fraturas (YU, HUNTER, 2020). Em nosso estudo, apenas 13,3% dos participantes realizavam uso de ambas as drogas.

Clinicamente, há evidências na literatura que sugerem os anti-inflamatórios não esteróideais tópicos e orais (AINEs) substituíram o paracetamol como medicamentos de primeira linha e são fortemente recomendados em relação a outros medicamentos orais disponíveis (YU, HUNTER, 2020). Nosso estudo demonstrou que 66,7 pacientes utilizavam AINEs como drogas de primeira escolha, sendo mais da metade da amostra.

Por outro lado, os AINEs devem ser utilizados com cautela, principalmente em adultos mais velhos, visto que outros tratamentos mais seguros não forneceram alívio suficiente da dor. Para idosos, um AINE ou inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2) deve ser co-prescrito com um inibidor da bomba de prótons (IBP) e serem rotineiramente monitorados quanto a efeitos colaterais gastrointestinais, renais e cardiovasculares e interações medicamentosas e medicamentosas e doenças. Em nosso estudo, apenas 9,4% da amostra realizavam o uso de protetores gastrointestinais, fator preocupante quando associamos a casos que possuem interações medicamentosas.

Com relação a utilização de outras drogas para demais doenças, nosso estudo apresentou que o grupo interação medicamentosa apresentou um alto número de comorbidades, em comparação ao grupo sem interação medicamentosa: 56,8% da amostra possuíam HAS, 32,4% DM2, 2,7% possuíam hipotireoidismo e ansiedade ou depressão e 5,4% possuíam hiperlipidemia. Através da análise de regressão, foi constatado que a presença de interação medicamentosa possui forte relação com doenças associadas ($P = 0,000$) e com a dor autorrelata através do END ($P = 0,015$).

Em seu estudo, PIHL et al. (2021) ressalta que cerca de dois terços dos indivíduos com OAJ possuem condições crônicas coexistentes, incluindo doenças cardiovasculares e pulmonares, diabetes e depressão, e geralmente relatam pior intensidade da dor e função física em comparação com aqueles sem múltiplas condições, assim como foi identificado em nosso estudo.

Deve-se ressaltar que ZHOU et al. (2019) buscaram identificar qual seria o potencial do uso de betabloqueadores para reduzir a dor nas articulações, associado ao uso de analgésicos em pacientes com osteoartrite OAJ, visto que essa pergunta ainda não

havia sido bem estabelecido, assim como os efeitos da interação medicamentosa. Por outro lado, os autores não encontram evidências de que os betabloqueadores conferem uma redução clinicamente significativa na gravidade da dor no joelho, nas áreas de dor nas articulações ou no uso de analgésicos entre os participantes com OAJ.

O número de participantes com DM2 que utilizam livremente o diclofenaco obteve um alto índice de interação medicamentosa em nosso estudo. Segundo AOYAMA (2021), sua utilização ocasiona a um perigo maior na população idosa, em decorrência do uso deste medicamento interferir negativamente no controle da DM2, devido a abertura dos canais de potássio e a diminuição da antinocicepção, ou seja, redução na capacidade de perceber a dor, levando ao abuso medicamentoso e alterando consequentemente seu limiar de dor.

Em nosso estudo, 29% dos pacientes utilizavam antidepressivos ou drogas hipnóticas. Contudo, há evidências de que o uso de antidepressivos tricíclicos e drogas antiepilépticas demonstraram eficácia em vários tipos de dor neuropática. Porém, a tolerabilidade e os efeitos adversos limitam seu uso em uma população mais velha. O uso de duloxetine foi apoiado por evidências de qualidade moderada em um grande número de pacientes e foi especificamente recomendado para esta classe de comorbidade devido aos seus efeitos específicos sobre os sintomas depressivos (BANNURU et al., 2019).

Os autores reconhecem algumas limitações deste estudo. O desenho transversal do presente estudo não permite o estabelecimento de relação de causa e efeito entre as variáveis exploradas. As medicações registradas foram relatadas pelos pacientes, podendo ter sido comprometidas as dosagens ou outros tipos de drogas, por esquecimento. O ideal seria o logbook para este tipo de acompanhamento. Em outras palavras, não foi possível identificar por um período maior do que 90 dias, o uso medicamentoso dos participantes e seus efeitos colaterais, de modo a identificar se as interações eram de caráter farmacocinético ou farmacodinâmico. Também, se a variabilidade das doenças associadas, bem como a interação medicamentosa são consequência dessa doença crônica ou da OAJ. Além disso, embora a função física foi avaliada pelo WOMAC, devem ser avaliados através de outros testes físicos, a fim de investigar suas associações em indivíduos com OAJ de diferentes idades.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que a interação medicamentosa está associada a diminuição do limiar de dor a pressão. Além disso, a presença de doenças associadas, podem ser previstos por idade e sintomas de dolorosos de OAJ. Assim, estes resultados sugerem que a importância de avaliar a terapia medicamentosa dos pacientes

e quais são seus possíveis impactos em medidas de sintomas dolorosos em pacientes com OAJ, a fim de desenvolver estratégias clínicas de tratamentos seguros. No entanto, pesquisas maiores são necessárias para estabelecer análises longitudinais, e contribuir para a literatura, visto que a temática ainda é bem escassa.

Contribuições

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para todas as sessões do estudo, como a concepção e desenho do estudo, ou aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados, redação do artigo ou revisando-o criticamente para conteúdo intelectual importante e final aprovação da versão a ser submetida.

Conflito de interesses

Os autores alegam que não houve conflito de interesses.

Reconhecimentos

Cada um dos autores leu e concorda com o conteúdo do manuscrito definitivo. Os autores agradecem imensamente os participantes do o estudo. Este estudo foi apoiado financeiramente pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Nenhum dos patrocinadores teve qualquer envolvimento no desenho do estudo, na coleta, análise e interpretação dos dados; por escrito do manuscrito; ou na decisão de submeter o manuscrito para publicação.

Referências

- Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., ... & Wolfe, F. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 29, n. 8, p. 1039-1049, 1986.
- Arant KR, Katz JN, Neogi T. Quantitative sensory testing: identifying pain characteristics in patients with osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, 30(1):17–31, 2021.
- Arendt-Nielsen L. Pain sensitisation in osteoarthritis. **Clin Exp Rheumatol**. 2017.
- Bain KT, Knowlton CH. Role of Opioid-Involved Drug Interactions in Chronic Pain Management. **J Am Osteopath Assoc**. 2019.
- Bannuru, R. R. et al. OARSI guidelines for the non-surgical treatment of knee, hip and polyarticular osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 27, no. 11, pg. 1578-1589, 2019.
- Benet LZ, Bowman CM, Koleske ML, Rinaldi CL, Sodhi JK. Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. **J Pharmacokinetic Pharmacodyn**. 2019.
- Bossaer JB, Eskens D, Gardner A. Sensitivity and specificity of drug interaction databases to detect interactions with recently approved oral antineoplastics. **J Oncol Pharm Pract**. 2022.
- Calders P., Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in osteoarthritis of the knee and/or hip: a systematic review and meta-analysis. **Semin Arthritis Rheum**. 2018.
- Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, Zhang Y, Neogi T. Structural correlates of joint pain with osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage** 219: 1170 – 1178, 2013.
- Imamura M , Imamura ST , Kaziyama H , Targino RA , Hsing W , de Souza LP , Cutait MM , Fregni F , Camanho GL. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled trial analysis. **Arthritis Care and Research** 5910: 1424 – 1431, 2008.
- LAUTENBACHER, Stefan et al. Effects of age on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. **Pain**, v. 115, no. 3, pg. 410-418, 2005.
- Pihl K, Roos EM, Taylor RS, Grønne DT, Skou ST. Associations between comorbidities and immediate and one-year outcomes following supervised exercise therapy and patient education - A cohort study of 24,513 individuals with knee or hip osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**. 2021.
- Siddiq MAB, Clegg D, Jansen TL, Rasker JJ. Emerging and New Treatment Options for Knee Osteoarthritis. **Curr Rheumatol Ver** 18(1):20-32, 2022.
- Suriyapakorn B, Chairat P, Boonyoparakarn S, Rojanarattanangkul P, Pisetcheeep W, Hunsakunachai N, Vivithanaporn P, Wongwiwatthananutkit S, Khemawoot P.

Comparison of potential drug-drug interactions with metabolic syndrome medications detected by two databases. **PLoS One**. 2019.

Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**. Nov 19:S1063-4584(22)00928-1, 2022.

Roca B, Roca M. Assessment of Drug Interactions with Online Electronic Checkers in Multi-Pathological Patients. **Pharmacology**. 107(1-2):111-115, 2022.

Rolke, R. et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. **Pain**, [s. l.], v. 123, n. 3, p. 231–243, 2006.

Sancar M, Kaşık A, Okuyan B, Batuhan S, Izzettin FV. Determination of Potential Drug-Drug Interactions Using Various Software Programs in a Community Pharmacy Setting. **Turk J Pharm Sci**. Mar;16(1):14-19, 2019.

Sylwander, C., Larsson, I., Haglund, E. et al. Pressure pain thresholds in subjects with knee pain: a cross-sectional study. **BMC Musculoskelet Disord** 22, 516, 2021.

Teoli D, Thompson V, Wright J, Ho I, Vlaminck B, Miller G, Feely M. Acute Pain Crisis Caused by Tramadol Remdesivir Drug-Drug Interaction. **J Palliat Med**. 2021.

Urban H, Eyles JP, Hunter DJ, Mills K. The relationship between pressure pain thresholds and anxiety in patellofemoral osteoarthritis: Exploratory data. **Osteoarthritis and Cartilage** 26: S354, 2018.

Yu H, Huang T, Lu WW, Tong L, Chen D. Osteoarthritis Pain. **Int J Mol Sci**. Apr 22;23(9):4642, 2022.

Yu SP, Hunter DJ. What is the selection process for osteoarthritis pharmacotherapy? **Expert Opin Pharmacother**. Aug;21(12):1393-1397, 2020.

ZHOU, L. et al. Lack of evidence that beta blocker use reduces knee pain, areas of joint pain, or analgesic use among individuals with symptomatic knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 28, n. 1, p. 53-61, 2020.

Manuscrito 2

Presença de interação medicamentosa está associada a maior prevalência de massa de gordura na composição corporal em indivíduos com osteoartrite de joelho?

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre interação medicamentosa e alterações na composição corporal em sujeitos com OAJ, através da técnica de absorciometria dupla de raios X (DXA). **Metodologia:** Neste estudo transversal, utilizamos o banco de dados *Drugs.com* para verificarmos as possíveis interações medicamentosas entre medicamentos utilizados para dor no joelho e demais medicamentos usados pelos participantes com osteoartrite de joelho. Foram atribuídas as classificações de interações medicamentosas como, “maior”, “moderada” ou “menor” Para a obtenção de dados sobre a composição corporal dos participantes, foi utilizado o equipamento de Absorciometria de Raios-X de Dupla-Energia (DXA). Adicionalmente, foi aplicado os questionários Pain Catastrophizing Scale e Tampa Scale for Kinesiophobia como avaliações complementares de dor. Os dados foram avaliados por modelo de regressão linear múltipla inversa para correlacionar a interação medicamentosa com demais dados do estudo, com um nível de significância definido em 5%. **Resultados:** O presente estudo demonstrou que existe associação entre a presença de doenças associadas e índices de gordura elevados, associadas à presença de interações medicamentosas, sem associação com massa muscular e óssea. Ademais, a presença da interação medicamentosa não mostrou associação a cinésiofobia e a catastrofização dos participantes. **Conclusão:** Pode-se concluir que a interação medicamentosa está associada a doenças associadas e maiores níveis de gordura, independentemente da massa muscular e óssea

PALAVRAS-CHAVE: Osteoartrite de joelho, Composição corporal, Interação medicamentosa, Doenças Crônicas

Introdução

A osteoartrite (OA) de joelho é uma das doenças musculoesqueléticas mais prevalentes da atualidade, tendo sua prevalência em decorrência ao aumento da expectativa de vida da população mundial (HUNTER et al., 2020). Sendo um dos fatores de risco para a OAJ, o sobrepeso está associado a maiores riscos de complicações em seus sintomas dolorosos e para predisposição de doenças crônicas, em decorrência de fatores inflamatórios e metabólicos, os quais provocam a destruição estrutural e falha da articulação, devido ao nível inflamatório da massa de gordura (NUR, TUNCER, 2018; HUNTER et al., 2019).

Em decorrência de alterações da composição corporal através do processo de envelhecimento, indivíduos podem ter um aumento de massa de gordura, enquanto sua massa magra pode estar reduzida (MISRA et al, 2019). A absorciometria dupla de raios X (DXA) é uma ferramenta validada para investigar os fenótipos da composição corporal, pois analisa com precisão a quantidade de composição mineral óssea, massa muscular e de gordura de todo o corpo e regiões anatômicas específicas (OFENHEIMER et al., 2020). Além disso, o DXA pode estimar a gordura do tecido adiposo visceral, com base nas medições de massa e volume na região abdominal, sendo definida pelo DXA automaticamente como uma região de interesse (CHEUNG et al., 2016).

Sabe-se que o sobrepeso e o acúmulo de gordura visceral estão associados ao aumento da resistência à insulina, dislipidemia, síndrome metabólica e ao risco de diabetes tipo 2 (DM2), doença cardiovascular e até aumento da mortalidade (VERHAEGEN; VAN GAAL, 2021). Além disso, o ganho de peso corporal e a redistribuição da gordura corporal, incluindo o acúmulo de gordura visceral, são efeitos colaterais comuns de vários medicamentos amplamente utilizados, contribuindo assim para a epidemia mundial de sobrepeso e obesidade (JEANMAIRE et al., 2018; VERHAEGEN; VAN GAAL, 2021).

A literatura aponta que o ganho de peso corporal está consistentemente associado a medicações comumente utilizadas para o tratamento do DM2 e a antipsicóticos atípicos, antidepressivos e drogas antiepilépticas (DOMECQ et al., 2015). Por outro lado, ainda não são conhecidos os efeitos no organismo, quando se associa medicamentos para sintomas dolorosos, proveniente da OAJ, juntamente com medicamentos para demais doenças crônicas, levando a possíveis interações medicamentosas.

Os mecanismos por trás dos efeitos da interação medicamentosa sobre o peso corporal e distribuição de gordura são muitas vezes mal compreendidos, o que dificulta a identificação de pacientes de alto risco para prevenção de possíveis agravos a sua saúde. Além disso, a técnica de absorciometria dupla de raios X (DXA) é um procedimento de alto custo, sendo um fator limitante para a sua realização de medidas clínicas de rotina, tendo sua utilização possibilitada através de pesquisas científicas. Assim, não está claro na literatura se os efeitos da interação medicamentosa podem ter relação ao aumento de massa de gordura e diminuição de massa magra e óssea, em decorrência de seus efeitos colaterais metabólicos.

Com isso, o objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre interação medicamentosa e alterações na composição corporal em sujeitos com OAJ, através da técnica de absorciometria dupla de raios X (DXA). Há a hipótese de que a presença da interação medicamentosa pode aumentar os índices de massa de gordura em sujeitos com OAJ, estando associada a presença de doenças crônicas.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

Este estudo é uma análise secundária de um estudo transversal realizado em São Carlos, Brasil. Foram recrutados participantes com idade entre 40 ou mais de 70 anos, de ambos os sexos, que relatassem dor nos joelhos, uni ou bilateral, e sinais clínicos de OAJ de acordo com o American College of Critérios de reumatologia (ACR) (ALTMAN et al., 1986). Presença de artrite inflamatória sistêmica; história prévia de trauma na lesões de membros inferiores e/ou ligamentares e meniscais do joelho; cirurgia anterior em os membros inferiores; uso de infiltração de corticoide nos joelhos nos últimos seis meses; presença de dor predominantemente em outra região do corpo; presença de implantes metálicos que não podem ser removidos, portadores de marcapasso ou doenças graves como câncer ativo, qualquer condição médica que impossibilitaram a participação nas avaliações propostas foram critérios de exclusão aplicados para toda a amostra.

Composição corporal

Para a obtenção de dados sobre a composição corporal dos participantes foi utilizado o equipamento de Absorciometria de Raios-X de Dupla-Energia (DXA, Discovery A, Hologic, Bendford, MA,). Foi realizado o modelo de três compartimentos (massa

corporal magra, massa corporal adiposa e densidade mineral corporal), permitindo estimar a composição corporal total e de cada segmento corporal (membros inferiores, membros superiores e tronco). O equipamento acompanha software que promoveu informações expressas em gramas e percentuais de cada tecido. Este instrumento padrão ouro apresenta valores de referência distintos de acordo com sexo e idade (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009). Para a realização do exame, os participantes estavam em jejum de 4 horas, e não realizaram nenhuma atividade física nas 24 horas pregressas ao exame e não portaram objetos metálicos na área de digitalização. O participante foi posicionado em decúbito dorsal e permaneceu sem se movimentar durante o exame, que teve duração média de 5 minutos.

Catastrofização da Dor

Traduzida e adaptada culturalmente para o português-Brasil com boa consistência interna, validade, confiabilidade (SEHN et al., 2012), a PCS avalia pensamentos e sentimentos relacionados à dor. Os participantes preencheram esse questionário autoaplicável, selecionando as opções que melhor representou seus sentimentos e pensamentos nas 13 questões elencadas. Para cada item são apresentadas cinco opções de resposta, sendo que o valor zero representa o grau mínimo e quatro representa o grau máximo, ou muito intenso(a). A pontuação total foi calculada pela soma das pontuações de todos os itens, podendo variar de zero a 52. Pontuações mais altas indicam pensamentos catastróficos, sendo que resultado superior a 30 pontos é considerado clinicamente relevante (SULLIVAN; BISHOP; PIVIK, 1995).

Cinesiofobia

A TSK é um questionário auto avaliativo amplamente utilizado para avaliação de pacientes com dor crônica (SALVADOR et al., 2020) e que apresenta boas propriedades psicométricas em sua versão brasileira (SIQUEIRA; TEIXEIRA-SALMELA; MAGALHÃES, 2007). A escala foi preenchida pelos próprios participantes, que escolheram a resposta que mais se identificou dentre quatro opções, para cada uma das 17 questões. Nesse questionário tipo Likert, os participantes primeiro identificaram se concordariam ou não com a frase descrita em cada questão, para depois avaliarem se a concordância/discordância é parcial ou total, e finalmente marcaram a opção que correspondeu à sua escolha.

Uso de medicamentos e Interação medicamentosa

Com o auxílio de um questionário padronizado, os participantes incluídos no estudo relataram os medicamentos utilizados nos últimos 90 dias. As principais questões abordadas durante as entrevistas estavam associadas à utilização de medicamentos para dor no joelho e demais doenças associadas. Posteriormente, cada medicamento relatado pelo participante foi inserido no verificador de interações medicamentosas online *Drugs.com.*, recebendo um ou mais resultados sobre a gravidade das interações, sendo classificadas em maior (altamente significativa clinicamente, onde o risco de interação supera o benefício do medicamento), moderada (moderadamente clinicamente significativo, onde o uso deve ser realizado apenas em circunstâncias especiais) e menor (minimamente clinicamente significativo, devendo avaliar o risco e considerar um medicamento alternativo) (SURIYAPAKORN et al., 2019; ROCA & ROCA, 2022).

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição normal dos dados, quando os valores estiverem dentro do intervalo -1,0 a 1,0 (GAMST; MEYERS; GUARINO, 2008). Tendo sua distribuição normal constatada, dois modelos separados de regressão linear múltipla inversa foram usados para correlacionar a interação medicamentosa com dados demográficos, composição corporal, pontuação dos questionários PCS e TSK, além da presença de comorbidades. Todas as análises foram realizadas usando o IBM SPSS versão 25, e um valor $P < 0,05$ para significância estatística. As características antropométricas dos participantes com OAJ foram apresentadas como médias e desvios padrão (DPs) e frequências com porcentagens (n %), dependendo do tipo de dados e distribuição.

Resultados

Ao todo, duzentos e cinquenta indivíduos contataram o grupo de pesquisa por telefone, e durante a triagem dos quais 130 foram excluídos (10 tinham entre 30 e 39 anos, e 120 tinham antecedentes lesões ligamentares e meniscais). Assim, 120 indivíduos foram inicialmente convidados para atendimento clínico avaliação em nosso laboratório de pesquisa, dos quais 100 foram disponíveis para fazer os exames. Destes, 20 foram

excluídos em decorrência de falta de comprometimento e desistência em realizar as avaliações propostas. Com isso, 80 participantes compuseram a amostra.

A amostra foi composta majoritariamente pelo sexo feminino (60%), com idade média de 58,3 anos, com pontuação média do PCS de 27,48 e TSK de 46,05. Além disso, 56,8 % possuem HAS, 32,4% DM2, 5,4 hiperlipidemia, e 2,7% hipotireoidismo e algum tipo de transtorno mental, respectivamente.

A quantidade de medicamentos relatados foi de 52 drogas, sendo subdivididos em 11 classes diferentes, as quais foram identificadas como: Drogas Cardíacas (Betabloqueadores); Drogas antiplaquetárias (Inibidores da Ciclooxygenase e Inibidores da Fosfolipase-3); Agentes antilipêmicos (Inibidores da HMG-CoA redutase); Medicamentos anti-hipertensivos (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Bloqueadores do receptor de angiotensina, Tiazídicos e diuréticos relacionados, Antagonistas alfa adrenérgicos e Bloqueadores dos canais de cálcio); Medicamentos antidiabéticos (Biguanidas, Inibidores do cotransportador de glicose de sódio tipo 2, Sulfoniluréias e Insulinas), Medicamentos para dor (Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), Opióides, Anti-inflamatório não hormonal Relaxante muscular de ação central e Analgésicos), Medicamentos antidepressivos (Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), Tricíclicos e tetracíclicos, Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), Moduladores dos receptores 5-HT e Antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central), Medicamentos hipnóticos (Benzodiazepínicos e Não-benzodiazepínicos), Medicamentos tratogastrointestinais (Antagonista do receptor H₂ e Inibidores de Bomba de Prótons), Medicamento para reposição hormonal (Hormônio tireoideano) e Medicamento hipolipemiante (Hipolipidêmico).

Através do verificador de interações medicamentosas *Drugs.com*, foi possível constatar que 56% da amostra possuía interação medicamentosa, tendo 19% apresentado grau maior, 66% moderado e 15% menor.

Os resultados sobre a composição corporal através do modelo de três compartimentos do DXA (massa corporal magra, massa corporal adiposa e densidade mineral corporal) estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Variáveis da composição corporal dos participantes

Variáveis de composição corporal	Dados da amostra (Média \pm DP, n%)
IMC	30,32 \pm 5,78
% Gordura	39,57 \pm 6,32
Gordura visceral	180,37 \pm 42,85
Massa de gordura	22,16 \pm 19,27
Massa magra	
Mulheres	6,68 \pm 0,81
Homens	8,57 \pm 1,48
Densidade mineral óssea	- 1,02 \pm 1,03

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal

Em relação aos valores de referência, o IMC e a % de gordura se encontram alterados, visto que um IMC 30 é capaz de classificar os indivíduos com grau de obesidade I. A gordura visceral também se encontra alterada, valores entre 161 à 300 são considerados alterados com maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas. A massa magra dos participantes se manteve estável, dentro dos índices recomendados de $< 5,5 \text{ Kg/m}^2$ para mulheres e $< 7,26 \text{ Kg/m}^2$ para homens. Por fim, a densidade mineral óssea apresenta uma leve perda de massa óssea, não estando associada a osteopenia ($< -1,1$ a $-2,4$) (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009).

Através da análise de regressão múltipla inversa, o modelo final indica que a presença de cinésiofobia, interação medicamentosa, bem como os índices de massa de gordura e gordura visceral são capazes de explicar 50% ($R^2 = 0,497$) da variabilidade de doenças associadas (Tab. 2). Por outro lado, quando a presença da interação medicamentosa é constatada, a mesma pode predizer 47% ($R^2 = 0,469$) da variabilidade da presença de doenças associadas e do IMC, massa de gordura e do gordura visceral elevada, não sendo relacionada a perda de massa muscular ou massa óssea (Tab. 3).

Tabela 2. Modelo de regressão linear explicando a variabilidade de doenças associadas pela presença de catastrofização, cinésiofobia, interação medicamentosa e índices de gordura

Preditores	B	SE B	β	<i>P</i> -valor	R ²	R ² ajustado
<i>Modelo 1</i>					0,545	0,508
Constante	0,137	0,300		0,650		
Catastrofização	0,007	0,004	0,182	0,112		
Cinésiofobia	0,004	0,006	0,085	0,435		
Interação medicamentosa	0,519	0,084	0,545	0,000*		
% Gordura	0,001	0,005	0,021	0,808		
Massa de gordura	0,001	0,000	0,251	0,003*		
Gordura visceral	0,217	0,107	0,169	0,046*		
<i>Modelo 2</i>					0,529	0,497
Constante	0,005	0,292		0,986		
Cinésiofobia	0,010	0,005	0,194	0,027*		
Interação medicamentosa	0,544	0,084	0,571	0,000*		
% Gordura	0,000	0,005	0,002	0,984		
Massa de gordura	0,001	0,000	0,215	0,009*		
Gordura visceral	0,195	0,107	0,152	0,073*		

Variável dependente: Doenças associadas

Variáveis independentes: Catastrofização, Cinésiofobia, Interação medicamentosa, % gordura, Massa de gordura e Gordura visceral.

Tabela 3. Modelo de regressão linear explicando a variabilidade da interação medicamentosa pela presença de doenças associadas, catastrofização, cinésiofobia e índices de composição corporal

Preditores	B	SE B	β	<i>P</i> -valor	R ²	R ² ajustado
<i>Modelo 1</i>					0,510	0,454
Constant	0,359	0,376		0,296		
Massa de gordura	0,001	0,001	0,216	0,022*		
Gordura visceral	0,092	0,124	0,068	0,462		
IMC	0,227	0,116	0,183	0,055*		
Massa magra	0,013	0,010	0,114	0,209		
Densidade mineral óssea	0,015	0,010	0,124	0,158		
Doenças associadas	0,633	0,107	0,604	0,000*		
Catastrofização	0,000	0,005	0,011	0,932		
Cinésiofobia	0,001	0,007	0,023	0,845		
<i>Modelo 2</i>					0,510	0,462
Constante	0,394	0,373		0,294		
Massa de gordura	0,001	0,000	0,219	0,012*		
Gordura visceral	0,089	0,121	0,067	0,460		
IMC	0,230	0,111	0,185	0,042*		
Massa magra	0,013	0,010	0,115	0,201		
Densidade mineral óssea	0,015	0,010	0,123	0,156		
Doenças associadas	0,636	0,102	0,606	0,000*		
Cinésiofobia	0,002	0,005	0,029	0,744		
<i>Modelo 3</i>					0,509	0,469
Constante	0,454	0,323		0,164		
Massa de gordura	0,001	0,000	0,220	0,011*		
Gordura visceral	0,089	0,120	0,066	0,462		
IMC	0,230	0,110	0,185	0,041*		
Massa magra	0,013	0,010	0,114	0,202		
Densidade mineral óssea	0,015	0,010	0,126	0,144		
Doenças associadas	0,648	0,095	0,617	0,000*		

Variável dependente: Interação medicamentosa

Variáveis independentes: Massa de gordura, Gordura visceral, Massa magra, Densidade mineral óssea, Doenças associadas, Catastrofização, Cinésiofobia

Abbreviations: IMC, Índice de massa corpórea

Discussão

Diante da escassez de estudos encontrados na literatura, o presente estudo buscou avaliar a associação entre a interação medicamentosa e alterações relacionadas a massa óssea, muscular de gordura de sujeitos com OAJ. De acordo com os autores, o principal

achado do presente trabalho foi que a interação medicamentosa está associada a variabilidade da presença de doenças associadas e de massa de gordura, através do IMC, e gordura visceral elevada, não sendo relacionada a perda de massa muscular ou massa óssea.

O excesso de peso corporal afeta a OA devido a sustentação de peso corporal, causando sobrecarga excessiva nas articulações do joelho, bem como nos efeitos metabólicos sistêmicos, independentes do peso corporal, ou uma combinação de ambos (NUR, TUNCER, 2018). Em nosso estudo, peso corporal foi positivamente associado à OAJ e a presença de interação medicamentosa, onde os participantes possuíam IMC médio de 30,32 Kg/m², índice referente à obesidade 1 (30,0 e 34,9 Kg/m²). A massa de gordura, um dos componentes do peso corporal, quando ajustada em conjunto através do modelo estatístico de regressão, a massa de gordura (p= 0,011) demonstrou-se importância quando associada à interação medicamentosa, em comparação com a massa magra e óssea.

Além disso, nossos resultados suportam a importância do tecido adiposo na relação entre a composição corporal e a interação medicamentosa. De acordo com o estudo de Piche, Poirier e Lemieux (2018) a adiposidade abdominal, especialmente uma quantidade excessiva de VAT, está associada à resistência à insulina, DM2, HAS, dislipidemia e doença cardiovascular, doenças crônicas as quais os participantes de nosso estudo possuíam em número significativo. Ademais, medicamentos utilizados para controle de tais doenças pode causar potenciais interações medicamentosas quando associados ao uso concomitante de medicamentos para dor.

Em nosso estudo, 56,8% da amostra possuem HAS. Sharma et al. (2001) apontam que a propensão obesogênica dos β -bloqueadores está associada a um leve ganho de peso de 1 a 4 kg em comparação com os controles, ocorrendo principalmente nos primeiros meses de tratamento. Além disso, 32,4% da amostra relataram possuir DM2. Domecq et al. (2015) relatam em seu estudo que onde a insulina, sulfoniluréia e tiazolidinedionas podem causar ganho de peso substancial quando comparados a placebos. Verhaegen & Van Gaal (2021) ressaltam que as propriedades de promoção de peso da insulina são dependentes da dose e são mais pronunciadas em regimes de injeção, que incluem insulina de ação rápida, em comparação com a insulina basal apenas.

Em nosso estudo, 2,7% possuem algum tipo de doença psiquiátrica. Verhaegen & Van Gaal (2021) apontam maior propriedade obesogênica atribuída a agentes tricíclicos, onde dados recentes de coorte prospectiva de longo prazo atribuem maior ganho de peso

à mirtazapina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, paroxetina, trazodona, venlafaxina e duloxetina. Serretti & Mandelli (2010) apontam que o ganho de peso induzido por drogas antidepressivas não se correlaciona com a gravidade da doença e também ocorre quando essas drogas são usadas em outras indicações, como dor neuropática ou ansiedade.

Os autores reconhecem algumas limitações presentes no estudo. O desenho transversal do estudo não permite o estabelecimento de relação de causa e efeito entre as variáveis exploradas. As medicações registradas foram relatadas pelos pacientes, podendo ter sido comprometidas as dosagens ou outros tipos de drogas, por esquecimento. Um logbook deve ser previsto para estudos futuros e de acompanhamento. Em outras palavras, não foi possível identificar por um período maior do que 90 dias. Também, se variabilidade das doenças associadas, bem como a interação medicamentosa são consequência dessa doença crônica ou da OAJ. Além disso, não foi possível realizar exames clínicos para avaliar a presença de dislipidemias entre os participantes.

Conclusão

O presente demonstrou associação entre a presença de doenças associadas e índices de gordura elevados, associadas à presença de interações medicamentosas, sem associação com massa muscular e óssea. Ademais, a presença da interação medicamentosa não mostrou associação a cinésiofobia e a catastrofização dos participantes. Assim, podemos concluir que a interação medicamentosa está associada a doenças associadas e maiores níveis de gordura, independentemente da massa muscular e óssea.

Referências

- Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., ... & Wolfe, F. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 29, n. 8, p. 1039-1049, 1986.
- CHEUNG, A. S. et al. Correlation of visceral adipose tissue measured by Lunar Prodigy dual X-ray absorptiometry with MRI and CT in older men. **International Journal of Obesity**, v. 40, n. 8, p. 1325-1328, 2016.
- DOMECQ, Juan Pablo et al. Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 2, p. 363-370, 2015.
- HO-PHAM, Lan T. et al. Body composition in individuals with asymptomatic osteoarthritis of the knee. **Calcified tissue international**, v. 98, p. 165-171, 2016.
- HUNTER, David J.; MARCH, Lyn; CHEW, Mabel. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10264, p. 1711-1712, 2020.
- JEANMAIRE, Clémence et al. Body composition and clinical symptoms in patients with hip or knee osteoarthritis: Results from the KHOALA cohort. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 2018. p. 797-804.
- KELLY, Thomas L.; WILSON, Kevin E.; HEYMSFIELD, Steven B. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 4, n. 9, 2009.
- LONG, Huizhong et al. Association between body composition and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 22, n. 12, p. 2108-2118, 2019.
- MISRA, Devyani et al. Risk of knee osteoarthritis with obesity, sarcopenic obesity, and sarcopenia. **Arthritis & Rheumatology**, v. 71, n. 2, p. 232-237, 2019.
- NUR, Hakan; TUNCER, Tiraje. The relationship between body composition and knee osteoarthritis in postmenopausal women. **Turkish journal of physical medicine and rehabilitation**, v. 64, n. 2, p. 121, 2018.
- OFENHEIMER, Alina et al. Reference values of body composition parameters and visceral adipose tissue (VAT) by DXA in adults aged 18–81 years—results from the LEAD cohort. **European journal of clinical nutrition**, v. 74, n. 8, p. 1181-1191, 2020.
- Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Visão geral da epidemiologia e contribuição da obesidade e distribuição de gordura corporal para doenças cardiovasculares: uma atualização. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 61, p. 103–13, 2018.
- SEHN, Francisléa et al. Cross-cultural adaption and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. **Pain Med**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1425-1435, 2012.
- SERRETTI, Alessandro et al. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 979, 2010.

SHARMA, Arya M. et al. Hypothesis: β -adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. **Hypertension**, v. 37, n. 2, p. 250-254, 2001.

SIQUEIRA, Fabiano Botelho; TEIXEIRA-SALMELA, Luci Fuscaldi; MAGALHÃES, Livia de Castro. Análise das propriedades psicométricas da versão brasileira da escala tampa de cinesiofobia. **Acta Ortopédica Brasileira**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 19–24, 2007.

SULLIVAN, Michael J L; BISHOP, Scott R; PIVIK Jayne. The pain catastrophizing scale: development and validation. **Psychol Assess**, [s. l.], v. 7, p. 524-532, 1995.

VERHAEGEN, Ann A.; VAN GAAL, Luc F. Drugs affecting body weight, body fat distribution, and metabolic function—mechanisms and possible therapeutic or preventive measures: an update. **Current obesity reports**, v. 10, p. 1-13, 2021.

CONCLUSÃO

De acordo com o estudo transversal apresentado, foi possível analisar a influência da interação medicamentosa em sujeitos com OAJ através de dois estudos. No primeiro, o limiar de dor a pressão mostrou associação com menor limiar de dor à pressão, maiores sintomas dolorosos de OAJ, presença de idade avançada e um alto número de doenças crônicas. Por outro lado, o segundo estudo evidencia que a interação medicamentosa demonstrou estar associada a doenças crônicas e maiores níveis de gordura, independentemente da massa muscular e óssea.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente dissertação foram capazes de contribuir para a literatura referente aos impactos da interação medicamentosa em fatores biopsicossociais, metabólicos e sintomas dolorosos de indivíduos com OAJ, visto que ainda há poucos estudos sobre essa temática. Além disso, o estudo demonstrou que a interação medicamentosa está associada a diminuição do limiar de dor a pressão, a presença de doenças associadas, além de maiores níveis de gordura em sua composição corporal, independentemente da massa muscular e óssea.

Assim, estes resultados sugerem que a importância de avaliar a terapia medicamentosa dos pacientes e quais são seus possíveis impactos em medidas metabólicas e de sintomas dolorosos em pacientes com OAJ, a fim de desenvolver estratégias clínicas de tratamentos seguros. No entanto, pesquisas maiores são necessárias para estabelecer análises longitudinais, e contribuir para a literatura, visto que a temática ainda é bem escassa.

ANEXOS

Anexo 1. Aprovação do Comitê de ética e pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho

Pesquisador: NATALIA APARECIDA CASONATO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55863222.2.0000.5504

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.469.476

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas na apresentação do projeto foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1828122.pdf, de 03/05/2022 e/ou PROJETO MESTRADO FINAL NATALIA CASONATO ALTERADO.pdf)

O projeto a "Influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho", trata-se de um estudo observacional transversal de mestrado em que participantes com Osteoartrite de Joelho serão submetidos a avaliações através de questionários e exames (tais como, radiografia do joelho, limiar de dor por pressão e composição corporal) para verificar o efeito de interações medicamentosas em variáveis relacionadas à dor, composição corporal e psicossociais. As avaliações serão realizadas ao longo de 2 visitas às dependências do Laboratório de Análise da Função Articular (LAFAr) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e também no Hospital Universitário. Os participantes da pesquisa responderão a vários questionários e serão submetidos à avaliação do limiar de dor por pressão nos seguintes locais: linha articular lateral do joelho mais sintomático, linha articular medial do joelho mais sintomático, ventre do músculo tibial anterior ipsilateral e eminência tenar ipsilateral. Também serão avaliados quanto à composição corporal; com o uso do equipamento de Absorciometria de Raios-X de Dupla-Energia (DXA, Discovery A).

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235	CEP: 13.565-905
Bairro: JARDIM GUANABARA	
UF: SP	Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685	E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.469.476

Objetivo da Pesquisa:

O projeto a "Influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho" tem por objetivo investigar a influência das interações medicamentosas no limiar de dor à pressão em 80 indivíduos com Osteoartrite de Joelho.

Serão elegíveis participantes com idade igual ou superior a 40 anos, de ambos os sexos. Os participantes que forem diagnosticados radiograficamente e clinicamente com OAJ uni ou bilateral, em grau II, III e IV, de acordo com os critérios de Kellgren & Lawrence (1957) e do American College of Rheumatology e que utilizam dois ou mais medicamentos para dor ou demais comorbidades e que não possuam implantes metálicos serão incluídos no estudo

Já os critérios de exclusão foram: indivíduos que tiverem história de traumas ou lesões musculares (acima de grau I em membros inferiores), que tiverem realizado cirurgias prévias no joelho, portadores de doenças reumáticas, síndromes dolorosas crônicas, neuropatias periféricas (moderada ou grave), déficit motor e doenças neuromusculares. Serão excluídos indivíduos que utilizam apenas uma única medicação, que estejam tanto sob suspeita ou que estejam com gravidez confirmada, que possuam doenças cardiovasculares graves ou não controladas, doenças renais ou outras condições de saúde que impeçam a execução dos testes deste projeto com segurança. Também serão excluídos participantes que possuam a presença de implantes metálicos que não podem ser removidos, portadores de marcapasso ou doenças graves como câncer ativo. Falta de comprometimento para a realização das avaliações, incapacidade de compreender e seguir instruções e incapacidade de locomoção sem auxílio externo também implicarão em exclusão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Todos os aspectos sobre risco e benefícios levantados no parecer inicial foram adequadamente contemplados na nova versão do TCLE apresentada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todos os comentários sobre a pesquisa foram adequadamente contemplados na nova versão do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi revisado e todos os aspectos levantados no parecer inicial foram adequadamente contemplados na nova versão do TCLE apresentada.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235	
Bairro: JARDIM GUANABARA	CEP: 13.565-905
UF: SP	Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9685	E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.469.476

Recomendações:

Vide campo CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todos os comentários sobre a pesquisa apontados no parecer inicial emitido por CEP foram adequadamente contemplados na nova versão do projeto e do TCLE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e 510 de 2016, manifesta-se por considerar "Aprovado" o projeto. A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe, após aprovação deste Comitê de Ética em Pesquisa: II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido; III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; V - apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção. Este relatório final deverá ser protocolado via notificação na Plataforma Brasil. OBSERVAÇÃO: Nos documentos encaminhados por Notificação NÃO DEVE constar alteração no conteúdo do projeto. Caso o projeto tenha sofrido alterações, o pesquisador deverá submeter uma "EMENDA".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1828122.pdf	03/05/2022 09:15:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADOFINALNATALIACASONATOALTERADO.pdf	03/05/2022 09:14:38	NATALIA APARECIDA CASONATO	Aceito
Outros	CartaRespostaVersao1.pdf	03/05/2022 09:12:05	NATALIA APARECIDA CASONATO	Aceito
Outros	SEISEDE19137030.pdf	03/05/2022 09:11:15	NATALIA APARECIDA CASONATO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.pdf	03/05/2022 09:09:23	NATALIA APARECIDA CASONATO	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.489.476

Folha de Rosto	FolhaDeRostoNatalia.pdf	31/01/2022 07:13:00	NATALIA APARECIDA CASONATO	Aceito
----------------	-------------------------	------------------------	----------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 14 de Junho de 2022

Assinado por:

**Adriana Sanches Garcia de Araújo
(Coordenador(a))**

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Anexo 2. Questionário Uso de Medicamentos**QUESTIONÁRIO DO USO DE MEDICAMENTOS****MEDICAMENTOS PARA DOR**

a) Você costuma ingerir alguma medicação para dor? () Sim () Não

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

b) Você sente algum efeito colateral quando ingere essa(as) medicação(ões)?

() Sim () Não

Se sim, qual(is) seriam os efeitos colaterais?

MEDICAMENTOS PARA DEMAIS PROBLEMAS DE SAÚDE

a) Você faz uso de medicamentos para outros problemas de saúde? () Sim () Não

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

Nome: _____ Posologia: _____ Uso: Agudo () Crônico ()

b) Você sente algum efeito colateral quando ingere essa(as) medicação(ões)?

() Sim () Não

Se sim, qual(is) seriam os efeitos colaterais?

Anexo 3 – Questionário WOMAC**Índice WOMAC para Osteoartrite**

As perguntas a seguir se referem à intensidade da dor que você está atualmente sentindo devido a artrite de seu joelho. Para cada situação, por favor, coloque a intensidade da dor que você sentiu nas últimas 72 horas (3 dias).

Pergunta: Qual a intensidade da sua dor?

1. Caminhando em um lugar plano:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

2. Subindo ou descendo escadas?

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

3. A noite deitado na cama

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

4. Sentando-se ou deitando-se

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

5. Ficando em pé

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

Total: _____

As perguntas a seguir se referem a intensidade de RIGIDEZ nas juntas (não dor), que você está atualmente sentindo devido a artrite em seu joelho nas últimas 72 horas. Rigidez é uma sensação de restrição ou dificuldade para movimentar suas juntas.

1. Qual é a intensidade de sua rigidez logo após acordar de manhã?

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

2. Qual é a intensidade de sua rigidez após se sentar, se deitar ou repousar no decorrer do dia?

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

Total: _____

As perguntas a seguir se referem a sua ATIVIDADE FÍSICA. Nós chamamos atividade física, sua capacidade de se movimentar e cuidar de você mesmo(a). Para cada uma das atividades a seguir, por favor, indique o grau de dificuldade que você está tendo devido à artrite em seu joelho durante as últimas 72 horas.

Pergunta: Qual o grau de dificuldade que você tem ao:

1. Descer escadas:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

2. Subir escadas:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

3. Levantar-se estando sentada

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

4. Ficar em pé:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

5. Abaixar-se para pegar algo:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

6. Andar no plano:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

7. Entrar e sair do carro:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

8. Ir fazer compras:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

9. Colocar meias:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

10. Levantar-se da cama:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

11. Tirar as meias:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

12. Ficar deitado na cama:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

13. Entrar e sair do banho:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

14. Se sentar:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

15. Sentar e levantar do vaso sanitário:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

16. Fazer tarefas domésticas pesadas:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

17. Fazer tarefas domésticas leves:

Nenhuma Pouca Moderada Intensa Muito intensa

Total: _____

Anexo 4 – Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor (B-PCS)**Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor (B-PCS)**

Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor. Indique o GRAU destes pensamentos e sentimentos quando está com dor.

1. A preocupação durante todo o tempo com a duração da dor é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
2. O sentimento de não poder prosseguir (continuar) é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
3. O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
4. O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
5. O pensamento de não poder mais estar com alguém é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
6. O medo que a dor pode se tornar ainda pior é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
7. O pensamento sobre outros episódios de dor:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
8. O desejo profundo que a dor desapareça é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
9. O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
10. O pensamento que ainda poderá doer mais é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
11. O pensamento que a dor é grave porque ela não quer parar é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
12. O pensamento de que não há nada para fazer para diminuir a intensidade da dor é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa
13. A preocupação que alguma coisa ruim pode acontecer por causa da dor é:	0 Mínima	1 Leve	2 Moderada	3 Intensa	4 Muito intensa

Anexo 5 – Escala de cinesiofobia TAMPA**Escala de cinesiofobia TAMPA**

Aqui estão algumas das coisas que outros pacientes nos contaram sobre sua dor. Para cada afirmativa, por favor, indique um número de 1 a 4, caso você concorde ou discorde da afirmativa. Primeiro você vai pensar se concorda ou discorda e, a partir daí, se totalmente ou parcialmente.

	Discordo totalmente	Discordo parcialmente	Concordo parcialmente	Concordo totalmente
1. Tenho medo de me machucar se eu fizer exercícios	1	2	3	4
2. Se eu tentar superar esse medo, minha auto estima aumentaria	1	2	3	4
3. Meu corpo está dizendo que alguma coisa muito errada está acontecendo comigo	1	2	3	4
4. Minha dor provavelmente seria aliviada se eu fizesse exercício	1	2	3	4
5. As pessoas não estão levando a minha condição a sério	1	2	3	4
6. A lesão colocou meu corpo em risco para o resto da minha vida	1	2	3	4
7. A dor sempre significa que meu corpo está machucado	1	2	3	4
8. Só porque alguma coisa piora a minha dor, não significa que essa coisa é perigosa	1	2	3	4
9. Tenho medo de que eu possa me machucar acidentalmente	1	2	3	4
10. A atitude mais segura que eu posso tomar para prevenir a piora da minha dor é, simplesmente, ser cuidadoso para não fazer nenhum movimento desnecessário	1	2	3	4
11. Eu não teria tanta dor se algo realmente perigoso não estivesse acontecido no meu corpo	1	2	3	4
12. Embora eu sinta dor, estaria melhor se estivesse fisicamente ativo	1	2	3	4
13. A dor me avisa quando devo parar de o exercício para eu não me machucar	1	2	3	4
14. Não é realmente seguro para uma pessoa, com problemas iguais aos meus, ser ativo fisicamente	1	2	3	4
15. Não posso fazer todas as coisas que as pessoas normais fazem, pois me machuco facilmente.	1	2	3	4
16. Embora alguma coisa me provoque muita dor, eu não acho que seja, de fato, perigoso.	1	2	3	4
17. Ninguém deveria fazer exercícios, quando está com dor.	1	2	3	4

Anexo 6 – Termo de consentimento livre e esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
Laboratório de Análise da Função Articular



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde)

Nome: _____ Registro nº: _____
 Data de Nascimento: ____/____/____ RG: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Estado: _____

O(A) senhor(a) está sendo convidado a participar do estudo intitulado “Influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho”. O(a) senhor(a) foi selecionado(a) por estar cadastrado na lista de projetos do Laboratório da Função Articular (LAFAR) do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) ou por ter entrado em contato conosco pelo telefone, ou por ter visto e se interessado pelo estudo publicado nas redes sociais, porém, ressalta-se que a sua participação não é obrigatória.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar se o consumo da medicação é capaz de modificar os níveis de dor e se a composição, como os níveis de massa muscular, massa óssea e gordura, podem estar relacionadas ao alto consumo de medicamentos. Sua participação envolverá algumas avaliações que acontecerão em duas visitas.

Primeiramente será realizada avaliação inicial com dados pessoais, como sexo, idade, escolaridade e histórico de dor na articulação do joelho. Logo após, será realizado um exame físico com o apoio de um fisioterapeuta colaborador, nos joelhos, tornozelos e quadris, para avaliar a movimentação de dobrar e esticar as articulações e testes ligamentares no joelho. Em seguida serão realizadas também medidas de peso e altura, circunferência de abdômen e quadris e será aferida a pressão arterial. Ainda na primeira visita, será realizada a aplicação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), um instrumento que avalia a função cognitiva vários domínios, como orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho.

Logo após, será realizado o exame de composição corporal por meio do equipamento de Absorciometria de Raios-X de Dupla-Energia (DXA), um método de avaliação da densidade mineral óssea, na qual feixes de raio X com diferentes níveis de energia são emitidos para o corpo do paciente. O sr (a) deverá estar em jejum de 4 horas, não poderão ter realizado nenhuma atividade física nas 24 horas anteriores ao exame e será orientado, com antecedência, a não utilizar nenhum tipo de objeto metálico no corpo, como roupas com zíper, botões de metal, acessórios como brincos, relógios, anéis e colares.

Finalizadas as etapas anteriores, o sr (a) receberá um encaminhamento para comparecimento no Hospital Universitário da UFSCar, para realização de exames de raio-X dos joelhos, em horários e datas pré-estabelecidas entre os parceiros e participantes. Com antecedência a segunda visita, o pesquisador estará ciente dos resultados dos exames radiográficos.

Após analisarmos os resultados do MEEM e o resultado das radiografias de joelhos, entraremos em contato para avisar se o(a) senhor(a) será selecionado(a) para continuar a participar da pesquisa e marcar a data da segunda visita das avaliações. Se for identificada osteoartrite de grau II, III ou IV em um ou nos dois joelhos, o(a) senhor(a) continuará como participante da pesquisa. Caso não seja identificada osteoartrite de joelho dos referidos graus, o(a) senhor(a) não poderá continuar na pesquisa. Mesmo que não continue como participante da pesquisa, o(a) senhor(a) terá acesso aos resultados dos exames realizados para maior conhecimento da própria saúde.

Ainda na primeira visita, o(a) senhor (a) receberá e levará consigo alguns questionários impressos. Sendo o(a) senhor(a) selecionado a continuar no estudo, os questionários deverão ser preenchidos no mesmo dia marcado para a segunda visita, mas antes de o(a) senhor (a) comparecer ao LAFAR. Estes questionários têm a função de avaliar como o(a) senhor (a) se sente com relação à sua dor e se está presente o medo de se movimentar. Há também questões que abordam a qualidade de vida e os sintomas de osteoartrite de joelho.

A segunda visita será agendada após a verificação do grau de osteoartrite de joelho(s) por meio de análise da imagem das radiografias. Após o recebimento dos questionários preenchidos, iremos iniciar a segunda visita. Começaremos esses testes com o algômetro. Iremos aplicar a pressão (com o algômetro) em algumas partes do seu corpo, para verificar em que situações há a presença de dor. Aplicaremos a pressão com o algômetro em alguns pontos, a maior parte deles na região do joelho comprometido. O(a) senhor(a) irá dizer se esses estímulos de apertar podem provocar uma sensação de dor ou outras sensações desagradáveis (avaliação dos Limiares de Dor). É importante ressaltar que os estímulos são muito seguros e o equipamento apresenta excelente grau de precisão. Portanto, apesar de o(a) senhor(a) poder ter uma sensação de dor, em alguns momentos dos testes, não há risco de lesão interna ou na pele. Após o teste, o senhor (a) deverá responder um questionário sobre a utilização de medicamentos. O questionário será aplicado pelo pesquisador e ele possui questões sobre a utilização de medicamentos para dor, demais problemas de saúde, suplementos e vitaminas e fitoterápicos e chás.

Sua participação é voluntária, onde o senhor (a) poderá desistir de participar a qualquer momento, mesmo durante os procedimentos das avaliações, sem nenhuma penalização ou prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Se após a leitura deste termo não desejar participar, basta não assiná-lo e os dados não serão registrados nem utilizados no estudo. Se o senhor (a) desejar participar da pesquisa, basta assinar este termo de consentimento. Não há nenhuma pergunta obrigatória, onde o senhor (a) tem o direito de não responder qualquer questão, sem necessidade de explicação ou justificativa para tal, podendo também se retirar da pesquisa a qualquer momento.

Considera-se a possibilidade de um risco baixo ao responder os questionários, pois algumas perguntas podem remeter a algum desconforto, evocar sentimentos desagradáveis e receio de exposição de suas respostas pessoais. Em relação ao risco moderado ao utilizar o algômetro de pressão, o senhor (a) poderá sentir algum desconforto no local de sua aplicação, como uma leve pressão ou dor. Caso ocorra, o senhor (a) será orientado quanto ao uso de recursos terapêuticos para diminuir a dor (aplicação de bolsa de gelo ou bolsa de água quente), e caso a dor persista, o(a) senhor(a) receberá tratamento fisioterapêutico até que a dor diminua. Durante os exames de radiografias de joelhos e de Absorciometria de Raio-X de Dupla Energia (DXA), o senhor (a) será exposto à radiação. Esta exposição, entretanto, não deverá trazer prejuízos à sua saúde, pois os equipamentos recebem regularmente manutenção e calibração, impedindo a emissão de radiação desnecessária. Há a

Após analisarmos os resultados do MEEM e o resultado das radiografias de joelhos, entraremos em contato para avisar se o(a) senhor(a) será selecionado(a) para continuar a participar da pesquisa e marcar a data da segunda visita das avaliações. Se for identificada osteoartrite de grau II, III ou IV em um ou nos dois joelhos, o(a) senhor(a) continuará como participante da pesquisa. Caso não seja identificada osteoartrite de joelho dos referidos graus, o(a) senhor(a) não poderá continuar na pesquisa. Mesmo que não continue como participante da pesquisa, o(a) senhor(a) terá acesso aos resultados dos exames realizados para maior conhecimento da própria saúde.

Ainda na primeira visita, o(a) senhor (a) receberá e levará consigo alguns questionários impressos. Sendo o(a) senhor(a) selecionado a continuar no estudo, os questionários deverão ser preenchidos no mesmo dia marcado para a segunda visita, mas antes de o(a) senhor (a) comparecer ao LAFAR. Estes questionários têm a função de avaliar como o(a) senhor (a) se sente com relação à sua dor e se está presente o medo de se movimentar. Há também questões que abordam a qualidade de vida e os sintomas de osteoartrite de joelho.

A segunda visita será agendada após a verificação do grau de osteoartrite de joelho(s) por meio de análise da imagem das radiografias. Após o recebimento dos questionários preenchidos, iremos iniciar a segunda visita. Começaremos esses testes com o algômetro. Iremos aplicar a pressão (com o algômetro) em algumas partes do seu corpo, para verificar em que situações há a presença de dor. Aplicaremos a pressão com o algômetro em alguns pontos, a maior parte deles na região do joelho comprometido. O(a) senhor(a) irá dizer se esses estímulos de apertar podem provocar uma sensação de dor ou outras sensações desagradáveis (avaliação dos Limiares de Dor). É importante ressaltar que os estímulos são muito seguros e o equipamento apresenta excelente grau de precisão. Portanto, apesar de o(a) senhor(a) poder ter uma sensação de dor, em alguns momentos dos testes, não há risco de lesão interna ou na pele. Após o teste, o senhor (a) deverá responder um questionário sobre a utilização de medicamentos. O questionário será aplicado pelo pesquisador e ele possui questões sobre a utilização de medicamentos para dor, demais problemas de saúde, suplementos e vitaminas e fitoterápicos e chás.

Sua participação é voluntária, onde o senhor (a) poderá desistir de participar a qualquer momento, mesmo durante os procedimentos das avaliações, sem nenhuma penalização ou prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Se após a leitura deste termo não desejar participar, basta não assiná-lo e os dados não serão registrados nem utilizados no estudo. Se o senhor (a) desejar participar da pesquisa, basta assinar este termo de consentimento. Não há nenhuma pergunta obrigatória, onde o senhor (a) tem o direito de não responder qualquer questão, sem necessidade de explicação ou justificativa para tal, podendo também se retirar da pesquisa a qualquer momento.

Considera-se a possibilidade de um risco baixo ao responder os questionários, pois algumas perguntas podem remeter a algum desconforto, evocar sentimentos desagradáveis e receio de exposição de suas respostas pessoais. Em relação ao risco moderado ao utilizar o algômetro de pressão, o senhor (a) poderá sentir algum desconforto no local de sua aplicação, como uma leve pressão ou dor. Caso ocorra, o senhor (a) será orientado quanto ao uso de recursos terapêuticos para diminuir a dor (aplicação de bolsa de gelo ou bolsa de água quente), e caso a dor persista, o(a) senhor(a) receberá tratamento fisioterapêutico até que a dor diminua. Durante os exames de radiografias de joelhos e de Absorciometria de Raio-X de Dupla Energia (DXA), o senhor (a) será exposto à radiação. Esta exposição, entretanto, não deverá trazer prejuízos à sua saúde, pois os equipamentos recebem regularmente manutenção e calibração, impedindo a emissão de radiação desnecessária. Há a

Pesquisador 1

Natália Aparecida Casonato
natalia.casonato@estudante.ufscar.br
(19) 99579.0911

Pesquisador 2

Stela Márcia Mattiello
stela@ufscar.br
(16) 99961.2255

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Fone (16) 3351-9685. Endereço eletrônico: cephumanos@ufscar.br.

Eu, _____
aceito participar da pesquisa intitulada "Influência da interação medicamentosa no limiar de dor à pressão em indivíduos com osteoartrite de joelho". Atesto recebimento de uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

São Carlos, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____