



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Calcitonina como agente analgésico: revisão dos mecanismos de ação e das aplicações clínicas[☆]



Javad Yazdani, Reza Khorshidi Khiavi, Mohammad Ali Ghavimi, Ali Mortazavi, Elahe Jabbari Hagh e Farzin Ahmadpour *

Tabriz University of Medical Sciences, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tabriz, Irã

Recebido em 30 de abril de 2019; aceito em 14 de agosto de 2019
Disponível na Internet em 3 de dezembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Calcitonina;
Dor aguda;
Dor crônica;
Fraturas vertebrais;
Malignidade;
Enxaqueca;
Dor fantasma;
Neuropatias diabéticas

Resumo

Justificativa e objetivos: A calcitonina é um hormônio polipeptídico que regula o metabolismo do cálcio no organismo. Por muitos anos a calcitonina tem sido usada para manter e melhorar a densidade mineral óssea e reduzir a incidência de fraturas. Muitos estudos mostraram que a calcitonina teve efeito analgésico em várias condições físicas de dor. Esse efeito de melhora da dor é irrelevante diante de seu efeito inibidor osteoclástico e de mecanismos, tais como a alteração do canal de Na⁺ e da expressão do receptor de serotonina, inclusive a hipótese do mecanismo mediado pela endorfina, que foram usados para explicar esse efeito. Neste estudo, fizemos uma revisão completa sobre o papel da calcitonina como agente analgésico em diferentes cenários e investigamos o fato de que a calcitonina pode ser uma medicação viável para aliviar a dor.

Método: Muitos estudos centraram no efeito analgésico da calcitonina em várias condições de dor, inclusive dores agudas relacionadas a fraturas vertebrais, metástases, enxaqueca e distrofia simpática reflexa, bem como dores neuropáticas relacionadas a lesões medulares ou ao diabetes e dor fantasma. Além disso, a calcitonina mostrou ser um aditivo útil à anestesia local para o controle mais eficaz da dor pós-operatória ou neuralgia do trigêmeo. Porém, nos deparamos com alguns dados contraditórios em condições como estenose do canal lombar, síndrome complexa da dor regional, dor fantasma e malignidades.

Conclusão: Este estudo mostrou que a calcitonina pode ser um analgésico útil em diferentes condições de dor. A calcitonina pode ser considerada um tratamento elegível para as dores agudas relacionadas a fraturas vertebrais e uma opção viável para o tratamento das dores neuropáticas agudas e crônicas em que outros medicamentos podem falhar.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Este estudo foi baseado na tese de doutorado de Farzin Ahmadpour, ID 58268, e financiado pela Tabriz University of Medical Sciences.

* Autor para correspondência.

E-mail: phoenixfirer@gmail.com (F. Ahmadpour).

KEYWORDS

Calcitonin;
Acute pain;
Chronic pain;
Spinal fractures;
Malignancy;
Migraine;
Phantom pain;
Diabetic neuropathies

Calcitonin as an analgesic agent: review of mechanisms of action and clinical applications**Abstract**

Background and objectives: Calcitonin is a polypeptide hormone regulating the metabolism calcium in the body. For many years calcitonin has been used to maintain and improve bone mineral density and to reduce the fracture rate. Many studies showed that calcitonin had analgesic role in several painful circumstances. This pain-ameliorating effect is irrelevant to its osteoclastic inhibitory effect and mechanisms like altering Na⁺ channel and serotonin receptor expression or hypothesis including the endorphin-mediated mechanism were used to explain this effect. In this study we performed a thorough review on the role of calcitonin as an analgesic agent in different scenarios and investigated the fact that calcitonin can be a feasible medication to relieve pain.

Method: Many studies focused on the analgesic effect of calcitonin in several painful circumstances, including acute pains related to vertebral fractures, metastasis, migraine and reflex sympathetic dystrophy as well as neuropathic pains related to spinal injuries or diabetes, and phantom pain. Also, calcitonin was showed to be a useful additive to local anesthesia in the case of controlling postoperative pain or trigeminal neuralgia more effectively. However we faced some contradictory data for conditions like lumbar canal stenosis, complex regional pain syndrome, phantom pain and malignancies.

Conclusion: This study showed that calcitonin could be helpful analgesic agent in different painful situations. Calcitonin can be considered an eligible treatment for acute pains related to vertebral fractures and a feasible alternative for the treatment of the acute and chronic neuropathic pains where other medications might fail.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O papel principal do hormônio polipeptídico calcitonina é controlar o metabolismo ósseo do cálcio e dos níveis sanguíneos de cálcio no organismo. Por muitos anos, a calcitonina tem sido usada para manter e melhorar a densidade mineral óssea e reduzir a taxa de fraturas.¹ No entanto, vários estudos mostraram que a calcitonina poderia ter papel analgésico em diferentes estados dolorosos.¹⁻⁵ As propriedades antinociceptivas da calcitonina foram relatadas pela primeira vez em 1975, quando a calcitonina foi injetada via intracerebroventricular em coelhos.⁶ A capacidade de a calcitonina aliviar a dor deve ser irrelevante ao efeito inibitório osteoclástico e pode envolver outros mecanismos que serão discutidos posteriormente.^{7,8}

Muitos estudos relatam que a calcitonina de fato mostrou efeito analgésico em várias circunstâncias dolorosas, inclusive metástase, neuropatia diabética dolorosa, enxaqueca e distrofia simpática reflexa, além de dores neuropáticas.⁹ A calcitonina também é usada no tratamento da dor aguda relacionada a fraturas vertebrais secundárias à osteoporose e das dores pós-operatórias, entre outras.^{1,9,10} Contudo, após uma revisão cuidadosa dos estudos relacionados, encontramos muitas situações contraditórias em diferentes condições dolorosas, como estenose do canal lombar, síndrome complexa da dor regional, dor fantasma e malignidades. Também incluímos muitas aplicações clínicas recém-surgidas para a calcitonina que não foram revistas e discutidas em artigos de revisão anteriores. Por

exemplo, o uso da calcitonina como aditivo para anestesia local¹¹ ou para o controle da dor em diferentes síndromes.¹² Além disso, a calcitonina foi usada nos últimos anos como agente analgésico em muitas condições e doenças que também não foram incluídas em artigos de revisão anteriores. Essas condições incluem síndrome de McCune-Albright, doença de Camurati-Engelmann, neuropatia diabética, dor pós-operatória, neuropatia relacionada à medula espinhal, neuropatia do nervo trigêmeo, enxaqueca, ombro congelado ou capsulite adesiva, estenose do canal lombar, dor no membro fantasma e comparação de calcitonina com outros medicamentos para o tratamento da dor.

Após a busca nas bases de dados on-line, duas revisões que pesquisaram o efeito analgésico da calcitonina foram encontradas. Appelboom revisou situações que incluíram metástases, fraturas osteoporóticas, dor em membro fantasma, síndrome complexa da dor regional e enxaqueca. Seu estudo foi prejudicado pela falta de estudos bem projetados com acompanhamento no longo prazo e não incluiu muitas condições discutidas em nosso estudo.⁹ Mehta também publicou uma revisão bem projetada, abrangente e informativa, mas a revisão focou apenas na dor de origem óssea e não pesquisou outros tipos de condições dolorosas.⁴ Portanto, como novidade desta revisão, nos propusemos a investigar o papel da calcitonina como agente analgésico em diferentes situações dolorosas, discutir o mecanismo, comparar e avaliar os resultados contraditórios, incluir e reunir dados recém-publicados que ainda não foram revistos e, por fim, traçar um perfil claro do possível papel da

calcitonina como uma opção viável para o controle da dor, contrabalançar sua eficácia e efeitos colaterais em diferentes condições dolorosas.

Métodos

Nesta revisão narrativa, pesquisamos todas as condições em que a calcitonina foi usada como analgésico. Para identificar os estudos relevantes, usamos os descritores “dor, analgesia e calcitonina” como palavras-chave para a pesquisa nas bases de dados on-line. Primeiro, fizemos a busca nas bases de dados Cochrane (de 1977 até o presente), Medline (de 1966 até o presente), Scopus (de 1966 até o presente) e Google Scholar (de 1966 até o presente). Todas as bases de dados foram verificadas novamente em junho de 2019. Além disso, as seções de referência de todos os estudos relevantes foram verificadas para estudos adicionais.

Depois, todos os estudos potencialmente relevantes foram submetidos à triagem dos títulos e resumos e, por fim, os textos completos de todos os artigos em potencial foram recuperados.

Os critérios de inclusão para este estudo foram:

- A intervenção incluiu o uso de calcitonina.
- A intensidade da dor foi medida como desfecho.
- O estudo pesquisou os mecanismos analgésicos da calcitonina.

Todos os tipos de estudos, inclusive revisões sistemáticas e narrativas, estudos com animais, ensaios clínicos e relatos de casos, foram incluídos nesta revisão. Para a avaliação da qualidade, a adesão das revisões sistemáticas aos princípios do PRISMA e dos ensaios clínicos aos princípios do CONSORT foi avaliada. Caso um estudo não tivesse aderido aos princípios, os possíveis efeitos sobre os resultados seriam discutidos com base nos resultados de outros estudos que pesquisaram o mesmo tópico.

Mecanismos

Vários estudos ajudaram a revelar o mecanismo dos efeitos analgésicos da calcitonina com diferentes métodos e modelos de dor em animais.

Uma teoria enfoca a interação da calcitonina com a neuropatia periférica. De acordo com essa teoria, a neuropatia periférica mediada por quimioterapia pode induzir a expressão de receptores transitórios como a melastatina-8 e a anquirina-1. Mostrou-se que a calcitonina pode inibir os sinais associados a esses receptores (melastatina-8 e anquirina-1), o que contribui para a função analgésica da calcitonina na neuropatia periférica.¹³ Além disso, de acordo com outra teoria, as lesões nervosas podem ativar um sinal dependente de calcitonina desconhecido. Esse sinal que é ativado pela administração de calcitonina resulta em diminuição da transcrição do canal de sódio nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal. Portanto, a calcitonina pode regular a excitabilidade dos nervos aferentes primários nos tecidos nervosos periféricos, controlar a transcrição do canal de sódio. Os sinais da calcitonina podem estar normalmente inativos devido à ausência de um alvo, enquanto as lesões nervosas ou a ovariectomia podem

induzir esses alvos.¹⁴ De acordo com outra teoria e com base no papel da serotonina no processamento e modulação da dor, demonstrou-se que a calcitonina diminui os transportadores de serotonina e aumenta a expressão dos receptores de serotonina do tálamo.¹⁵ Em conclusão, os resultados obtidos mostram que a calcitonina pode alterar o canal ou a expressão do receptor e, portanto, aliviar a dor lombar em pacientes com dores neuropáticas e osteoporose.^{8,15}

Outra hipótese é o mecanismo mediado pela endorfina; um nível elevado de endorfina foi observado em pacientes que receberam calcitonina.⁷ Além disso, um aumento da quantidade de endorfina, hormônio adrenocorticotrópico e hormônios corticosteroides no soro foi relatado como resultado da aplicação de calcitonina a pacientes com enxaqueca.¹⁶

A inibição de substâncias mediadoras da inflamação, inclusive tromboxano e prostaglandinas, também parece ser outro possível mecanismo da ação periférica de calcitonina. Esses achados tiveram como base o efeito anti-inflamatório, aparentemente dependente da dose, observado em todos os modelos animais clássicos.⁷

Outro estudo que avaliou o papel da calcitonina na enxaqueca mostrou que a calcitonina teve efeitos analgésicos no núcleo trigêmeo caudal ao inibir a expressão de c-fos e, dessa forma, suprimir a ativação do sistema trigemino-vascular. Além disso, a calcitonina reverteu o aumento do peptídeo associado ao gene da calcitonina nas superfusões meníngeas e nos neurônios do gânglio trigêmeo. O pré-tratamento com calcitonina também inibiu a degranulação dos mastócitos nas meninges. Os impactos estabilizadores da calcitonina sobre os mastócitos duros também contribuíram para os efeitos analgésicos da calcitonina.¹

Fratura vertebral

A fratura vertebral é uma fratura associada à osteoporose, com dor potencialmente intensa que geralmente requer repouso e medicamentos. O uso de calcitonina no tratamento de dores relacionadas à fratura tem sido sugerido nas literaturas.^{17,18}

Os resultados combinados obtidos de 13 ensaios (n = 589) em uma metanálise conduzida por Knopp e Sihota mostraram que a calcitonina aliviou de modo significativo as dores agudas em fraturas recentes por compressão vertebral devido à osteoporose. A dor em repouso foi aliviada em uma semana e continuou a melhorar por quatro semanas. As diferenças entre os escores de dor em movimento foram ainda maiores na quarta semana. A diferença no escore de dor em repouso entre os grupos de pacientes com fase crônica foi leve e insignificante após seis meses.¹⁷

Blau, em outra revisão sistemática de 14 estudos publicados, em consonância com o estudo feito por Knopp e Sihota, também mostrou que a calcitonina foi claramente uma opção viável no alívio da dor de fraturas vertebrais agudas. Os autores também mostraram que a calcitonina intranasal proporcionou um grau de analgesia semelhante ao da administração parenteral, com melhor tolerabilidade, e concluíram que a calcitonina foi uma opção viável para muitos pacientes com intolerância a agentes narcóticos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).¹⁸

A calcitonina pode ser considerada como um tratamento elegível para a dor aguda devido à fratura vertebral, embora possa ser menos útil no tratamento da dor crônica em fraturas vertebrais.¹⁷

Estenose do canal lombar

Terashima et al.¹⁴, em seu estudo com ratos, mostraram que a calcitonina poderia reduzir eficazmente a dor radicular, que é uma queixa comum na stenose do canal vertebral lombar e na hérnia de disco lombar. Depois de expor a raiz nervosa L5 e ligá-la extraduralmente, os ratos receberam calcitonina de salmão sistemicamente. Apesar da natureza resistente da dor radicular ao tratamento e de sua progressão para neuropatias crônicas, as amostras apresentaram melhorias significativas no quinto e no nono dia.¹⁴ Os níveis de expressão dos canais de sódio aumentaram antes do tratamento nos ratos com dor radicular e diminuíram para níveis normais em resposta à calcitonina. Os autores concluíram que a calcitonina poderia ser uma opção terapêutica para o tratamento em longo prazo da dor radicular.¹⁴

Também em um estudo conduzido por Ashraf com 36 pacientes com stenose do canal vertebral lombar, os pacientes com dor intensa no início do estudo apresentaram melhoria significativa dos escores de dor. Os pacientes receberam 100 UI de calcitonina quatro vezes ao mês por via intramuscular. Porém, os pacientes com dor leve a moderada não apresentaram melhoria significativa da dor e nos escores funcionais.¹⁹

Haddad, em um estudo com 90 participantes com estenose espinhal, comparou a eficácia de calcitonina nasal (200 UI, 1 vez ao dia) com gabapentina (300 mg, 3 vezes ao dia). Após oito semanas, os pacientes do grupo calcitonina apresentaram resultados estatisticamente significativos de melhoria da dor e dos escores funcionais do que o grupo gabapentina.²⁰ No entanto, Podichetty não conseguiu encontrar benefícios na dosagem de 200 UI de calcitonina em spray nasal, comparada ao placebo, em 55 pacientes com stenose do canal vertebral lombar (escore VAS ≥ 6). Os pacientes receberam o tratamento por seis semanas e os escores de dor e funcional não diferiram de modo significativo.²¹ Tafazol também obteve os mesmos resultados em 40 pacientes após quatro semanas.²²

Com base nesses estudos, podemos concluir que a calcitonina pode fazer parte do manejo da stenose do canal lombar como tratamento adicional.^{19,20} O estudo conduzido por Terashima também demonstrou em modelo animal o mecanismo molecular da calcitonina para aliviar a dor radicular.¹⁴

Fratura de rádio

Karponis et al.²³ investigaram o efeito analgésico do spray nasal de calcitonina após fratura do rádio distal. Esse estudo prospectivo, randômico e duplo-cego designou 41 pacientes do sexo feminino, com fratura do rádio distal e tratadas conservadoramente, em dois grupos: um para receber calcitonina por via intranasal (200 UI por dia) e o outro para receber placebo todos os dias durante três meses. Os resultados mostraram que efeitos analgésicos mediados por calcitonina foram observados no período

inicial após a fratura (até 10 dias), comparado ao grupo placebo. Portanto, a calcitonina pode ajudar a controlar a dor aguda em pacientes com fraturas osteoporóticas do rádio distal tratadas de forma conservadora.²³

Capsulite adesiva

A capsulite adesiva é considerada um problema comum do ombro que afeta as partes não ósseas da articulação glenoumeral. A lista comum dos sintomas inclui restrição dos movimentos, dor durante as atividades e incapacidade para exercer as atividades diárias.

Em um ensaio clínico randômico e duplo-cego, feito por Rouhani et al. com 64 pacientes com capsulite adesiva do ombro, o grupo de intervenção recebeu calcitonina intranasal por seis semanas. Melhorias consideráveis dos escores funcionais e da dor no ombro foram observadas no grupo calcitonina comparado ao grupo placebo.²⁴ De forma semelhante, um estudo prospectivo conduzido por Waldburger em três hospitais na Suíça com 50 pacientes com a mesma doença mostrou que o uso da calcitonina por via intranasal aliviou a dor e melhorou a função do ombro.²⁵ Brue também descobriu que a calcitonina subcutânea em combinação com fisioterapia por 21 dias mostrou efeitos promissores na capsulite adesiva.²⁶

Malignidade

A doença óssea metastática é uma complicação frequente em pacientes com neoplasias. A progressão de tumores malignos, especialmente a infiltração nos ossos acompanhada pelo desenvolvimento de metástases osteolíticas, geralmente causa dores intensas. Muitos pacientes com tumores de alto grau de malignidade (mais de 60%) apresentam dor significativa.²⁷

Em uma revisão da Cochrane sobre o uso de calcitonina para controlar a dor associada à metástase óssea, dois estudos elegíveis foram selecionados para análise após a busca na base de dados. Um estudo descobriu que a calcitonina exerce efeitos não significativos no alívio total da dor. Outro estudo não encontrou evidência suficiente da eficácia de calcitonina para reduzir a dose do analgésico nos participantes com metástase óssea dolorosa. Portanto, nenhuma evidência foi sugerida para a efetividade da calcitonina no controle de complicações relacionadas à metástase óssea que melhorasse a qualidade de vida e interferisse na sobrevida do paciente.²⁸ Porém, essa revisão incluiu apenas os estudos com períodos de acompanhamento acima de dois meses. Logo, a eficácia e a efetividade da calcitonina como agente analgésico no curto prazo podem ter sido negligenciadas. Portanto, muitos estudos que enfatizaram a característica de aliviar a dor aguda da calcitonina não foram investigados nessa revisão.

A maioria dos estudos que sustentam a utilidade da calcitonina envolveu pacientes com doença metastática ativa e dor intensa intratável (tabela 1), enquanto outros estudos envolveram muitos participantes com metástase em estado controlado e dor crônica mais alta. Em nossa opinião, a calcitonina pode ser considerada uma escolha eficaz para tentar pacientes com dor aguda e intensa devido a doenças malignas em associação com outros medicamentos. Fizemos um

Tabela 1 Resumo dos estudos que corroboraram o efeito de calcitonina na dor secundária à metástase óssea

Estudo	Número de participantes	Tipo de estudo	Participantes	Intervenção	Desfecho
Hindley ⁵⁶	25	Prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo	Dor secundária a metástases ósseas	Injeções de 200 UI de calcitonina em intervalos de 6 h por 48h	Redução da intensidade da dor
Roth e Kolaric ⁵⁷	20	Duplo-cego e controlado por placebo		Injeções diárias de 100 UI por 28 dias	Redução da intensidade da dor
Gennari ⁵⁸	7	Duplo-cego e controlado por placebo		100 UI por dia, intramuscular	Redução da intensidade da dor
Gennari ⁵⁹	33	Duplo-cego e controlado por placebo		100 UI por dia, intramuscular	Redução da intensidade da dor
Gennari e Agnusdei ⁶⁰	22	Duplo-cego e controlado por placebo		100 UI por dia	Redução da intensidade da dor
Szántó ²⁷	58	Não-controlado		Injeções de calcitonina cinco vezes	Efeito analgésico foi frequentemente observado quando outros medicamentos analgésicos não foram eficazes
Schiraldi ⁶¹	36	Duplo-cego e controlado por placebo		Infusões de calcitonina em doses de 200 UI ou 400 UI por dia, durante seis ou três dias consecutivos	Eficaz no alívio da dor apenas em pacientes com metástases ósseas
Liu ⁶²	91	Duplo-cego e controlado por placebo	Pacientes com dor óssea durante o tratamento do câncer de mama com anastrozol	200 UI.dia	Redução da intensidade da dor
Fraiolì ⁶³	1	Relato de caso	Pacientes terminais com câncer	Injeção subaracnoidea em dose de 100 UI por 70 kg	Forte efeito analgésico foi observado
Martinez ²⁸	90	Revisão de Cochrane	Dor secundária a metástases ósseas	100 UI administradas por via subcutânea	Não houve evidência da eficácia de calcitonina no controle de complicações devido a metástases ósseas
Tsavaris ⁶⁴	45	Prospectivo, não randômico		300 UI administradas por via intravenosa diariamente por cinco dias consecutivos	Efeitos terapêuticos muito limitados por um curto período de tempo
Blomqvist ⁶⁵	50	Duplo-cego e controlado por placebo		100 UI administradas por via subcutânea por dia, durante três meses)	Não houve melhoria no consumo de analgésicos e na dor óssea

resumo dos estudos que investigaram o efeito analgésico da calcitonina nas tabelas 1 e 2.

Síndrome complexa da dor regional

Em muitos estudos, a calcitonina foi usada comumente no tratamento de pacientes com a síndrome complexa da dor regional Tipo 1 (SCDR-1). No entanto, sua utilidade às vezes pode ser controversa.

Um estudo conduzido por Schurmann et al., com 24 participantes que sofriam da SCDR-1 em membro superior, investigaram o efeito de 0,5 mg de calcitonina subcutânea injetada diariamente por oito semanas. Melhorias foram observadas nos pacientes tratados com calcitonina em todos os parâmetros examinados, tais como diferença sistemática de temperatura, função das mãos, edema, força de preensão e dor espontânea. No entanto, a única melhoria significativa foi a redução do edema. Efeitos colaterais graves, principalmente gastroenterológicos, foram observados em 83% dos pacientes tratados com calcitonina. A terapia foi, portanto, descontinuada em 13% dos casos ($n = 3$). Verificou-se que a terapia com calcitonina causa apenas uma ligeira melhoria terapêutica e está associada a muitos efeitos colaterais insuportáveis. Os autores concluíram que a calcitonina só deve ser prescrita com cautela em pacientes com SCDR-1.²⁹

Em um estudo conduzido por Sahin et al., um grupo recebeu 1.500 mg.dia⁻¹ de paracetamol e o outro grupo recebeu 200 UI de calcitonina diariamente por dois meses. Todos os participantes estavam envolvidos em um programa de exercícios e fisioterapia. Uma recuperação significativa foi observada em todos os parâmetros do estudo clínico em todos os participantes com SCDR-1 aguda após traumatismo de membros superiores, tratados com calcitonina ou paracetamol. Ambos os grupos receberam o mesmo programa de fisioterapia, embora os grupos não tenham diferido significativamente quanto aos diferentes parâmetros de recuperação. Esse estudo concluiu que a calcitonina não deu contribuição desejável ao tratamento de pacientes com SCDR-1 aguda e apenas um analgésico simples combinado com fisioterapia foi considerado uma terapia eficiente.³⁰ No entanto, em pacientes com insuficiência hepática ou para os quais os analgésicos de rotina não são seguros, a calcitonina é uma opção recomendável.

O papel da calcitonina na prevenção da SCDR também foi avaliado em pacientes com hemiplegia grave pós-AVC. Uma incidência aproximada de 8,2% foi encontrada para SCDR durante o período de controle em todos esses pacientes. Uma incidência significativamente menor de SCDR foi encontrada no grupo calcitonina (12,5%) comparado ao grupo controle (57,1%), os pacientes com hemiplegia leve a grave apresentaram grau máximo de BrST III nos dois grupos.

A SCDR pode ser evitada quando a calcitonina foi injetada quatro semanas após o acidente vascular cerebral (AVC), embora efeitos profiláticos fracos tenham sido observados quando a calcitonina foi injetada 46 dias após o AVC. A calcitonina intramuscular parece inibir o surgimento da SCDR pós-AVC, especialmente quando iniciada precocemente após o AVC.³¹

Perez fez uma revisão sistemática de cinco artigos, inclusive 280 pacientes, e investigou os efeitos analgésicos da calcitonina na SCDR. O estudo principal dessa revisão sistemática foi um ensaio clínico controlado conduzido por Gobelet et al. para avaliar a efetividade da fisioterapia e de três doses de calcitonina (100 UI ao dia), administrada por via intranasal a 66 pacientes com SCDR-1 aleatoriamente designados para dois grupos balanceados. Vinte e uma intervenções foram avaliadas para identificar os resultados dos seguintes parâmetros: edema, amplitude de movimento, dor e capacidade de trabalho após uma, três e oito semanas desde o início do tratamento. Os escores de dor e atividade física melhoraram significativamente no grupo intervenção após oito semanas.³² Porém, os papéis dos cofatores, inclusive a fisioterapia, foram raramente explicados.

Perez concluiu que o uso da calcitonina de salmão pode ser útil no alívio da dor em participantes com SCDR Tipo 1, declarou que as análises da média ponderada e não ponderada para a qualidade apresentaram resultados pouco expressivos, mas estatisticamente significativos.⁵ Esse achado, no entanto, contradiz os obtidos por Kingery, que acreditava que as evidências para a eficácia da calcitonina no alívio da dor eram inconsistentes.³³

Dor em membro fantasma

Há pouca evidência nos ensaios clínicos randômicos para orientar o manejo da dor em membro fantasma, de forma que o tratamento ainda é um desafio para os médicos. Embora a combinação de opioides e antidepressivos tricíclicos tenha sido convencional e efetivamente usada para controlar a dor em membros fantasmas, uma atenção crescente tem sido dada ao papel da calcitonina.³⁴

O uso de calcitonina foi descrito em um relato de caso para o alívio de dores intensas associadas ao tratamento de membro fantasma refratário. Uma gestante de 29 anos e com oito semanas de gestação relatou uma dor intensa no membro fantasma (escore 9–10 em escala de gravidade de 10 pontos) após a amputação da perna acima do joelho. A dor não foi aliviada após duas semanas, a despeito do uso de vários analgésicos opioides e não opioides, inclusive uma dose muito alta intravenosa (IV) de fentanil. Após a administração de calcitonina, pequenas alterações foram observadas em sua dor nos três dias seguintes. A paciente relatou uma redução da intensidade e da frequência dos episódios de dor no membro fantasma no quarto dia após a infusão e os sintomas da dor no membro fantasma foram controlados nas 48 horas seguintes, permitiu-se que o anestesiolista diminuísse certas dosagens de medicamentos, o que reduziu o consumo total de narcóticos da paciente.³⁵

Outro relato de caso de um homem de 71 anos, submetido a amputação da perna direita acima do joelho, descreveu a infusão de 200 unidades de calcitonina IV para o tratamento da dor em membro fantasma. A calcitonina de salmão em

50 mL de cloreto de sódio a 0,9% e 5 mL de albumina a 25% foi administrada por 30 minutos. O paciente recebeu três infusões durante nove dias e relatou melhora lenta dos sintomas, mas estava sem dor no membro fantasma um ano depois.³⁶

Um estudo cruzado, duplo-cego e controlado por placebo usou 200 unidades de calcitonina IV em pacientes que desenvolveram dor em membro fantasma logo após ou dentro de sete dias após a cirurgia. Vinte e um pacientes com vários tipos de amputações foram incluídos no estudo e designados aleatoriamente para receber calcitonina (infusão por mais de 20 minutos) ou um placebo como a primeira terapia de infusão para dor – o cruzamento para o agente opcional ocorreria se o paciente solicitasse uma segunda infusão. Caso uma terceira infusão fosse administrada, o paciente receberia calcitonina. Todos os pacientes receberam pelo menos uma infusão de calcitonina. Após uma semana, 19 pacientes relataram uma redução da dor $\geq 50\%$. O acompanhamento foi prolongado por dois anos após o término do tratamento, quando 71,4% dos pacientes relataram melhora completa da dor no membro fantasma. Dos pacientes que não obtiveram alívio completo da dor no acompanhamento de dois anos, todos relataram uma diminuição perceptível da frequência ou da intensidade dos episódios de dor.³⁷

Contudo, Eichenberger et al. investigaram o uso de calcitonina e cetamina, isoladamente ou em combinação, em participantes com dor crônica em membro fantasma. Dos 19 pacientes tratados, 60% dos que receberam cetamina isoladamente, comparados a apenas 10% daqueles que receberam calcitonina isoladamente ou em combinação com cetamina, relataram uma redução da intensidade da dor ≥ 5 . Os pesquisadores concluíram que o uso isolado de cetamina foi superior ao de calcitonina, isoladamente ou em combinação com cetamina, para o tratamento da dor em membro fantasma. Os impactos analgésicos da combinação de cetamina e calcitonina causaram aumentos significativos dos limiares elétricos, embora não tenham sido observadas alterações nos limiares de pressão e calor.³⁸

Esses resultados destacaram o impacto dos antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato e questionaram a utilidade da calcitonina no tratamento da dor crônica em membro fantasma. Avaliações sensoriais sugeriram ser improvável que o sistema sensorial periférico esteja envolvido na dor em membro fantasma. Portanto, a cetamina, e não a calcitonina, influencia os processos nervosos centrais que potencialmente contribuem para a fisiopatologia da dor em membro fantasma.³⁸

Em um relato de caso e revisão sistemática conduzidos por Viana, o caso de um homem de 72 anos com dor refratária em membro fantasma devido à amputação transradial e concomitante ossificação heterotópica foi apresentado.³⁴ O paciente foi tratado com sucesso com a administração intranasal de calcitonina em regime de quatro semanas e permaneceu livre da doença durante pelo menos 18 meses. Além disso, 17 artigos foram incluídos na revisão e 11 deles eram ensaios clínicos randômicos. Porém, todos os estudos continham amostra de tamanho limitado e período curto de acompanhamento. A conclusão foi que a maioria dos estudos que apoiaram a administração de calcitonina foi feita com períodos curtos de acompanhamento (horas a dias).³⁴

Esses estudos enfatizam que a calcitonina é conveniente e facilmente tolerável e pode ser uma boa opção para dores intensas e agudas (não crônicas)³⁸ em pacientes nos quais outros medicamentos para dor são contraindicados ou não ajudam e também nos casos de dor em membro fantasma resistente ao tratamento.

Síndromes

Síndrome de McCune-Albright

O caso de uma mulher de 27 anos diagnosticada com síndrome de McCune-Albright aos 4 anos foi relatado por Figuera et al. A paciente sofria de múltiplas fraturas e dor óssea resistente ao tratamento com alendronato, amitriptilina e opioides, o que confinava a paciente incapacitada a uma cadeira de rodas. A administração de calcitonina em spray nasal (200 UI, 2x/dia) por 30 dias melhorou a intensidade da dor óssea e, após três meses, a paciente conseguiu andar sem assistência. Mais uma vez, esse caso insistiu na utilidade da calcitonina em tratamento de curto prazo das dores ósseas refratárias e intensas.¹²

Doença de Camurati-Engelmann

A doença de Camurati-Engelmann é uma patologia hereditária, autossômica dominante, caracterizada por espessamento e esclerose bilateral dos ossos longos. A dor óssea é um dos sintomas comuns. Nesse caso, o tratamento da dor foi feito com AINEs dos oito aos 24 anos em paciente do sexo masculino com doença de Camurati-Engelmann. Então, aos 25 anos, os medicamentos mudaram para 1.375 mg de naproxeno e 500 mg de aspirina e os resultados mostraram uma resposta variável.³⁹ Os médicos decidiram adicionar ao tratamento 200 UI de calcitonina de salmão em spray nasal diário e, em seguida, a intensidade da dor diminuiu constantemente, o que levou a um estado de controle ideal da dor após três meses. Um mês após o uso de calcitonina, o paciente parou de tomar o naproxeno. Após três meses, um escore VAS = 0 para a dor foi obtido de manhã e VAS = 1 durante a noite com o uso de 250 mg de aspirina.³⁹

Dor neuropática decorrente de lesão medular

Mecanismos neurais complexos contribuem para as dores neuropáticas causadas por lesão da medula espinhal que, muitas vezes, são refratárias à terapia-padrão. Em uma série de relatos dos casos de três pacientes com lesões recentes na medula espinhal, Humble descobriu que a calcitonina de salmão é um tratamento eficaz para os sintomas neuropáticos.⁴⁰

Dor facial atípica

Schwartz et al. investigaram as características analgésicas da calcitonina de salmão para o tratamento de dores faciais atípicas. A calcitonina de salmão (100 UI por 1 mL de solução salina) foi usada de maneira aberta em 13 pacientes com dor facial atípica refratária por seis semanas, cinco vezes por semana. O estudo foi interrompido devido à alta taxa de abandono dos pacientes (57%). Não foram observadas diferenças nas avaliações dos resultados nos pacientes que

receberam placebo ou medicamento ativo e um alto índice de efeitos colaterais causou o abandono do tratamento pelos pacientes que receberam calcitonina. Apesar de suas propriedades analgésicas, verificou-se que a calcitonina de salmão não teve efeito na dor facial atípica, principalmente devido a seus efeitos colaterais.⁴¹ No entanto, acreditamos que novos estudos devem ser feitos com o uso de calcitonina administrada por via intranasal que possam ajudar a reduzir os efeitos colaterais desagradáveis e obter resultados mais confiáveis.

Neuropatia diabética dolorosa

O efeito analgésico da calcitonina de salmão em spray nasal foi demonstrado por Zieleniewski em uma paciente com neuropatia diabética dolorosa.⁴²

Quatro também usou essa substância em 10 diabéticos tratados com insulina. Todos os participantes sofriam de dor neuropática na perna e seus níveis de percepção vibratória estavam acima do limite superior normal ajustado para a idade. Os analgésicos e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides usados para tratar os pacientes resultaram em maus desfechos. Antes de entrar no estudo, os pacientes interromperam o tratamento da neuropatia e foram alertados a evitar aspirina e outros analgésicos durante todo o período do estudo. Com base em um estudo randômico e duplo-cego, esses 10 pacientes diabéticos receberam 100 UI de calcitonina em spray nasal diariamente, bem como placebo. O tratamento com calcitonina de salmão e a administração de placebo continuaram por duas semanas e foram suspensos por duas semanas como período de depuração. Os participantes que receberam primeiro a calcitonina receberam depois o placebo e vice-versa. Os participantes classificaram o grau de seus sintomas neuropáticos (sensibilidade, dor intensa e ardor) em escala VAS de 0 a 10 pontos (0 = nenhum sintoma e 10 = sintomas muito graves). Três participantes obtiveram alívio completo dos sintomas e uma melhoria de 50% foi observada em outro paciente. A calcitonina é um medicamento recomendável se outros analgésicos falharem no controle da dor com base no fato de que no mínimo 30% dos participantes relataram que seus sintomas quase desapareceram e que o medicamento era seguro, fácil de administrar e não interferiu adversamente no metabolismo de carboidratos.⁴³

Neuropatia herpética

Um relato descrito por Visser et al. envolveu um paciente do sexo masculino, com 78 anos e neuralgia pós-herpética que recebeu amitriptilina, carbamazepina, narcóticos e analgésicos tradicionais, os quais falharam principalmente devido a efeitos colaterais, especialmente náusea, tontura e sedação. Devido à efetividade da calcitonina no tratamento de síndromes de dor neuropática e perfil relativamente baixo de efeitos adversos, a calcitonina de salmão foi administrada por via intravenosa. Durante dois meses de acompanhamento, o participante relatou melhorias imediatas e prolongadas da neuralgia herpética, sem efeitos adversos associados à medicação.⁴⁴

Calcitonina *versus* diclofenaco no tratamento de lombalgia

Zhou comparou o efeito do diclofenaco sódico e da calcitonina no tratamento de pacientes com alterações Modic Tipo I e lombalgia inespecífica. Esse estudo observacional retrospectivo foi feito com a participação de 109 pacientes com lombalgia inespecífica e alterações Modic Tipo I que aparecem envolvendo a medula óssea na RM. Sessenta e dois pacientes receberam 50 UI de calcitonina por via intramuscular com uma vez ao dia e 47 pacientes receberam 75 mg de diclofenaco uma vez ao dia por quatro semanas. Os resultados sugeriram mudanças significativas nos escores VAS comparados aos valores de referência nos dois grupos durante o acompanhamento. Além disso, os pacientes que receberam calcitonina apresentaram melhoria significativa nas escalas de dor lombar. Os resultados da ressonância magnética mostraram melhoria em 43,54% dos pacientes do grupo calcitonina *versus* 21,27% do grupo diclofenaco. De acordo com os resultados da ressonância magnética, a calcitonina causou melhoria superior do efeito no curto prazo comparada ao diclofenaco em pacientes com alterações Modic Tipo I e dor lombar.²

No entanto, Papadokostakis, em um ensaio clínico com 110 mulheres com dor crônica nas costas devido a fraturas ou condições degenerativas, mostrou que 200 UI de calcitonina intranasal foram um tratamento ineficaz para a dor crônica nas costas e melhoria da capacidade funcional em mulheres com osteoporose.⁴⁵ Por outro lado, Ofluoglu usou 100 UI de calcitonina subcutânea para tratar dor nas costas em 30 pacientes do sexo feminino com osteoporose. O grupo que recebeu calcitonina mostrou melhoria significativa da dor e dos escores funcionais. Os resultados também mostraram que a calcitonina aumentou de modo significativo os níveis de beta-endorfina no fim da segunda semana.⁴⁶

Controle da dor pós-operatória

Um estudo comparou os efeitos analgésicos da administração peridural de opioides com calcitonina de salmão na dor pós-operatória. Esse estudo prospectivo foi feito com 53 pacientes, ASA I-II, programados para artroplastia total do quadril sob anestesia peridural. Os participantes foram randomicamente divididos em três grupos; cada grupo recebeu uma mistura de 10 mL de soluções diferentes para o controle da dor pós-operatória. O Grupo A recebeu NaCl a 0,9% (3 mL), fentanil 100 mcg (2 mL) e bupivacaína a 0,5% (5 mL). O Grupo B recebeu NaCl a 0,9% (4 mL), calcitonina de salmão 100 UI (1 mL) e bupivacaína a 0,5% (5 mL). O Grupo C recebeu NaCl a 0,9% (9 mL) e calcitonina de salmão 100 UI (1 mL). Verificou-se que a calcitonina de salmão peridural combinada com anestésico local causa efeitos analgésicos com resultados hemodinâmicos estáveis semelhantes ao fentanil. A calcitonina também conseguiu eliminar a hiperglicemia pós-operatória. Os níveis plasmáticos de cortisol não aumentaram durante a primeira hora de pós-operatório, embora tenham aumentado visivelmente durante a hora seguinte. Esse estudo constatou que a calcitonina é uma opção adequada para o tratamento da dor pós-operatória aguda.¹⁰

Cirurgia maxilofacial

No relato de caso de uma mulher de 57 anos, com sintomas de parestesia labial, dor, descarga sinusal purulenta na região submandibular e fratura mandibular, a calcitonina foi usada para tratar a dor. A paciente desenvolveu três meses após a extração do terceiro molar esses sintomas, que sugeriam osteomielite crônica. Explorações radiográficas demonstraram destruição da placa óssea cortical no corpo e ângulo da mandíbula em relação à borda inferior e subsequente fratura mandibular. A paciente recebeu prescrição de calcitonina de salmão subcutânea (50 UI.dia⁻¹), o que aliviou consideravelmente a dor e melhorou a cicatrização óssea. A paciente recebeu alta com prescrição de metronidazol, cefradina e uso contínuo de calcitonina por sete meses.⁴⁷

Também em um estudo com 46 pacientes com fratura maxilofacial, o efeito da calcitonina na intensidade da dor e no consumo de analgésicos após a cirurgia foi investigado em um acompanhamento de sete dias. O grupo intervenção recebeu 200 unidades de calcitonina em spray nasal após a cirurgia e o grupo controle recebeu soro fisiológico normal em spray nasal. Os resultados mostraram que a intensidade da dor entre os dois grupos não foi significativa; porém, no sexto e sétimo dias, o consumo total de acetaminofeno foi significativamente menor no grupo intervenção. Esse resultado novamente mostrou que a calcitonina pode ser um medicamento útil para ajudar a controlar a dor pós-operatória, reduz a dose habitual necessária de analgésicos.⁴⁸

Neuralgia trigeminal

O tratamento de primeira linha para o manejo da neuralgia do trigêmeo é a farmacoterapia. No entanto, um grande número de pacientes se torna refratário aos medicamentos de rotina. Um ensaio clínico randômico e duplo-cego, feito por Elskeikh, usou uma abordagem coronoide modificada para investigar o impacto de uma combinação de calcitonina e lidocaína *versus* metilprednisolona no tratamento da neuralgia do trigêmeo que envolve os ramos maxilares e mandibulares.

O Grupo 1 recebeu bloqueio com a injeção de metilprednisolona (40 mg), lidocaína a 0,5% (3 mL) e outra injeção de solução salina a 0,9% (1 mL). O Grupo 2 recebeu bloqueio com a injeção de metilprednisolona (40 mg), lidocaína a 0,5% (3 mL) e outra injeção de calcitonina (50 UI).

O alívio efetivo da dor foi significativamente maior no Grupo 2 comparado ao Grupo 1. A repetição do bloqueio não foi necessária em quatro pacientes do primeiro grupo *versus* 15 pacientes do segundo grupo. Efeitos colaterais sérios não foram observados durante ou após a intervenção. O escore VAS foi considerado comparável nos dois grupos ($p > 0,05$). Portanto, a neuralgia do trigêmeo pode ser bem controlada com o uso de calcitonina como aditivo ao agente esteroide e ao anestésico local.¹¹ Estudos que investigaram a possível fisiopatologia da neuralgia do trigêmeo mostraram um nível aumentado do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide – CGRP) e um nível reduzido de beta-endorfina no líquido cefalorraquidiano.⁴⁹ Além disso, a medicação que pode reverter o aumento da

expressão de CGRP e c-Fos no núcleo trigeminal da coluna vertebral também pode aliviar a neuralgia do trigêmeo.⁵⁰ Considerando o fato de que a calcitonina também pode diminuir o aumento da expressão de CGRP e c-Fos na dura-máter¹ e também a possível relação de calcitonina com o aumento do nível plasmático de beta-endorfina⁴⁶, podemos explicar o efeito da calcitonina no tratamento da neuralgia trigeminal.

Enxaqueca

Também revisamos os estudos que investigaram o papel da calcitonina no manejo e prevenção da enxaqueca.^{1,16,51}

Kilink mostrou que a calcitonina de salmão pode aliviar a dor semelhante à enxaqueca ao modular a liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e estabilizar as atividades dos mastócitos na dura-máter. Portanto, a calcitonina de salmão pode ser considerada um tratamento opcional para aliviar a enxaqueca.¹

Micelial também avaliou a atividade e estudou o perfil farmacológico da calcitonina de salmão intranasal em pacientes com enxaqueca. Um ensaio clínico foi feito com 22 pacientes com enxaqueca comum. A partir do primeiro mês de terapia, verificou-se que a calcitonina de salmão (200 UI à noite ao deitar-se) reduz de modo significativo o consumo de analgésicos, o índice total de dor e o índice de dor de cabeça. Os resultados demonstraram o papel da administração de calcitonina intranasal no tratamento da enxaqueca e delinearam um perfil farmacológico complexo para a calcitonina de salmão, variaram de atividades analgésicas à modificação dos neurônios e liberação dos neurotransmissores que desencadeiam a enxaqueca.¹⁶

Além disso, Ustdal investigou os efeitos de um tratamento de cinco dias com a administração por via intramuscular de calcitonina (100 UI) nos níveis plasmáticos de corticosteroides, beta-endorfinas e ACTH em 20 participantes com enxaqueca quando estavam livres da dor. Antes e após o tratamento com calcitonina, correlações estatísticas significativas foram observadas entre os níveis de ACTH, beta-endorfina e cortisol. A administração de calcitonina aumentou os níveis dos três hormônios, com aumento máximo observado no nível de beta-endorfina.⁵¹

Efeitos adversos e segurança

Acredita-se que a calcitonina de salmão, disponível como agente terapêutico por mais de 30 anos, avaliada em vários estudos e com milhões de pacientes em uso por ano, seja um medicamento seguro.⁵² A principal contraindicação é a hipersensibilidade aos componentes da calcitonina. Portanto, antes da administração sistêmica desse fármaco, se houver suspeita de hipersensibilidade, o paciente pode ser beneficiado com a feitura de testes cutâneos.⁵² Os efeitos adversos sistêmicos, inclusive rubor ou náusea, são mais comuns na administração parenteral ou intramuscular do que na administração em spray por via intranasal.^{18,29,41,45} Em ensaios clínicos, a frequência de eventos adversos foi geralmente comparável entre os grupos calcitonina e controle. Os pacientes do grupo calcitonina com frequência relataram efeito local transitório, como formigamento no nariz, rinite, espirros e irritação da mucosa nasal. Desses efeitos adversos, 97% foram considerados leves a moderados

e até 10% dos pacientes que receberam calcitonina experimentam esses efeitos colaterais.^{9,18} Em geral, a comparação de calcitonina com outros analgésicos é favorável em termos de efeitos adversos, precauções, interações com outros tratamentos e contraindicações.^{2,20,35} Devido à supressão transitória e não permanente dos osteoclastos e de acordo com estudos clínicos de longa duração, parece não haver potencial para efeitos prejudiciais no sistema esquelético e em outros órgãos durante a medicação em longo prazo.²⁸

Discussão

Os tratamentos habituais para a dor, inclusive o uso de opioides, AINEs e acetaminofeno, geralmente são eficazes para controlar a dor, especialmente os tipos nociceptivos de dor, cuja intensidade varia de leve a moderada e até grave.^{53,54} Esses agentes, entretanto, apresentam riscos como efeitos adversos psicológicos, gastrointestinais, hepáticos e renais ou na interação com medicamentos diferentes como bisfosfonatos e diferentes anti-hipertensivos. A calcitonina é considerada um analgésico eficaz em muitos pacientes com intolerância a agentes narcóticos e AINEs. A superioridade da calcitonina em relação aos analgésicos comumente prescritos ainda precisa ser investigada mais detalhadamente. Porém, um estudo mostrou que a calcitonina foi superior ao diclofenaco no tratamento de pacientes com dor lombar inespecífica e outro estudo mostrou que calcitonina foi mais efetiva que gabapentina no tratamento da dor que irradia em estenose do canal lombar.^{2,20} Na presente revisão, mostramos que a calcitonina teve efeito analgésico em várias circunstâncias dolorosas, inclusive dores nociceptivas (somáticas ou viscerais) e dores neuropáticas. As dores nociceptivas investigadas nesta revisão incluíram as do tipo somático (dores agudas e crônicas relacionadas a fraturas vertebrais, estenose do canal lombar, fratura de rádio e dor facial atípica) e as do tipo visceral (dor causada por metástase e enxaqueca). As dores neuropáticas investigadas incluíram neuropatia diabética dolorosa, distrofia simpática reflexa, dores neuropáticas relacionadas a lesões na coluna vertebral, dor nevrálgica herpética e dor em membro fantasma. Também investigamos o uso de calcitonina como um aditivo à anestesia local para o tratamento mais eficaz da dor pós-operatória ou da neuralgia trigeminal. Os dados coletados mostram alguns resultados contraditórios para condições como estenose do canal lombar, síndrome complexa da dor regional, dor em membro fantasma e malignidades. Por fim, após avaliar esses dados, mostramos que a calcitonina foi uma opção viável para o tratamento em curto prazo da dor aguda relacionada a fraturas vertebrais e quando uma longa lista de medicamentos propostos para diferentes condições angustiantes, tais como dor em membro fantasma, neuropatia, SCDR devido a malignidades e várias outras condições dolorosas agudas e crônicas, ainda era insatisfatória. É interessante notar que, em um estudo publicado na Cochrane, a despeito do efeito analgésico dos medicamentos anticonvulsivantes nas dores crônicas, os autores não observaram efeito positivo no tratamento da dor aguda.⁵⁵ No entanto, a calcitonina é eficaz na dor aguda e crônica. A possível razão é o amplo envolvimento da calcitonina em muitas vias de controle da dor, explicadas na subseção Mecanismos desta revisão.

Várias razões podem ser propostas para o uso de calcitonina quando analgésicos comuns falham no controle da dor. Em primeiro lugar, de acordo com a revisão dos autores, os pacientes podem experimentar alívio quase completo dos sintomas em muitas circunstâncias dolorosas, especialmente em dores agudas e neuropatias. Em segundo lugar, o medicamento é seguro, simples de administrar e não causa efeitos adversos significativos nas diferentes vias de metabolismo. Em terceiro lugar, a calcitonina pode ser um medicamento útil para a redução da dose necessária de analgésicos em pacientes com problemas renais, hepáticos e intestinais. Entretanto, em pacientes saudáveis, essa vantagem é menos proeminente devido ao fator econômico, possibilidade de adesão reduzida do paciente devido a uma lista mais longa de medicamentos prescritos e, finalmente, por oferecer poucos benefícios aos pacientes saudáveis.³⁰

Conclusão

Após a avaliação desses estudos que investigaram o efeito da calcitonina nas dores nociceptivas (somática ou visceral) e neuropáticas, concluímos que a calcitonina poderia ser considerada como tratamento elegível para dores agudas relacionadas a fraturas vertebrais e uma opção viável para o tratamento de dores neuropáticas agudas e crônicas devido ao diabetes, herpes, lesões medulares, enxaqueca, dor em membro fantasma e SCDR-1, nas quais outros agentes analgésicos falharam. Contudo, na dor crônica relacionada a fraturas vertebrais e malignidades, a calcitonina pareceu ser menos eficaz. A calcitonina também mostrou ser um aditivo útil à anestesia local para o controle da dor pós-operatória ou da neuralgia trigeminal. Por fim, para futuras investigações, sugerimos estudos que investiguem o possível mecanismo do efeito periférico e central da calcitonina no tratamento da neuralgia trigeminal e também a sua eficácia em spray nasal no tratamento de dores faciais. Mais estudos com um planejamento mais substancial, número de participantes e período de acompanhamento suficientes são necessários para investigar a eficácia clínica de calcitonina em diferentes situações neuropáticas. Em resumo, quanto melhor entendermos o mecanismo molecular e a fisiologia da calcitonina como agente analgésico, melhor poderemos administrá-la em situações clínicas. Além disso, analgésicos mais eficazes e com efeitos colaterais menores possivelmente serão introduzidos no futuro.

Financiamento

Este estudo teve como base uma dissertação de doutorado (ID 58268) e foi financiado pela Tabriz University of Medical Sciences.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kilinc E, Dagistan Y, Kukner A, et al. Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45:536–46.
2. Zhou J, Li T, Li L, et al. Clinical efficacy of calcitonin compared to diclofenac sodium in chronic nonspecific low back pain with type I Modic changes: a retrospective study. *J Pain Res*. 2018;11:1335–42.
3. Wall GC, Heyneman CA. Calcitonin in phantom limb pain. *Ann Pharmacother*. 1999;33:499–501.
4. Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2659–76.
5. Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, et al. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21:511–26.
6. Braga PC. Calcitonin and its antinociceptive activity: animal and human investigations 1975-1992. *Agents Actions*. 1994;41:121–31.
7. Azria M. Possible mechanisms of the analgesic action of calcitonin. *Bone*. 2002;30 5 Suppl:35–80S.
8. Ito A, Yoshimura M. Mechanisms of the analgesic effect of calcitonin on chronic pain by alteration of receptor or channel expression. *Molecular Pain*. 2017;13, 174480691772031.
9. Appelboom T. Calcitonin in reflex sympathetic dystrophy syndrome and other painful conditions. *Bone*. 2002;30 5 Suppl:65–84S.
10. Gabopoulou Z, Vadalouca A, Velmachou K, et al. Epidural calcitonin: does it provide better postoperative analgesia? An analysis of the haemodynamic, endocrine, and nociceptive responses of salmon calcitonin and opioids in epidural anesthesia for hip arthroplasty surgery. *Pain Pract*. 2002;2:326–31.
11. Elsheikh NA, Amr YM. Calcitonin as an additive to local anesthetic and steroid injection using a modified coronoid approach in trigeminal neuralgia. *Pain Physician*. 2016;19:457–64.
12. Figuera TM, Spritzer PM. Effect of intranasal calcitonin in a patient with McCune-Albright syndrome, fibrous dysplasia, and refractory bone pain. *Case Rep Endocrinol*. 2017;2017:7898713.
13. Ito A, Yoshimura M. Mechanisms of the analgesic effect of calcitonin on chronic pain by alteration of receptor or channel expression. *Mol Pain*. 2017;13, 1744806917720316.
14. Terashima Y, Takebayashi T, Jimbo S, et al. Analgesic effects of calcitonin on radicular pain in male rats. *J Pain Res*. 2019;12:223–30.
15. Yeh CB, Weng SJ, Chang KW, et al. Calcitonin alleviates hyperalgesia in osteoporotic rats by modulating serotonin transporter activity. *Osteoporos Int*. 2016;27:3355–64.
16. Micieli G, Cavallini A, Martignoni E, et al. Effectiveness of salmon calcitonin nasal spray preparation in migraine treatment. *Headache*. 1988;28:196–200.
17. Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, et al. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2012;23:17–38.
18. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother*. 2003;37:564–70.
19. Ashraf A, Khodadadi M, Sadraei A, et al. The efficacy of intramuscular calcitonin injection in the management of lumbar spinal stenosis. *Asian Spine J*. 2015;9:75–82.
20. Haddadi K, Asadian L, Isazade A. Effects of nasal calcitonin vs. oral gabapentin on pain and symptoms of lumbar spinal stenosis: a clinical trial study. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*. 2016;9:133–8.
21. Podichetty VK, Segal AM, Lieber M, et al. Effectiveness of salmon calcitonin nasal spray in the treatment of lumbar canal stenosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:2343–9.

22. Tafazal SI, Ng L, Sell P. Randomised placebo-controlled trial on the effectiveness of nasal salmon calcitonin in the treatment of lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J.* 2007;16:207–12.
23. Karponis A, Rizou S, Pallis D, et al. Analgesic effect of nasal salmon calcitonin during the early post-fracture period of the distal radius fracture. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2015;15:186–9.
24. Rouhani A, Mardani-Kivi M, Bazavar M, et al. Calcitonin effects on shoulder adhesive capsulitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016;26:575–80.
25. Waldburger M, Meier JL, Gobelet C. The frozen shoulder: diagnosis and treatment Prospective study of 50 cases of adhesive capsulitis. *Clin Rheumatol.* 1992;11:364–8.
26. Brue S, Valentin A, Forsblad M, et al. Idiopathic adhesive capsulitis of the shoulder: a review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15:1048–54.
27. Szanto J, Jozsef S, Rado J, et al. Pain killing with calcitonin in patients with malignant tumours. *Oncology.* 1986;43:69–72.
28. Martinez-Zapata MJ, Roque M, Alonso-Coello P, et al. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD230032.
29. Schurmann M, Vogel T, Gartner A, et al. Experiences with calcitonin treatment of patients with type I complex regional pain syndrome (CRPS I ? Sudeck disease). *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2001;139:452–7.
30. Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N, et al. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clinical Rheumatology.* 2006;25:143–8.
31. Matayoshi S, Shimodozono M, Hirata Y, et al. Use of calcitonin to prevent complex regional pain syndrome type I in severe hemiplegic patients after stroke. *Disabil Rehabil.* 2009;31:1773–9.
32. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain.* 1992;48:171–5.
33. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain.* 1997;73:123–39.
34. Viana R, Payne MW. Use of calcitonin in recalcitrant phantom limb pain complicated by heterotopic ossification. *Pain Res Manag.* 2015;20:229–33.
35. Turek T, Wigton A. Calcitonin for phantom limb pain in a pregnant woman. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:2149–52.
36. Bharwani I, Rajagopal A, Ray J. Use of calcitonin to treat phantom limb pain. *Hosp Phys.* 2003;46–50.
37. Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain.* 1992;48:21–7.
38. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg.* 2008;106:73–1265, table of contents.
39. Trombetti A, Cortes F, Kaelin A, et al. Intranasal calcitonin reducing bone pain in a patient with Camurati-Engelmann disease. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:7–75.
40. Humble SR. Calcitonin for acute neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39:682–6.
41. Schwartz G, Galonski M, Gordon A, et al. Effects of salmon calcitonin on patients with atypical (idiopathic) facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain.* 1996;10:306–15.
42. Zieleniewski W. Calcitonin nasal spray for painful diabetic neuropathy. *Lancet.* 1990;336:449.
43. Quatraro A, Minei A, De Rosa N, et al. Calcitonin in painful diabetic neuropathy. *Lancet.* 1992;339:746–7.
44. Visser EJ, Kwei PL. Salmon calcitonin in the treatment of post herpetic neuralgia. *Anaesth Intensive Care.* 2006;34:668–71.
45. Papadokostakis G, Damilakis J, Mantzouranis E, et al. The effectiveness of calcitonin on chronic back pain and daily activities in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur Spine J.* 2006;15:356–62.
46. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, et al. The effect of calcitonin on β -endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clinical Rheumatology.* 2006;26:44–9.
47. Lucchesi L, Kwok J. Long term antibiotics and calcitonin in the treatment of chronic osteomyelitis of the mandible: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:400–2.
48. Yazdani J, Ahmadvour F. Effect of calcitonin on the pain relief in patients with maxillofacial fractures [Defended Doctoral Thesis]. Dentistry faculty: Tabriz Medical University; 2019 <https://fa.irct.ir/trial/38705>.
49. Qin ZL, Yang LQ, Li N, et al. Clinical study of cerebrospinal fluid neuropeptides in patients with primary trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;143:111–5.
50. Yang YJ, Hu L, Xia YP, et al. Resveratrol suppresses glial activation and alleviates trigeminal neuralgia via activation of AMPK. *J Neuroinflammation.* 2016;13:84.
51. Ustidal M, Dogan P, Soyuer A, et al. Treatment of migraine with salmon calcitonin: effects on plasma beta-endorphin ACTH and cortisol levels. *Biomed Pharmacother.* 1989;43:687–91.
52. Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman S, et al. Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos Int.* 2008;19:479–91.
53. Zolhavarieh SM, Mousavi-Bahar SH, Mohseni M, et al. Effect of intravenous acetaminophen versus fentanyl on postoperative pain after transurethral lithotripsy. *Rev Bras Anesthesiol.* 2019;69:131–6.
54. Coluzzi F, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr, et al. Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts ? titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering). *Braz J Anesthesiol.* 2016;66:310–7.
55. Wiffen P, Collins S, McQuay H, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD001133.
56. Hindley AC, Hill EB, Leyland MJ, et al. A double-blind controlled trial of salmon calcitonin in pain due to malignancy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982;9:71–4.
57. Roth A, Kolaric K. Analgetic activity of calcitonin in patients with painful osteolytic metastases of breast cancer Results of a controlled randomized study. *Oncology.* 1986;43:283–7.
58. Gennari C, Bocchi L, Orso CA, et al. The analgesic effect of calcitonin in active Paget's disease of bone and in metastatic bone disease. *Orthopedics.* 1984;7:1449–52.
59. Gennari C. Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer pain: a double-blind, placebo controlled clinical study. *Cur Ther Res.* 1985;38:298–303.
60. Gennari C. Calcitonin in bone pain management. *Curr Ther Res.* 1988;44:712–22.
61. Schiraldi GF, Soresi E, Locicero S, et al. Salmon calcitonin in cancer pain: comparison between two different treatment schedules. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1987;25:229–32.
62. Liu P, Yang DQ, Xie F, et al. Effect of calcitonin on anastrozole-induced bone pain during aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Genet Mol Res.* 2014;13:5285–91.
63. Fraioli F, Fabri A, Gnessi L, et al. Subarachnoid calcitonin for intolerable pain. *Lancet.* 1982;2:831.
64. Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas C, et al. Analgesic activity of high-dose intravenous calcitonin in cancer patients with bone metastases. *Oncol Rep.* 2006;16:871–5.
65. Blomqvist C, Elomaa I, Porkka L, et al. Evaluation of salmon calcitonin treatment in bone metastases from breast cancer ? a controlled trial. *Bone.* 1988;9:45–51.