

## Divulgação Científica

### 1. Isostreching para dor osteomusculares

Pesquisadora da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP) da USP, Fabiana Taubert de Freitas, realizou um estudo com uma técnica que trabalha com isometria e alongamento para tratamento da dor osteomusculares.

Segundo a pesquisadora, muitos trabalhadores sentem dores articulares causadas por fadiga ou má postura durante as atividades que exercem. O estudo tem pouca evidência científica nacional e internacional, mas o método melhora a postura corporal e com isso tem redução das queixas de dor e melhora da qualidade de vida de acordo com relatos de pacientes. Assista o vídeo no endereço <https://www.youtube.com/watch?v=4aP3s40gJHY>

### 2. Papel do farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico para o controle da dor de origem oncológica

A dor é uma das maiores causas de incapacidade e sofrimento para pacientes com câncer, que raramente são avaliadas e mensuradas para monitorar tal experiência. Porém a Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou o "Guia para Tratamento da Dor no Câncer", que tem por base a preconização do uso preferencial da via oral, a administração dos fármacos em horários pré-estabelecidos, seguido pela Escala Analgésica da OMS, que se propõe o uso de analgésicos anti-inflamatórios não esteroides, de opioides fracos e opioides fortes, nesta sequência. O tratamento é considerado adequado quando existe congruência entre o nível de dor relatado pelo paciente e a potência do analgésico prescrito.

A Portaria nº 1.083 da Secretaria de Atenção à Saúde Brasileira, de 2 de outubro de 2012, diz em seu anexo que inexistem dados disponíveis no Brasil sobre a prevalência de dor crônica e de acordo com a *International Association for the Study of Pain (IASP)* a dor pode ser aguda (duração inferior a 30 dias) ou crônica (duração superior a 30 dias), sendo classificada segundo seu mecanismo fisiopatológico em três tipos: a) dor de predomínio nociceptivo, b) dor de predomínio neuropático e c) dor mista (leia mais em "Pacientes com dor neuropática passarão a contar com novo medicamento oferecido pelo SUS", boletim 147, ano 13).

Um exemplo de dor mista é a dor devida ao câncer. A progressão da doença e administrações de analgésicos não adequados podem ocasionar o aumento da dor, por isso a necessidade do farmacêutico para classificação da prescrição como compatíveis, compatíveis com restrições ou incompatíveis de acordo com a intensidade da dor.

O profissional farmacêutico deve auxiliar no tratamento algico de pacientes oncológicos visando o uso racional e o monitoramento das reações adversas a medicamentos, assegurando a prescrição mais segura atribuindo o protocolo proposto pela OMS, garantindo a melhor qualidade de vida ao paciente.

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamentos preconizados no Protocolo da Portaria Nº 1.083, desta maneira, o profissional farmacêutico tem sua importância não somente no controle da dor oncológica, mas também nos demais tipos de dores que envolvam o tratamento terapêutico estabelecido na Escala Analgésica, assim como na correta orientação e assistência farmacêutica de pacientes e responsáveis.

Referência: Rabelo, Mari Lisa, & Borella, Márcio Luis Lima. Papel do farmacêutico no seguimento farmacoterapêutico para o controle da dor de origem oncológica. Revista Dor. 2013, 14(1), 58-60.

### 3. A ligação afetiva de um casal estável no efeito de dor

Um estudo sobre um impacto da relação afetiva entre casais sobre a dor foi elucidado por uma pesquisa publicada no *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. O presente estudo contou com a participação de trinta e nove casais heterossexuais, com pelo menos um ano de relação. Foram utilizados três grupos de casais, onde dois grupos foram formados com a presença do parceiro, pelos quais alguns casais possuíam um relacionamento mais estável e outros não; o terceiro grupo foi formado sem a presença do parceiro. Os casais foram submetidos a uma sessão de 90 minutos, para a familiarização do laser utilizado para a análise da dor, no qual foi definida a intensidade experimental. O laser foi aplicado em três blocos de 10 minutos. A sensação do laser é de uma agulha afiada que esta associada à ativação de fibras nociceptivas, indução de potencial evocado por laser (PELs) e EEG. Os parceiros foram informados que enquanto as mulheres recebiam o estímulo do laser, a avaliação seria feita de acordo com a afetividade do casal. Os dados da pesquisa foram captados por onze eletrodos acomodados em lugares estratégicos da cabeça, que gerava uma resposta um software chamado *g.recorder g.tec*. A classificação do estímulo da dor foi realizada pelos participantes através de um teclado, onde a intensidade de estímulos se dava em uma escala de 11 pontos, variando de 0 a 10. Neste estudo foram avaliados os mecanismos neuronais subjacentes a efeitos da presença física do parceiro romântico na dor. Os resultados mostram uma diferença significativa, onde o pico de amplitude local, em uma alta intensidade do laser, foi maior com a presença do parceiro em comparação a sua ausência, contudo, não houve significância dos resultados com o laser em baixa ou moderada intensidade. Os principais efeitos de ansiedade e afeto foram encontrados em uma menor latência ao estímulo do laser. A hipótese da presença do parceiro pela interação ansiedade-afeto não foi significativa em nenhum dos resultados. Não foi encontrada interação significativa nos grupos na presença do parceiro, relacionada aos relacionamentos estáveis e aos não estáveis. Após o procedimento foi concluído que a função fundamental da ligação entre os parceiros também pode ser a capacidade de gerar um apoio emocional e proporcionar segurança em uma situação sufocante, como a dor.

Em conclusão, verificou-se que os efeitos da presença do parceiro em quadros de processamento neural relacionada a dor depende da ligação afetiva do casal e não do nível de atenção do parceiro em um momento vulnerável.

Referência: Charlotte Krahe', Yannis Paloyelis, Heather Condon, Paul M. Jenkinson, Steven C. R. Williams, Aikaterini Fotopoulou. Attachment style moderates partner presence effects on pain: a laser-evoked potentials study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2015

### 4. Aplicativos de celulares melhoram a atenção ao paciente

Um novo aplicativo de celulares desenvolvido pelo Instituto de Ciências de Atenção Primária e Saúde e a *Secret Attic*, ajuda na atenção de pacientes que sofrem de dor está em testes clínicos.

O aplicativo permite registrar informações diárias sobre o paciente, pode ser registrado o tipo de alimento consumido, exercícios realizados, medicamentos tomados e em que horas sentiu dores. Essas informações podem ser depois utilizadas em consultas pelo médico para analisar se o paciente está respondendo à medicação, com isso o paciente não precisa se lembrar de como se sentiu em um determinado dia, pois as informações ficam registradas.

O conferencista Dr. John Bedson, da Universidade de Keele, disse que o aplicativo poderá ser utilizado não só para ajudar os pacientes individuais, mas, pode ser utilizado para contribuir com pesquisas sobre o tratamento da dor.

Referência e fonte:

- Keele University. "Pain management app set to improve patient care." *Medical News Today*. MediLexicon, Intl., 19 Mar. 2015. Web.
- <http://www.medicalnewstoday.com/releases/291100.php>

#### 5. Severidade da dor crônica na população idosa na Suécia, impacto nos custos e na qualidade de vida

Segundo a Organização Pan-americana de Saúde, 2003, pg 30: O envelhecer é um processo sequencial, individual, cumulativo, irreversível, universal, não patológico de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio ambiente e, portanto aumente sua possibilidade de morte.

O artigo deste alerta aborda um tema que tem tido bastante relevância mundial nos dias atuais, frente ao fato de que há um aumento significativo da população idosa, e consequentemente também a um elevado número de pessoas acometidas por doenças crônicas degenerativas, que possuem dor crônica, pois existem vários estudos mostrando que existe uma correlação direta com o aumento da prevalência de dor severa em pessoas idosas. Os autores tinham como objetivo por meio do respectivo estudo quantificar o custo social da dor crônica em pessoas com 65 anos ou mais e avaliar o impacto desta na qualidade de vida desses indivíduos.

A amostra era estratificada, e os participantes possuíam 69 anos ou mais, os sujeitos foram selecionados levando-se em consideração o total da população registrada. Para a realização da pesquisa eles coletaram dados de três registros e enviaram dois questionários a casa dos participantes. Eles avaliaram a intensidade da dor por meio da escala numérica de dor, e estratificando a mesma como leve, moderada e severa, e avaliaram a qualidade de vida por meio do instrumento EQ-5D.

Por meio da pesquisa realizada pode-se notar que a dor crônica severa esta associada com um aumento significativo dos gastos em saúde, assim como se evidencia uma baixa qualidade de vida em indivíduos idosos e que possuem esse tipo de dor. Pela leitura do artigo pode-se refletir sobre a importância de se desenvolver uma assistência à Saúde que seja preventiva e que promova Saúde, diminuindo assim as complicações advindas das doenças crônicas.

Sabe-se que há um aumento crescente da população idosa no Brasil e, portanto, deve-se buscar cada vez mais desenvolver estratégias de saúde que prezem pela manutenção da qualidade de vida, considerando o processo de perdas próprias do envelhecimento e as possibilidades de prevenção, manutenção e reabilitação do seu estado de saúde (CIOSAK, et al, 2011). Torna-se cada vez mais evidente a necessidade do desenvolvimento de uma atenção de saúde que garanta a integralidade e equidade aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) (Política Nacional de Atenção Básica-PNAB, 2011).

No Brasil uma das estratégias foi o investimento na atenção básica por meio da criação da Política Nacional de Atenção Básica que tem na Saúde da Família sua estratégia prioritária para expansão e consolidação da atenção básica (Política Nacional de Atenção Básica-PNAB, 2011), pois vários estudos comprovam que o atual modelo hospitalocêntrico é um modelo de saúde pública financeiramente insustentável e que há necessidade de investir nas Redes de Atenção a Saúde, pois é evidente a necessidade de se superar a fragmentação do sistema, de nos organizarmos corretamente diante da presença hegemônica das condições crônicas e de definitivamente passarmos a priorizar a qualificação da atenção primária à saúde como base e centro organizador das redes de atenção integral à Saúde (Mendes, 2011).

O descompasso existente é notável. Há necessidade de desenvolver uma atenção de Saúde voltada para a prevenção, ou seja, que atue de maneira tal diminuindo os riscos de cronificação das doenças e comorbidades, ampliando assim a resolutividade e impacto na situação de saúde das pessoas e coletividades, além de propiciar uma importante relação custo-efetividade (Mendes, 2011); (Política Nacional de Atenção Básica-PNAB, 2011).

Referências:

- Bernfort L, Gerdle B, Rahmqvist M, Husberg M, Levin LÅ. Severity of chronic pain in an elderly population in Sweden--impact on costs and quality of life. Pain. 2015 156(3):521-7;
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N. 2488, 21 de outubro de 2011. Aprova a política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes e normas para a organização da Atenção Básica, para a Estratégia Saúde da Família e o Programa de Agentes Comunitários de Saúde;
- Ciosak, et al. Senescência e senilidade: novo paradigma na Atenção Básica de Saúde. Revista Esc Enferm USP, V. 45 N.2, 2011;
- MENDES, Eugênio Vilaça. As Redes de Atenção a Saúde. N 2, 2011;
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Guia Clínica para Atención Primaria a las Personas Mayores. 3. ed. Washington, DC, 2003.

## 6. Estudo mostra combinação eficaz para alívio da dor neuropática

A dor neuropática é resultante de lesões primárias ou de disfunções de estruturas do sistema nervoso periférico ou central, as quais podem acometer raízes e nervos periféricos, nervos cranianos, medula espinal ou cérebro.

Não é de hoje que se sabe que a dor neuropática, bem como outros tipos de dor crônica, possui um forte componente emocional. Conseqüentemente, um antidepressivo acarretará bons resultados no alívio desses tipos de dor. Ainda assim, menos de 30% dos casos de dor neuropática alcançam sucesso em seu alívio total, lembrando que os opioides, por exemplo, com a utilização contínua geralmente reduzem seu efeito analgésico. Ou seja, muitos pacientes que inicialmente conseguem o alívio da dor neuropática, ao passar do tempo de tratamento, as dores voltam a incomodar. Estudiosos do mundo inteiro tentam entender a fisiopatologia da dor neuropática, para que tratamentos eficazes sejam elaborados. Pesquisadores da Escola de Medicina de Queen realizaram um estudo para verificar a utilização combinada de nortriptilina, um antidepressivo, e a morfina, um analgésico opioide, em relação à morfina ou nortriptilina separadamente no tratamento da dor neuropática. O estudo cruzado aleatório e duplo-cego avaliou a dor por escala numérica validada de 0 a 10. Cada paciente experimentou os três tipos de tratamento: a combinação, a morfina isolada e a nortriptilina isolada, cada um dos três por seis semanas. Antes do tratamento combinado, a média de dor era 5,6 e, após, reduziu para 2,6. Os efeitos adversos comuns desses fármacos, como boca seca e constipação, não pioraram com o tratamento combinado. Além dos bons resultados da combinação medicamentosa, os pesquisadores ressaltam que são medicamentos de baixo custo se comparados aos medicamentos de alto custo muitas vezes utilizados nesta patologia.

Referência e fonte:

- Gilron I1, Tu D, Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. Pain. 2015 Mar 5;
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749306>

## Ciência e Tecnologia

## 7. Participação de neurônios glicinérgicos no controle da dor e da coceira

Em 1965, Wall e Melzack descreveram a teoria da comporta, propondo a existência de interneurônios inibitórios no corno dorsal da medula espinal, local onde acontecem as primeiras sinapses dos neurônios aferentes periféricos. Estes neurônios inibitórios, uma vez ativados por estímulos dolorosos da periferia, liberam neurotransmissores inibitórios, especialmente GABA e glicina, que hiperpolarizam neurônios e reduzem ou impedem a

transmissão dos impulsos dolorosos excitatórios da periferia até o cérebro, reduzindo consequentemente a percepção e sensação dolorosas. Vários estudos ao longo dos anos, desde então, têm reforçado esta teoria, e de fato, ela parece corresponder a um dos principais mecanismos endógenos de controle da dor. Mas a falta de ferramentas moleculares limitou bastante os estudos nesse sentido. Com o avanço da tecnologia de manipulação genética, novas opções estão disponíveis aos pesquisadores.

Um estudo recente publicado em uma das principais revistas científicas da área médica, a *Cell*, mostrou por meio de ferramentas avançadas e específicas, a participação de neurônios glicinérgicos na modulação da transmissão de respostas de dor e coceira, reforçando e ampliando os conhecimentos a respeito da teoria de Wall e Melzack.

Fundindo as tecnologias da Cre recombinase com vetores virais, os autores do trabalho foram capazes de eliminar ou silenciar neurônios glicinérgicos apenas em vias que lhes fossem de interesse. Esse tipo de ferramenta representa um avanço importante. Com isso, eles identificaram que, embora interneurônios inibitórios possam agir tanto por meio de GABA como de glicina, os neurônios espinais responsáveis pelo controle da dor e da coceira são majoritariamente glicinérgicos e ativados principalmente por fibras aferentes mielinizadas. Além disso, sua eliminação ou silenciamento produz aumento da sensibilidade do animal a estímulos dolorosos, tanto mecânicos, como térmicos, além de comportamentos que evidenciam dor e coceira espontâneas. Isso nos mostra que além de controlar os impulsos excitatórios durante uma situação nociva, os interneurônios glicinérgicos espinais controlam também a homeostase das respostas de neurônios nociceptivos e prurinérgicos. Reforçando esses resultados, a ativação farmacogenética local de neurônios glicinérgicos espinais levou à redução da hipersensibilidade nociceptiva durante a dor neuropática e a coceira, induzida por cloroquina ou histamina.

São resultados novos e relevantes, que reforçam a teoria da comporta, mas acima de tudo, este trabalho traz novas ferramentas que certamente contribuirão para o avanço de diversos estudos na área da dor.

Referência: Foster E, Wildner H, Tudeau L, Haueter S, Ralvenius WT, Jegen M, Johannssen H, Hösl L, Haenraets K, Ghanem A, Conzelmann KK, Bösl M, Zeilhofer HU. Targeted ablation, silencing, and activation establish glycinergic dorsal horn neurons as key components of a spinal gate for pain and itch. *Neuron*. 2015 85(6):1289-304.

#### 8. Oxidação e nocicepção na dor associada à endometriose

A endometriose, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero, é uma doença que acomete cerca de 10 a 15% das mulheres em idade fértil. Sintomas como dismenorreia, dispareunia e dor pélvica são facilmente encontrados em mulheres que sofrem dessa inflamação. Geralmente, como forma de tratamento para a dor, são utilizados fármacos anti-inflamatórios ou analgésicos ou, até mesmo, intervenções cirúrgicas. Ainda que não se saiba ao certo a relação entre a doença e os sintomas de dor, acredita-se que as lesões liberam moléculas quimiotáticas que atraem células imune para a cavidade peritoneal, acumulando no fluido peritoneal.

Na endometriose, o fluido peritoneal existente possui mediadores inflamatórios como ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), derivados do ácido araquidônico e leucotrienos, que são potentes ativadores de nociceptores e estão ligados à sensibilidade da dor e lipoproteínas oxidadas. A dor crônica atribuída à inflamação do tecido, em sua maioria, é resultado do estresse oxidativo.

Conhecendo alguns dos mecanismos do estresse oxidativo e a sua influência na inflamação do tecido endometrial, pesquisadores desenvolveram um estudo em que testaram um tratamento alternativo para o alívio da dor na endometriose e investigaram o papel das lipoproteínas oxidadas na produção de eicosanóides. Para eles, a suplementação de

antioxidantes, como a vitamina E, poderia reduzir as respostas à dor, pela diminuição de lipoproteínas oxidadas.

Partindo da seleção de mulheres com e sem endometriose, entre 18 e 60 anos, foi coletado o fluido peritoneal de cada uma delas e, através de análises de cromatografia líquida e espectrometria de massas acoplada (LC-MS/MS), analisou-se os componentes oxidados e inflamatórios das amostras.

O estudo verificou que a produção de eicosanóides por lipoproteínas oxidadas quimicamente *in vitro* é semelhante à observada no lavado peritoneal. Lipoproteínas modificadas oxidativamente causam hipotermia (intracerebroventricular) em camundongos CD-1 e nocicepção no ensaio de latência de retirada da pata de Hargreaves em ratos Sprague-Dawley.

Antioxidantes, vitamina E, N-acetilcisteína, e a indometacina suprimiram a capacidade de indução de dor das lipoproteínas oxidadas. O tratamento de células endometriais humanas com estas lipoproteínas ou o lavado peritoneal de mulheres com endometriose mostraram regulação positiva de genes pertencentes a vias inflamatórias e de opioides.

Referência: Ray K, Fahrman J, Mitchell B, Paul D, King H, Crain C, Cook C, Golovko M, Brose S, Golovko S, Santanam N. Oxidation-sensitive nociception involved in endometriosis-associated pain. *Pain*. 2015 156(3):528-39.

#### [9. Tramadol reduz a ansiedade e depressão possivelmente induzidas pela dor](#)

O presente estudo elucidou o uso do tramadol, um agonista do receptor  $\mu$ -opioides mas que também inibe a receptação de serotonina e norepinefrina, para quantificar seus efeitos na eficácia do tratamento da dor crônica associada com comportamentos de depressão e ansiedade. Para isso foi usado o modelo experimental de constrição crônica do nervo isquiático (CCI, sigla em inglês) para indução de neuropatia e dor crônica nos em animais. Além disso, o modelo de labirinto e cruz elevado (EPM) para avaliar o comportamento relacionado à ansiedade, no qual o rato é colocado em um labirinto em cruz e os ratos com dor neuropática ficam menos tempo nos braços abertos quando comparado com os ratos sham, pelo qual apresentam tempo maior. O teste de nado forçado fora utilizado para avaliar o comportamento associado a depressão, que consiste na capacidade dos roedores escaparem de uma situação desconfortável em um galão cilíndrico composto por água em seu interior. Os ratos com dor neuropática tem tempo maior de imobilidade do que aos ratos sham. Os roedores com dor neuropática (CCI) que foram tratados com o veículo farmacológico apresentaram queda de 82% no limiar de retirada de pata quando comparado com os ratos sem a dor neuropática (grupo sham), através do teste de alodinia mecânica de von Frey. A administração de tramadol aumentou o limiar de retirada da pata em 336% nos ratos submetidos ao CCI em comparação com os ratos sham. Além disso, o tramadol aumentou o tempo no braço aberto do labirinto em cruz elevado (EPM) em 67% em animais com dor neuropática (CCI) e não teve efeitos significantes nos ratos sem dor neuropática (Sham). Durante o nado forçado, os ratos com dor neuropática (CCI), apresentaram aumento da imobilidade em 28% em comparação com os ratos sem dor neuropática (Sham). Contudo, o tramadol reduziu esse tempo de imobilidade em 22% nos ratos CCI e não teve efeitos significantes nos ratos Sham. De fato, o tramadol reverteu as mudanças mecanossensitivas e as comorbidades associadas a dor neuropática como comportamentos depressivos e de ansiedade. Este estudo sugere que o tramadol atenua a dor neuropática e em consequências suas comorbidades.

Referência: Caspani O, Reitz MC, Ceci A, Kremer A, Treede RD. Tramadol reduces anxiety-related and depression-associated behaviors presumably induced by pain in the chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014 124:290-6.

## 10. Acetaminofeno pode limitar a sua alegria

Evidências psicológicas recentes demonstraram que o uso contínuo do paracetamol como analgésico reduz também a sensibilidade das pessoas a estímulos psicológicos negativos, além das dores corporais. Uma dose única de paracetamol, do mesmo modo, atenua reações negativas das pessoas a estímulos emocionalmente evocativos. Neste alerta, os pesquisadores realizaram experimentos psicológicos onde os participantes tomaram paracetamol e avaliaram estímulos desagradáveis (*International Affective Picture System*) menos negativamente e estímulos agradáveis forma menos positiva, em comparação com os participantes que tomaram placebo. Os participantes na condição acetaminofeno também avaliaram ambos os estímulos negativos e positivos com menos emocionalidade do que os participantes na condição placebo, enquanto que medições não avaliativas (medida da saturação de cor em cada imagem) não foram afetadas pela droga. Estes achados sugerem que o acetaminofeno tem um efeito geral de embotamento no processamento avaliativo e emocional de indivíduos, independentemente da valência negativa ou positiva desta emoção. Os autores sugerem que ao todo, ao invés de ser rotulado como meramente um analgésico, o acetaminofeno pode ser mais bem descrito como um apaziguador para todas as dores e emoções.

Referência: Durso GR, Luttrell A, Way BM. Over-the-Counter Relief From Pains and Pleasures Alike: Acetaminophen Blunts Evaluation Sensitivity to Both Negative and Positive Stimuli. *Psychol Sci*. 2015