

Divulgação Científica**1. Uso de analgésicos em adultos jovens como preditor da prevalência da dor e utilização de serviços de saúde**

São poucos os estudos que identificam a prevalência da dor em grandes populações, uma vez que esta é pouco diagnosticada ou não registrada em prontuários eletrônicos. A partir disto, uma ferramenta que pode auxiliar na sua identificação é a análise do consumo de analgésicos, sendo este o objetivo do estudo.

Para isto foi realizada uma coorte com 665.137 soldados da Força de Defesa de Israel (FDI) que estavam em serviço no período entre 2002 a 2012. Foram coletados dados demográficos, socioeconômicos, clínicos e intelectuais dos soldados, sendo obtidos pelo Sistema de Cuidados em Saúde da FDI.

A taxa de prescrição de analgésicos no presente estudo foi de 78% (n=518.242), tendo como principal causa a dor musculoesquelética. O uso crônico de analgésicos foi de 7% (n=46.664), sendo considerado preditores para esta condição: baixo escore na capacidade de inteligência, atendimento em unidade de apoio ao combate, diagnóstico prévio de dor, sexo masculino, baixo nível socioeconômico e alto Índice de Massa Corporal (IMC).

A partir disto, observam-se variáveis que aumentam as chances de ter dor crônica. A amostra é constituída de soldados, sendo estes um perfil específico de pessoas que vivenciam situações de estresse continuamente. Além disso, a dor nestes soldados leva a maiores custos com cuidados em saúde, taxas de afastamento e de desistência em unidades de combate. Apesar do perfil diferencial desta amostra, na literatura também relata dor relacionada a diagnóstico prévio de dor, baixo nível socioeconômico e alto IMC.

Referência: Dorfmana K, Komargodskia O, Magnezib R, Lifshitza S, Tzura D, Yavnaia N, et al. Use of analgesics in young adults as a predictor of health care utilization and pain prevalence: Israel defense forces experience. *Pain*. 2017;158(6): 1145–1152.

Alerta submetido em 10/07/2019 e aceito em 11/07/2019.

2. Eficácia e segurança do adesivo tópico de loxoprofeno

Lesões pós-traumáticas ocorrem quando uma carga mecânica excede a força do tecido, o que leva ao processo inflamatório e conseqüentemente a dor. Para o manejo da dor inflamatória, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são amplamente utilizados. Apesar de ser o tratamento padrão, os AINES orais apresentam alto risco de efeitos adversos, ocasionados devido aos níveis sistêmicos necessários para sua eficácia. A partir disso, surgem alternativas para reduzir esses

efeitos, como o uso tópico desses anti-inflamatórios. Sendo assim, o estudo foi realizado com o objetivo de demonstrar a eficácia e segurança do loxoprofeno sódico em forma de adesivo, aplicado no local da lesão. Para a realização do estudo foram aleatorizados 242 pacientes entre 18 e 65, de oito cidades brasileiras entre novembro 2015 a janeiro de 2017 com lesões pós-traumáticas recentes (entorse ou contusões), com pelo menos um sintoma de dor moderada a severa. Foram divididos em grupo experimental (LX-P: 123) grupo controle (LX-T: 119) e analisados níveis de dor, utilização de medicamentos em conjunto com o tratamento e efeitos adversos. Como tratamento receberam, respectivamente, uma dose de 100mg de loxoprofeno na forma tópica combinado com um comprimido placebo e doses de 60mg, três vezes ao dia combinado com o adesivo tópico de placebo no local da lesão. Para avaliar a mudança nos níveis de dor e sua severidade (sintomas clínicos) foi utilizada no sétimo e quarto dia, respectivamente, a escala analógica visual. Os resultados demonstraram uma redução na dor no sétimo dia de tratamento similar entre os grupos, assim como inflamação e limitações na mobilidade. A partir de uma análise estatística sensível, foi concluído que os medicamentos utilizados em conjunto com o loxoprofeno para aliviar os sintomas imediatamente não influenciaram o efeito do sétimo dia de tratamento. Avaliaram ainda os efeitos adversos, que se apresentaram baixos em ambos os grupos, dando destaque ao grupo experimental, com menos da metade dos efeitos do grupo controle. Dessa forma, os achados do estudo indicam que o loxoprofeno sódico na forma de adesivo é uma opção viável para o tratamento de lesões pós-traumáticas agudas, tanto pela eficácia similar aos de uso oral, quanto pelo menor número de efeitos adversos, assim como a praticidade de uso o que poderia aumentar a adesão ao tratamento.

Referência: Fujiki EN, Netto NA, Kraychete DC, Daher MT, Tardini R, Nakamoto A, Lopes DG. Efficacy and safety of loxoprofen sodium topical patch for the treatment of pain in patients with minor acute traumatic limb injuries in Brazil: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Pain*. 2019, 160(7):1606-1613.

Alerta submetido em 10/07/2019 e aceito em 11/07/2019.

3. A hora de dormir é importante entre pacientes com dor crônica?

A dor crônica causa grande desconforto, pressupondo-se que causa diminuição das horas dormidas, causando assim redução da qualidade de vida. Sendo assim foi realizado um estudo com 279 pacientes com dor crônica não relacionada ao câncer, com duração de mais de 3 meses, com pessoas acima de 18 anos, e em relação a dor, numa escala de 0 a 10 ter acima de 4. Para isso foi desenvolvido um aplicativo para Smartphone, "BWH PainApp", que avaliava por exemplo, índice de massa corporal (IMC) e horas de sono, e foram convidados a responder a mesma pergunta: "Que horas você costuma ir para a cama? ". Além disso teriam que avaliar diariamente durante 3 meses 5 itens tais como: distúrbio do sono, intensidade da dor, interferência da atividade, humor, perturbação e o quanto mudaram nas últimas 24 horas (de 1 a 10, onde 1 a 5 melhor, e 5 a 10 pior). Os

indivíduos foram divididos em 2 grupos: aqueles com horário fixo para dormir com (n= 205, 73,5%, dormindo entre 21h e 24 h), e aqueles que não tinham horário fixo para dormir (n=74 dormindo entre 12h01 e 20h59). A amostra foi composta por 74,9% mulheres com dor lombar primária, foram prescritos opioides para 46%, anticonvulsivantes para 18,6%, relaxantes musculares para 14,2%, benzodiazepínicos para 8,2% e antidepressivos em 8,2% dos casos. No início do estudo foi observada diferença significativa entre aqueles com horário fixo, mais horas de sono e IMC menor quando comparados com indivíduos sem horário fixo, IMC maior e que relatavam sentir mais dor, acordar com mais frequência e ter menos horas de sono. Após os três meses pacientes sem horário fixo relataram aumento da dor, mais interferência nas atividades diárias, humor negativo e condições gerais de piora. O estudo concluiu que pacientes com horário fixo para dormir tem redução significativa da dor, pois os pacientes com horários não fixos relataram maior dor, diminuição dos níveis de atividade, mais ansiedade e depressão e uma maior tendência a aumento da dor após 3 meses de acompanhamento. Estes resultados indicam que informações acerca do horário de dormir podem auxiliar no manejo da dor crônica.

Referência: McHung, R. Kathryn, Edwards Robert R, Ross Edgar L, Jamison Robert N. Does bedtime matter among patients with chronic pain? A longitudinal comparison study. Pain. 2019; 4(3):747.

Alerta submetido em 11/07/2019 e aceito em 11/07/2019.

4. A dor crônica é um fator significativo de saúde global

Muitas causas e condições de dor crônica são destacadas: dor lombar, dor cervical e torácica, artrite reumatoide, dor no ombro, desordens nas cefaleias, câncer e fibromialgia.

A dor aguda apresenta uma lesão tecidual potencial enquanto que muitas das dores crônicas não estão associadas com lesão tecidual e pode persistir por muitos anos. A dor lombar é a dor mais incapacitante sendo que somente 1 a 5% de dor lombar é causado por doença grave e ou lesão.

Os exercícios podem trazer muitos benefícios como mobilidade, fortalecimento, flexibilidade, saúde cardiovascular, melhora do humor.

A prescrição de opioides para condições de dores crônicas tem sido associado com aumento de mortes relacionadas aos opioides e alto risco de dependência.

A fisioterapia é considerada parte da solução, como a prática regular de exercícios podem levar a experiência menor de dor, gerenciamento da dor, higiene do sono e educação em neurociência da dor.

Os fisioterapeutas apresentam competências para recomendar exercícios terapêuticos específicos, desenvolvimento de habilidades dos pacientes, gerenciamento e controle das condições do paciente como estratégias de coping (como lidar com a dor), exposição gradativa dos movimentos, ajudar no entendimento da dor e sobre os sistemas de alarmes são ativados como o entendimento de que as pessoas que apresentam crenças negativas apresentam

maior probabilidade de altos níveis de intensidade de dor e incapacidade, entender que o medo pode afetar os movimentos e construir uma aliança no tratamento e evitar as ameaças e melhora da qualidade de vida.

A dor persiste em resposta de excessiva sensibilidade e percepção de ameaça no corpo, apesar da ausência de lesão tecidual.

E finalmente destacam os mitos em relação a dor crônica:

- Raio X, Tomografia computadorizada e Ressonância magnética podem trazer diagnósticos que não necessariamente estão relacionadas a origem da dor. Portanto é falso que os exames por imagem podem diagnosticar.
- O nível de dor experimentada é frequentemente uma medida pobre de lesão. Portanto, é falso que estou causando lesão quando dói e geralmente esta frase está relacionada aos exercícios.
- Dobrar e elevar a coluna pode produzir pior dor lombar – é falso.
- Permanecer em repouso e na cama – é falso.
- Opióides podem gerenciar minha dor – é falso.
- A cirurgia é considerada somente a chance da melhora – é falso.
- Presença de dor e limitação funcional significam que nada pode ser realizado – é falso.

Referência:[Internet] <https://www.wcpt.org/wptday-toolkit>

Alerta submetido em 13/07/2019 e aceito em 13/07/2019.

5. A seletividade anatômica na sobreposição de dores crônicas faciais e corporais

A dor gerada pela Disfunção da articulação temporomandibular (ATM ou DTM), é uma forma frequente de dor orofacial crônica, afetando cerca de 11.5 milhões de adultos nos EUA. E assim como outros tipos de dores musculares crônicas, seus sintomas não são muito bem explicados. Porém, ainda há poucos estudos que quantificam como a etiologia de uma doença como a DTM gerou outras desordens e consequentemente dores em outros locais do corpo. O fator etiológico mais citado para explicar essa sobreposição de condições de dor é a sensibilização central, que amplia significativamente a sensação de dor, fazendo com que sensações inócuas passem a ser percebidas como dolorosa, ou seja, hiperalgesia. Esse fato gera mais sofrimento ao paciente, piores prognósticos e aumento nos custos de saúde. Assim, o objetivo desse estudo epidemiológico, foi quantificar o grau de sobreposição entre a dor facial e a dor relatada em outras partes do corpo.

Amostra do estudo: adultos, com idade entre 18 e 74 anos, morando próximos a um dos 4 locais do estudo nos EUA. Foi realizado com essas pessoas uma entrevista telefônica para determinar a classificação da dor facial. Após a seleção dos casos e controles durante a entrevista telefônica, foi enviado um questionário autoaplicável que havia um manequim desenhado para que as pessoas apontassem os locais onde sentiam dor, além da dor facial. A pesquisa durou 30 meses e conseguiu 1336 indivíduos que completaram a entrevista de triagem e o questionário e eram elegíveis para o estudo, sendo 424 casos de dor facial e 912

casos controles. Na análise dos dados, foi constatado que o grau de sobreposição foi muito maior para dor craniocervical do que para dor em outros locais anatômicos, a segunda região mais citada foi o pescoço e por último, as regiões abaixo do pescoço. Pela análise do manequim ficou claro que as pessoas com dor crônica facial sentem com mais frequência e intensidade dor por todo o corpo se comparados ao grupo controle.

Referência: Anatomical selectivity in overlap of chronic facial and bodily pain Slade GD, Rosen JD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Parisien M, Khoury S, Diatchenko L, Maixner W, Bair E. PAIN Reports. 2019; 4(3):729.

Alerta submetido em 15/07/2019 e aceito em 15/07/2019.

6. O bloqueio de nervos periféricos como tratamento para dor pós-amputação

Entre os problemas frequentes encontrados após amputação estão a dor do membro fantasma e dor no coto. Há dificuldade na abordagem destas queixas, apesar das diversas opções farmacológicas e não farmacológicas propostas, nenhum tratamento efetivo foi achado ainda. Estudos recentes têm buscado determinar as causas da dor pós-amputação com base no mecanismo de reorganização cortical e tem sugerido que o bloqueio regional de nervos pode desencadear e aliviar a dor fantasma. Com isso, esta pesquisa foi desenvolvida com o objetivo de explorar o papel destes mecanismos periféricos. Os pacientes participantes do estudo foram submetidos a duas intervenções onde era realizado o bloqueio nervoso periférico com lidocaína ou solução salina. Foram avaliadas a dor espontânea e a dor evocada antes e após as intervenções com mapeamento das áreas de reações dolorosas, observando a intensidade e o alívio das queixas algicas. Nove pessoas participaram do estudo, sendo que não foi observado resultado significativo na redução da dor espontânea após as intervenções. Apesar disso, todos os pacientes relataram melhora desta dor após o bloqueio com lidocaína. Em relação à dor fantasma houve um resultado positivo no relato do alívio quando comparado a intervenção placebo. Estes achados foram relacionados à expressão de canais de sódio voltagem-dependentes após lesão do nervo, visto que a lidocaína é um bloqueador de canal de sódio não específico. São necessários maiores estudos acerca do tema, com uma população maior e aplicação de bloqueio regionais em diversos níveis para identificar os mecanismos que contribuem no desenvolvimento deste tipo de dor.

Referência bibliográfica: Buch NS, Ahlburg P, Haroutounian S, Andersen NT, Finnerup NB, Nikolaj L. The role of afferent input in postamputation pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. Pain. 2019. 160(7):1622-1633.

Alerta submetido em 15/07/2019 e aceito em 15/07/2019.

Ciência e Tecnologia**7. Tratamento de hemicontusão cervical em modelo animal com pregabalina**

A dor neuropática é algo preocupante inclusive para aqueles que possuem lesão medular. Tal fato corrobora na indispensabilidade de estudos em modelo animal. Assim, executou-se uma hemicontusão cervical em ratos, resultante da destruição parcial da substância cinzenta e branca de um lado da medula e a preservação do outro lado. Após a recuperação do procedimento cirúrgico, efetuou-se o tratamento com Pregabalina.

A Pregabalina é um medicamento utilizado para tratar epilepsia e dores. Sua ação é devido a ação sobre os canais de cálcio voltagem-dependentes pré-sinápticos, porém seu efeito analgésico sugere outro mecanismo, haja vista que o fármaco atinge concentração elevada no líquido cefalorraquidiano horas ou até mesmo dias após a administração oral.

Os animais foram divididos em dois grupos, sendo um o controle, que recebeu apenas uma simulação da hemicontusão e o teste, que de fato recebeu a lesão cervical. Ambos os grupos desenvolveram uma irritação epidérmica no local da cirurgia, sendo evidenciada mais precoce e mais prevalente no grupo controle, provavelmente devido a função medular intacta. O tratamento precoce com a Pregabalina demonstrou melhora desta irritação.

Para analisar a recuperação, os ratos foram submetidos a um teste onde deveriam alcançar pellets alimentícios e obter sucesso nesta captura. Após o tratamento com Pregabalina, observou-se a manutenção desta capacidade de recuperar, se comparada ao veículo, e obteve-se declínio desta capacidade quando a terapia foi cessada. A posterior readministração do fármaco só demonstrou melhora nos animais que haviam recebido a medicação precocemente. Isto leva a crer que a administração precoce do medicamento tem caráter neuroprotetor e que a sensibilidade ao fármaco é mantida mesmo após o término da terapia.

Assim, conclui-se que o tratamento precoce com Pregabalina impede o decréscimo de atividade motora além de garantir uma sensibilidade ao fármaco, porém não foi possível determinar se isso é algo que depende da preservação do tecido. Além disso, o presente estudo demonstrou a importância de uma intervenção precoce após lesão medular, sendo a Pregabalina um bom candidato, com efeitos benéficos clinicamente comprovados.

Referência: Skilled reaching deterioration contralateral to cervical hemicontusion in rats is reversed by pregabalin treatment conditional upon its early administration. Erskine ELKS, Smaila BD, Plunet W, Liu J, Raffaele EE, Tetzlaff W, Kramer JLK, Ramer MS. PAIN Reports. 2019; 4(3):749.

Alerta submetido em 10/07/2019 e aceito em 10/07/2019.

8. Conectividade específica somatotópica do córtex somatossensorial primário e as redes de saliência na codificação da clínica da dor

Múltiplos estudos por ressonância magnética funcional demonstraram alterações cerebrais em numerosos distúrbios da dor neuropática e funcional incluindo maior conectividade no córtex sensoriomotor e a rede de modo padrão. Embora os estudos de pacientes com dor crônica permitem uma avaliação confiável da especificidade somatotópica, tem sido observada ausência de estudos que analisem a intensidade da clínica da dor e as redes em estado de repouso (por exemplo, rede de saliência). Esta última é fortemente ligada à rede de atenção e engloba a ínsula anterior / córtex frontal, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral e a junção têmporoparietal anterior. Na verdade, vários estudos com ressonância magnética funcional em estado de repouso ou não sugerem que tanto fibromialgia e pacientes com dor lombar crônica apresentam aumento na conectividade entre rede de saliência, rede sensoriomotora e rede de modo padrão. Entretanto a contribuição de aspectos patológicos da dor crônica, como sua catastrofização - um construto psicossocial fortemente ligado ao processamento da rede de modo padrão - e a conectividade entre as redes é desconhecida. A amostra foi constituída de 181 pacientes com mais de 6 meses de dor lombar crônica sendo analisada intensidade de dor (escala de intensidade, mínimo de 4 em 10) e comparados com indivíduos jovens saudáveis. Os sujeitos também foram solicitados a responder questionários validados: Inventário de Depressão de Beck, Dor e Incapacidade na Coluna Lombar, Escala do Sistema de Informação de Mensuração de Resultados Relatados pelo Paciente (PROMIS) e Escala de Catastrofização da Dor. Os pacientes com dor lombar crônica demonstraram maior conectividade entre córtex somatossensorial primário (S1), rede de saliência e rede de modo padrão. Os autores concluíram que houve aumento na transferência de informação entre córtex somatossensorial primário e regiões da rede de saliência, particularmente a ínsula anterior, o que provavelmente exerce um papel importante no foco atencional e afetivo e também na codificação das aferências nociceptivas somáticas de áreas específicas. A catastrofização da dor influenciou em sua clínica e aumento na transferência de informações entre a ínsula anterior e rede de modo padrão em pacientes com dor lombar crônica.

Referências:

- Kim J; Mawlaa I; Konga J; Lee J; Gerbera J; Ortiza A; Kim H; Chana ST; Logiaa ML; Wasand AD; Edwardse RR; Golluba RL; Rosena BR; Napadowa V. Somatotopically specific primary somatosensory connectivity to salience and default mode networks encodes clinical pain. PAIN. 160 (2019) 1594–1605.
- Borsook, D; Edwards, R; Elman, I; Becerra, L and Levine, J. Pain and Analgesia: The Value of Salience Circuits. Prog Neurobiol. 2013 May; 104: 93–105.

Alerta submetido em 10/07/2019 e aceito em 11/07/2019.

9. O CGRP produz respostas específicas em fêmeas em modelo de migrânea

A migrânea é o distúrbio neurológico mais comum e a segunda causa de incapacidade em todo o mundo. Também é três vezes mais comum em mulheres, entretanto as razões para essa diferença de sexo são desconhecidas. Neste trabalho, foram utilizados modelos comportamentais de migrânea, mostramos que a aplicação de CGRP na dura-máter de ratos produz hipersensibilidade periorbital cutânea.

Os resultados demonstraram que o CGRP injetado na dura-máter de ratos em doses de 1 pg a 3,8 µg reduziu o limiar mecânico nas fêmeas, que também foram avaliadas com alto grau de dor na escala de Grimace, mas não houve alteração nas respostas dos machos. Nas fêmeas, o CGRP dural causou uma sensibilização ou priming a uma solução de pH 7,0 após recuperação dos animais da alodinia inicial induzida por CGRP. Além disso, foi administrado interleucina-6 (IL-6) na dura-máter ou BDNF intracisternal como controles positivo, mostrando uma redução das respostas em machos e fêmeas. Adicionalmente, as fêmeas receberam uma subdose do nitroprussiato de sódio, doador de NO (0,1 mg / kg) no dia seguinte à administração de CGRP dural, o qual promoveu uma redução do limiar mecânico reestabelecido. Finalmente, foram utilizados camundongos com o fim de determinar se as respostas sexualmente dimórficas ao CGRP dural são específicas para ratos. Neste sentido, os camundongos apresentaram respostas semelhantes de hipersensibilidade específica nas fêmeas no baixo limiar na hiperalgesia mecânica e na escala de Grimace.

Esse estudo é o primeiro a demonstrar que as respostas comportamentais de nocicepção induzidas por CGRP na dura-máter são específicas para fêmeas, tanto agudamente como após priming central e periférico. Estes dados implicam adicionalmente a sinalização CGRP dural na fisiopatologia da migrânea e propõem um modelo onde os mecanismos durais baseados no CGRP contribuem para a disparidade sexual desse distúrbio neurológico.

Referência: Dural Calcitonin Gene-Related Peptide Produces Female-Specific Responses in Rodent Migraine Models. Amanda Avona, Carolina Burgos-Vega, Michael D. Burton, Armen N. Akopian, Theodore J. Price and Gregory Dussor. *Journal of Neuroscience*. 2019, 39 (22) 4323-4331.

Alerta submetido em 16/07/2019 e aceito em 16/07/2019.

10. Plasticidade no conectomo dinâmico da dor associado com cetamina para induzir alívio da dor neuropática

A dor neuropática é uma condição crônica que resulta de uma lesão ou doença que afete o sistema somatossensorial, ela afeta cerca de 10% da população. A dor neuropática pode resultar em qualidade de vida e funcionalidade diminuídas. Muitos fármacos podem ajudar a diminuir os sintomas relacionados a dor neuropática, entre eles está a cetamina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato

(NDMA), esse fármaco produz alívio da dor, mas apenas 50% dos pacientes respondem ao tratamento.

O efeito analgésico da cetamina é atribuído a sua capacidade de diminuir a atividade do receptor NDMA no sistema nervoso central. A dor neuropática está relacionada a atividade e interação anormal das vias da dor e do cérebro, essa interação é conhecida como conectomo dinâmico da dor. O estudo visou identificar se haveria mudança na atividade cerebral após infusão de cetamina.

O estudo foi de caráter longitudinal, com amostra de 30 pacientes. Os critérios de inclusão foram: (1) apresentar dor neuropática por mais de 4 meses; (2) ter dor de moderada a severa; (3) não apresentar alívio da dor após ter feito uso de 4 classes de fármacos diferentes. Como critério de exclusão: (1) ter feito uso de ketamina ou lidocaína nos últimos 6 meses; (2) ter depressão ou outras desordens psiquiátricas; (3) ter alergia a cetamina ou contraindicação para exames de imagem.

A cetamina foi administrada por via intravenosa durante cinco dias consecutivos, um mês após, os pacientes foram entrevistados para serem classificados em responsivos ou não ao tratamento; após isso, os pacientes foram submetidos a exames da função cerebral, para verificar se houve mudança do padrão de funcionalidade entre responsivos e não responsivos ao tratamento. Foi constatado que os pacientes responsivos ao tratamento apresentaram diminuição do funcionamento anormal das vias da dor e da atividade cerebral.

O estudo traz um achado importante, pois conhecer as diferentes variáveis que atuam no funcionamento dos fármacos para os pacientes com dor neuropática levanta a possibilidade de personalizar ainda mais o tratamento desses pacientes, tornando o tratamento mais eficaz.

Referência: Rogachov A, Bhatia A, Cheng JC, Bosma RL, Kim JA, Osborne NR, Hemington KS, Venkatraghavan L, Davis KD. Plasticity in the dynamic pain connectome associated with ketamine-induced neuropathic pain relief. *Pain*. 2019; 160(7):1670-1679.

Alerta submetido em 15/07/2019 e aceito em 15/07/2019.