

**Divulgação Científica****1. O cuidado da dor crônica**

Dor músculo-esquelética é a dor localizada e persistente em músculos, tendões, ligamentos, articulações e ossos de qualquer parte do corpo onde as causas mais comuns são posturas erradas, movimentos repetitivos, sobrecarga e inflamações. Com o tempo os sintomas podem ficar mais intensos e incapacitantes e essa dor passa a se tornar crônica, pode ser tratada com medicamentos, fisioterapias e exercícios leves.

Dor é a principal causa de incapacidade para o trabalho, a prescrição de analgésico corresponde a 15% nos ambulatorios além do uso de opioides onde é cada vez mais questionado por causa dos danos à saúde.

Um estudo aleatório realizado com 250 pacientes entre 18 e 65 anos que tinham dor musculoesquelética (articulações, membros ou costas) ou mais generalizada (fibromialgia), foram divididos em dois grupos, um de intervenção com teleassistência por um profissional de saúde e outro grupo de cuidados habituais, os dois grupos já estava sendo tratados com medicamentos.

As avaliações foram feitas usando uma escala de 0 a 10 (classifica a gravidade da dor) no início, 1, 3, 6 e 12 meses, foram incluídos seis categorias de analgésicos: analgésicos simples (anti-inflamatórios não-esteroidais), antidepressivos tricíclicos, tramadol, gabapentoides, analgésicos tópicos e opioides.

Ao final do estudo, os pacientes do grupo de intervenções tiveram melhora significativa em comparação com o grupo somente com cuidados habituais e segundo os autores tiveram descobertas importantes, a intervenção de teleassistência produziu melhoras na dor em comparação com os que receberam cuidados habituais e produziu maior satisfação do paciente.

Referência: Kroenke K, Krebs EE, Wu J, Yu Z, Chumbler NR, Bair MJ. *Telecare collaborative management of chronic pain in primary care: a randomized clinical trial*. JAMA. 2014; 312(3):240-8.

**2. A intensidade de dor e o condicionamento pavloviano**

Pesquisadores de Luxemburgo e Estados Unidos publicaram um estudo no qual revela pela primeira vez que o condicionamento pavloviano é capaz de ativar mecanismos endógenos envolvidos na inibição da dor por outra dor. Trabalhos revelam que a dor presente em uma região do corpo pode ser atenuada por um estímulo de dor aplicado em outra região do corpo. Este bloqueio da dor é uma reação fisiológica do sistema nervoso para ajudar o organismo a enfrentar uma nova ameaça potencialmente mais relevante.

Para explorar este fenômeno de "a dor inibe a dor", primeiro foram administrados pulsos elétricos dolorosos no pé de um indivíduo (primeira dor) e após, avaliada a intensidade de dor resultante. A seguir, pediu-se ao sujeito para que colocasse sua mão em um recipiente com água fria (novo estímulo que produz redução da dor), e ao fazê-lo, soava uma campainha telefônica nos aparelhos de surdez. Após várias repetições deste procedimento, observou-se que a dor recebida pela estimulação elétrica diminuía simplesmente quando soava essa campainha.

O cérebro tinha sido condicionado para que a campainha fosse um sinal que desencadeasse o mecanismo de bloqueio da dor física do corpo. A pessoa em que foi realizado o teste não só sentia significativamente menos dor, mas também demonstrou menos sinais objetivos de dor, como a atividade dos músculos utilizados para a expressão facial da dor (franzir as sobrancelhas). No total, foram avaliadas 32 pessoas.

Portanto, as pessoas podem ser condicionadas para que sintam menos dor quando escutam um som neutro. Isto respalda a ideia de que podemos aprender a utilizar a mente sobre a matéria para combater a dor.

Referências:

- Scheuren R, Anton F, Erpelding N, Michaux G. Beep tones attenuate pain following pavlovian conditioning of an endogenous pain control mechanism. PLoS One. 2014; 9(2):e88710.
- [http://www.medcenter.com/contenthighlights.aspx?pageid=128789&tax\\_id=295&langtype=1046&id=178146](http://www.medcenter.com/contenthighlights.aspx?pageid=128789&tax_id=295&langtype=1046&id=178146)

### 3. Utilização da maconha na artrite

Recentemente, em um congresso europeu de reumatismo, estudiosos discutiram sobre o uso medicinal da maconha na artrite reumatoide. A utilização dessa planta foi primeiramente na Europa e Ásia, 5000 anos atrás, onde os cientistas acreditam que tinha um teor baixo de tetrahydrocannabinol (THC), principal substância psicoativa da maconha. Atualmente, cepas com mais THC estão disseminadas. A medicina chinesa começou a utilizar a maconha 2700 anos atrás. Nosso sistema endógeno canabinoide está envolvido na homeostase, principalmente no que tange o sono, estresse e modulação da dor. Receptores canabinoides são encontrados nas articulações (locais severamente acometidos pela artrite reumatoide), ossos, pele, sistema imune e neurônios. Estudos pré-clínicos com canabinoides têm obtido sucesso em diferentes modelos de dor aguda, de forma semelhante aos analgésicos-padrão, os opioides.

Na artrite reumatoide, já demonstrado experimentalmente, há aumento na expressão de canabinoides endógenos na medula espinhal – sistema nervoso central, além do aumento da expressão dos receptores dessas substâncias (CB1 e CB2). Uma pesquisa recente acrescentou que camundongos deficientes de receptores CB2 tinham aproximadamente 40% menos degeneração da cartilagem, mal encontrado na artrite reumatoide. Obviamente, a maconha não traz apenas benefícios, mas também perda de memória, prejuízo cognitivo e, claro, alto risco de dependência. Não faltam estudos na literatura associado à utilização da maconha para fins analgésicos. De fato, não deve entrar em questão agora a legalização da maconha. No cenário atual, onde há escassez de novos analgésicos e/ou analgésicos realmente eficazes para dores crônicas como a da artrite reumatoide, a utilização da maconha parece romper o preconceito de sua utilização em prol do alívio de um dos piores males da humanidade: a dor.

Referências:

- Fitzcharles MA. Analgesics for rheumatic disease: re-thinking old drugs. Program and abstracts of the European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2013; June 12-15, 2013; Madrid, Spain. Clinical Science Section.
- <http://www.medscape.com/viewarticle/827241>

### 4. Os pacientes com dor aguda lombar precisam de paracetamol?

O paracetamol é um analgésico de primeira linha recomendado para dor aguda lombar, no entanto, nenhuma evidência científica de alta qualidade apoia esta recomendação. O objetivo do estudo australiano foi avaliar a eficácia de paracetamol tomado regularmente ou sob prescrição para a melhorara do tempo de recuperação da dor lombar aguda, em comparação com placebo.

O ensaio foi controlado com placebo, aleatório, duplo-cego, multicêntrico com 235 centros de cuidados primários em Sydney, Austrália, de 11 de novembro de 2009 a 5 de Março de 2013. Os pacientes com dor lombar aguda foram distribuídos aleatoriamente em uma razão 1:1:1 para receber por até 4 semanas doses regulares de paracetamol (três vezes por dia, o equivalente a 3990 mg paracetamol por dia), conforme a necessidade de doses de

paracetamol (tomadas quando necessário para alívio da dor; máximo 4000 mg paracetamol por dia), ou placebo. A distribuição dos sujeitos nos grupos foi feita de acordo com um cronograma de aleatorização centralizada preparado por um investigador que não estava envolvido no recrutamento de pacientes ou coleta de dados. Pacientes e funcionários em todos os locais foram mascarados para alocação de tratamento. Todos os participantes receberam aconselhamento e foram acompanhados por 3 meses. O desfecho primário foi o tempo até a recuperação da dor lombar, com recuperação definida como um escore de dor de 0 ou 1 (em relação a uma escala de 0-10) sustentado durante 7 dias consecutivos.

Um total de 550 participantes foi atribuído ao grupo de doses regulares (550 analisados), 549 foram atribuídos ao grupo conforme necessidade (546 analisados), e 553 foram designados para o grupo placebo (547 analisados). O tempo médio para a recuperação foi 17 dias (14-19) no grupo normal, com 17 dias (15-20) no grupo conforme a necessidade, e 16 dias (14-20) no grupo placebo. Não foi registrada nenhuma diferença entre os grupos de tratamento para o tempo de recuperação ( $p = 0,79$ ). A interpretação dos resultados sugere que o uso regular de paracetamol, assim como o uso conforme a necessidade, não são diferentes em relação ao tempo de recuperação em comparação com placebo em dor lombar aguda, e questiona o endosso universal de uso de paracetamol neste grupo de doentes.

Referência: Williams CM, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Hancock MJ, Day RO, Lin CW. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014. pii: S0140-6736(14)60805-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9.

#### 5. Acupuntura reduz sintomas de comorbidade de dor oncológica

O câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras. Os inibidores de aromatase são uma classe de medicações classificadas como hormônio terapia, indicado para mulheres por com câncer de mama, pós-menopausa. Estas medicações apresentam como efeito colateral dores articulares em 5 a 10% das pacientes. Um grupo de pesquisa da Universidade da Pensilvânia avaliou o efeito da eletroacupuntura sobre a fadiga, distúrbios do sono e distúrbios psicológicos em sobreviventes de câncer de mama, pós-menopausa, que apresentavam artralguas relacionadas ao uso de inibidores da aromatase. O estudo aleatório controlado consistia de um curso de 8 semanas de tratamento por eletroacupuntura, em comparação com um grupo de lista de espera, e acupuntura simulada. Os investigadores encontraram que a fadiga, o distúrbio de sono e a depressão estavam diretamente relacionados a dor experimentada pelo uso do inibidores de aromatase, ou seja, as dores articulares. As mulheres submetidas à eletroacupuntura tiveram melhora significativa na fadiga, depressão e ansiedade, mas não nos distúrbios de sono, em comparação com o grupo de lista de espera. O grupo que recebeu acupuntura simulada mostrou somente redução da depressão. Os autores sugerem que a eletroacupuntura é uma forma eficaz de atingir múltiplos sintomas de comorbidade ao mesmo tempo. Esses resultados apresentam boas evidências para o manejo da dor dessas pacientes, além de abrir caminho para os efeitos da acupuntura no tratamento da ansiedade e depressão.

Referência: Mao JJ, Farrar JT, Bruner D, Zee J, Bowman M, Seluzicki C, DeMichele A, Xie SX. *Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: A randomized trial*. *Cancer*. 2014 Jul 30. doi: 10.1002/cncr.28917.

### Ciência e Tecnologia

#### 6. A observação do comportamento doloroso em um animal do mesmo convívio e o desenvolvimento de dor no animal observador

A empatia, capacidade de compartilhar um estado emocional, cognitivo, fisiológico com o próximo, é capaz de modular áreas cerebrais responsáveis pelo processamento da dor. Já foi

demonstrado que humanos apresentam o comportamento de empatia para a dor e quando em contato com um indivíduo com dor, alteram a própria percepção da mesma, estando mais suscetíveis ao seu desenvolvimento.

Um estudo recente realizado na China sugere que animais utilizados em laboratório também tenham empatia capaz de alterar o processamento da dor. Eles utilizaram dois grupos de animais que estavam habituados a conviver numa mesma caixa, o primeiro (demonstrador) seria o animal exposto a um estímulo doloroso, no caso a injeção de veneno de abelha na pata, gerando a lambida da pata como comportamento nociceptivo espontâneo. O segundo grupo seria o observador (observador 1), e o terceiro era um animal de outra caixa, também utilizado como observador (observador 2). Nesta primeira etapa, os observadores não eram submetidos ao veneno de abelha, apenas a observação do comportamento nociceptivo do primeiro grupo. Após o período de observação e demonstração de dor, os animais foram separados e submetidos à avaliação do limiar nociceptivo frente a estímulos mecânicos e térmicos, e a posterior injeção de veneno de abelha nos observadores para avaliação da percepção espontânea. Interessantemente, o observador 1 desenvolveu hipersensibilidade bilateral a estímulos mecânicos e, quando submetido à injeção de veneno de abelha, apresentou uma resposta nociceptiva espontânea maior que a do próprio demonstrador. Por outro lado, o observador 2 não apresentou alterações nas respostas nociceptivas avaliadas, indicando que o comportamento de dor do observador depende de um convívio anterior com o animal demonstrador. Ainda, esta resposta não foi associada ao stress, pois não houve diferença em relação aos controles, na produção de hormônios relacionados a stress. Além disso, eles demonstraram que áreas específicas do cérebro relacionadas ainda com a empatia, como o córtex pré-frontal medial, estavam envolvidas com o processamento da dor no observador.

Outros trabalhos já sugeriram a existência de empatia para a dor, medo e cativeiro em roedores do mesmo convívio, todavia, este assunto ainda é ponto de debate entre neurocientistas. As pesquisas que abrangem o estudo a cerca dos processos neurais básicos mediando a resposta à dor dependem muito da utilização de modelos de dor em roedores. No entanto, nós pesquisadores normalmente adotamos uma abordagem reducionista que incide sobre os processos fisiológicos, ignorando possíveis influências sociais ou psicológicas. Nossos estudos são conduzidos pela avaliação de animais com contato visual, olfatório e auditivo, de maneira que estes podem ser importantes vieses de nossos estudos. Neste sentido, Li et al. aponta para a complexidade da experiência de dor em roedores e a necessidade da avaliação biopsicosocial no estudo da dor.

Referência: Li Z, Lu YF, Li CL, Wang Y, Sun W, He T, Chen XF, Wang XL, Chen J. Social interaction with a cagemate in pain facilitates subsequent spinal nociception via activation of the medial prefrontal cortex in rats. *Pain*. 2014, 155(7):1253-61.

Comentário: Langford DJ, de C Williams AC. The caring, sharing rat? *Pain*. 2014, 155(7):1183-4.

## 7. Perfil de nociceção e terapêutica analgésica: entre a pro e a antinociceção

O termo *perfil de modulação da dor* (PMP) tem sido recentemente proposto, com base em evidências clínicas, para diferenciar as pessoas de acordo com o seu perfil de nociceção, o qual pode ser pro, eu ou antinociceptivo. Tal enquadramento depende da resposta do indivíduo a diferentes testes de estimulação dolorosa, dos quais são destacados o CPM - *conditioned pain modulation*. Este teste consiste na aplicação de dois estímulos dolorosos consecutivos em áreas distintas. A aplicação do primeiro estímulo é capaz de inibir a sensação dolorosa da aplicação do segundo estímulo, devido à ativação das vias descendentes inibitórias. Já o TS - *temporal summation* - consiste na aplicação repetida de um determinado estímulo doloroso, averiguando se a repetição pode causar sensibilização a nível espinal.

Se o paciente apresenta alta resposta do tipo CPM e resposta de TS baixa ou não alterada, o perfil de PMP será do tipo antinociceptivo. Caso suas respostas sejam com padrão de baixo CPM e alto TS, seu perfil tenderá mais para a pronocicepção. Ou seja, quanto maior for o desbalanço entre estas respostas (inibitória e facilitatória), mais evidente será o perfil. Na prática clínica, há evidências de que pacientes que sofrem de condições dolorosas crônicas apresentam ou aumento da TS ou redução no controle efetivo via CPM, havendo perfil de pronocicepção para a maior parte destes pacientes. Entretanto, esta correlação não indica se o status da PMP é causa ou consequência da condição do paciente. Assim, é possível que uma condição facilitatória preexistente, como uma doença, possa alterar o perfil de um paciente, ou consumir a capacidade antinociceptiva do indivíduo, levando ao status pronociceptivo. Ainda assim, restaria a dúvida sobre a interferência da doença no status de PMP do paciente.

Neste sentido, foi feito o acompanhamento em pacientes pré e pós-toracotomia, em que o grau de eficiência CPM antes da cirurgia foi correlacionado com o nível de dor crônica após a cirurgia. Foi evidenciado que o status de PMP antes da cirurgia serviu como preditor de dor crônica após a cirurgia, ou seja, aqueles indivíduos que apresentaram perfil pronociceptivo antes da cirurgia tenderam a queixar-se de dor após o procedimento, assim como aqueles com perfil antinociceptivo tenderam a possuir menos dor no pós-operatório. Além disso, este perfil não é estático, podendo ser alterado de forma proporcional ao tratamento farmacológico ou cirúrgico da patologia, por exemplo, tornando um paciente com perfil pronociceptivo em eunociceptivo ou até mesmo antinociceptivo.

Outra implicação do status de PMP está relacionada à eficácia do tratamento farmacológico, tornando-o mais personalizado. Isto significa que o uso de inibidores da receptação de serotonina/ noradrenalina seja mais efetivo em pacientes com baixa CPM do que naqueles em que há alta resposta a este teste. Da mesma forma, naqueles em que há alta TS se beneficiariam mais de medicamentos como bloqueadores NMDA ou gabapentinóides, os quais inibem a sensibilização espinal.

Por outro lado, deve-se salientar que a dor não é um processo simples, dependendo de fatores genéticos, ambientais e também da experiência prévia do indivíduo. Tentar enquadrá-lo em um ou outro perfil pode não ser tão simples assim. Neste sentido, mais avaliações são necessárias a fim de se saber se a correlação entre o perfil PMP e o fármaco a ser utilizado pode ser realmente útil na prática clínica, o que pode ser mais difícil em se tratando de fármacos com múltiplos mecanismos.

Referências:

- Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. *Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception*. Pain. 2014; 155(4):663-5.
- Razavi M, Hansson PT, Johansson B, Leffler AS. *The influence of intensity and duration of a painful conditioning stimulation on conditioned pain modulation in volunteers*. Eur J Pain. 2014; 18(6):853-61.

#### 8. A dor persistente altera balanço do circuito neural no núcleo accumbens reduzindo a motivação

Vários sintomas associados à dor crônica, incluindo fadiga e depressão, são caracterizados por motivação reduzida para iniciar ou completar tarefas dirigidas aos objetivos. No entanto, a existência de modificações adaptativas em circuitos neurais que regulassem a motivação durante a dor crônica era desconhecida. Neste artigo publicado na revista *Science*, Schwartz et al. demonstram que ratos submetidos à dois modelos diferentes de dor crônica apresentam menor motivação para aquisição de comida, quando o seu acesso é dificultado de alguma forma. Contudo, o grande diferencial deste trabalho foi demonstrar quais as modificações dos circuitos neurais causam esta mudança de comportamento. No núcleo accumbens (conhecido como "centro cerebral da recompensa") existem duas subpopulações

funcionalmente distintas de neurônios que liberam o neurotransmissor  $\gamma$ -aminobutírico (GABA): (I) as que expressam o receptor da dopamina D1 (DADR1) e (II) os que expressam o receptor de dopamina D2 (DADR2). Neurônios DADR1 inibem a busca por recompensa e geram efeitos aversivos, ao passo que os neurônios DADR2 promovem a busca de recompensa e reforço positivo. Uma possibilidade intrigante é que estes dois subconjuntos de neurônios interagem para produzir os seus efeitos opostos sobre o comportamento. Schwartz et al. demonstraram que a ativação do receptor de galanina-1 pelo neuropeptídeo galanina, reduz indiretamente a excitabilidade dos neurônios DDR2, de forma que a redução da expressão do receptor de galanina-1 no núcleo accumbens utilizando RNAi, impediu as mudanças comportamentais induzidas pela dor persistente. Estes resultados demonstram uma adaptação patológica previamente desconhecida do circuito neural motivacional que é necessário para uma das principais sequelas dos estados de dor crônica. Schwartz et al. identificou o neuropeptídeo galanina como a ligação entre as mudanças seletivas no núcleo accumbens e a reduzida motivação para o trabalho. Através da identificação do circuito neural envolvido na perda de motivação induzida pela dor crônica, Schwartz et al. também deram um importante passo para resolver o problema neurobiológico fundamental de seleção de ação na presença de motivações conflitantes.

Referências:

- Schwartz N, Temkin P, Jurado S, Lim BK, Heifets BD, Polepalli JS, Malenka RC. *Chronic pain. Decreased motivation during chronic pain requires long-term depression in the nucleus accumbens.* Science. 2014, 345(6196):535-42.
- Trifilieff P, Feng B, Urizar E, Winiger V, Ward RD, Taylor KM, Martinez D, Moore H, Balsam PD, Simpson EH, Javitch JA. *Increasing dopamine D2 receptor expression in the adult nucleus accumbens enhances motivation.* Mol Psychiatry. 2013, 18(9):1025-33.
- Fields HL. *Neuroscience: More pain; less gain.* Science. 2014, 345(6196):513-4.

#### 9. Relação entre a inflamação e dor crônica musculoesquelética multisítica

O processo inflamatório pode desempenhar um papel na dor crônica, sendo que estudos em animais sugerem que citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina 6, e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  podem induzir a sensibilização central e contribuir para hipersensibilidade à dor.

Dentre os tipos de dores crônicas prevalentes na população, pode-se observar a presença de um tipo bastante comum, que é a dor crônica musculoesquelética multisítica, esta que recebe esse nome pelo fato de ser um tipo de dor patológica que está presente em mais de uma única região, com sintomas espalhados por todo sistema musculoesquelético.

Baseados nessas e em outras informações um grupo de cientistas, formados em sua maioria por holandeses fizeram um estudo transversal com dados de 1632 sujeitos para verificar se existe associação entre o processo inflamatório e o desenvolvimento da dor crônica musculoesquelética multisítica. Para isso eles utilizaram dados de outro estudo já realizado anteriormente com pacientes que sofriam de ansiedade e depressão.

A hipótese central do presente estudo era que níveis elevados de marcadores inflamatórios estariam associados com a presença e gravidade da dor crônica multisítica, sendo que além de avaliar os níveis de marcadores os pesquisadores também relacionaram esses níveis com variáveis como obesidade, tabagismo, elitismo, ano de escolaridade, entre outros.

O estudo conclui que o processo inflamatório pode ser um fator relevante para o estudo da dor patológica, no entanto não foi provado nada da relação entre a concentração de marcadores inflamatórios e a intensidade da dor crônica musculoesquelética multisítica, sendo que o fator mais crucial do estudo foi o fato dos pesquisadores só encontrarem resultados significativos quando os dados foram analisados com uma visão macro de toda amostra, mas quando analisados na comparação das variáveis (hábitos, estilo de vida,



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

intensidade da dor relatada) esse achado acabou se diluindo, restando alguma correlação com o grau de obesidade.