

Divulgação Científica

1. Imunoterapia com células T reduz a dor em pacientes com câncer avançado

Mais de 60% dos pacientes com câncer maligno em estágios avançados sentem diariamente a dor advinda do seu estado clínico, e cerca de 2/3 desses pacientes requerem o uso de analgésicos. O presente artigo traz a terapia adotiva de células (Adoptive Cellular Therapy – ACT), que tem como base células dendríticas e células killer induzidas por citocinas (DC-CIK, Dendritic Cell-Cytokine-induced-killer), como uma alternativa para a redução da dor, e conseqüentemente, redução do uso de medicamentos opioides. Foi realizada uma análise retrospectiva do laudo de 357 pacientes em estágio de câncer avançado que receberam a ACT com DC-CIK, e dentre estes 55 eram medicados diariamente com opioides. Registrou-se diariamente a dose de opioides prescrita e a classificação do paciente na escala numérica da dor, que foram comparadas no período pré administração de ACT/DC-CIK e pós ACT/DC-CIK, servindo de parâmetro para o controle da dor.

Observou-se que 41,8% dos pacientes medicados com analgésicos obtiveram redução da dor evidenciada pela diminuição em sua dose diária, e o número de episódios de dor incidental passou de 71 para 30 no período de tratamento. Assim, o estudo constata que a DC-CIK pode reduzir o requerimento de opioides e, acima de tudo, opõe-se a imunossupressão comum ao quadro oncológico grave, sendo eficaz no controle da dor desses pacientes.

Contudo neste trabalho não há detalhamento dos riscos, do custo e do impacto na qualidade de vida desses pacientes após a terapia proposta.

Referência: Zhou X, Qiao G, Ren J, et al. Adoptive immunotherapy with autologous T-cell infusions reduces opioid requirements in advanced cancer patients. *Pain*. 2020; 161(1):127-134. doi:10.1097/j.pain.0000000000001702.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 28/07/2020.

Escrito por Giulia Moreira Dias.

2. O mecanismo de ação do fremanezumab parece não estar relacionado à ação cortical

Um grande desafio na atuação do anticorpo monoclonal fremanezumab (anti-peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, anti-CGRP) utilizado no tratamento da enxaqueca está relacionado à barreira hematoencefálica (BHE), pois os anticorpos são moléculas grandes que não conseguem atravessá-la. Pensando na resolução do problema, pesquisadores de Harvard fizeram um experimento afim de analisar a atuação do fremanezumab, utilizado na enxaqueca, e de um isotipo em ratos com BHE comprometida, de modo que esses anticorpos pudessem agir localmente no

córtex cerebral e impedir a onda de depressão alastrante cortical (DAC), responsável pela dor na enxaqueca. O experimento foi realizado com 50 fêmeas e 52 machos e não foram observadas diferenças significativas entre os sexos. Após anestesia, os animais foram submetidos à respiração artificial e receberam injeções em bolos, sendo um grupo controle, outro recebendo fremanezumab e o terceiro um isotipo, que não tem ação anti-CGRP.

Quatro horas após administração das injeções induziu-se DAC por meio de estimulação do córtex occipital e a propagação foi registrada por meio de eletrodos posicionados nos córtex occipital e parietal. Desta maneira a amplitude, período de recuperação e a velocidade de alastramento gerados por cada onda de DAC puderam ser mensuradas. O fremanezumab e seu isotipo não conseguiram cessar nenhuma onda da DAC, mas a velocidade de alastramento e período de recuperação foi consideravelmente menor do que no grupo controle. Esse resultado poderia ser justificado com o fremanezumab pelo fato dos receptores para CGRP estarem espalhados por todo o corpo, incluindo meninges e sistema trigeminovascular. Mas isso não justifica o efeito do seu isotipo, pois este não tem atuação anti-CGRP. Assim, a neutralização do CGRP não parece ser a causa do efeito, mas os efeitos observados tanto com o fremanezumab quanto com o isotipo poderiam ser atribuídos a efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores das imunoglobulinas.

A conclusão do estudo foi que mesmo quando o fremanezumab consegue atravessar a BHE ele não abole totalmente as ondas DAC, sugerindo que o mecanismo pelo qual evita a enxaqueca está relacionado à alteração de funções periféricas relacionadas à dor de cabeça em nociceptores meníngeos, vasos sanguíneos cerebrais e nas meninges, e células imunes que indiretamente aumentam a excitabilidade e capacidade de resposta de neurônios localizados nas áreas do cérebro envolvidas na fisiopatologia da enxaqueca. O Fremanezumab teve seu registro confirmado pela ANVISA em 16/12/2019, como Ajovy (medicamento de referência) pela internacional farmacêutica Teva. Espera-se que o medicamento chegue no Brasil no segundo semestre de 2020. Ainda não há confirmação de incorporação do Ajovy no SUS.

Referência: Melo-Carrillo A, Schain AJ, Stratton J, Strassman AM, Burstein R. Fremanezumab and its isotype slow propagation rate and shorten cortical recovery period but do not prevent occurrence of cortical spreading depression in rats with compromised blood-brain barrier. *Pain.* 2020;161(5):1037-1043. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001791.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 28/07/2020.

Escrito por Rafael do Couto Campos de Jesus.

3. Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)

A CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) disponibilizou em fevereiro de 2020 o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da artrite idiopática juvenil (AIJ), que visa garantir os cuidados mais

eficientes dentre os recursos disponíveis. São documentos oficiais do SUS que trazem recomendações sobre intervenções em saúde que são propostas por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde.

A AIJ abrange, por esta denominação, pessoas com menos de 16 anos de idade acometidas por artrite crônica (duração maior do que seis semanas). É a doença reumática crônica mais comum em crianças e, provavelmente, sua etiologia é multifatorial. A dor é um sinal e sintoma presente nessa patologia que pode ser incapacitante e causa prejuízos no desempenho de atividades de vida diária e qualidade de vida. Existem vários subtipos de AIJ, que incluem fatores de inclusão e exclusão: quantidade de articulações inflamadas, psoríase e outras manifestações extra-articulares, como febre, erupção cutânea, serosite, esplenomegalia ou linfadenopatia. O diagnóstico é feito ao se perceber aumento do volume articular, sinais inflamatórios e hemogramas que avaliam presença de inflamação; por outro lado, exames de imagem geralmente não são necessários.

Com o diagnóstico de AIJ, o paciente é referenciado a um especialista que fará o diagnóstico diferencial e começará o tratamento com as finalidades de remissão, prevenção de sequelas e melhora da qualidade de vida. O tratamento farmacológico pode incluir anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticoides e Medicamentos Modificadores do Curso de Doença sintéticos ou biológicos e também tratamentos não farmacológicos como: fisioterapia, terapia ocupacional, atendimento psicológico e dieta saudável.

Referência: Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil (AIJ). Nº. 513. Brasília, DF: Ministério da Saúde; Fevereiro/2020.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 28/07/2020.

Escrito por Daniel Souza Lemos.

4. A redução do uso de opioides apoiada pela autogestão da dor crônica

A preocupação com o uso de opioides na dor crônica é generalizada e tem sido alimentada pelo crescimento da prescrição desses agentes juntamente com a falta de evidências de sua eficácia e a forte evidência do risco de danos. Reduzir o acesso a esses agentes não ajuda quem já os está tomando e opções alternativas são necessárias. Uma das possibilidades recomendadas é o treinamento em autogestão da dor.

Dados não analisados de um estudo controlado aleatorizado de Nicholas et al. 2014 foram examinados para compreender se o uso de opioides por 140 pacientes com dor crônica poderia ser interrompido de forma sustentável por 12 meses após a participação no programa interdisciplinar de gerenciamento da dor, com o objetivo de melhorar o autogerenciamento da dor. Neste programa, três questões principais foram abordadas: 1) se existe uma diferença entre aqueles que tomam / não tomam opioides nesta amostra em medidas de auto-relato de dor, depressão, incapacidade e cognição da dor; 2) se o uso de opioides é reduzido significativamente após o programa de tratamento e se isso sustenta-se por 12

meses após; 3) se após o programa de tratamento, a interrupção dos opioides está relacionada a melhorias nas dores, depressão, incapacidade e cognições usuais da dor.

Os pacientes da pesquisa foram avaliados por meio de consultas com equipe multidisciplinar e dados orientados de acordo com instrumentos padronizados para análise de auto-relato, incapacidade, intensidade, catastrofismo decorrentes da experiência de dor. Além disso, foram auxiliados a abandonar as doses de opioides, ao mesmo tempo em que aprenderam e aplicaram ações de autogerenciamento da dor.

Ao final do programa, houve uma redução significativa no uso de opioides, tanto no número de pacientes que tomam opioides e em doses médias, e esses ganhos foram mantidos nos 12 meses após o final do programa de tratamento, sem prejuízo ou dano maior, se comparado à continuidade do uso da droga.

Diante disso, constatou-se que o uso mais consistente e regular de estratégias de autogerenciamento da dor estava relacionado a melhores resultados para dor, incapacidade, gravidade da depressão, cognição da dor e redução do uso de medicamentos após a participação de programas como este.

Referência: Nicholas MK; Asghari A; Sharpe L; Beeston L1; Brooker C; Glare P; Martin R; Molloy A; Wrigley PJ. Reducing the use of opioids by patients with chronic pain: an effectiveness study with long-term follow-up. *Pain* 2020;161(3):509-519. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001763.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 28/07/2020.

Escrito por Anne Caroline Nunes Carmo.

5. IASP atualiza o conceito de dor

Como você definiria a dor? Encontrar palavras capazes de descrever toda a sua complexidade de uma forma correta e concisa pode ser bastante difícil. Porém, mesmo conhecendo o desafio, em 1979, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) a definiu como: “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão tecidual, real ou potencial, ou descrita em termos desta lesão”.

Porém, com o passar dos anos, os estudos e o entendimento sobre a dor foram se aprimorando. Assim, a definição feita em 1979 já não se adequava à atualidade, e vários especialistas passaram a defender uma revisão. As principais críticas destinavam-se à desconsideração de vários fatores que influenciam diretamente na expressão da dor, principalmente aspectos sociais, como a baixa inclusão de grupos como neonatos, por exemplo, e seres vivos não humanos.

Considerando todas as discussões, a IASP iniciou uma força-tarefa em 2018 com vários especialistas sobre o tema, para que tanto a definição da dor quanto as observações e notas que a acompanham pudessem ser redefinidas. No ano de 2020, a revisão foi concluída e publicada versão comentada em língua inglesa. No Brasil, a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor – SBED publicou sua tradução

para a língua portuguesa: “Uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”. Sendo assim, as principais mudanças aparecem na definição, com o reforço de que a dor não necessariamente estará relacionada à lesão tecidual. Já as observações e notas enfatizam aspectos sociais como o de que a dor é uma experiência pessoal e empírica, por isso é bastante variável. Também foi reforçado que todo relato de dor deve ser respeitado e precisa ser visto pela perspectiva de quem a está sentindo, e não o contrário. Além disso, foi certificado que a forma verbal não é a única maneira de se expressar a dor e também outras observações que dão uma característica mais inclusiva para a definição.

Referências:

- Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises [published online ahead of print, 2020 May 23]. Pain. 2020;10.1097/j.pain.0000000000001939. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
- De Santana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Junior JO, et al. Tradução para a língua portuguesa da definição revisada de dor pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. Disponível em: https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor_3.pdf

Alerta submetido em 17/08/2020 e aceito em 17/08/2020.

Escrito por Mateus Souza Neiva e Mani Indiana Funez .

Ciência e Tecnologia

6. Um banho de sol para prevenir a dor?

A vitamina D é uma vitamina bastante particular, pois é produzida majoritariamente pelo próprio organismo quando nos expomos ao sol, mas também pode ser adquirida na alimentação em menores quantidades. Uma atenção especial vem sendo dada a esta vitamina, pois a mudança nos hábitos de vida tem levado a baixos níveis de vitamina D, o que pode levar ao aparecimento de diversos problemas de saúde. A deficiência ou baixos níveis desta vitamina já foram relacionados ao desenvolvimento de doenças ósseas, depressão, doenças autoimunes, além de estar relacionada com algumas síndromes dolorosas, como a neuropatia diabética. A vitamina D age por meio de um receptor nuclear específico, o receptor de vitamina D, entretanto sabe-se que nem todas as suas ações são mediadas por este receptor. Buscando melhor entender as ações da vitamina D, pesquisadores canadenses propuseram a hipótese de que esta poderia ter outro alvo no organismo: o receptor TRPV1.

O canal catiônico TRPV1 desempenha um papel importante na nocicepção, inflamação e imunidade, e sua atividade é regulada por ligantes lipofílicos exógenos

e endógenos. Como a vitamina D é lipofílica e está envolvida em processos biológicos semelhantes aos mediados por TRPV1, os pesquisadores levantaram a hipótese de que ela poderia regular diretamente a atividade e a função do TRPV1. Utilizando métodos eletrofisiológicos e modelagem in silico, os pesquisadores descobriram que a vitamina D é, de fato, um agonista parcial do TRPV1, com a habilidade de ativar fracamente este canal e diminuir os efeitos estimuladores dos agonistas plenos do TRPV1, como a capsaicina, ao se ligar no mesmo sítio de ligação que estes agonistas. Eles também buscaram avaliar se a interação da vitamina D com TRPV1 tem algum papel fisiológico. Para isso utilizaram dois tipos de células de camundongos que expressam TRPV1 e nas quais este canal possui um papel relevante para a fisiologia: células TCD4+, que são ativada por TRPV1 e liberam citocinas pró-inflamatórias, e neurônios do nervo trigêmeo, nos quais o TRPV1 promove um influxo de cálcio. A vitamina D foi capaz de reduzir a liberação de citocinas induzida pela ativação de TRPV1 em células T, e reduziu também o influxo de cálcio induzido por capsaicina em neurônios trigeminais, reduzindo a ativação deste canal em ambos os modelos.

Desta forma, os resultados indicam que a vitamina D é um regulador endógeno da atividade do canal TRPV1, e os pesquisadores sugerem que a vitamina D, como agonista parcial, poderia agir induzindo uma atividade basal de TRPV1, regulando a função celular tonicamente. No entanto, na presença de um agonista pleno, a vitamina D poderia atuar como antagonista para reduzir a ativação excessiva do TRPV1, ou seja, a vitamina D poderia competir com os agonistas para modular as vias de sinalização da dor e inflamação. Esta pesquisa lança uma luz sobre novos possíveis mecanismos fisiológico da vitamina D, e mais importante, sobre o entendimento do papel dessa vitamina na modulação da dor e função imune.

Referência: Long W, Fatehi M, Soni S, et al. Vitamin D is an endogenous partial agonist of the transient receptor potential vanilloid 1 channel [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *J Physiol.* 2020;10.1113/JP279961. doi:10.1113/JP279961

Alerta submetido em 08/08/2020 e aceito em 10/08/2020.

Escrito por Luiza Carolina França Opretzka.

7. Sexo biológico influencia estresse na dor neuropática induzida por paclitaxel

A neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ) é um evento adverso grave e comum do tratamento oncológico. Os sintomas da NPIQ tais como dor e alterações de sensibilidade, podem ser irreversíveis. Apesar disso, poucos estudos abordam os fatores de risco para a NPIQ e seus mecanismos. Sabe-se, no entanto, que eventos estressantes podem exacerbar essa condição. Um estudo realizado por pesquisadores americanos avaliou a influência do estresse na neuropatia periférica induzida pelo quimioterápico paclitaxel em ratos machos e fêmeas.

Animais de ambos os sexos desenvolveram hiperalgesia mecânica após o tratamento com paclitaxel, conforme mensurado pelo teste de Randall-Selitto.

Ratos expostos a um som estressor antes da indução do modelo apresentaram maior sensibilidade à dor, mas o mesmo não aconteceu nos animais expostos ao som estressor após o paclitaxel. Para uma investigação mais profunda sobre o papel dos eixos hormonais do estresse na neuropatia, uma parte dos animais passou por uma cirurgia de retirada das glândulas adrenais. Os animais com neuropatia e sem as glândulas adrenais sentiram menos dor, sugerindo que alguns dos hormônios produzidos nas adrenais (cortisol e adrenalina) poderiam contribuir para o desenvolvimento da hiperalgesia. Para entender o papel destes hormônios, três subgrupos foram formados: (1) ratos com expressão reduzida dos receptores de glicocorticoides; (2) ratos com expressão reduzida dos receptores beta-2 adrenérgicos; e (3) ratos com expressão reduzida de ambos os receptores. A menor expressão de receptores de glicocorticoides foi associada a menores níveis de dor nos ratos machos, ao passo que a redução da expressão dos receptores beta-2 adrenérgicos contribuiu para a redução da dor em ratas fêmeas. Animais de ambos os sexos foram menos sensíveis à dor quando houve redução na expressão dos dois receptores.

O estudo evidencia que os eixos fisiológicos do estresse amplificam a sensação dolorosa na neuropatia periférica induzida por paclitaxel. O dimorfismo sexual tem importante influência sobre o tipo de mediador neuroendócrino que contribui nessa ação. Caso esse resultado seja corroborado por estudos futuros, o bloqueio de receptores de glicocorticoides ou beta-2 adrenérgicos pode ser uma alternativa para a prevenção da NPIQ, e a escolha terapêutica pode depender do sexo biológico do paciente.

Referência: Ferrari LF, Araldi D, Green PG, Levine JD. Marked sexual dimorphism in neuroendocrine mechanisms for the exacerbation of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy by stress. *Pain.* 2020;161(4):865-874. doi:10.1097/j.pain.0000000000001798

Alerta submetido em 08/05/2010 e aceito em 10/08/2020.

Escrito por Eduardo Lima Wândega.

8. O efeito analgésico da cannabis medicinal pode ter uma janela terapêutica

Os usos terapêuticos da cannabis e seus derivados sintéticos continuam a crescer, à medida que seu status regulatório avança em muitos países do mundo. A cannabis medicinal é uma mistura complexa de compostos químicos, entre eles o canabidiol e o 9-tetrahidrocanabinol (THC), que são associados aos efeitos terapêuticos da planta. Evidências crescentes mostram a eficácia do THC no alívio da dor. Entretanto, a maioria dos estudos que investigaram o uso de THC na dor empregou uma dose fixa sem medição dos seus níveis plasmáticos, dificultando o estabelecimento de sua relação dose-resposta, que é uma propriedade muito importante na terapêutica. Na tentativa de investigar tal questão, um estudo publicado em junho de 2020 na revista *Journal of Pain* analisou a associação entre os níveis plasmáticos de THC, a intensidade da dor e a capacidade cognitiva em

pacientes com neuropatia diabética dolorosa. Os participantes do estudo receberam cannabis medicinal em aerossol, com diferentes concentrações de THC (1%, 4% ou 7%) ou placebo. Em seguida, análises de intensidade da dor e testes cognitivos foram realizados, além das dosagens plasmáticas de THC. Os resultados mostraram uma relação dose-resposta em forma de U, o que significa que a intensidade de dor é maior nos extremos, ou seja, quando a concentração plasmática de THC é muito alta ou muito baixa. A redução da dor, e, portanto, o efeito analgésico, foi observada dentro de uma faixa de concentração intermediária de THC, indicando que existe uma janela terapêutica para esse efeito. A análise entre os níveis plasmáticos de THC e a função cognitiva sugere que há um efeito linear do THC na função cognitiva, ou seja, quanto menor os níveis plasmáticos de THC menores são seus efeitos sobre a função cognitiva. Entretanto, nesse estudo, os efeitos da cannabis em aerossol sobre a função cognitiva foram discretos.

Essas descobertas sugerem a existência de uma janela terapêutica na analgesia da cannabis medicinal, e enfatizam a importância de se avaliar os níveis plasmáticos de THC, tanto para o delineamento de estudos clínicos quanto para o sucesso da prática terapêutica.

Referência: Wallace MS, Marcotte TD, Atkinson JH, Padovano HT, Bonn-Miller M. A Secondary Analysis from a Randomized Trial on the Effect of Plasma Tetrahydrocannabinol Levels on Pain Reduction in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *J Pain*. 2020;S1526-5900(20)30014-6. doi: 10.1016/j.jpain.2020.03.003

Alerta submetido em 08/08/2010 e aceito em 10/08/2020.

Escrito por Gessica Sabrina de Assis Silva e Cristiane Flora Villarreal.

9. O risco de dor crônica associado à um subgrupo com dismenorria

A dismenorria prejudica a qualidade de vida de um terço das mulheres em idade reprodutiva, além disso, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de dor pélvica crônica. Estudos prévios identificaram um subgrupo de mulheres com dismenorria que apresentam hipersensibilidade à dor de bexiga. Com isso, o estudo busca ampliar a caracterização desse subgrupo a partir de testes sensoriais quantitativos e compreender o risco de dor crônica associado à dismenorria.

Trata-se de um estudo estadunidense envolvendo 232 mulheres em idade reprodutiva. Na visita de triagem, as participantes avaliaram a intensidade de diferentes tipos de dor por meio da escala numérica da dor e da escala visual analógica. Com base nesses dados, as participantes foram distribuídas em 5 subgrupos: (1) participantes saudáveis, (2) participantes com dismenorria, (3) participantes com dismenorria e hipersensibilidade à dor de bexiga, (4) participantes com síndrome da bexiga dolorosa e (5) participantes com dor crônica. Durante a visita de avaliação, as participantes foram submetidas ao teste não invasivo de enchimento de bexiga para avaliação dos limiares de urgência cistométricas. Além disso, participaram do exame para detecção dos limiares de dor

por pressão em quatro pontos do assoalho pélvico e 3 pontos da superfície corporal, conhecidos como pontos dolorosos da fibromialgia. Outro método executado foi a avaliação da modulação condicionada da dor com a aferição do limiar de dor por pressão antes e após a adição de um estímulo condicionante.

Os testes sensoriais quantitativos reafirmaram a sensibilidade à dor de bexiga no subgrupo alvo do estudo. Isso foi fundamentado pela diminuição dos limiares de dor por pressão e aumento na intensidade da dor nas análises cistométricas, ambas comparáveis às participantes com síndrome da bexiga dolorosa. Ademais, as participantes desse subgrupo apresentaram diminuição na modulação condicionada da dor e hipersensibilidade em localizações extrapélvicas, como é observado em outras condições de dor crônica. Os autores concluem que são necessários mais estudos, porém apontam a transição da dor cíclica para uma possível dor crônica nos quadros de dismenorreia associada à hipersensibilidade à dor de bexiga.

Referência: Hellman KM, Roth GE, Dillane KE, et al. Dysmenorrhea subtypes exhibit differential quantitative sensory assessment profiles. *Pain*. 2020; 161(6):1227-1236. doi:10.1097/j.pain.0000000000001826

Alerta submetido em 14/08/2020 e aceito em 17/08/2020.

Escrito por Mariana Lôbo Moreira.

10. A dor orofacial aguda leva a mudanças persistentes nos componentes comportamental e afetivo da dor

A redução da atividade dopaminérgica mesolímbica está relacionada com o comportamento do tipo ansioso, redução da comunicação social e dor espontânea decorrente da hiperalgesia orofacial persistente por três dias.

A dor persistente mesmo que por poucos dias produz distúrbios psicológicos como ansiedade e insônia, bem como uma redução de atividades sociais, o que está relacionado com baixa qualidade de vida. Neste estudo foi observado que a dor orofacial aguda causa alterações prolongadas nos componentes comportamental e afetivo da dor, que podem estar relacionados a alterações dopaminérgicas mesolímbicas. Desta forma, foram utilizados os modelos de formalina orofacial e incisão intraoral da mucosa, com o objetivo de obter dados mais translacionais para a dor pós-operatória.

Foram analisados dados da emissão de vocalizações ultrassônicas (USV) emitidas pelos ratos como medida não evocada de dor, e da expressão da enzima tirosina hidroxilase (TH), que é a enzima limitante na biossíntese de dopamina em neurônios dopaminérgicos que se projetam da área tegmental ventral (VTA) para áreas mesolímbicas envolvidas em funções executivas, afetivas e motivacionais, incluindo córtex pré-frontal, amígdala e núcleo acumbens (NAc). Os resultados demonstram que tanto a formalina como a incisão da mucosa promoveram hiperalgesia ao calor persistente por alguns dias. Os testes comportamentais foram realizados no dia 3 pós formalina ou incisão. No teste do labirinto em cruz elevado foi observado uma redução do tempo e número de entradas nos braços abertos, o que não foi observado no dia 1 após a indução dolorosa, sugerindo que o

comportamento do tipo ansioso decorre da hiperalgesia persistente. Além disso, nesse momento também foi alterado o padrão de USV, constatando uma redução das USV do tipo flat, o que sugere uma redução da comunicação social dos animais submetidos à dor orofacial. Adicionalmente, no dia 3 pós-incisão foi observado dor espontânea mediante a avaliação do grooming facial espontâneo, que foi reduzido comparado com o grupo sham, e pelo teste de preferência condicionada ao lugar (CPP), mostrando preferência do grupo incisão para permanecer na câmara pareada com morfina, que tem efeito analgésico. Finalmente, estudos moleculares no NAc demonstram uma diminuição da expressão da enzima TH, indicando uma baixa atividade dopaminérgica no sistema mesolímbico dos animais com dor pós-operatória. Assim, é possível sugerir que uma pequena lesão tecidual, infligida pela incisão intraoral, leva a mudanças nos aspectos comportamental e emocional da dor.

Referência: Araya EI, Baggio DF, de Oliveira Koren L, et al. Acute orofacial pain leads to prolonged changes in behavioral and affective pain components [published online ahead of print, 2020 Jun 19]. *Pain*. 2020;10.1097/j.pain.0000000000001970. doi:10.1097/j.pain.0000000000001970
Alerta submetido em 13/08/2020 e aceito em 17/08/2020.

Escrito por Erika Ivanna Araya Pallarés.