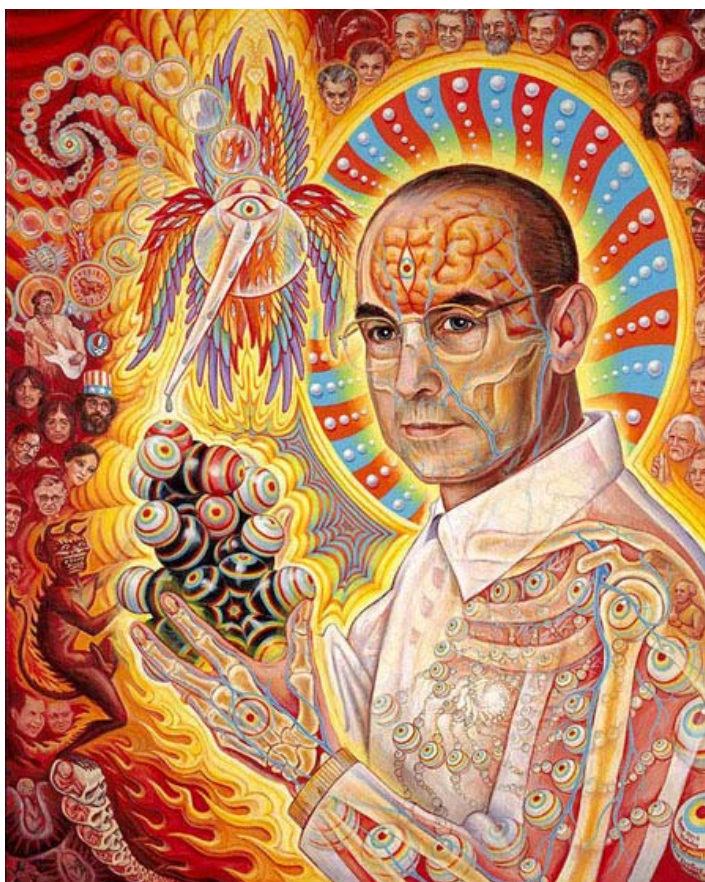


Divulgação Científica**1. Verdade ou ilusão?**

Em 1938, o químico suíço Albert Hofmann sintetizou pela primeira vez a dietilamida do ácido lisérgico, mais conhecida como LSD. O objetivo do Dr. Hofmann era criar uma substância que reduzisse o sangramento no pós-parto; mal sabia o cientista que havia produzido, na verdade, um dos alucinógenos mais potentes do mundo. Após os primeiros testes feitos com LSD em animais de laboratório, ninguém deu muita importância à substância, que ficou esquecida pelos próximos cinco anos. Movido por aquilo que chamou de um "pressentimento peculiar", o Dr. Hofmann voltou a investigar o LSD em 1943,



intoxicando-se acidentalmente e experimentando os efeitos psicodélicos da droga. Intrigado, resolveu testar em si mesmo uma pequena dose da substância, vivenciando os efeitos com uma intensidade ainda maior e gerando novo interesse sobre a farmacologia do LSD.

Embora mais conhecido por seu uso recreativo em raves e festivais de música eletrônica, pesquisas realizadas nas décadas de 1960 e 1970 sugerem que o LSD poderia ser utilizado no tratamento da dor. Os estudos foram abandonados em função dos efeitos alucinógenos relatados pelos pacientes. Recentemente, pesquisadores dos Países Baixos decidiram resgatar o potencial analgésico do LSD em um estudo realizado com voluntários saudáveis que tinham experiências prévias com psicodélicos. Cada participante foi submetido a um teste para avaliação do limiar de dor, que consistia em mergulhar a mão em água gelada (3°C) pelo maior tempo possível. Quando os participantes fizeram uso de vinte microgramas de LSD

(uma dose cinquenta mil vezes menor que um grama!), conseguiram permanecer mais tempo com a mão imersa, indicando maior tolerância à dor. Avaliações subjetivas também demonstraram que os participantes sob efeito do LSD em dose baixa consideraram o teste menos doloroso e menos desagradável. A dose utilizada não produziu efeitos alucinógenos nem comprometeu a função cognitiva, embora tenha produzido leves efeitos de despersonalização e desrealização, mas que não comprometiam atividades do dia a dia.

Novos estudos ainda vão determinar se o LSD é seguro e em que dose pode ser usado para o tratamento da dor. Enquanto isso não acontece, continue usando os analgésicos convencionais e nunca faça uso de medicamentos sem prescrição médica!

Referência: Ramaekers JG, Hutten N, Mason NL, et al. A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers [published online ahead of print, 2020 Aug 25]. *J Psychopharmacol.* 2020;269881120940937. doi:10.1177/0269881120940937

Alerta submetido em 10/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Pedro Santana Sales Lauria.

2. A prevalência de dor crônica em indivíduos da África do Sul

A prevalência de dor crônica em amostras representativas de diferentes nações varia entre 14% e 37%. Além disso, fatores como sexo feminino, idade avançada, menor escolaridade e menor nível socioeconômico estão associados ao aumento da probabilidade de dor crônica. Assim, diante da ausência de dados sobre a prevalência dessa condição nos países em desenvolvimento, o estudo busca analisar esse parâmetro em uma amostra representativa de indivíduos da África do Sul.

A amostragem baseou-se em unidades de habitação, que proporcionou a entrevista de 10.336 sul-africanos com mais de 15 anos. Na entrevista, houve a aplicação de um questionário sobre a frequência, a duração e a localização da dor, além de aspectos sobre variáveis sociodemográficas. Com base nos resultados, a prevalência de dor crônica foi de 18%, ou seja, quase 1 em cada 5 adultos sul-africanos apresentam essa condição.

O estudo evidenciou que indivíduos com idade avançada são mais propensos a apresentar dor crônica, afetando 1 em cada 3 sul-africanos com idade superior a 65 anos. Ademais, a dor crônica foi 20% mais prevalente em mulheres do que em homens, fato que pode ser consequência da hipersensibilidade à dor causada pela dismenorreia.

Entretanto, diferente do que se esperava, não houve associação entre fatores sociodemográficos como raça, escolaridade, residência, emprego, nível de urbanização, nível de riqueza e acesso ao seguro de saúde privado. Assim, a ausência de associação aponta que a dor crônica afetou uniformemente a população no parâmetro educacional e socioeconômico.

Referência: Kamerman PR, Bradshaw D, Laubscher R, et al. Almost 1 in 5 South African adults have chronic pain: a prevalence study conducted in a large nationally representative sample. *Pain*. 2020;161(7):1629-1635.

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Mariana Lôbo Moreira.

3. A hipersensibilidade secundária à dor modulada por tarefa cognitiva

As tarefas cognitivas não relacionadas a dor podem auxiliar na redução das sensações dolorosas ao atraírem a atenção para o desempenho dela, assim promovem a interrupção dos efeitos do estímulo nociceptivo. Levando-se em consideração o exposto, o estudo investigou a possibilidade desse mecanismo diminuir a hipersensibilidade à dor envolvendo áreas que circundam a lesão (hipersensibilidade secundária).

Para compor a amostra foram selecionados participantes da Universidade Católica de Leuven que desconheciam os objetivos da pesquisa. Eles foram alocados em dois experimentos executados separadamente na qual um realizaria a Tarefa Eriksen Flanker e o outro Tarefa N-back enquanto recebiam o estímulo de baixa frequência (LFS do inglês *low frequency stimulation*).

A hipersensibilidade secundária induzida pelo LSF foi aplicada por 2 minutos a 2 Hz em um braço, enquanto o outro desempenhou o papel de controle. Já hipersensibilidade mecânica foi testada por meio do estímulo de picada com força de 128 mN com 3 picadas em ambos os braços, sendo distribuídas em: antes do LFS e aos 20 e 40 minutos após o procedimento. A intensidade da dor foi avaliada em uma escala com variação de 0 (ausência de dor) a 100 (nível de dor máxima).

Demonstrou-se que a Tarefa Eriksen Flanker foi incapaz de modular a dor nos participantes. Entretanto, a N-back, considerada com alto nível de exigência cognitiva, apresentou diminuição da sensibilidade ao estímulo em alguns indivíduos. Dessa forma, uma tarefa difícil de memória tem o potencial de atenuar os efeitos do desenvolvimento da hipersensibilidade.

Referência: Torta DM, De Laurentis M, Eichin KN, von Leupoldt A, van den Broeke EN, Vlaeyen JWS. A highly cognitive demanding working memory task may prevent the development of nociceptive hypersensitivity. *Pain*. 2020;161(7):1459-1469. doi:10.1097/j.pain.0000000000001841

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Ketley Paiva Cabral.

4. Exercícios físicos na dor crônica

A dor crônica afeta indivíduos em escala global, associada capacidade funcional e qualidade de vida reduzida. Além disso, a dor crônica tem sido relacionada ao envelhecimento precoce associado ao tamanho dos telômeros.

Esses, portanto, são complexos de nucleoproteínas que se localizam nas extremidades cromossômicas, protegendo os cromossomos. Os telômeros encurtam

a cada replicação de DNA, funcionando como um biomarcador de envelhecimento celular.

Entre os tratamentos para a dor crônica está à prática de exercícios físicos, que estão interligadas a uma maior aptidão, além de telômeros mais longos. Pensando nisso, investigou-se o encurtamento dos telômeros entre pacientes com dor crônica e explorou o papel dos exercícios físicos nessa associação.

O estudo teve uma amostra de 116 participantes do sexo masculino, que responderam o questionário sobre a presença da dor crônica (intensidade, localização e interferência da dor), além de exames de sangue e medida de prática de exercícios físicos.

Os resultados indicaram que pessoas que sofrem de dor crônica tiveram um telômero mais curto do que pessoas sem dor. Essa associação a um telômero curto ocorreu apenas entre os participantes que não faziam exercícios regularmente, sugerindo que a dor crônica está ligada ao envelhecimento precoce e os exercícios tem papel atenuante contra tais efeitos.

Tendo em vista os aspectos observados, os exercícios podem ter uma dupla funcionalidade no tratamento da dor, funcionando como tratamento não farmacológico influenciando no bem estar interligado ao alívio dos sintomas e possível proteção contra o envelhecimento precoce.

Referência: Lahav Y, Levy D, Ohry A, et al. Chronic Pain and Premature Aging - The Moderating Role of Physical Exercise [published online ahead of print, 2020 Aug 13]. *J Pain*. 2020;S1526-5900(20)30061-4. doi:10.1016/j.jpain.2020.08.001

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Aryanne Faustino Albernaz.

5. Estímulos dolorosos em recém-nascidos podem contribuir para reação futura a estímulo de dor

Os recém-nascidos (RNs) possuem um sistema nervoso imaturo, o que favoreceu a crenças de que não sentiam dor. No entanto, estudos de imagem, experimentos com modelos animais e humanos concluíram que os mecanismos presentes em adultos estavam também em RNs, comprovando que estes sentem dor e respondem a estímulos. Além disso, vivências dolorosas podem influenciar em sua reação futura a estímulos dolorosos.

Estudo brasileiro buscou elucidar se a via de parto poderia contribuir para o aumento da dor nos recém-nascidos. A amostra foi constituída de 83 mães entre 37 e 41 semanas e seis dias de gravidez, para participarem da pesquisa elas não poderiam ter bolsa rota acima de 18 h. Assim, cumprindo os requisitos totalizou-se 83 recém-nascidos.

O estímulo doloroso para a avaliação da dor foi a administração intramuscular de Vitamina K, injeção padronizada pelo Ministério da Saúde, logo após o nascimento. Para a avaliação da dor foram utilizadas as escalas de dor: Escala Sistema de Codificação da Atividade Facial Neonatal (Neonatal Facial Coding System - NFCS) e Escala de Conforto e Comportamento (COMFORT Behavior Scale (COMFORT b) e a

frequência cardíaca (FC). Os parâmetros foram analisados antes, imediatamente e 10 minutos após o estímulo.

Não foram observadas alterações na percepção dolorosa quando comparadas as vias de parto utilizando-se a avaliação pelas escalas supracitadas. Porém, a FC dos recém-nascidos de parto cesariano aumentou significativamente em relação aos recém-nascidos de parto vaginal após 10 minutos do estímulo doloroso. Apesar da diferença encontrada, não é recomendado utilizar isoladamente parâmetros fisiológicos como a FC para a avaliação da dor. Tendo em vista que podem ser influenciados por uma variedade de estímulos além daqueles dolorosos.

Referência: Ferreira, Ester Angélica Luiz et al. Avaliação da dor em recém-nascidos de parto vaginal e cesariana antes e após injeção intramuscular. BrJP. 2020; 2595-3192. doi.org/10.5935/2595-0118.20200021.

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Ivanete de Freitas Lisboa.

Ciência e Tecnologia

6. Spirulina - de suplemento alimentar à analgésico

Spirulina é um gênero de cianobactérias encontradas em águas tropicais e subtropicais. Devido ao seu alto valor nutricional, suplementos alimentares a base de Spirulina são amplamente comercializados, inclusive no Brasil. As propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes da Spirulina são conhecidas, mas sua atividade analgésica era desconhecida até bem pouco tempo. Um estudo realizado por pesquisadores da Universidade Federal da Bahia demonstrou as propriedades antinociceptivas da Spirulina platensis em camundongos e apontou possíveis mecanismos envolvidos.

Em um modelo de dor inflamatória induzido por CFA em camundongos, o tratamento oral com a biomassa de *S. platensis* reduziu a nocicepção, o edema de pata e os níveis de citocinas inflamatórias, enquanto aumentou os níveis da citocina anti-inflamatória IL-10. Quando o mesmo experimento foi realizado em camundongos que não expressavam IL-10 (animais knockout), o efeito antinociceptivo não foi observado, sugerindo que a IL-10 medeia a antinocicepção produzida pela Spirulina em condições inflamatórias. Um segundo grupo de experimentos avaliou se o efeito antinociceptivo da *S. platensis* tem um componente de mediação central, utilizando para tal o teste de retirada da cauda. Nesse teste, o tratamento oral com a biomassa de Spirulina, aumentou o limiar nociceptivo, sugerindo uma ação antinociceptiva com mediação central. Esta ação foi prevenida pela administração de naloxona, um antagonista de receptores opioides, demonstrando que a ativação do sistema opioide contribui para a antinocicepção da Spirulina. Curiosamente, o estudo com camundongos knockout IL-10 mostrou que a antinocicepção da *S. platensis* no teste de retirada de cauda

não é mediada por IL-10, como havia sido observado no modelo de inflamação. Em conjunto, esses resultados demonstram que a biomassa de *S. platensis* promove um efeito analgésico puro, não relacionado com suas propriedades anti-inflamatórias, e mediado pelo sistema opioide.

De acordo com este estudo, é possível que suplementos a base de Spirulina sejam úteis como adjuvantes no tratamento da dor, considerando que estes produtos já são utilizados e considerados seguros para o consumo humano. Por outro lado, o efeito analgésico Spirulina em condições clínicas ainda precisa ser demonstrado.

Referência: Santos DS, Lauria PS, Evangelista AF, et al. Beyond inflammation: Centrally mediated antinociceptive properties of *Spirulina platensis* LEB-18 biomass via the opioid system. *Journal of Functional Foods*. 2020; 72: 104083. doi: 10.1016/j.jff.2020.104083

Alerta submetido em 10/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Eduardo Lima Wândega.

7. A expressão de canais Kv1.2 e sua relação com a dor neuropática

O estudo da epigenética traz várias informações sobre a regulação da expressão gênica. Por isso tem-se mostrado promissor, já que permite buscar mecanismos e estratégias para o tratamento de diversas doenças.

Um estudo recentemente publicado, explorou a relação entre o miR-137 com a dor neuropática (DN) induzida por lesão neural. Esse é um dos tipos de microRNAs não-codantes, que são elementos epigenéticos endógenos muito importantes na regulação da expressão de alguns genes, por conta da sua capacidade de se ligar ao RNAm e impedir sua tradução.

Assim, o estudo demonstrou que o miR-137 pode se ligar ao gene *Kcna2*, que codifica os canais de potássio regulados por voltagem do tipo 1.2 (Kv1.2). Outras pesquisas, também já haviam evidenciado que a infrarregulação desses canais tem um papel importante no desenvolvimento e manutenção da DN. Isso porque, eles estão envolvidos na mediação do potencial de repouso e na repolarização de neurônios nociceptores.

Utilizando modelo animal, foram realizados testes experimentais moleculares, sensoriais e de eletrofisiologia. Através desses métodos, foi possível confirmar a relação entre o miR-137 e a infrarregulação de Kv1.2. Como consequência, ocorre a hiperexcitabilidade de neurônios nociceptores no gânglio da raiz dorsal (DRG), o que gera alodinia mecânica e hiperalgesia térmica.

Para tentar atenuar a DN, foi utilizado o mirR-137 antagonista, uma espécie de antagonista do microRNA, que consegue se ligar e inibir sua ação. Dessa forma, foi observado que a substância restaura o nível de expressão normal de Kv1.2 no DRG, gerando a diminuição da hiperexcitabilidade neuronal e também da hipersensibilidade para a dor. Esse achado, além de reafirmar a relação entre o miR-137 e a DN induzida por lesão neural, demonstra a possibilidade de tratá-la inibindo-o.

Referências: Zhang J, Rong L, Shao J, et al. Epigenetic restoration of voltage-gated potassium channel Kv1.2 alleviates nerve injury-induced neuropathic pain [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *J Neurochem*. 2020;10.1111/jnc.15117. doi:10.1111/jnc.15117

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Mateus Souza Neiva.

8. Novas possibilidades na avaliação da dor pós-operatória

A avaliação da dor no pós-operatório pode ser prejudicada, muitas vezes, por ser feita usualmente por meio de escalas padronizadas que não abrangem os aspectos individuais da dor, dependem de equipes de enfermagem desfalcadas e por vezes, a perspectiva do paciente é negligenciada. Assim, um estudo holandês avaliou a usabilidade de um aplicativo de autorregistro de dor pós-operatória, analisando os aspectos como design e conteúdo. Além disso, para validação destes dados de autorregistro, os mesmos foram comparados com a avaliação realizada por enfermeiros. Essa avaliação foi realizada com cinquenta pacientes hospitalizados para cirurgia eletiva, doze profissionais da área da saúde e tecnologia da informação.

Após lembretes programados, o usuário deveria responder quatro questões, sendo a primeira respondida com a roda de 11 pontos numéricos e face segundo intensidade da dor desenvolvida para o aplicativo e o restante com respostas Sim ou Não, incluindo se gostaria de analgesia extra e visita do enfermeiro.

O aplicativo foi avaliado como fácil para uso por todos os pacientes que o utilizaram (90%) e satisfatório para registro da dor por 60.

A maioria o considerou atrativo quanto à aparência, layout e cores utilizadas. Para os profissionais, foi considerado fácil, simples e amigável, porém, apontaram ajustes necessários no design, falta de clareza na roda criada para avaliação da dor, reformulação das questões, entre outros. Não houve diferença significativa na comparação entre o autorregistro e a avaliação da dor pelos enfermeiros no geral, separadamente houve diferença significativa nos registros nas pontuações de 0-4 ($p=0,0024$, enfermeiros registraram mais que os pacientes) e 5-7 ($p=0,0096$, 5 registros a mais pelos pacientes). O estudo considerou estas diferenças irrelevantes clinicamente.

É importante ressaltar que o aplicativo não deve substituir a avaliação de um profissional, uma vez que dois pacientes não conseguiram usar a ferramenta por apresentarem um quadro de dor intensa e náuseas, complicações que são recorrentes no pós-operatório. Além disso, alguns usuários não veem benefício no uso do app para chamar o profissional ao seu leito.

Com isso, após os ajustes necessários, o aplicativo pode ser útil para complementar a avaliação da dor no pós-operatório de pacientes clinicamente estáveis, questões como acesso e manuseio de smartphones, internet e público-alvo também devem ser considerados para torná-lo eficiente.

Referência: Thiel B, Godfried MB, van Huizen EC, Mooijer BC, de Boer BA, van Mierlo RAAM, et al. (2020) Patient reported postoperative pain with a smartphone application: A proof of concept. PLoS ONE 15(5): e0232082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232082>

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Amanda Paula Mendonça da Costa.

9. Receptores de purina como via de tratamento para a dor crônica neuropática

A sinalização consiste na resposta ao estresse fisiológico ativando receptores P2X e P2Y que tendem a aumentar a resposta imune, aumentando a dor. Entretanto, os receptores de adenosina (ARs) diminuem a dor pelo efeito anti-inflamatório. Esses estão presentes em Gânglios da Raiz Dorsal e na Medula Espinhal.

As pesquisas em modelo animal demonstraram que os antagonistas de P2X3R estimulam nervos periféricos e são responsáveis pela redução da dor crônica. Antagonistas de P2X4R têm como efeito central tornar medicamentos existentes mais eficazes, por aumentar a capacidade de fármacos ativarem GABA, e como efeito periférico os macrófagos reduzem ligações às prostaglandinas E2. Os antagonistas de P2X7R: A-438079 e A-740003 demonstraram eficácia na diminuição da dor neuropática e crônica, e o GSK1482160 foi desenvolvido para dor periférica e inflamatória.

Os antagonistas MRS2500 e MRS2179 de P2Y1R reduzem a hipersensibilidade térmica e hiperalgesia térmica, respectivamente. Antagonistas P2Y12R são eficazes em dores crônicas e agudas em modelos de dores inflamatórias, contudo possui efeito antitrombótico. O antagonista de P2Y6R aliviou a hiperalgesia por lesão de constrição crônica. E, por fim, antagonista de P2Y14R atenuou a hiperalgesia mecânica.

Os ARs são ativados pela adenosina endógena. Os ensaios foram descontinuados de agonistas A1AR e A2AAR em virtude da falta de eficácia e presença de efeitos cardiovasculares, mas, possivelmente, a modulação alostérica pode evitar esses efeitos. Os agonistas de A3AR (receptor presente em células imunes) são bastante seletivos e livres de efeitos colaterais cardiovasculares e tendem a restaurar o desvio patológico nos estados de doenças inflamatórias autoimunes, câncer e dores crônicas.

Portanto, estudos com receptores P2XRs e P2YRs são bastantes promissores apesar dos dados conflitantes. Ademais, ARs são empolgantes para novos estudos, em especial A3AR para o decorrer das pesquisas para dor crônica neuropática.

Em virtude da análise de vários estudos, houveram modelos distintos e não foram apresentadas somente dores neuropáticas associadas à lesão.

Referência: Jacobson KA, Giancotti LA, Lauro F, Mufti F, Salvemini D. Treatment of chronic neuropathic pain: purine receptor modulation. Pain. 2020;161(7):1425-1441. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001857

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Júlia Eduarda Batista de Almeida.

10. A educação em neurociências como ferramenta para gestão da dor

Quase metade da população americana apresentará dor no pescoço alguma vez na vida. Os pacientes com dor crônica não específica de pescoço apresentam pontos de gatilho miofasciais nos músculos da cervical. A técnica do agulhamento seco é usada para aliviar a dor nesses pontos de gatilho em curto e médio prazo.

Nesse sentido a utilização de abordagens sobre os aspectos cognitivos e comportamentais da dor podem beneficiar pacientes com dor crônica, considerando que a utilização da educação em neurociências da dor se mostra eficaz ferramenta para diminuir a dor relacionada a distúrbios músculo esqueléticos e reduzir incapacidades. Sendo assim, a combinação de educação em neurociências e intervenções físicas pode gerar melhores respostas clínicas.

O estudo buscou avaliar os efeitos da educação em neurociências da dor na gestão da dor crônica de pescoço em pacientes que realizam agulhamento seco nos pontos de gatilho miofasciais. Foi realizado um ensaio clínico aleatorizado, em Madri, Espanha. A amostra incluiu pessoas do centro de reabilitação de um hospital. Os participantes foram divididos em três grupos, o controle recebeu cinco sessões de eletroterapia por semana durante duas semanas. Um dos grupos experimentais recebeu agulhamento seco três dias por semana durante duas semanas, o segundo grupo experimental recebeu o mesmo tratamento do primeiro, adicionado à três sessões de educação em neurociências da dor por meio de um vídeo e explicações com duração de 30 minutos, uma semana antes do agulhamento seco. Também foram coletados dados sociodemográficos.

A integração da educação em neurociências e o agulhamento seco levou a reduções significativas na cinesiofobia (medo do movimento), ansiedade e atitudes de dor em relação ao controle da dor, danos físicos e uso de medicações. Nesse sentido a inclusão da PNE parece estar associada à benefícios clínicos de acordo com outras melhorias observadas.

Referência: Valiente-Castrillo P, Martín-Pintado-Zugasti A, Calvo-Lobo C, Beltran-Alacreu H, Fernández-Carnero J. Effects of pain neuroscience education and dry needling for the management of patients with chronic myofascial neck pain: a randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Acupunct Med.* 2020;964528420920300. doi:10.1177/0964528420920300

Alerta submetido em 15/09/2020 e aceito em 09/10/2020.

Escrito por Paula Muniz Machado Voluntário.