

Divulgação Científica

1. Videogames no auxílio do tratamento da dor associada a mucosite pós quimioterapia

Fundamentado no efeito atrativo que os videogames exercem sobre as crianças e adolescentes e que a distração da mente reduz a dor, pesquisadores do Hospital Universitario La Paz, na Espanha, observaram que pacientes pediátricos com câncer e com dor aguda intensa devido a mucosite pós quimioterapia apresentaram redução da intensidade da dor quando usavam videogames aliado ao tratamento tradicional com morfina.

Os pacientes com idades entre 4 e 17 anos foram avaliados vinte e quatro horas antes e após o uso do videogame. A intensidade da dor foi medida usando escala de avaliação numérica (pontuação 0-10), com redução significativa da dor, tanto ao engolir a própria saliva quanto em repouso, após brincar com o videogame. Foi observado também redução de 20% no consumo diário de morfina no dia em que os videogames foram utilizados, resultado de particular importância, pois uma redução na dose de morfina resulta em uma diminuição dos efeitos colaterais comumente associados a este fármaco. Por fim, os autores conseguiram ainda estabelecer que o efeito analgésico a partir do uso dos videogames nesses pacientes está fisiologicamente associado a um aumento do tônus vagal parassimpático.

Esses resultados promissores sugerem que os videogames poderiam ser incluídos como parte do plano de tratamento não farmacológico para a dor causada pela mucosite relacionada a quimioterapia em pacientes pediátricos com câncer e, com isso, causar impacto direto na qualidade de vida do paciente e na evolução da doença. Podem ainda estimular a indústria dos games no desenvolvimento de jogos eletrônicos específicos que auxiliem no controle da dor em crianças e adolescentes.

Referência: Alonso Puig M, Alonso-Prieto M, Miró J, Torres-Luna R, Plaza López de Sabando D, Reinoso-Barbero F. The Association Between Pain Relief Using Video Games and an Increase in Vagal Tone in Children With Cancer: Analytic Observational Study With a Quasi-Experimental Pre/Posttest Methodology [published correction appears in J Med Internet Res. 2020 Jul 7;22(7):e19961]. J Med Internet Res. 2020;22(3):e16013. Published 2020 Mar 30. doi:10.2196/16013
Alerta submetido em 04/12/2020 e aceito em 04/03/2021.

Escrito por Cássia Vargas Lordêlo.

2. Aromaterapia tem efeitos ansiolíticos e analgésicos em crianças submetidas a procedimento odontológico

O medo de ir ao dentista e a ansiedade no consultório odontológico afetam muitas crianças. O som metálico da broca girando, o cheiro pungente de eugenol, a visão do sangue descendo pelo ralo; muitos são os estímulos que causam ansiedade. A consequência dessa angústia é uma maior sensibilidade à dor. Para reduzir a ansiedade e a percepção da dor de crianças submetidas a procedimentos odontológicos, duas pesquisadoras iranianas especializadas em odontologia pediátrica estudaram o efeito da aromaterapia com óleo de lavanda. A aromaterapia consiste na aplicação de uma fragrância para produzir um efeito fisiológico positivo por meio do olfato; a lavanda é conhecida por seu efeito calmante.

Vinte e quatro crianças com 7 a 9 anos de idade foram divididas em dois grupos. As crianças do primeiro grupo foram submetidas à aromaterapia durante o procedimento odontológico. Para isso, havia no consultório um difusor contendo água e duas gotas de óleo essencial de lavanda. As crianças do segundo grupo (controle) foram expostas apenas ao difusor contendo água pura. O procedimento odontológico incluiu uma injeção de anestésico local seguida por uma restauração. Foram coletadas amostras de saliva antes e ao final do procedimento para quantificação de cortisol, a frequência cardíaca foi monitorada durante o procedimento e o nível de dor das crianças durante a injeção do anestésico foi medido com a Escala de Faces de Intensidade de Dor. Uma semana depois, o procedimento foi repetido, porém os grupos foram invertidos: as crianças que haviam sido expostas à aromaterapia passaram a compor um novo grupo controle e vice-versa.

A aromaterapia com óleo essencial resultou em menores níveis de cortisol salivar e menor frequência cardíaca nas crianças submetidas ao procedimento odontológico, indicando que a lavanda reduziu os níveis de ansiedade. Além disso, o óleo de lavanda também resultou em menores níveis de dor durante a injeção de anestésico, o que pode ter relação com o controle da ansiedade e do aspecto emocional da dor. A aromaterapia com óleo de lavanda é segura para a maioria das pessoas e pode ser uma estratégia útil no controle da ansiedade e da dor em crianças submetidas a procedimentos médicos e odontológicos.

Referência: Ghaderi F, Solhjou N. The effects of lavender aromatherapy on stress and pain perception in children during dental treatment: a randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2020. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101182

Alerta submetido em 11/12/2020 e aceito em 04/03/2021.

Escrito por Pedro Santana Sales Lauria.

3. Telessaúde como alternativa ao tratamento da dor

A pandemia de COVID-19 mudou a dinâmica mundial de assistência à saúde, principalmente no cuidado multidisciplinar aos pacientes com dor. Dessa forma,

buscou-se desenvolver alternativas que pudessem suprir a necessidade causada pela impossibilidade de uma assistência presencial, sendo aplicado dessa forma a Telessaúde.

A Telessaúde já vem sendo utilizada com o objetivo de coleta de dados e acesso a informações de saúde, mas seu uso na assistência à dor ainda encontra barreiras, visto que o cuidado presencial nesse segmento de saúde é, até então, indispensável. Porém, com o advento da pandemia, encorajou-se o desenvolvimento de novas formas de realizar esse cuidado. Visando analisar a aplicabilidade da Telessaúde como abordagem multidisciplinar da gestão da dor, o seguinte artigo desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Washington reúne evidências desse segmento e aponta obstáculos e soluções aplicáveis para tornar essa nova abordagem uma alternativa permanente ao cuidado.

Dessa forma, os autores destacam que a Telessaúde no tratamento a dor é possível e traria melhor acessibilidade aos usuários, porém para que seja implementada faz-se necessário desenvolvimento de pesquisas contínuas com foco no cuidado interdisciplinar coordenado, uma contínua adaptação dos modelos de segurança e privacidade do paciente e do prestador e também a reavaliação constante da eficácia dos tratamentos à distância em contraponto com os presenciais.

Por se tratar de uma revisão temática, o artigo não aprofunda nos aspectos gerenciais, de financiamento e implicações nas diferentes taxonomias da dor à adoção do tratamento pela Telessaúde, mas pode-se inferir que o desenvolvimento desta alternativa surge para enriquecer o modelo de tratamento vigente e não para substituí-lo.

Referência: Tauben DJ, Langford DJ, Sturgeon JA, Rundell SD, Towle C, Bockman C, Nicholas M. Optimizing telehealth pain care after COVID-19. *Pain*. 2020 Nov;161(11):2437-2445. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002048. PMID: 32826752; PMCID: PMC7566302.

Alerta submetido em 28/12/2020 e aceito em 04/03/2021.

Escrito por Giulia Moreira Dias.

4. Intervenção digital em saúde para tratar dor crônica em jovens

Crianças que sofrem com dor crônica correm o risco de desenvolver um quadro de dor contínua que afeta o envolvimento social e estudantil. Mesmo com a variedade de intervenções para tratar a dor, muitas crianças enfrentam, problemas como fila de espera e distância do local de tratamento. Por estarem conectadas e utilizarem diariamente a internet, o presente estudo visa analisar a aplicabilidade de intervenção por aplicativo para o público jovem.

O estudo foi realizado com crianças e jovens na faixa de 10 a 17 anos que foram divididos em grupo controle, com as intervenções usuais e sem o aplicativo, e o grupo teste que fez uso do aplicativo WebMAP no próprio smartphone além da terapia usual. Este aplicativo inclui módulos que trabalham a educação em dor, as emoções, prevenção de recaídas, entre outros. Os pais e responsáveis dos integrantes do grupo teste também foram orientados a acessar o site da WebMAP a

fim de reconhecer e trabalhar com seus filhos a educação em dor crônica e assim aprender a lidar e apoiá-los diante da dor.

Os resultados demonstram que o grupo teste obteve melhora na dor e incapacidade em níveis significativos, entretanto vale ressaltar que a eficácia da terapia digital depende muito do envolvimento do paciente, sendo assim, observou-se que apenas 30% dos pacientes concluíram o tratamento e nestes o nível de melhora foi maior quando comparado aos que não se dedicaram a terapia. Outros estudos já demonstraram que o baixo envolvimento em terapias digitais de saúde mental com o público jovem é algo recorrente. A implementação do aplicativo em clínicas de atendimento demonstrou melhor aceitação e envolvimento por parte dos pais, provedores e pacientes.

Assim, conclui-se que a melhora no quadro de dor proporcionada pela intervenção digital é verídica, entretanto é necessário rastrear os motivos que interferem no envolvimento do paciente, como por exemplo, conhecimento de informática prejudicado e comorbidade de saúde mental, e desenvolver estratégias que aumentem este engajamento por parte do paciente e também de seu responsável.

Referência: Tonya M Palermo, Rocio de la Vega , Caitlin Murray , Emily Law , Chuan Zhou. A digital health psychological intervention (WebMAP Mobile) for children and adolescents with chronic pain: results of a hybrid effectiveness-implementation stepped-wedge cluster randomized Trial. *Pain*. 2020. Dec. 161(12):2763-2774.

Alerta submetido em 03/02/2021 e aceito em 04/03/2021.

Escrito por Giovanna França Alves.

5. Estimulação nervosa elétrica transcutânea reduz dor após cirurgia de hérnia inguinal

A cirurgia aberta de hérnia inguinal é muito frequente no ambiente clínico-hospitalar, em virtude da alta prevalência desse tipo de hérnia na população. A dor de difícil manejo é a principal queixa de indivíduos que foram submetidos a essa cirurgia. Os analgésicos utilizados na prática clínica são ineficazes para a maioria dos pacientes e podem gerar efeitos adversos significativos. Dessa forma, alternativas não farmacológicas são essenciais para o controle da dor após cirurgia aberta de hérnia inguinal.

A estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS) é um método utilizado para fins analgésicos. Nesse procedimento, eletrodos são posicionados em uma zona dolorosa ou próxima a ela; em seguida, estímulos elétricos são aplicados e controlados por um dispositivo. Embora sua aplicação seja comprovadamente eficaz no tratamento de dores articulares e musculares, a TENS ainda não é validada para tratar algumas condições dolorosas. Em vista disso, pesquisadores da Lituânia validaram o benefício da TENS no controle da dor pós-operatória por cirurgia aberta de hérnia inguinal. Dois grupos foram formados: pacientes submetidos à TENS e pacientes do grupo placebo, os quais foram submetidos aos mesmos procedimentos, mas o eletroestimulador não foi ligado. Após os procedimentos, os pesquisadores avaliaram a intensidade da dor dos pacientes e sua demanda por

analgésicos. Em comparação com o grupo placebo, a TENS reduziu a intensidade dor dos pacientes, inclusive quando eles estavam em movimento. Corroborando esse resultado, os indivíduos eletroestimulados demandaram menos analgésicos durante todo o período do estudo. Os autores sugeriram que essa analgesia prolongada é proveniente da eletroestimulação, e não de fatores psicológicos associados ao placebo, pois esses tendem a gerar efeitos analgésicos mais passageiros.

Em conclusão, a TENS reduziu efetivamente a dor em pacientes submetidos à cirurgia de hérnia inguinal, reduzindo a demanda por analgésicos. Por ser eficaz, seguro e de custo relativamente baixo, esse procedimento pode ser aplicável como adjuvante nesse contexto clínico.

Referência: Parseliunas A, Paskauskas S, Kubiliute E, Vaitekunas J, Venskutonis D. Transcutaneous Electric Nerve Stimulation Reduces Acute Postoperative Pain and Analgesic Use After Open Inguinal Hernia Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Dec 10]. *J Pain*. 2020;S1526-5900(20)30108-5. doi: 10.1016/j.jpain.2020.11.006

Alerta submetido em 04/03/2021 e aceito em 08/03/2021.

Escrito por Eduardo Lima Wândega.

Ciência e Tecnologia

6. Uso do ribosídeo de nicotinamida no alívio da dor neuropática induzida por quimioterapia

Aproximadamente 65% dos sobreviventes do câncer relatam dores neuropáticas após o final do tratamento quimioterápico, apresentando hipersensibilidade e dimensões aversivas de dor. Estudos demonstram que células cancerosas e fibras nervosas interagem no microambiente tumoral e favorecem o crescimento do tumor.

Nesse contexto, o ribosídeo de nicotinamida (RN), precursor da vitamina B3, inibe indiretamente as polimerases responsáveis pelo reparo de danos no DNA, promovendo um aumento de NAD⁺ no meio intracelular. Com isso, era de se esperar que o RN facilitasse o crescimento de tumores, mas, estudos recentes revelaram que o contexto (tipo de célula, tumor, tecido e ciclo celular) determina o resultado. Assim, esse aumento de NAD⁺ promovido pelo RN, ocasiona em uma retificação dos efeitos colaterais induzidos pela quimioterapia com paclitaxel.

A amostragem se deu pela indução de tumores da glândula mamária em camundongos fêmeas. O tratamento se dividiu em grupos tratados com paclitaxel ao longo de cinco dias após o aparecimento dos tumores e tratados com solução salina e feitas análises comportamentais. O RN foi administrado até o tumor atingir tamanho considerável ou até 82 dias de experimento.

Percebeu-se que o tratamento prolongado com RN não altera a progressão natural dos tumores. O estudo demonstrou que o RN previne a hipersensibilidade tátil e ao frio. Além disso, previne a dimensão aversiva da neuropatia e atenua a perda de fibras nervosas intraepidérmicas induzidas pela quimioterapia em ratos com tumor. O principal achado do estudo foi que, quando administrado RN concomitantemente com o paclitaxel, há um aumento significativo da supressão tumoral. Entretanto, desconhece o mecanismo que permite essa ação.

Referência: Hamity, M. V., White, S. R., Blum, C., Gibson-Corley, K. N., & Hammond, D. L. (2020). Nicotinamide riboside relieves paclitaxel-induced peripheral neuropathy and enhances suppression of tumor growth in tumor-bearing rats. *Pain*, 161(10), 2364-2375. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001924

Alerta submetido em 28/12/2020 e aceito em 04/03/2021.

Escrito por Dafne Caroline Carvalho Marques.

7. Bloqueio do receptor PAC1 e o impacto nas cefaleias primárias

O polipeptídeo ativador de adenilato ciclase pituitária (PACAP38) apresenta capacidade de desencadear dor relacionada à cefaleia em salvas e a enxaqueca devido a ativação do receptor PAC1. Assim, há a possibilidade desse receptor ser um novo alvo para o desenvolvimento de tratamento para dores de cabeça.

O estudo foi realizado na Califórnia no período compreendido entre os anos de 2009 e 2013, buscou desenvolver um anticorpo contra o receptor PAC1 (Ab181) em camundongos e descrever características no que se refere às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas bem como investigar os efeitos na nocicepção dos neurônios do complexo trigeminocervical (TCC).

Dessa maneira, os resultados revelaram que o Ab181 é um potente anticorpo antagonista seletivo para o PAC1, que apresentou efeito inibitório sobre o estímulo nociceptivo no TCC, mantido por um longo período após administração desse por via intravenosa (mais de 48 horas).

Pressupõe-se que o local de ação do anticorpo seja periférico, em razão dos achados imunohistoquímicos apontarem presença mínima dos anticorpos no sistema nervoso central. Eles possuem maior tamanho molecular, e consequentemente, há dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica.

Conclui-se que o Ab181 é um agente promissor para prevenir ou cessar os ataques de cefaleia em salvas e enxaquecas por meio da inibição do PAC1, com potencial para oferecer novas abordagens terapêuticas nesses distúrbios.

Referência: Hoffmann J, Miller S, Martins-Oliveira M, et al. PAC1 receptor blockade reduces central nociceptive activity: new approach for primary headache? *Pain*. 2020; 161(7): 1670-1681. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001858

Alerta submetido em 28/12/2020 e aceito em 04/03/2021.

Escrito por Rafael do Ketley Paiva Cabral.

8. Jejum intermitente como adjuvante na terapia com opioides

O controle da dor em pacientes com dor crônica é um desafio, considerando que a terapia com opioides, a classe mais frequentemente prescrita para tais pacientes, pode ter baixa eficácia e/ou altos índices de efeitos colaterais. Com o intuito de melhorar essa realidade, pesquisadores dos Estados Unidos procuraram investigar a influência do jejum intermitente no tratamento da dor com opioides.

Eles submeteram camundongos a intervalos de 18 horas de jejum seguidos por períodos de alimentação de 6 horas durante uma semana. Os animais submetidos a esta dieta exibiram uma resposta antinociceptiva mais eficaz e duradoura à morfina, quando comparados a camundongos sem restrição alimentar. Além deste efeito, os animais em jejum demonstraram redução do desenvolvimento de tolerância e constipação, parâmetros importantes, uma vez que esses são efeitos indesejados limitantes e frequentes nos pacientes que fazem de opioides.

Essas melhorias demonstradas pelo jejum intermitente incentivaram os pesquisadores a buscar um possível mecanismo. Utilizando um ensaio de ligação da morfina com receptores μ , os estudiosos conseguiram identificar que em animais que foram submetidos ao jejum houve uma maior ligação da morfina nos receptores opioides na medula espinal.

Esse efeito não decorreu de alterações na expressão dos receptores μ , mas sim, de uma maior capacidade de ligação da morfina a esses receptores, ou seja, de um aumento da sua afinidade. Este estudo sugere que o jejum intermitente pode melhorar o índice terapêutico dos opioides para pacientes com síndromes dolorosas, proporcionando uma nova ferramenta para melhorar a terapêutica opioide.

Referência: Duron DI, Hanak F, Streicher JM. Daily intermittent fasting in mice enhances morphine-induced antinociception while mitigating reward, tolerance, and constipation. *Pain.* 2020 Oct, 161(10): 2353-2363. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001918. PMID: 32427747.

Alerta submetido em 04/03/2021 e aceito em 08/03/2021.

Escrito por Leticia Santos Almeida.

9. Polimorfismo no gene ABCB1 prediz resposta superior da combinação de morfina e nortriptilina para dor neuropática

A dor neuropática é uma condição causada por lesão ou doença no sistema somatossensorial, que afeta de 7 a 10% da população mundial. O tratamento da dor neuropática é feito primeiramente com antidepressivos e anticonvulsivantes, que em casos refratários são substituídos por analgésicos opioides. Esses medicamentos promovem apenas uma melhora parcial da dor, gerando uma demanda por novas estratégias terapêuticas.

Estudos clínicos têm avaliado se há benefício adicional no controle da dor neuropática pela associação de opioides e antidepressivos, em comparação com monoterapia antidepressiva. Os resultados indicam menores escores de dor com a utilização da terapia combinada, embora a resposta seja muito variada entre os

pacientes. Considerando que a variabilidade genética é uma possível causa para a variação da resposta ao tratamento com analgésicos, pesquisadores canadenses realizaram um estudo para averiguar a influência da variabilidade genética sobre a eficácia da associação morfina + nortriptilina no controle da dor neuropática.

Vinte e cinco participantes foram submetidos a três períodos de tratamento que duraram seis semanas cada, com intervalo de quatro dias entre períodos. Em cada etapa foi adotado um esquema terapêutico diferente: (1) morfina, (2) nortriptilina e (3) morfina e nortriptilina em associação. Ao final de cada período, os escores de dor dos participantes foram avaliados, determinando-se o percentual de redução da dor que cada esquema terapêutico promoveu. Ao final do estudo, amostras de DNA dos participantes foram coletadas com o objetivo de identificar características genéticas que poderiam estar associadas a melhores respostas aos tratamentos. Os pesquisadores descobriram que uma mutação no gene ABCB1 está associada a maiores níveis de analgesia promovidos pela terapia combinada de morfina com nortriptilina. Esse gene é responsável pela síntese da glicoproteína P de efluxo, cujas funções incluem o controle do acesso de fármacos ao sistema nervoso central. Indivíduos que possuem essa variante genética se beneficiam da terapia combinada, que induz até 80% mais analgesia do que a monoterapia com nortriptilina. Por outro lado, para os indivíduos que não possuem a mutação, não há diferença entre a utilização da terapia combinada e da monoterapia com nortriptilina na redução da dor neuropática.

Os resultados do estudo sugerem que a maior eficácia da terapia combinada com morfina e nortriptilina no controle da dor neuropática está condicionada à presença de polimorfismo genético. Considerando que os polimorfismos ocorrerem em uma pequena parcela da população, o estudo indica que na maioria dos pacientes não haverá benefício analgésico nessa associação. Em adição, o trabalho evidencia que a detecção das bases genéticas das respostas aos fármacos poderá contribuir, futuramente, para uma terapia analgésica mais individualizada, com maior eficácia e menos efeitos adversos.

Referência: Benavides R, Vsevolozhskaya O, Cattaneo S, et al. A functional polymorphism in the ATP-Binding Cassette B1 transporter predicts pharmacologic response to combination of nortriptyline and morphine in neuropathic pain patients. *Pain*. 2020;161(3):619-629. doi:10.1097/j.pain.0000000000001750

Alerta submetido em 04/03/2021 e aceito em 08/03/2021.

Escrito por Jamile de Souza Moraes.

10. Avaliação do uso do tapentadol para tratamento de dor após artroplastia total do joelho

A osteoartrose é uma doença articular degenerativa que promove dor e limitação funcional, assim, uma opção terapêutica para os casos mais graves dessa condição é a artroplastia total do joelho (ATJ). A partir disso, devem-se avaliar os analgésicos utilizados para dor pós-operatória a fim de garantir o alívio da dor e minimizar os efeitos adversos. Logo, o estudo compara a eficácia do tapentadol, da

oxicodona e do placebo adicionados ao protocolo de analgesia multimodal para pacientes submetidos a esse procedimento cirúrgico.

Trata-se de um estudo monocêntrico, aleatório e duplo-cego realizado na Noruega com 134 pacientes. Os pacientes foram aleatoriamente designados à 1 dos 3 grupos de estudo, que receberiam o tapentadol de liberação prolongada ou a oxicodona de liberação controlada ou o placebo durante 7 dias após o procedimento cirúrgico. Os participantes do estudo avaliaram a dor durante a mobilização e em repouso a partir da escala de avaliação numérica, bem como efeitos adversos apresentados durante o tratamento, satisfação em relação ao tratamento de dor, tempo de permanência no hospital e outros.

Com base nos resultados, foi possível identificar a eficácia no alívio da dor e menos efeitos adversos no grupo que recebeu o tapentadol quando comparado aos demais. Apesar desses dados não serem estatisticamente significativos, sabe-se que essas características são importantes para garantir uma maior adesão e satisfação em relação ao tratamento e minimizar o tempo de permanência no hospital. Tal fato é de suma importância, visto que a dor após ATJ pode impactar diretamente na mobilidade do paciente, bem como na sua qualidade de vida e no risco de dor crônica.

Referência: Rian T, Skogvoll E, Hofstad J, et al. Tapentadol vs oxycodone for postoperative pain treatment the first 7 days after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Pain*. 2021;162(2):396-404.

Alerta submetido em 04/03/2021 e aceito em 08/03/2021.

Escrito por Mariana Lôbo Moreira.