

Divulgação Científica

1. Neuropatia não é sinônimo de dor

Estudo transversal prospectivo feito no Hospital Geral de Toronto, entre 2016 e 2017, com 113 pacientes com polineuropatia não diabética concluiu que a fraqueza muscular, e não a dor, está associada a uma neuropatia mais grave. O estudo foi conduzido com o objetivo de estabelecer uma associação entre os sintomas neuropáticos e a gravidade da neuropatia, o que poderia auxiliar na escolha do tratamento mais adequado para cada paciente.

Utilizando avaliações clínicas, funcionais, exames físicos e questionários, os pesquisadores compararam as características da polineuropatia aos sintomas neuropáticos. A presença da dor não foi linearmente associada à gravidade da neuropatia, enquanto a fraqueza muscular foi associada de modo linear à gravidade. Além disso, o estudo demonstrou que a dormência e formigamento são os sintomas mais comuns, seguidos de fraqueza e dor.

O estudo concluiu que a fraqueza muscular é provavelmente o sintoma neuropático mais confiável para avaliar a gravidade da neuropatia não diabética. É preciso alertar, portanto, que a redução da dor com o decorrer do tempo, pode fornecer ao paciente uma falsa ideia quanto à gravidade da sua neuropatia, podendo levar à redução do cuidado e agravamento do quadro neuropático.

Referência: Abraham A, Lovblom LE, Bril V. The complex association between pain and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021;63(4):538-545. doi:10.1002/mus.27171

Alerta submetido em 16/11/2021 e aceito em 10/12/2021.

Escrito por Carina Fernandes Silva.

2. Estudo de representação social descreve o impacto dos métodos não farmacológicos para alívio da dor do parto

Gestantes em trabalho de parto relatam redução de dor, maior conforto e relaxamento com uso de métodos não farmacológicos. Para identificar a representação social dos métodos não farmacológicos para alívio da dor durante o trabalho de parto, pesquisadores da UNESC realizaram em 2020 um estudo na maternidade de Colatina/ES. Estudos de representações sociais objetivam entender como algo novo é inserido em um contexto social conhecido. Neste caso, o estudo objetivou estabelecer como métodos não farmacológicos para redução da dor do parto foram recebidos pelas parturientes da maternidade.

As 100 gestantes incluídas no estudo realizaram pelo menos um dos seis métodos disponíveis, sendo o banho morno de aspersão o mais utilizado, seguido por deambulação, musicoterapia, massagem, aromaterapia e bola suíça. A partir de entrevista com as parturientes, foram realizadas as análises das falas, que

permitiram compreender a percepção das gestantes acerca do uso dos métodos para alívio da dor, além da construção da “nuvem de palavras”. As palavras mais constantes nos relatos das mulheres foram: “relaxante”; “alívio”; “carinho”; “bom”. As parturientes associaram o uso desses métodos a maior segurança, cuidado e acolhimento pela equipe de saúde. Além disso, foi possível identificar que 68% das mulheres não tinham informações prévias a respeito dos métodos não farmacológicos.

O estudo indicou que as mulheres reconhecem como eficazes os métodos não farmacológicos no alívio da dor do trabalho de parto, além de estabelecer maior confiança entre a equipe e a gestante. Vale ressaltar a importância de melhorar a orientação das gestantes durante o pré-natal acerca da possibilidade do uso de métodos não farmacológicos para alívio da dor durante o parto.

Para saber mais sobre o assunto leia o editorial “Métodos não farmacológicos que ajudam a aliviar a dor durante o trabalho de parto” em <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial246.pdf>

Referência: Vicente, IG, Campos, GKP, Rodrigues, A De F M, Rodrigues, L A, Representação social dos métodos não-farmacológicos para alívio da dor durante o trabalho de parto. *Saúde Coletiva*. 2021. 021; (11) N.69. doi: 10.36489/saudecoletiva.2021v11i69p7000

Alerta submetido em 08/11/2021 e aceito em 24/11/2021.

Escrito por Alyne Almeida de Lima.

3. A trajetória da dor materna perinatal prediz risco para depressão pós-parto

Apesar de a depressão pós-parto (DPP) ser muito comum, ainda ocorrem falhas na predição e prevenção de seus sintomas. De modo a sanar essa necessidade, pesquisadores da *Texas A&M University* utilizaram um estudo prospectivo para testar as trajetórias de desenvolvimento da dor materna por meio de índices preditores dos sintomas de DPP, do segundo trimestre da gravidez até 4 meses de pós-parto. Os resultados confirmaram que delinear a trajetória da dor materna no período perinatal prediz fatores de risco para a DPP. O que possibilita intervenção precoce e suporte personalizado no cuidado de gestantes.

Foram utilizados dados de um estudo prospectivo prévio que registrou o autorrelato de gestantes saudáveis. Os relatos de dor foram recolhidos no segundo e terceiro trimestres gestacionais e 4 meses após o parto, possibilitando o traçado da trajetória da dor. Como projeção futura, o estudo sugere a realização de pesquisas que abarquem os aspectos multifatoriais da dor e englobem uma amostra com maiores riscos de saúde, de modo a disseminar o traçado da trajetória da dor na gestação como estratégia de prevenção da DPP no acompanhamento pré-natal.

Referência: Mathur VA, Nyman T, Nanavaty N, George N, Brooker RJ. Trajectories of pain during pregnancy predict symptoms of postpartum depression. *Pain Rep*. 2021 Jun 3;6(2):e933. doi: 10.1097/PR9.0000000000000933. PMID: 34104839; PMCID: PMC8177876.

Alerta submetido em 15/10/2021 e aceito em 03/11/2021.

Escrito por Giulia Moreira Dias.

4. O impacto da quick massage na tensão muscular e na tolerância à dor

A massagem é um tipo de intervenção direcionada para alívio das dores, responsável por promover benefícios emocionais e físicos. A quick massage é uma técnica que agrega metodologias de massagens clássicas e orientais e duras cerca de 10 a 30 minutos. O estudo buscou verificar o efeito da quick massage sobre a tensão muscular e o limiar de tolerância de dor à pressão (LTDP) em professores universitários.

Trata-se de um estudo clínico aleatorizado simples-cego com 40 indivíduos. Foram incluídos no estudo professores com idade até 59 anos e com no mínimo, 3 anos de atuação na docência e carga horária semanal de 20 a 40 horas. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos e responderam questionários sobre o estilo de vida e a percepção de estresse e tensão muscular. O LTDP foi determinado com base na utilização de um algômetro aplicado em pontos específicos com velocidade de 1 kg/s ou até o relato de dor pelo participante. Um dos grupos recebeu a quick massage e o outro, ficou apenas sentado na cadeira de forma confortável durante 20 minutos.

Foi observado que o estilo de vida influencia diretamente na percepção sobre a tensão muscular e o LTDP. Os resultados apontaram que não houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito ao LTDP. Entretanto, houve redução na percepção da tensão muscular no grupo que recebeu a intervenção. Apesar de a literatura apresentar diversos mecanismos neurofisiológicos que fundamentam o efeito positivo da massagem, esse resultado não foi confirmado no presente estudo.

Referência: Simão S, Höring AC, Lima BDO, Silva NCDOV, Alfieri FM. Efeito imediato da quick massage sobre a tensão muscular e o limiar de tolerância de dor à pressão. BrJP. 2021,4 (3), 221-224.

Alerta submetido em 08/11/2021 e aceito em 29/11/2021.

Escrito por Daniela Caputo Dorta.

5. O status socioeconômico influencia no manejo da dor

Estudiosos de Portugal conduziram dois estudos experimentais online, um com enfermeiras, e outro com estudantes de medicina, de modo a testar a influência do status socioeconômico (do inglês, SES) das pacientes na avaliação e manejo da dor por estes profissionais. Notou-se que a interpretação da dor foi mediada pelas deduções acerca do SES dos pacientes, o que influenciou as práticas propostas de avaliação e manejo das dores crônicas.

Para testar a correlação entre classe social e manejo da dor, os profissionais foram apresentados a dois cenários clínicos de mulheres com dor crônica através de fotos e vídeos que indicavam a caracterização de diferentes classes sociais. A partir deste primeiro contato, a amostra delineou uma avaliação do SES e da dor das pacientes.

Houve uma clara diferença na avaliação e no manejo proposto, entre estudantes de medicina e enfermeiras. Os dados mostraram que a identificação social entre o profissional e o paciente influencia diretamente na credibilidade atribuída à dor e na prestação do cuidado individualizado, visto que há uma tendência em favorecer membros do mesmo grupo social.

Este estudo sugere que os dados prévios de negligência no manejo e avaliação da dor em pacientes de baixa classe social podem ser atribuídos a não identificação de classes entre profissional e paciente, visto que a maioria dos estudos é conduzida com profissionais de alto SES. Desta forma, o artigo alerta para a necessidade de capacitações que abordem a diversidade e a promoção da equidade para maior humanização do cuidado da dor.

Referência: Bernardes SF, Tomé-Pires C, Brandão T, Campos L, Teixeira F, Goubert L. Classism in pain assessment and management: the mediating role of female patient dehumanization and perceived life hardship. *Pain*. 2021 Dec 1;162(12):2854-2864. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002278. PMID: 33769369.

Alerta submetido em 08/11/2021 e aceito em 29/11/2021.

Escrito por Giulia Moreira Dias.

Ciência e Tecnologia

6. A obesidade por si só não determina a sensibilidade à dor nociceptiva

A dor e a obesidade se fazem presentes na vida de muitas pessoas e atingem diretamente a qualidade de vida, mas será que as pessoas obesas são mais sensíveis à dor? Este estudo buscou responder esta indagação ao comparar as respostas à dor ao estímulo térmico de obesos e não obesos. Após análise, constatou-se que a obesidade não foi um fator determinante na sensibilidade à dor nociceptiva dos participantes, mesmo quando aplicados estímulos em diferentes temperaturas, durações e locais.

Os dados foram baseados em critérios psicofísicos e antropométricos que compararam participantes obesos e não obesos, sendo a amostra homogênea quanto ao sexo e idade. Os estímulos nociceptivos de frio e calor respeitaram o limiar de dor dos participantes e exploraram a variação da sensibilidade à dor quanto a intensidade e duração do estímulo. Diante deste estudo e de artigos prévios, subentende-se que a relação multifatorial entre obesidade e dor perpassa aspectos mecânicos, comportamentais e fisiológicos, e que o sobrepeso por si só não altera a sensibilidade à dor em indivíduos saudáveis, apesar de predispor o surgimento da dor crônica.

Referência: Emerson NM, Nahman-Averbuch H, Peugh JL, Coghill RC. Pain sensitivity does not differ between obese and healthy weight individuals. *Pain Rep*. 2021 Aug 3;6(3):e942. doi: 10.1097/PR9.0000000000000942. PMID: 34514273; PMCID: PMC8423383.

Alerta submetido em 08/11/2021 e aceito em 29/11/2021.

Escrito por Giulia Moreira Dias.

7. Modulação espinal da hiperalgesia inflamatória e neuropática por receptores de glicina

A hiperalgesia é um dos principais fatores em dores crônicas, estando associada a estímulos mecânicos e inflamatórios. Os receptores de glicina e de GABA exercem um papel crítico na regulação da nocicepção espinal. Estudos realizados nos últimos anos demonstraram que camundongos com deficiência na subunidade $\alpha 3$ dos receptores de glicina (GlyR) não apresentaram hiperalgesia induzida pela prostaglandina E2 (PGE2), administrada por via espinal. A fim de melhor compreender a relevância dos GlyR neste processo, pesquisadores da Universidade de Zurique, na Suíça, realizaram um estudo com dois grupos de camundongos.

Os experimentos foram realizados em camundongos selvagens e em camundongos com uma mutação pontual no éxon 7 do gene que codificava a subunidade $\alpha 3$ do receptor de glicina (GlyRa3). A técnica de optogenética foi utilizada para avaliar e caracterizar a amplitude da corrente pós-sináptica inibitória (da sigla em inglês-IPSC), com o auxílio de estímulo luminoso de comprimento de onda e duração específicos. A utilização do pulso de luz azul (437 nm) de 1 segundo nas células induz a despolarização enquanto pulsos mais curtos, de 4 milissegundos e mesmo comprimento de onda, gerando potenciais de ação nos neurônios, acionando IPSC nas células pós-sinápticas.

A mutação pontual no gene do GlyRa3 foi realizada por meio da técnica CRISPR que consistiu na substituição do códon AGT que codifica o aminoácido serina, para GCT que codifica a alanina. Esta mutação específica foi escolhida, pois há um consenso na literatura científica de que a região codificada pelo éxon 7 consiste no sítio de ligação da proteína quinase dependente de AMPc (PKA). Após o isolamento das células e do estabelecimento do modelo eletrofisiológico, os camundongos receberam injeção intratecal PGE2 e repetiu-se o experimento. A PGE2 diminuiu a amplitude das IPSCs das células dos camundongos selvagens como esperado, porém, não diminuiu consideravelmente as IPSCs das células dos camundongos com a mutação pontual.

Os pesquisadores também analisaram a sensibilidade à dor inflamatória dos dois grupos, por estímulo mecânico e de calor através dos testes de Von Frey e Hargreaves, respectivamente. Para tanto, foram administradas injeções intratecais de PGE2 e subcutâneas de zymosan A para induzir a sensibilidade à dor quando os camundongos fossem submetidos aos testes. Os dois grupos ainda foram submetidos a um terceiro teste, a fim de avaliar a sensibilidade à dor neuropática por meio de uma lesão induzida no nervo ciático. Os camundongos com a mutação pontual apresentaram menor intensidade de hiperalgesia inflamatória em relação aos camundongos selvagens, tanto na indução por calor como na mecânica. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas na sensibilidade neuropática.

Por meio do estudo realizado é possível notar a importância do estudo das diferentes isoformas dos diversos receptores e enzimas, pois pequenas alterações como uma mutação pontual podem resultar em mudanças significativas no processo fisiológico resultante de determinada cascata de sinalização celular. O estudo apresenta evidências de uma contribuição fundamental da fosforilação dos GlyRa3 para hiperalgesia inflamatória, além de serem prováveis alvos para futuros analgésicos.

Referência: Werynska K, Gingras J, Benke D, Scheurer L, Neumann E, Zeilhofer HU. A Glra3 phosphodeficient mouse mutant establishes the critical role of protein kinase A-dependent phosphorylation and inhibition of glycine receptors in spinal inflammatory hyperalgesia. *Pain*. 2021;162(9):2436–45.

Alerta submetido em 25/10/2021 e aceito em 25/10/2021.

Escrito por Rafael do Couto Campos de Jesus.

8. A importante descoberta de um marcador de dor crônica neuropática

Uma grande frequência de células natural killer (NK) no líquido cefalorraquidiano humano está associada à redução da sensibilização central em pacientes com distúrbios neuropáticos dolorosos. Um estudo publicado na revista PAIN, edição 162 de setembro de 2021, concluiu que as células NK podem ser consideradas possíveis marcadores de dor crônica neuropática.

Com o objetivo de identificar marcadores de células imunológicas na dor crônica neuropática, esse estudo de coorte selecionou 41 pacientes que sofrem de duas condições que predisõem ao desenvolvimento de dor crônica: 10 pacientes com neuralgia de herpes zoster e 31 pacientes com polineuropatia. Esses pacientes foram examinados de junho de 2016 a janeiro de 2019.

Foi realizado um exame inicial aplicando um questionário de detecção de dor e teste sensorial quantitativo para avaliação do perfil somatossensorial dos pacientes. Também a análise do líquido cefalorraquidiano com exames de rotina clínica e citometria de fluxo. Três meses depois, como um teste de acompanhamento, os exames iniciais foram repetidos novamente para a identificação da cronicidade da dor nos pacientes.

Como resultado, os autores encontraram que as células NK podem ser importantes marcadores de dor crônica neuropática, o que pode levar os profissionais de saúde a um diagnóstico precoce. Esse resultado também ajudará os profissionais na hora de traçar estratégias para o tratamento de pacientes que sofrem desse tipo de dor.

Referência: Lassen, J., Stürner, K. H., Gierthmühlen, J., Dargvainiene, J., Kixmüller, D., Leypoldt, F., Baron, R., & Hüllemann, P. (2021). Protective role of natural killer cells in neuropathic pain conditions. *Pain*, 162(9), 2366–2375. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002274>

Alerta submetido em 27/09/2021 e aceito em 18/10/2021.

Escrito por Rebeca Dias dos Santos.

9. Impacto do placebo open-label no tratamento da síndrome do intestino irritável

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma doença gastrointestinal crônica, que acomete cerca de 5% a 10% da população adulta. Os sintomas clínicos desta patologia envolvem alterações dos hábitos intestinais e intensas dores abdominais. Um estudo piloto avaliou um ensaio clínico randomizado com um grupo placebo open-label, ou seja, participantes que tinham consciência sobre a utilização do placebo e assim, comparou com o grupo placebo duplo-cego no tratamento da SII. O estudo está fundamentado no piloto, mas incluiu uma amostra maior, bem como um tempo de tratamento mais duradouro.

Trata-se de um estudo estadunidense envolvendo 308 participantes de 18 a 80 anos que apresentam sintomas moderados e graves de SII. Tais participantes foram aleatorizados em 4 grupos: (1) grupo placebo open-label; (2) grupo placebo duplo-cego; (3) grupo controle que não iria receber a utilização de pílulas e (4) grupo que recebeu óleo de hortelã-pimenta duplo-cego. Durante a visita, os pesquisadores ressaltaram alguns pontos como o potencial de melhora dos placebos em ensaios clínicos duplo-cegos, a ausência de dados a respeito de placebos open-label e o fato de não ser necessário acreditar no placebo para obter benefícios.

Os resultados demonstraram melhora estatisticamente significativa na escala de gravidade de sintomas de SII em todos os grupos. Apesar do grupo que recebeu óleo de hortelã-pimenta apresentar alto desempenho, esse resultado não diferiu significativamente do grupo placebo open-label. Além disso, houve uma melhora significativamente maior no grupo placebo open-label em comparação com o grupo controle que não recebeu pílulas. Esses resultados condizem com o estudo piloto e sugerem que os pacientes não precisam passar por cegamento para apresentarem benefícios em algumas modalidades de tratamento.

Referência: Lembo A, Kelley JM, Nee J, et al. Open-label placebo vs double-blind placebo for irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial. *Pain*. 2021;162(9):2428-2435.

Alerta submetido em 23/09/2021 e aceito em 29/11/2021.

Escrito por Mariana Lôbo Moreira.

10. Conectividade funcional pode determinar os índices de dor

Estudo realizado no Canadá teve por objetivo determinar as relações das vias de modulação da dor trigeminal ascendente (tálamo) e descendente (substância cinzenta periaquedutal - SCP), com o pico de intensidade da dor tônica orofacial induzida pela colocação de um separador ortodôntico. Em uma amostra de 26 participantes, um separador elastomérico foi colocado e mantido por cinco dias. A avaliação da dor foi realizada por meio dos seguintes instrumentos: diário da dor, no qual o participante registrou a dor três vezes ao dia; autorrelato de avaliação da ansiedade e o de amplificação somatossensorial. Além disso, foram submetidos à ressonância magnética estrutural e funcional. Os pesquisadores encontraram que o

pico de dor foi em dois dias após a colocação do separador ortodôntico. Os participantes relataram ansiedade leve e amplificação somatossensorial de média intensidade, porém correlacionaram-se ao pico de dor. As conectividades de linhas de base que se mostraram mais fracas na região da SCP foram responsáveis pelo elevado pico de dor. O mesmo foi observado nos participantes que tiveram essa conectividade mais intensa nas regiões tálamo-ínsula. Portanto, mostrou-se que os sistemas modulatórios nociceptivos ascendentes e descendentes podem determinar as classificações da dor subsequentes. No entanto, novos estudos são necessários devido às limitações, como a amostra pequena e, por fim, devem-se avaliar modelos de dor crônica.

Referência: Ayoub LJ, McAndrews MP, Barnett AJ, Jeremy Ho KC, Cioffi I, Moayed M. Baseline resting-state functional connectivity determines subsequent pain ratings to a tonic ecologically valid experimental model of orofacial pain. *Pain*. 2021 Sep 1;162(9):2397-2404. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002225. PMID: 34448753.

Alerta submetido em 27/09/2021 e aceito em 03/11/2021.

Escrito por Júlia Eduarda Batista de Almeida.