

Divulgação Científica

1. Ilusão do garfo e faca e o estudo sobre os membros fantasmas

Uma ilusão em que uma faca toma efeito transparente, tem incentivado o estudo da condição que muitas pessoas apresentam após amputações, a sensação e/ou dor do membro fantasma. A ilusão foi percebida por um adolescente, estudante do ensino médio em seu jantar, que junto ao pai publicou artigo acerca do achado.

O professor de psicologia da Universidade da Califórnia, Nicolas Davidenko, lembra que não é a primeira vez que um objeto reflexivo toma um efeito transparente. Nos anos 90, em uma pesquisa sobre membros fantasmas, cientistas descobriram que colocar um espelho que cubra o membro amputado enquanto se reflete o outro membro pode reduzir a dor de pacientes amputados. Esta estratégia tem sido utilizada para o tratamento da condição de membro fantasma.

A ilusão é gerada quando colocada a faca verticalmente entre os “dentes” do garfo, fazendo com que a faca tome uma aparência transparente. O adolescente, com a ajuda do pai, explica em seu artigo que existem fatores que deixam a ilusão mais visível ou menos visível.

A ilusão do garfo e faca traz uma perspectiva diferente da terapia de caixa de espelho já mencionada no DOL, no editorial 134. O professor de psicologia lembra ainda que a ilusão é um ótimo lembrete de que descobertas científicas podem ser feitas em diversas situações.

Referências:

- Balas, B., & Balas, B. (2021). The Fork-and-Knife Illusion. Perception, 0301006620988847. DAVIDENKO, Nicolas. The Fork-and-Knife Illusion Makes Metal Appear Transparent. Psychology Today, California, 31, março, 2021. Disponível em <https://www.psychologytoday.com/us/blog/illusions-delusions-and-reality/202103/the-fork-and-knife-illusion-makes-metal-appear>
- Ramachandran, V. S., & Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 263(1369), 377-386.

Referências adicionais:

- <http://www.dol.inf.br/Html/EditoriaisAnteriores/Editorial134.pdf>
- <http://www.dol.inf.br/Html/Bau/Edicao-2-16.pdf>

Alerta submetido em 19/10/2021 e aceito em 03/11/2021.

Escrito por Luíza Beatriz Carvalho Cunha.

2. Conhecimentos considerados importantes pelo paciente acerca da dor

Educação em ciências da dor tem sido usada no tratamento de dor crônica. Essa alternativa de tratamento consiste na compreensão da dor como um fenômeno biopsicossocial. Nesse contexto, um estudo de método misto foi realizado com 97 pessoas em tratamento para dor crônica. Os participantes responderam um questionário após receberem sessões de educação em ciências da dor. O objetivo foi identificar quais conceitos sobre dor seriam apontados como importantes em pacientes que relataram melhora após as sessões e porque eles achavam que tinham melhorado. Os resultados da abordagem qualitativa da pesquisa foram divididos em três temas que consolidam os achados: 1-“Dor não significa que meu corpo está em perigo”, 2-“Pensamentos, emoções e experiências afetam a dor” e 3-“Eu posso treinar meu sistema superprotetor de dor”. Na abordagem quantitativa, a maioria das questões consideradas como muito importantes estavam relacionadas ao entendimento da dor crônica como um sistema de superproteção. Foi possível notar a mudança de conceitos preexistentes e do comportamento adotado em relação a dor pelos participantes. Estes achados possibilitam o desenvolvimento de ferramentas de educação em dor mais individualizadas e centradas no paciente.

Nota da edição: No entanto, há a necessidade de avaliação dos fatores que estão envolvidos nos casos em que não há a percepção de melhora após esse tipo de intervenção, considerando que estas pessoas não faziam parte da população estudada.

Referências: Leake HB, Moseley GL, Stanton TR, OHagan ET, Heathcote LC. What do patients value learning about pain? A mixed-methods survey on the relevance of target concepts after pain science education. *Pain*. 2021;162(10):2558-2568. doi:10.1097/j.pain.0000000000002244

Alerta submetido em 01/11/2021 e aceito em 29/11/2021.

Escrito por Raquel Pereira de Souza.

3. Desafios no tratamento da dor crônica abdominal em portadores de doenças inflamatórias intestinais

Relatada por 60% dos portadores de doenças inflamatórias intestinais (DII), a dor crônica pode possuir múltiplas etiologias nesses quadros. Porém, esse sintoma tão importante na DII ainda é negligenciado, sendo pouco avaliado na rotina clínica e, muitas vezes, sua relação direta com a qualidade de vida do paciente é esquecida.

Já se sabe que a dor crônica abdominal é responsável por impactar significativamente a qualidade de vida e o bem-estar psicológico dos portadores das DII. Até mesmo pacientes que realizam terapia farmacológica regular para controle da inflamação intestinal e seus sintomas encontram limitações para atividades como dormir, trabalhar e manter relações sociais.

Atualmente, a principal estratégia de manejo de dor utilizada para esses pacientes inclui o uso de opioides. Além disso, as estratégias adotadas atualmente não são específicas para as DII, sendo, muitas vezes, ineficazes e associadas a diversos efeitos colaterais. Também já é conhecido que analgésicos possuem baixa eficácia

em portadores das DII além de trazer efeitos adversos relacionados ao intestino, inclusive, dor.

As abordagens psicológicas são utilizadas para incentivar a adesão aos tratamentos e também modificar fatores do estilo de vida importantes para o manejo da DII. Recentemente, estas abordagens também têm sido utilizadas no manejo da dor, principalmente nos casos de dor psicológica. Este artifício tem apresentado resultados positivos na redução do impacto das DII na qualidade de vida do portador.

Muitas das questões clínicas são comuns a todo tipo de dor crônica, porém, é necessário reconhecer a individualidade das questões enfrentadas nas doenças inflamatórias intestinais. Também é importante reconhecer a importância do estudo interdisciplinar para solução dos problemas encontrados, principalmente no manejo da dor abdominal, a fim de que o tratamento seja eficaz e definitivo.

Referências: Bakshi N, Hart AL, Lee MC, Williams ACC, Lackner JM, Norton C, Croft P. Chronic pain in patients with inflammatory bowel disease. *Pain*. 2021 Oct 1;162(10):2466-2471. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002304. PMID: 34534174; PMCID: PMC8442739.

Alerta submetido em 08/11/2021 e aceito em 22/11/2021.

Escrito por Rafaela Silva Motta.

4. Mediadores inflamatórios na endometriose

Um estudo clínico realizado na Suíça demonstrou que o sistema endocanabinoide está associado a dor e aos marcadores inflamatórios em mulheres com endometriose. Apesar de já ser conhecido que os endocanabinoides (eCBs) têm papel fundamental na regulação da inflamação, pouco se sabia da regulação e ação desses na fisiopatologia da doença.

Os pesquisadores avaliaram a presença dos endocanabinoides no soro e no líquido peritoneal de mulheres portadoras de endometriose. As participantes que seriam operadas por laparoscopia para resolução de problemas ginecológicos, inclusive manejo dos focos endometriais, foram convidadas a participar do estudo. As mulheres que aceitaram tiveram a cavidade peritoneal inspecionada durante o procedimento cirúrgico e foi colhido sangue e líquido peritoneal para análise posterior.

A presença dos diversos tipos de marcadores inflamatórios do sistema endocanabinoide, os níveis séricos e peritoneais e a fase do ciclo em que a participante se encontrava foram analisados para demonstrar se havia ou não correlação com a dor em decorrência da doença.

Diante disso, os resultados do estudo constataram os níveis de eCBs em relação à dor e inflamação na endometriose nas diferentes fases do ciclo menstrual e descreveram quais estruturas do sistema endocanabinoide estavam associadas positivamente e negativamente com a sintomatologia da doença.

A dor incapacitante é um sintoma presente na maioria das mulheres com endometriose e os tratamentos atuais são insuficientes. Sendo assim, compreender

os mecanismos bioquímicos por trás da fisiopatologia da doença é essencial para novas abordagens terapêuticas.

Referência: Andrieu T, Chicca A, Pellegata D, et al. Association of endocannabinoids with pain in endometriosis. *Pain.* 2022;163(1):193-203. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002333. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001768/#:~:text=Endocannabinoid%20\(eCB\)%20levels%20fluctuate%20in,peritoneal%20fluid%20collected%20during%20laparoscopy](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001768/#:~:text=Endocannabinoid%20(eCB)%20levels%20fluctuate%20in,peritoneal%20fluid%20collected%20during%20laparoscopy)

Alerta submetido em 17/01/2022 e aceito em 31/01/2022.

Escrito por Anne Caroline Nunes Carmo.

5. A influência da angústia pré-cirúrgica na dor crônica pós-operatória em cirurgia cardiotorácica

A dor crônica pós-cirúrgica (DCPC) é definida como dor que persiste por mais de 3 meses após a cirurgia. Possui interferência significativa na qualidade de vida do paciente e é relatada em 28% dos casos de cirurgia cardíaca e em 60% dos casos de cirurgia torácica.

Pesquisadores realizaram um estudo prospectivo longitudinal em um hospital de Toronto, no Canadá, buscando compreender se a angústia pré-operatória prediz a DCPC e incapacidade relacionada à dor no período de 6 meses após cirurgias cardiotorácicas não emergenciais.

Os participantes da pesquisa deveriam ser maiores de 18 anos, falar inglês e não possuir histórico de transtornos psicóticos. A amostra foi de 543 participantes. Para avaliação, os participantes responderam a questionários antes da cirurgia e 3, 6 e 9 meses após. No questionário, havia dados sociodemográficos e escalas para aferição de sofrimento emocional, pensamento catastrófico, avaliação da depressão e ansiedade, intensidade e incapacidade da dor.

Os achados incluíram que a idade está à intensidade da DCPC e o sofrimento pré-cirúrgico foi um fator determinante tanto para a intensidade quanto para a incapacidade da DCPC.

Embora ainda não seja classificada como um risco causal para a intensidade e incapacidade da dor crônica pós-cirúrgica, a avaliação da angústia pré-cirúrgica pode ser vantajosa a fim de avaliar o risco do desenvolvimento da dor e realizar intervenção precoce para esse problema.

Referências: Aternali A, Slepian PM, Clarke H, Ladha KS, Katznelson R, McRae K, Seltzer Z, Katz J. Presurgical distress about bodily sensations predicts chronic postsurgical pain intensity and disability 6 months after cardiothoracic surgery. *Pain.* 2022 Jan 1;163(1):159-169. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002325. PMID: 34086627.

Alerta submetido em 17/01/2022 e aceito em 31/01/2022.

Escrito por Rafaela Silva Motta.

Ciência e Tecnologia**6. Antagonistas dos canais BKCa - um potencial tratamento para enxaqueca**

Esta pesquisa constatou elevada incidência de crises de enxaqueca após ação da substância vasoativa Maxipost no organismo. Ela se liga aos canais de potássio dependente de cálcio de alta condutância (BKCa), e os ativa. Percebeu-se que os efeitos do Maxipost são equivalentes aos do Levromakalim, principal substância que estimula crises de enxaqueca, utilizada em estudos. Assim, verificou-se que os fármacos antagonistas dos canais BKCa possuem grande potencial no tratamento da enxaqueca, porém estes devem ser seletivos à subunidades específicas deste receptor, devido possíveis efeitos colaterais que podem ocorrer ao bloqueá-lo completamente.

Foram selecionados vinte e seis participantes, com diagnóstico de enxaqueca sem aura, sendo esta a mais prevalente na população, a fim de verificar a influência da abertura dos canais BKCa na fisiopatologia das crises de enxaqueca, através de um estudo duplo-cego. Os integrantes da pesquisa ficaram disponíveis para receber, de forma aleatória, o Maxipost, ou o placebo, constituído por uma solução salina isotônica. A administração foi realizada por via intravenosa.

Ao analisar os dados obtidos, verificou-se que após a administração do Maxipost, foram desencadeadas crises de enxaqueca em 95% dos participantes, e incidência de cefaléia em 100%. Por outro lado, após a administração do placebo, nenhum integrante desenvolveu crises de enxaqueca, e apenas 32% apresentaram dor de cabeça, sendo esta, quando comparada com a dor desencadeada pelo Maxipost, consideravelmente menor quanto à intensidade. As principais regiões do sistema nervoso central afetadas foram temporal e frontal. Além disso, observa-se um considerável aumento da frequência cardíaca e dilatação arterial, após infusão do Maxipost.

Referência: Al-Karagholi MA, Ghanizada H, Waldorff Nielsen CA, et al. Opening of BKCa channels causes migraine attacks: a new downstream target for the treatment of migraine. *Pain.* 2021;162(10):2512-2520. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002238

Alerta submetido em 08/11/2021 e aceito em 22/11/2021.

Escrito por Kamila Gonçalves Tortorelli.

7. Terapia cognitivo-comportamental e educação em dor como aliados na intervenção da dor crônica

Apesar de haver evidências de que tratamentos psicossociais para dor crônica possuem resultados favoráveis, pouco se sabe a respeito dos mecanismos desse tipo de intervenção. A terapia cognitivo-comportamental e a educação em dor foram utilizadas em um estudo de coorte com participantes de 4 clínicas de centros de saúde comunitárias do Alabama, nos Estados Unidos. O estudo apresenta novos

achados sobre a relação da catastrofização com intensidade e a interferência da dor em pacientes crônicos.

Para o estudo, foram selecionadas pessoas com mais de 19 anos, com diagnóstico de dor crônica e auto relato de dor na maioria dos dias, nos últimos 3 meses. Foram excluídos os casos de dor relacionada a malignidade e casos de abusos de substâncias auto relatadas, obtendo-se uma amostra de 168 pessoas.

Aleatoriamente, os participantes foram separados em dois grupos: um em que seria aplicada a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e outro, a educação em dor (ED). As intervenções foram aplicadas por terapeutas durante 10 reuniões semanais. Antes de cada encontro, foram utilizadas escalas para medidas de catastrofização da dor, intensidade da dor e interferência da dor nas atividades diárias.

Os resultados encontrados foram que, tanto o grupo que recebeu TCC quanto o grupo que recebeu ED obtiveram redução na catastrofização da dor ao longo do estudo. Uma associação importante foi que, se na semana anterior houve redução na catastrofização da dor, era previsível que a intensidade e a interferência da dor também diminuíssem na semana seguinte. Ou seja, os fatores analisados estão diretamente ligados à catastrofização, observada de forma ainda mais intensa no primeiro terço do tratamento e redução significativa dessa ligação no final das 10 sessões. A TCC e a ED apresentaram sucesso em separar a catastrofização da dor da subsequente intensificação e interferência, atingindo resultados muito positivos ao fim do tratamento. Este estudo traz achados importantes, mas ainda limitados, de como pode ocorrer o mecanismo de atuação das medidas psicossociais em casos de dor crônica.

Referências: Burns JW, Gerhart J, Van Dyke BP, Morais CA, Newman AK, Thorn B. Examination of mechanism effects in cognitive behavioral therapy and pain education: analyses of weekly assessments. *Pain*. 2021 Sep 1;162(9):2446-2455. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002237. PMID: 34448755.

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

Escrito por Rafaela Silva Motta.

8. Análise de abordagens psicológicas no tratamento da dor crônica

A dor crônica é a principal causa de incapacidade funcional no mundo. O tratamento é normalmente feito de forma multidisciplinar, sendo variadas as intervenções psicológicas.

Uma análise comparativa qualitativa baseada na teoria matemática dos conjuntos, comparou 38 estudos focando em analisar componentes das intervenções psicológicas no tratamento da dor crônica em adultos. Foram 3 os conjuntos analisados: o da "reestruturação cognitiva" que envolve identificação de pensamentos negativos automáticos e reestruturação desses pensamentos; o de "exposição/atividade" que trabalha com o medo da dor e das atividades que podem gerá-la, usando exposições de forma gradual, exercício físico de forma gradual ou ensaio comportamental de atividades da vida rotineira; e o conjunto "social/

operante” que parte do princípio que o ambiente (social) pode reforçar positiva ou negativamente seus comportamentos e assim, a experiência da dor.

O resultado se deu em duas análises: uma examinava qual intervenção mais diminuía a incapacidade causada pela dor crônica, esta foi medida principalmente com questionários de autorrelato; a outra analisava qual mais diminuía o sofrimento da pessoa com dor, medido principalmente com checklists de sintomas depressivos. Esta comparação se deu com os 10 melhores e os 10 piores resultados. A partir da comparação concluiu-se que intervenções que contém os conjuntos exposição/atividade e social/operante reduziram os níveis de incapacidade quando uma das abordagens foi aplicada, mas não aplicando ambas.

O conjunto que incluiu a exposição/atividade também pode melhorar os níveis de sofrimento quando combinado com o de reestruturação cognitiva, desde que os métodos sociais/operantes não sejam incluídos no tratamento.

Referência: Batho A, Kneale D, Sutcliffe K, Williams ACC. Sufficient conditions for effective psychological treatment of chronic pain: a qualitative comparative analysis. *Pain*. 2021;162(10):2472-2485. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002242

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

Escrito por Luíza Beatriz Carvalho Cunha.

9. Regulação de microRNAs em neurônios sensoriais periféricos modulando a dor na neuropatia diabética

Os micro-RNAs (mi-RNAs) atuam como grandes maestros na regulação da expressão gênica, modulando a expressão de RNAs mensageiros alvo (mRNA). Pesquisadores da Alemanha, buscando melhor compreender o mecanismo da dor na neuropatia diabética, identificaram os miRNAs que eram significativamente regulados em gânglios da raiz dorsal de ratos. Aplicaram como critério de escolha a mudança na expressão do miRNA, podendo ser devido ao aumento na expressão do miRNA em até 80% (suprarregulação) ou diminuição de até 40% (infrarregulação), em um modelo de neuropatia diabética dolorosa induzida por estreptozotocina (STZ).

Dos 193 miRNAs significativamente regulados, 37 foram selecionados. Em seguida foi considerado o conhecimento prévio da literatura disponível em bases de dados de cada um dos 37 miRNAs sendo realizada a predição dos RNA mensageiros(mRNA), mediante a utilização de algoritmos de predição de mRNA, como o miRWalk. Finalmente chegou-se a quatro miRNAs principais: miR-124, miR-33, miR-335, miR-380, nas formas 5p e 3p para cada miRNA. Os principais critérios para escolha foram a relevância na redução da hipersensibilidade mecânica e a codificação de mRNA alvos clinicamente relevantes. O miR-33-5p por exemplo, apresentava como alvo mRNAs que codificam canais de cálcio voltagem dependente. As sequências exatas dos precursores-miRNAs(Pré-miRNA), microRNAs que antecedem os microRNAs em sua biogênese, dos quatro miRNAs selecionados foram obtidas das bases de dados e clonadas com a utilização de

motivos adjacentes ao protoespaçador (protospacer adjacent motifs-PAMs) de um vírus adeno-associado, PAM-AAV.

A hipersensibilidade mecânica foi avaliada por meio do teste de filamentos de von Frey. A sensibilidade basal foi definida e em seguida, a sensibilidade após a injeção de STZ foi mensurada, até 8 semanas após o estabelecimento da diabetes induzida. Antes da injeção de STZ os ratos foram divididos em quatro grupos que receberam injeções de AAV-Pré-miRNAs, sendo que cada grupo recebeu uma injeção de um dos quatro Pré-miRNAs selecionados.

Os resultados demonstraram que o Pré-miRNA-33 reduziu a hipersensibilidade mecânica após a diabetes, enquanto o Pré-miRNA-380 a aumentou, também após a diabetes. Já o Pré-miRNA-124 aumentou a sensibilidade basal, mas não teve impacto após a indução da diabetes. Por fim, o miRNA-335 não teve efeito na sensibilidade basal ou após a indução da diabetes. Os resultados demonstram a importância dos miRNAs na regulação da neuropatia diabética periférica, fornecendo a possibilidade para sugestão de prováveis mecanismos. Um dos mRNAs alvos do miRNA-33-5p por exemplo, codifica a proteína Pacsin 1, um regulador negativo do cotransportador-2 de íons potássio e cloro (KCC2), sendo o KCC2 um importante fator na dor neuropática em ratos, já documentado na literatura. Combinando os resultados do estudo com estas informações, os pesquisadores sugeriram que o miRNA-33-5p talvez possa infrarregular a expressão da Pacsin 1 nos neurônios periféricos, devido a supressão de seu mRNA, deixando assim o KCC2 desregulado na célula, causando a hipersensibilidade observada na neuropatia diabética.

O estudo demonstrou que o uso de bases de dados, algoritmos de predição de mRNAs, aliados a ensaios pré-clínicos e clínicos com miRNAs, utilizando técnicas de biologia molecular, são extremamente promissores para o entendimento de mecanismos e para a descoberta de novos alvos terapêuticos. O uso de vetores virais para entrega dos miRNAs em toda região do gânglio da raiz dorsal, ao invés de trabalhar com culturas celulares, tornou o estudo mais próximo do contexto fisiológico, contudo trazendo a desvantagem de conter diversos grupos celulares. Além disso, se faz necessário o desenvolvimento de algoritmos e abordagens de detecção de mRNAs alvo cada vez mais eficazes afim de integrarem-se com os ensaios pré-clínicos e clínicos.

Referência: 1. Bali KK, Gandla J, Rangel DR, Castaldi L, Mouritzen P, Agarwal N, et al. A genome-wide screen reveals microRNAs in peripheral sensory neurons driving painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2021;162(5):1334–51.

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

Escrito por Rafael do Couto Campos de Jesus.

10. Utilização de AINEs para tratamento da dor pós-operatória em neurocirurgias menos invasivas nos EUA

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) mostraram-se como uma eficaz e segura alternativa aos opioides em estudo que analisou o tratamento da dor após

neurocirurgias, realizadas em um hospital nos EUA, entre julho de 2015 e novembro de 2019.

Devido ao potencial risco de hemorragias causados pelos AINEs, foram selecionadas para a pesquisa neurocirurgias menos invasivas, como por exemplo, neuroestimulação, retirada de tumores com menos de 5 centímetros e bem delimitados e tratamento de hematomas subdurais.

O estudo foi uma coorte retrospectiva comparando dois grupos de pessoas submetidas a neurocirurgias: o primeiro utilizando o protocolo padrão de fármacos opioides (OP) para controle da dor pós-operatória, e, o segundo, utilizando um protocolo poupador de opioide (PPO) com celecoxib, um fármaco da classe dos AINEs, indicado para controle da dor pós-operatória.

Realizou-se avaliação dos protocolos 6, 12 e 24 horas após a cirurgia utilizando a escala de avaliação de dor de defesa e veteranos (Defense and Veterans Pain Rating Scale - DVPRS). Cirurgias de emergência e pacientes em intubação prolongada foram excluídos do estudo, obtendo assim, uma amostra final de 93 pacientes no grupo PPO e 91 pacientes no grupo OP.

O grupo PPO apresentou menores níveis de dor nos três tempos avaliados e, apesar dos riscos potenciais, não houve diferença significativa nas taxas de hemorragia pós-operatória entre os grupos OP e PPO. Sugerindo que os AINEs podem ser uma alternativa segura e eficaz no tratamento da dor pós-operatória. Apesar dos resultados positivos, é preciso considerar que a amostra utilizada ainda é pequena e os procedimentos cirúrgicos avaliados geralmente requerem menos gerenciamento da dor pós-operatória.

Referência: Ahmad S, Khanna R, Onyewuenyi AC, Panos N, Breslin R, Sani S. Efficacy of an opioid-sparing analgesic protocol in pain control after less invasive cranial neurosurgery. *Pain Rep.* 2021 Aug 4;6(3):e948. doi: 10.1097/PR9.0000000000000948. PMID: 34368598; PMCID: PMC8341305.

Alerta submetido em 18/10/2021 e aceito em 03/11/2021.

Escrito por Rafaela Silva Motta.