

## Divulgação Científica

### **1. Dieta rica em ácidos graxos reduz a dor de cabeça**

Dieta rica em ácidos graxos reduz a dor de cabeça em adultos com enxaqueca. Foi essa a conclusão de um estudo clínico norte-americano publicado em 2021. O estudo foi proposto para investigar a hipótese de que há correlação entre a baixa ingestão de ácidos graxos poli insaturados e dor de cabeça. O estudo demonstrou que a ingestão de dietas ricas em ômega 3 e 6, durante 16 semanas, em pacientes com enxaqueca reduziu os escores de dor. Os pesquisadores observaram que nestes pacientes houve aumento de 17-HDHA circulante, um mediador envolvido na analgesia, o que pode estar associado à diminuição da frequência e gravidade das dores de cabeça.

Foram recrutados 182 adultos que apresentavam quadro de enxaqueca moderada à grave. Os participantes receberam kits com refeições de acordo com a dieta proposta e foram divididos nos grupos 1, 2 e 3 que receberam, respectivamente, dietas ricas em ômega 3; ricas em ômega 3 e 6; e, dieta controle, com baixos níveis de ambos, semelhante à dieta dos norte-americanos. Ao final do estudo foram realizadas coletas de sangue para dosar oxilipinas, substâncias do organismo que apresentam propriedades analgésicas e estão correlacionadas aos níveis de ácidos graxos. A intensidade da dor foi avaliada com questionários clínicos padronizados para enxaqueca. Dietas ricas em ômega 3 e ômega 6 reduzem a frequência e gravidade das dores de cabeça em adultos com enxaqueca, indicando que alterações na dieta podem representar novos caminhos para o manejo da dor.

Referência: Ramsden, C. E., Zamora, D., Faurot, K. R., MacIntosh, B., Horowitz, M., Keyes, G. S., Yuan, Z. X., Miller, V., Lynch, C., Honvoh, G., Park, J., Levy, R., Domenichiello, A. F., Johnston, A., Majchrzak-Hong, S., Hibbeln, J. R., Barrow, D. A., Loewke, J., Davis, J. M., Mannes, A., ... Mann, J. D. (2021). Dietary alteration of n-3 and n-6 fatty acids for headache reduction in adults with migraine: randomized controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 374, n1448. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1448>

*Alerta submetido em 07/12/2021 e aceito em 07/12/2021.*

*Escrito por Mariana Bastos de Souza.*

### **2. Tratamento subcrônico com canabidiol promove efeitos analgésicos**

Um estudo pré-clínico realizado no Brasil demonstrou que o tratamento subcrônico com canabidiol reduz a resposta comportamental de dor, possivelmente pela ligação a receptores canabinoides e vaniloides. O estudo realizado em outubro de 2021 partiu da observação de que o tratamento agudo, em achados anteriores, não

foi responsivo. Os pesquisadores investigaram um protocolo de tratamento com canabidiol por três dias e as análises comportamentais foram conduzidas no 3º dia. Os ratos foram divididos em grupos, tratados e controle, e submetidos a um protocolo de dor neuropática induzida por lesão de nervo. Em seguida foram realizados testes comportamentais para avaliação da resposta nociceptiva mecânica e térmica, que evidenciaram aumento do limiar de dor nos ratos tratados com canabidiol, apontando para um possível efeito analgésico. Análises imunohistoquímicas mostraram que o tratamento com canabidiol modula a expressão de receptores CB1 e TRPV1 em regiões cerebrais associadas ao processamento e percepção da dor, tanto do componente sensorial quanto afetivo.

Diferente do tratamento agudo, a administração repetida de canabidiol reduz a resposta comportamental de dor em ratos. Esse estudo contribui para o estabelecimento de estratégias terapêuticas com canabidiol para o controle da dor neuropática.

Referência: Silva-Cardoso, G. K., Lazarini-Lopes, W., Hallak, J. E., Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Garcia-Cairasco, N., & Leite-Panissi, C. (2021). Cannabidiol effectively reverses mechanical and thermal allodynia, hyperalgesia, and anxious behaviors in a neuropathic pain model: Possible role of CB1 and TRPV1 receptors. *Neuropharmacology*, 197, 108712. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108712>

*Alerta submetido em 07/12/2021 e aceito em 07/12/2021.*

*Escrito por Sthefane Silva Santos.*

### **3. Mefloquina pode potencializar o efeito analgésico da amitriptilina na dor neuropática**

A mefloquina, um medicamento antimalárico, pode potencializar e prolongar o efeito analgésico da amitriptilina na dor neuropática. Foi o que demonstrou um estudo pré-clínico realizado por pesquisadores do Centro Nacional de Pesquisa Científica na França, publicado em dezembro de 2021. Como a dor neuropática tem difícil manejo clínico, pois não responde bem às terapias disponíveis, a descoberta de novas abordagens terapêuticas é fundamental. Esse estudo francês indica que o emprego da mefloquina em combinação com a amitriptilina pode ser uma alternativa nesse sentido.

A amitriptilina, um fármaco utilizado no manejo da dor neuropática, possui como limitante clínico uma curta duração, além de frequentes problemas de eficácia. Compostos moduladores de conexinas tais como a mefloquina, têm demonstrado um efeito positivo no controle da dor neuropática. Por essa razão os pesquisadores avaliaram os efeitos da mefloquina e da amitriptilina combinadas, em diferentes doses e vias de administração, no controle da dor neuropática em camundongos. Uma dose baixa de mefloquina combinada com amitriptilina, por via oral, é capaz de aumentar e prolongar o efeito da amitriptilina na dor neuropática experimental. Tais efeitos não foram decorrentes de alterações farmacocinéticas e parecem estar associados a um sinergismo entre os medicamentos.

---

O efeito da amitriptilina foi potencializado pela combinação com dose baixa de mefloquina em modelo experimental de dor, indicando que essa associação pode ser uma estratégia para o melhor controle da dor neuropática. Entretanto, em função dos conhecidos efeitos adversos da mefloquina em humanos, novos estudos são necessários para estabelecer a viabilidade e segurança dessa associação no manejo clínico de pacientes com dor neuropática.

Referência: Letellier, B., Kremer, M., Becker, L. J., Andry, V., Goumon, Y., Leboulleux, Q., Hener, P., Inquimbert, P., Couqueberg, N., Waltisperger, E., Yalcin, I., Mouthon, F., Droguerre, M., Charvériat, M., & Barrot, M. (2021). Action of mefloquine/amitriptyline THN101 combination on neuropathic mechanical hypersensitivity in mice. *Pain*, 162(12), 2841–2853. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002276>

*Alerta submetido em 01/12/2021 e aceito em 01/12/2021.*

*Escrito por Diego Francisco de Agnelo Silva.*

#### **4. Ansiedade e depressão podem aumentar a dor visceral na juventude**

Como os tratamentos atuais para distúrbios de dor pélvica crônica, são muitas vezes ineficazes, se faz cada vez mais necessária a identificação precoce de indivíduos que são assintomáticos, mas que já estão em risco de desenvolvimento dessa dor. Para tanto, esse estudo de coorte publicado em 2022 na revista *Pain*, verificou que alguns fatores como a depressão e a ansiedade podem influenciar o nível de dor pélvica sentida pelos adolescentes.

Com o objetivo de realizar um estudo que recrutasse indivíduos sem apresentarem algum grau de dor e angústia, foi realizada uma triagem por telefone entre janeiro de 2019 e fevereiro de 2020. Foram selecionados 124 participantes adolescentes do sexo feminino com idade entre 9 e 14 anos, antes da menarca.

Foram aplicados vários questionários para a avaliação da dor nas participantes. Realizou-se também um teste experimental de dor na bexiga onde, foi avaliada a urgência em ir ao banheiro e também o nível de dor vesicular. Por fim, aplicou-se o teste de limiar de dor à pressão e o teste de dor condicionada. De três a nove meses após a menarca, essas adolescentes retornaram para uma visita pós-menarca onde todos os testes foram repetidos.

Os pesquisadores verificaram que a ansiedade e depressão podem estar associadas com a dor sentida pelas adolescentes. Após análise desses resultados, os pesquisadores concluíram que precisam acompanhar essas participantes ao longo do tempo para verificar o impacto dos resultados.

Referência: Tu, F. F., Hellman, K. M., Roth, G. E., Dillane, K. E., & Walker, L. S. (2022). Noninvasive bladder testing of adolescent females to assess visceral hypersensitivity. *Pain*, 163(1), 100–109. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002311>

*Alerta submetido em 24/01/2022 e aceito em 07/02/2022.*

*Escrito por Rebeca Dias dos Santos.*

---

### **5. O Tramadol está associado a melhores desfechos de potencial de abuso, efeitos adversos e custos básicos de assistência**

Um estudo realizado nos Estados Unidos, entre 2012 e 2017, analisou pacientes com osteoartrite (OA) em uso de Tramadol com aqueles em uso de outros opioides. O objetivo foi entender o impacto clínico e econômico desses medicamentos em relação aos recursos de saúde. Foi observado que o Tramadol, quando comparado aos outros medicamentos, oferece ao paciente menor risco potencial de abuso, desfechos negativos menos recorrentes e menores custos básicos de assistência médica, apesar de possuir custos maiores na prescrição.

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte, com mais de catorze mil pacientes divididos em dois grupos: em uso de Tramadol e em uso de outros opioides. Buscou-se realizar uma comparação dos efeitos adversos observados em cada grupo, os custos de assistência médica e o potencial risco de abuso dos fármacos. Embora o estudo tenha resultados significativos, trata-se do primeiro a avaliar o tema, sendo necessária uma investigação mais aprimorada em novos estudos.

Referência: Silverman, S., Rice, J. B., White, A. G., Beck, C. G., Robinson, R. L., Fernan, C., & Schepman, P. (2022). Clinical and economic burden of prescribing tramadol and other opioids for patients with osteoarthritis in a commercially insured population in the United States. *Pain*, 163(1), 75–82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002300>

*Alerta submetido em 24/01/2022 e aceito em 14/02/2022.*

*Escrito por Isabela Godoy Simões.*

## **Ciência e Tecnologia**

### **6. O papel da nitroglicerina e proteína quinase C $\delta$ na patogenia da enxaqueca**

Este estudo, a partir da utilização do método preferência condicionada de lugar (PCL), e da administração de nitroglicerina (NTG), comprova que esta substância é capaz de desencadear dor contínua e espontânea em camundongos, muito similar à enxaqueca crônica dos seres humanos. Além disso, o modelo pré-clínico utilizado neste experimento revelou-se eficaz na investigação do processo de cronificação da enxaqueca.

Também foi analisada a resposta dos medicamentos topiramato e sumatriptano quanto à algia apresentada pelos camundongos. Os resultados obtidos reforçaram a eficácia destes fármacos na prevenção e no tratamento da enxaqueca aguda, respectivamente. Ademais, por meio da técnica de imunofluorescência, verificou-se um importante papel da proteína quinase C tipo delta (PKC $\delta$ ) na fisiopatologia da enxaqueca. Desta forma, este estudo revelou que as vias de sinalização desta

proteína podem ser importantes objetos de estudos para identificar novas formas de prevenção e tratamento para enxaqueca crônica, principalmente.

Referência: He, Y., Shi, Z., Kashyap, Y., Messing, R. O., & Wang, Z. J. (2021). Protein kinase C $\delta$  as a neuronal mechanism for headache in a chronic intermittent nitroglycerin model of migraine in mice. *Pain*, 162(10), 2499–2511. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002353>

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

*Escrito por Kamila Gonçalves Tortorelli.*

### **7. A cronificação da enxaqueca associada à conectividade da banda beta nas regiões corticais relacionadas à dor**

Perturbações dolorosas já são normalmente associadas com algumas oscilações nas regiões corticais; porém alguns estudos têm investigado a relação entre rede funcional cortical e a cronificação da migrânea por sinais neurais diretos.

Um estudo realizado na clínica de dor de cabeça do hospital geral de veteranos de Taipei utilizou a Magnetoencefalografia (MEG) para registrar a atividade cerebral em estado de repouso em pacientes com migrânea episódica e migrânea crônica.

Participaram 215 pacientes divididos em grupo controle, os que têm migrânea episódica e os que têm migrânea crônica. Foi avaliada a incapacidade que a enxaqueca causava nesses pacientes por meio de um questionário próprio. Ansiedade e depressão foram avaliadas por meio da escala hospitalar de ansiedade e depressão. Todos os pacientes tinham um diário para relatar dia, hora, intensidade, outros sintomas e medicamentos utilizados.

No estudo foram determinadas a conectividade intrínseca e a força do nó de 1 a 40Hz baseado nas dinâmicas oscilatórias da dor relatada nas regiões corticais. Revelou-se então que a força total foi notavelmente menor na banda beta de pacientes com migrânea quando comparada com o grupo controle.

Além disso, em todos os pacientes com enxaqueca, uma correlação negativa foi observada entre os dias mensais de dor de cabeça e força do nó no córtex cingulado anterior esquerdo e direito, sugerindo que a cronificação da enxaqueca está associada a uma menor força do nó dentro das regiões corticais relacionadas à dor.

Os autores afirmam que futuros estudos são obrigatórios para verificar se esta mudança de oscilação é um potencial alvo de neuromodulação para enxaqueca.

Referência: Hsiao, F. J., Chen, W. T., Liu, H. Y., Wang, Y. F., Chen, S. P., Lai, K. L., Hope Pan, L. L., Coppola, G., & Wang, S. J. (2021). Migraine chronification is associated with beta-band connectivity within the pain-related cortical regions: a magnetoencephalographic study. *Pain*, 162(10), 2590–2598. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002255>

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

*Escrito por Luíza Beatriz Carvalho Cunha.*

---

### **8. Estudo experimental indica que a acupuntura diminui a dor neuropática reduzindo alterações epigenéticas associadas à dor crônica**

Estudo experimental indicou que a acupuntura diminui a dor neuropática por reduzir alterações epigenéticas de metilação do DNA no córtex pré-frontal. A epigenética estuda como os genes são ativados ou desativados em resposta a fatores ambientais, mudando o padrão de expressão gênica sem alterar a sequência do DNA. Uma grande variedade de doenças tem relação com mecanismos epigenéticos, incluindo câncer, doenças autoimunes, neurocomportamentais e dor crônica. Na busca por compreender o mecanismo de ação analgésico da acupuntura, pesquisadores coreanos, desenvolveram um estudo para avaliar a relação entre os efeitos analgésicos da acupuntura e alterações epigenéticas associadas à dor crônica.

Na pesquisa, foi utilizado um modelo de dor neuropática em camundongos, os quais receberam tratamento com acupuntura em dois pontos conhecidos para redução da dor (GB30 e GB34) por um período de 6 meses, 3 vezes por semana. A acupuntura produziu efeito antinociceptivo duradouro em paralelo com redução das alterações de metilação do DNA no córtex pré-frontal, uma regulação epigenética que influencia na expressão gênica associada à dor neuropática.

Em conclusão, o estudo sugere que a analgesia induzida pela acupuntura pode estar associada à reversão de alterações epigenéticas no DNA envolvidas na dor neuropática. O estudo descreve novas informações sobre o mecanismo de ação da acupuntura e evidencia o envolvimento das alterações epigenéticas nos mecanismos de dor e analgesia.

Referência: Jang, J. H., Song, E. M., Do, Y. H., Ahn, S., Oh, J. Y., Hwang, T. Y., Ryu, Y., Jeon, S., Song, M. Y., & Park, H. J. (2021). Acupuncture alleviates chronic pain and comorbid conditions in a mouse model of neuropathic pain: the involvement of DNA methylation in the prefrontal cortex. *Pain*, 162(2), 514–530. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002031>

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

*Escrito por Alyne Almeida de Lima e Cristiane Flora Villarreal.*

### **9. Estudo clínico aponta que associar metadona e cetamina no pré-operatório de cirurgia de coluna reduz a dor e o uso de opioides no pós-operatório**

Estudo clínico realizado nos Estados Unidos demonstrou que pacientes submetidos a cirurgia de coluna vertebral que utilizaram cetamina associada à metadona antes do procedimento tiveram menos dor no pós-operatório. O estudo foi publicado em maio de 2021 e avaliou 130 pacientes com idades entre 18 a 80 anos submetidos à cirurgia eletiva de coluna vertebral, a qual é frequentemente associada a dores intensas e de difícil controle no período pós-operatório.

No estudo, os pacientes foram separados em 2 grupos de forma aleatória; um grupo recebeu uma dose de metadona antes da cirurgia, enquanto o segundo grupo recebeu metadona associada à cetamina. Para avaliação da dor foi utilizada a

escala numérica de dor (0 a 10) para dor em repouso, em tosse e em movimento. O estudo mostrou que os participantes do grupo metadona+cetamina tiveram redução da intensidade de dor e da demanda por opioide pós-cirúrgico, e o tempo necessário para a primeira dose de opioide foi maior neste grupo.

Os resultados desse estudo indicam que o uso de metadona e cetamina no pré-operatório pode auxiliar no controle da dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de coluna vertebral, reduzindo o consumo de opioides e consequentemente os efeitos colaterais associados.

Referência: Murphy, G. S., Avram, M. J., Greenberg, S. B., Benson, J., Bilimoria, S., Maher, C. E., Teister, K., & Szokol, J. W. (2021). Perioperative Methadone and Ketamine for Postoperative Pain Control in Spinal Surgical Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology*, 134(5), 697–708. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003743>.

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

*Escrito por Alyne Almeida de Lima.*

#### **10. Perfil epigenético do paciente pode indicar seu tipo de dor crônica**

Um estudo clínico realizado na Suíça demonstrou que diferentes tipos de dor crônica estão associados a alterações epigenéticas, que são mudanças genéticas herdáveis que não alteram sequência de DNA. O estudo avaliou a associação entre a metilação do DNA, uma alteração epigenética, e a dor crônica de pacientes com trauma musculoesquelético entre os anos de 2015 e 2018. A metilação do DNA é a adição de grupos metilas na fita de DNA, reduzindo geralmente a expressão de genes específicos. Os pesquisadores utilizaram a técnica de sequenciamento de DNA para investigar as “assinaturas” epigenéticas de pacientes com diferentes tipos de dor crônica.

Os pesquisadores coletaram amostras de sangue e extraíram o DNA de sessenta pacientes: 1) vinte com dor neuropática, 2) vinte com dor nociceptiva e 3) vinte do grupo controle. Entre os pacientes neuropáticos, observou-se a maior metilação e a redução da expressão de genes associados ao sistema opioide. Por outro lado, os genes do sistema gabaérgico foram menos expressos nos pacientes com dor nociceptiva. Esses dois sistemas estão relacionados com a analgesia endógena, importante mecanismo fisiológico para a redução da dor.

O estudo demonstrou que alterações epigenéticas podem estar envolvidas na gênese da dor crônica. É possível que, no futuro, o perfil epigenético auxilie no diagnóstico e tratamento da dor crônica.

Referência: Stenz, L., Carré, J. L., Luthi, F., Vuistiner, P., Burrus, C., Paoloni-Giacobino, A., & Léger, B. (2022). Genome-Wide Epigenomic Analyses in Patients With Nociceptive and Neuropathic Chronic Pain Subtypes Reveals Alterations in Methylation of Genes Involved in the Neuro-Musculoskeletal System. *The journal of pain*, 23(2), 326–336. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.09.001>.

*Alerta submetido em 14/11/2021 e aceito em 14/11/2021.*

*Escrito por Eduardo Lima Wândega.*