

Divulgação Científica

1. Hiperinsulinemia pode favorecer o desencadeamento de crises de enxaqueca

Estudo realizado pela equipe da pesquisadora Mária Dux, do Departamento de Fisiologia da Universidade de Szeged, na Hungria, avaliou em laboratório como os níveis elevados de insulina contribuem para o desenvolvimento de enxaqueca. O estudo foi motivado pela frequente observação de pacientes que sofriam de enxaqueca e que também apresentavam níveis plasmáticos anormalmente elevados de insulina, uma condição comum em doenças como a diabetes e cardiovasculares. No estudo foram utilizados ratos adultos tratados com doses elevadas de insulina. No estudo foi avaliado se o tratamento com insulina é capaz de ativar mecanismos neuronais e vasculares responsáveis pelo desencadeamento da enxaqueca. Os resultados do estudo mostraram que a insulina ativa receptores e induz a liberação de mediadores químicos envolvidos na atividade neurônios e vascular responsáveis pela geração da enxaqueca.

Em conclusão, o estudo mostra que a hiperinsulinemia, como ocorre na diabetes, pode ativar de mecanismos neuronais e vasculares desencadeadores da enxaqueca. Tais resultados pode contribuir para a geração de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da enxaqueca, especialmente em indivíduos que sofrem de diabetes.

Referencia: Rosta J, Tóth M, Friedrich N, Sántha P, Jancsó G, Dux M. Insulin sensitizes neural and vascular TRPV1 receptors in the trigeminovascular system. *J Headache Pain.* 2022 Jan 15;23(1):7. doi: 10.1186/s10194-021-01380-x. PMID: 35033025; PMCID: PMC8903670.

Alerta submetido em 02/05/2022 e aceito em 02/05/2022.

Escrito por Bárbara Barbosa Pires e Quintino Moura Dias Júnior.

2. Mulheres e o uso de Cannabis medicinal

Estudo transversal-cruzado realizado entre 2015 e 2019, em Israel, e liderado pelo pesquisador David Meiri, comparou homens e mulheres que fazem uso de Cannabis medicinal para tratar a dor crônica quanto ao risco de desenvolverem reações adversas. O estudo foi baseado nas evidências que mostram a maior susceptibilidade das mulheres de desenvolverem reações adversas quando fazem uso de Cannabis medicinal para tratar outros tipos de doenças.

O estudo empregou questionário anônimo on-line para levantamento de dados demográficos e informações gerais sobre o uso medicinal da Cannabis para tratar dor crônica não associada ao câncer. Para o estudo foram admitidos apenas

homens e mulheres adultos, com diagnóstico médico para a dor crônica não associada ao câncer e que tinham licença para uso de Cannabis com finalidade terapêutica. Os resultados mostram que mulheres em uso de Cannabis medicinal apresentam maiores índices de reações adversas quando comparados aos homens, especialmente distúrbios do sistema nervoso central, gastrointestinais, musculoesqueléticos e visual.

Conclui-se que as mulheres que usam Cannabis medicinal têm maior risco de desenvolver reações adversas, possivelmente devido às diferenças fisiológicas associadas a gênero, mas também pela composição química dos cultivares de Cannabis consumidos. Apesar dos importantes resultados, os resultados e conclusões do estudo são comprometidos pelo protocolo experimental adotado para obtenção dos dados.

Referência: Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, Berman P, Shapira A, Procaccia S, Meiri D. Sex differences in medical cannabis-related adverse effects. *Pain*. 2022 May 1;163(5):975-983. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002463. PMID: 34538843; PMCID: PMC9009319.

Alerta submetido em 02/05/2022 e aceito em 02/05/2022.

Escrito por Jade Gomes da Costa Medeiros, João Pedro Macene de Oliveira e Quintino Moura Dias Júnior.

3. Educação em neurociência e exercícios para o tratamento da lombalgia

Um estudo clínico realizado no Irã analisou os efeitos da educação em neurociência da dor em conjunto a exercícios de controle motor em comparação aos exercícios de estabilidade do core no combate a lombalgia. O estudo foi realizado apenas com mulheres que sofreram de lombalgia há pelo menos 3 meses, diagnosticadas por fisioterapeuta. Após semanas de treinamento, os pesquisadores apontaram diferenças significativas na melhora da percepção da dor entre os dois grupos, bem como diferenças entre pré e pós intragrupo.

O estudo foi realizado com 37 mulheres com idades entre 50 e 60 anos e divididas em grupo com educação em neurociência da dor seguida de exercícios de controle motor (PNE/MCE) e grupo com treinamento de estabilidade do core (TSC). O programa de treinamento durou 8 semanas, 3 vezes por semana e 45-60 minutos por sessão.

Os dois grupos apresentaram melhora nas dores lombares, porém o grupo (PNE/MCE) apresentou maior eficácia na melhora da incapacidade dolorosa, equilíbrio estático e dinâmico quando comparado ao grupo TSC, demonstrando reduções de 58% e 42%, respectivamente. Entretanto, ambas as intervenções foram capazes de reduzir a lombalgia em mulheres acima dos 50 anos. Desta forma, este estudo apresentou novas perspectivas eficazes no tratamento da lombalgia em mulheres, contribuindo na atuação de profissionais da área.

Referência: Gorji SM, Mohammadi Nia Samakosh H, Watt P, Henrique Marchetti P, Oliveira R. Pain Neuroscience Education and Motor Control Exercises versus Core Stability Exercises on Pain, Disability, and Balance in Women with Chronic Low Back

Pain. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(5):2694. Published 2022 Feb 25. doi:10.3390/ijerph19052694.

Alerta submetido em 29/04/2022 e aceito em 06/05/2022.

Escrito por Victoria Lyssa Assis de Mendonça.

4. A terapia do espelho e a síndrome ombro-mão pós-acidente vascular encefálico

Um estudo clínico controlado randomizado, realizado no Departamento de Fisioterapia do Instituto Nacional de Deficiências Locomotoras da Índia, mostrou que a terapia do espelho reduz a dor, melhora as atividades funcionais e diminui o edema na Síndrome Ombro-Mão (SOM) pós-Acidente Vascular Encefálico (AVE).

A terapia do espelho consiste em um espelho vertical com o paciente posicionando o membro saudável à frente dele, enquanto o membro afetado permanece atrás de sua visão, o movimento do membro não afetado é observado através de seu reflexo no espelho sobreposto ao membro afetado. A observação do reflexo da movimentação, ou seja, essa nova “entrada visual” para o cérebro ativa áreas responsáveis pela sensibilidade e motricidade (áreas visuais primárias e secundárias do córtex), e áreas responsáveis pelo processamento somatossensorial (córtex somatossensorial), resultando na correção da incongruência perceptiva, redução do limiar motor e aumento da saída córtico-espinhal (responsável pelo movimento motor voluntário). Esta “entrada” da imagem refletida no córtex, estimula fenômenos da neuroplasticidade e atua nestes circuitos neuronais centrais. Os 38 participantes do estudo foram alocados em 2 grupos, ambos receberam 4 semanas do programa de reabilitação de exercícios em neuromodulação durante 30 minutos por dia. O grupo controle realizou todo o programa de reabilitação e visualizaram diretamente ambos os membros sem uso do espelho, o grupo experimental realizou o mesmo programa de exercício, porém realizaram tudo em frente ao espelho. Os instrumentos utilizados no estudo foram o Método de Medição em Figura de Oito, para edema, a Escala Numérica de Avaliação da Dor, para avaliação da intensidade da dor e a Medida de Independência Funcional, para avaliação das atividades funcionais.

Os principais achados afirmam que a terapia do espelho reduz a dor e o edema efetivamente, além de tornar os pacientes mais confiantes para uso do membro superior, pois o grupo experimental obteve melhora significativa para todos os três instrumentos utilizados em comparação ao grupo controle.

Referência: Saha, S., Sur, M., Ray Chaudhuri, G., & Agarwal, S. (2021). Effects of mirror therapy on oedema, pain and functional activities in patients with poststroke shoulder-hand syndrome: A randomized controlled trial. *Physiotherapy Research International*, 26(3), e1902.

Alerta submetido em 23/04/2022 e aceito em 06/05/2022.

Escrito por Deyvianne Thaynara de Lima Reis.

5. A fibromialgia está ligada a disfunções cognitivas?

Uma pesquisa demonstrou que o aumento momentâneo da dor em pessoas que possuem fibromialgia foi associado ao aumento da disfunção cognitiva autorrelatada e um aumento no tempo da velocidade de processamento, se comparado a pessoas que não possuem a doença. Essas descobertas têm importante papel no prognóstico e abre as possibilidades para traçar manejos mais eficientes.

A fibromialgia é uma doença na qual cerca de 90% dos portadores podem desenvolver disfunção cognitiva que afeta negativamente sua capacidade de focar, concentrar, organizar pensamentos, realizar várias tarefas ou lembrar de informações. Dada a morfologia cerebral alterada identificada em pessoas com dor crônica, é necessário um exame comparativo contínuo da associação dor e funcionamento cognitivo naqueles com e sem dor crônica.

Dessa forma, neste estudo, se objetivou identificar se o aumento da intensidade da dor em um dia estava associado à diminuição da função cognitiva e avaliar se o aumento na dor precederia a diminuição na função cognitiva ou vice-versa.

Para chegar a uma resposta, os pesquisadores recrutaram os participantes de acordo com critérios pré-estabelecidos, alocando-os em dois grupos: pacientes com fibromialgia (FM) e pacientes sem fibromialgia (não-FM). A partir disso houve uma visita presencial a cada integrante seguida de acompanhamento domiciliar por pelo menos 8 dias.

Os participantes receberam um Smartphone que foi programado com um aplicativo que administrava testes cognitivos e avaliação ecológica momentânea. Eles foram instruídos a iniciar o primeiro de 5 testes/avaliações do dia ao acordar e as demais 4 sessões a cada 3 ou 4,5 horas. As medidas foram obtidas por meio de dados demográficos, questionários de autorrelato e 4 testes cognitivos do National Institutes of Health Toolbox.

Uma limitação neste campo é que nenhum estudo anterior, até onde se sabe, examinou o efeito da flutuação natural da dor no desempenho cognitivo na vida diária usando um desenho de estudo intrapessoal. Dessa forma, este trabalho traz dados iniciais importantes e associações que devem ser mais trabalhadas para a robustez e melhor elucidação dos dados.

Referência: Whibley D, Williams DA, Clauw DJ, Sliwinski MJ, Kratz AL. Within-day rhythms of pain and cognitive function in people with and without fibromyalgia: synchronous or syncopated?. *Pain.* 2022;163(3):474-482. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002370

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34393201/>

Alerta submetido em 07/03/2022 e aceito em 28/03/2022.

Escrito por Anne Caroline Nunes Carmo.

Ciência e Tecnologia**6. Ácido lisofosfatídico (LPA) e associação a episódios de prurido e dor**

Pesquisadores da Alemanha, através de um estudo clínico, encontraram que em humanos o ácido lisofosfatídico (LPA) pode causar dor e coceira dependendo do modo de aplicação, ativando as fibras C aferentes. A coceira pode surgir da ativação focal de poucas fibras nervosas com contraste espacial distinto. Ademais, a estimulação pode ocorrer, também, através de algumas combinações específicas de subclasses de fibras.

É relatado que LPA tem potencial pruridogênico a partir de sua detecção em soro de pacientes com doenças hepáticas colestáticas. Também, a atividade da principal enzima produtora de LPA, a autotaxina (ATX), correlacionou-se com a intensidade do prurido e a resposta a intervenções terapêuticas. Em roedores, o LPA provocou tanto comportamentos relacionados à coceira quanto comportamentos semelhantes à dor aguda. Está presente no líquido cefalorraquidiano e, em roedores, a injeção intratecal de LPA induz sintomas neuropáticos dolorosos, e reorganização dos circuitos do corno dorsal espinhal.

Todos os experimentos do estudo foram realizados em trinta e cinco indivíduos saudáveis (18 mulheres, 17 homens, idade: 18-35 anos), que participaram do estudo psicofísico e 28 indivíduos saudáveis no estudo de microneurografia (17 mulheres, 11 homens, idade: 19-35 anos).

Referências: DÜLL, M. M. et al. Lysophosphatidic acid activates nociceptors and causes pain or itch depending on the application mode in human skin. *Pain*, 2022. v. 163, n. 3, p. 445–460.

Alerta submetido em 14/03/2022 e aceito em 21/03/2022.

Escrito por Euller Fernandes Lopes.

7. Combinação de imunoterapia com quimioterápicos e neuropatias

Pesquisadores da Austrália, através de um estudo experimental em camundongos, encontraram que o tratamento com anti-PD-1 (proteína de morte celular antiprogramada 1) não aumentou a intensidade da hipersensibilidade à dor induzida pelo paclitaxel. Entretanto, o tratamento anti-PD-1 causou alterações significativas nos gânglios das raízes dorsais e medula espinhal.

Os cientistas concluíram que o uso de co-terapia anti-PD-1 e paclitaxel para melhorar o prognóstico da doença pode ser uma opção de tratamento segura e favorável. No entanto, o tratamento anti-PD-1 causou alterações neuroimunes. Desta forma, fazendo-se necessário mais investigações para explorar vários regimes ou doses terapêuticas.

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia pode afetar a qualidade de vida dos pacientes em longo prazo. E pode ser observada em até 80% dos pacientes que recebem tratamentos contra o câncer. Uma abordagem contemporânea para o

tratamento do câncer é o uso de imunoterapia, como a anti-PD-1, a qual possui efeito sinérgico com certos tipos de quimioterapia, como o paclitaxel.

Referências: Livni L, Keating BA, Fiore NT, Lees JG, Goldstein D, Moalem-Taylor G. Effects of combined chemotherapy and anti-programmed cell death protein 1 treatment on peripheral neuropathy and neuroinflammation in mice. *Pain*. 2022 Jan 1;163(1):110-124. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002384. PMID: 34224494.

Alerta submetido em 07/02/2022 e aceito em 21/02/2022.

Escrito por Euller Fernandes Lopes.

8. Uma descoberta que pode revolucionar o tratamento da dor

Nesse estudo, publicado na edição de fevereiro da revista *Nature Neuroscience*, Nicole J. Yang et al. realizaram uma importante descoberta que mostra o ANTXR2 como um receptor enriquecido em neurônios sensoriais nociceptivos e a proteína ET da toxina antraz, da bactéria *Bacillus anthracis*, como um modulador dessa sinalização neuronal. Esse foi um trabalho experimental realizado com parcerias internacionais de instituições públicas e privadas com o objetivo de identificar receptores para produtos bacterianos e averiguar se estes poderiam regular a dor.

A dor é uma sensação desagradável que é iniciada por neurônios somatossensoriais em resposta a estímulos térmicos, mecânicos e químicos. Durante os ensaios, os pesquisadores descobriram que a administração intratecal da proteína ET pode fornecer uma via, localizada nos neurônios dos gânglios das raízes dorsais, para tratar a dor com maior especificidade.

A descoberta possibilita tratar a dor crônica grave com a administração intratecal de ET. Além disso, desenvolver essa plataforma para modulação da biologia intracelular da sinalização dos neurônios somatossensoriais com auxílio das toxinas do antraz.

O estudo contribui para a identificação de novas estratégias de tratamento direcionado aos neurônios nociceptivos. No entanto, estudos adicionais que caracterizem qualquer efeito potencial da injeção intratecal de ET em estruturas supraespinhais são necessários.

Referências: Yang NJ, Isensee J, Neel DV, et al. Anthrax toxins regulate pain signaling and can deliver molecular cargoes into ANTXR2+ DRG sensory neurons. *Nat Neurosci*. 2022;25(2):168-179. doi: 10.1038/s41593-021-00973-8

Alerta submetido em 01/02/2022 e aceito em 07/03/2022.

Escrito por Rebeca Dias dos Santos.

9. A realidade virtual produz efeitos analgésicos em pessoas com dores crônicas

Uma revisão da literatura recente avaliou evidências disponíveis sobre o uso da realidade virtual como adjuvante no tratamento de dores crônicas primárias e secundárias. O estudo foi realizado pelo Departamento de Cuidados Paliativos do Greenwich Hospital de Sydney, Austrália. O objetivo foi apresentar um resumo dos estudos que investigaram o uso de tecnologias imersivas (3D) e não-imersivas (2D)

para o tratamento de dores crônicas, identificando e mapeando as lacunas existentes na literatura para direcionar futuras investigações.

A revisão encontrou 44 estudos sobre dor crônica primária e secundária. Vinte e dois estudos abordaram o uso da realidade virtual como tratamento adjuvante em condições causadoras de dor crônica primária (lombar, cervical, fibromialgia e síndrome da dor regional complexa). Os demais estudos abordaram a realidade virtual como adjuvante em condições associadas à dor crônica secundária como dor relacionada à lesão medular, dor do membro fantasma e dor crônica relacionada ao câncer.

As evidências mostram que a realidade virtual é uma intervenção analgésica efetiva nestes casos. Todavia, estudos randomizados controlados são necessários para verificar sua eficácia específica nas diversas condições causadoras de dor. Devido à alta satisfação dos usuários e ausência de efeitos colaterais significativos, somadas ao alívio de sintomas relacionados à dor, a realidade virtual tem grande potencial como uma terapia adjuvante para tratamento da dor, permitindo que os pacientes tenham maior controle sobre os próprios sintomas.

Referência: Austin PD. The Analgesic Effects of Virtual Reality for People with Chronic Pain: A Scoping Review. *Pain Med.* 2022 Jan 3;23(1):105-121. doi: 10.1093/pm/pnab217. PMID: 34260724

Alerta submetido em 11/02/2022 e aceito em 11/02/2022.

Escrito por Max Sarmet Moreira Smiderle Mello.

10. Quimiocina CXCL8 é fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica pós- Chikungunya

Um estudo realizado por pesquisadores da FIOCRUZ da Bahia identificou a quimiocina CXCL8 como um fator de risco para o desenvolvimento de dor articular crônica pós-infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV). Nesta pesquisa, os investigadores buscaram identificar biomarcadores séricos que pudessem prever o risco de desenvolvimento de dor crônica, e para isso dosaram os níveis de quimiocinas e citocinas no sangue de pacientes com infecção aguda pelo CHIKV que compareceram em um pronto-socorro de Salvador entre 2014 e 2016.

Pacientes de diferentes idades que testaram positivo para CHIKV tiveram amostras de sangue coletadas e foram acompanhados por três meses por telefone para avaliar a progressão da doença e do possível desenvolvimento de artralgia crônica. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que desenvolveram dor crônica, e os que não desenvolveram. Ao dosar os níveis citocinas e quimiocinas no sangue coletado no início da doença, os pesquisadores perceberam que os níveis de CXCL8 na fase aguda eram significativamente mais altos nos pacientes que desenvolveram dor crônica do que naqueles que não desenvolveram. Utilizando um modelo estatístico verificou-se que os níveis de CXCL8 na fase aguda, e também ser do sexo feminino, eram fatores de risco para o desenvolvimento de dor crônica pós-Chikungunya.

Essa pesquisa indica que a quimiocina CXCL8 pode ser um biomarcador para o risco de desenvolvimento de dor crônica pós-Chikungunya, e pode apontar novos alvos terapêuticos para o controle deste tipo de artralgia.

Referências: Jacob-Nascimento LC, Carvalho CX, Silva MMO, et al. Acute-Phase Levels of CXCL8 as Risk Factor for Chronic Arthralgia Following Chikungunya Virus Infection. *Front Immunol.* 2021;12:744183. Published 2021 Oct 1. doi:10.3389/fimmu.2021.744183

Alerta submetido em 15/03/2022 e aceito em 15/03/2022.

Escrito por Luiza Carolina França Opretzka.