

Divulgação Científica

1. Implante de eletroestimulador na coluna melhora condição clínica de pacientes com pé diabético

O implante de eletroestimulador na coluna de pacientes com pé diabético promoveu benefícios clínicos como analgesia e melhora da circulação de membros inferiores. Foi o que mostrou um estudo de pesquisadores chineses, publicado em julho de 2021. O pé diabético é uma consequência da progressão do diabetes, sendo um problema grave, prevalente, responsável por altas taxas de amputação de extremidades, morbimortalidade e dor. Nesse estudo, foi investigado se a eletroestimulação é uma alternativa terapêutica para pacientes refratários ao tratamento usual do pé diabético. Apesar de ser um método invasivo, a estimulação elétrica tem sido empregada com altas taxas de sucesso no manejo de outros tipos de dor crônica.

O trabalho foi desenvolvido como um estudo de caso que contou com 19 participantes acometidos pelo pé diabético e refratários a tratamentos comumente empregados. Um eletrodo foi inserido cirurgicamente na coluna na região de T11, fora da dura-máter, com o objetivo de promover uma eletroestimulação na região. Os impactos do tratamento foram avaliados sobre a dor, qualidade de vida e condução nervosa nos pés dos participantes; e todos esses parâmetros foram melhorados pela eletroestimulação. O implante do eletroestimulador na coluna dos pacientes promoveu benefícios clínicos relevantes em pacientes com pé diabético refratários a outros tratamentos. Além disso, a estimulação elétrica tem a vantagem de poder personalizar o tratamento, já que a voltagem pode ser ajustada para o limiar de dor de cada paciente. O estudo traz perspectivas importantes para pacientes com pé diabético que não respondem ao tratamento usual. Por outro lado, os resultados devem ser vistos com cautela considerando as limitações metodológicas do estudo, como a ausência de grupo controle e reduzida amostra.

Referência: Zhou PB, Bao M. Clinical Effect Analysis of Spinal Cord Electrical Stimulator Implantation for Diabetic Foot. *Neuromodulation*. 2021 Jul 16. doi: 10.1111/ner.13502. Epub ahead of print. PMID: 34270842.

Alerta submetido em 20/04/2022 e aceito em 20/04/2022.

Escrito por Julia Rosas Porto Dias da Silva.

2. O impacto da dor relacionada à endometriose no dia a dia das mulheres

Mais da metade das mulheres com endometriose sentem dor crônica relacionada a essa doença, foi o que revelou um estudo desenvolvido entre 2010 e 2016 em departamentos universitários, hospitais distritais e consultórios particulares na Suíça, Alemanha e Áustria. Pesquisadores desses três países avaliaram a

associação entre a dor crônica relacionada à endometriose e diferentes aspectos da vida diária, para compreender melhor o impacto da endometriose no dia a dia das mulheres.

Cerca de 500 mulheres com diagnóstico de endometriose participaram do estudo e responderam a questionários que avaliaram diversos aspectos das suas vidas como: parâmetros socioeconômicos, histórico pessoal e familiar, histórico médico e psicológico, dor crônica, bem-estar, menstruação, gravidez, parceria e sexualidade. Com isso, os pesquisadores puderam avaliar como a endometriose, e a dor relacionada à ela, impacta na vida destas mulheres. O que eles perceberam é que 52% das mulheres com endometriose sofrem de dor crônica diretamente relacionada a essa doença. E entre as mulheres com dor crônica, metade sofre com outras síndromes dolorosas, como dor lombar, o que agrava seu sofrimento. A dor crônica tem uma influência negativa de moderada a alta em vários aspectos da vida das mulheres, desde atividades rotineiras como se sentar e dormir, até na sexualidade e no humor. Mas o principal impacto foi nas responsabilidades familiares/domésticas, na vida profissional e no funcionamento social. E quanto mais longos os episódios de dor, maior o impacto.

O estudo concluiu que apesar do tratamento para endometriose, cerca de 50% das mulheres sentem dor, e que isso repercute negativamente em vários aspectos da vida diária. A presença de comorbidades e a maior duração dos episódios de dor também contribuem para uma maior limitação no dia. Desta forma, estes são parâmetros que devem ser considerados no manejo da dor e cuidadosamente avaliados para fornecer opções de tratamento específicas para cada caso.

Referência: Leuenberger J, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, et al. Living with endometriosis: Comorbid pain disorders, characteristics of pain and relevance for daily life. *Eur J Pain.* 2022;26(5):1021-1038. doi:10.1002/ejp.1926.

Alerta submetido em 10/05/2022 e aceito em 15/05/2022.

Escrito por Luiza Carolina França Opretzka.

3. Tratamento adjuvante da enxaqueca crônica usando um dispositivo odontológico oral

Pesquisadores norte-americanos observaram que o uso de um dispositivo odontológico (NIT) que diminui a pressão da mordida reduz a enxaqueca crônica de indivíduos que apresentam apertamento mandibular noturno. O estudo piloto controlado por placebo, publicado em março de 2022, recrutou 25 pacientes com enxaqueca crônica refratária possivelmente influenciada pelo apertamento mandibular. Como a pressão exercida pelo ato da mordida frequente tensiona e desestabiliza a articulação temporomandibular contribuindo para o processo doloroso, o estudo investigou se o uso de um dispositivo que reduz essa pressão atenuaria a enxaqueca.

Os participantes foram encaminhados para uma clínica odontológica e posteriormente randomizados entre aqueles que usaram o dispositivo NIT ou placebo (controle) durante 30 dias. Para avaliação da dor foi empregado o

questionário HIT-6 (antes e após o uso das talas). Os indivíduos iniciaram o estudo no nível 4 de dor (impacto grave, dor incapacitante); 68% dos participantes que usaram o dispositivo NIT apresentaram melhora de pelo menos um parâmetro da escala em comparação com 12% que usaram o placebo. Pouco mais de 36% dos que utilizaram o dispositivo relataram melhora de pelo menos dois parâmetros da mesma escala, enquanto com o uso do placebo não houve relato.

O uso do dispositivo NIT nos pacientes com enxaqueca crônica, derivada do apertamento noturno da mandíbula, configura-se como um potencial tratamento adjuvante para redução da dor.

Referência: Blumenfeld AM, Boyd JP. Adjunctive treatment of chronic migraine using an oral dental device: overview and results of a randomized placebo-controlled crossover study. *BMC Neurol.* 2022;22(1):72. Published 2022 Mar 4. doi:10.1186/s12883-022-02591-8

Alerta submetido em 02/05/2022 e aceito em 10/05/2022.

Escrito por Mariana Bastos de Souza e Max Denisson Mauricio Viana.

4. Diagnóstico da dor crônica pela Classificação Internacional de Doenças em diferentes países

A 11ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) incluiu a classificação de dor crônica em 7 categorias listadas, com potencial de diagnosticar dor crônica, possuindo uma alta confiabilidade e utilidade clínica no diagnóstico. Pesquisadores observaram, por meio de avaliações aplicadas e codificadas por profissionais clínicos a capacidade da CID-11 de diagnosticar dor crônica em pacientes com dor persistente. O estudo foi realizado em 4 clínicas especializadas em dor crônica em 3 países de renda diferentes, Índia, Cuba e Nova Zelândia.

O estudo de Testagem e Avaliação Ecológica dos Códigos de Dor Crônica da CID-11 é um estudo de campo que reuniu 21 profissionais clínicos especialistas em dor para aplicar questionários em atendimentos com a CID-11 em 353 participantes de 4 clínicas diferentes. Os resultados dos questionários foram avaliados por meio da classificação Kappa de coeficientes verificando a confiabilidade do questionário e sua utilidade clínica para diagnóstico.

A confiabilidade da CID-11 de diagnosticar as categorias de dor crônica e sua utilidade clínica demonstrou ser alta nas clínicas da Índia, e muito alta em Cuba e na Nova Zelândia. No entanto, detectaram que em uma das sete categorias a CID-11 não é indicada para fins de diagnóstico (dor musculo esquelética primária).

Referência: Korwisi, Beatricea,*; Garrido Suárez, Bárbara Beatrizb,c; Goswami, Subratad; Gunapati, Nischala Reddye; Hay, Gineaa; Hernández Arteaga, Manuel Angelc; Hill, Charlottef; Jones, Davidf; Joshi, Muralidhare; Kleinstäuber, Mariaf,g; López Mantecón, Ana Martac,h; Nandi, Gargid; Papagari, Chandra Shekhar Reddye; Rabí Martínez, María del Carmenc; Sarkar, Biplabd; Swain, Nicolag; Templer, Paulf; Tulp, Maartjef; White, Naomif; Treede, Rolf-Detlefi; Rief, Winfrieda; Barke, Antoniaj
Reliability and clinical utility of the chronic pain classification in the 11th Revision of the International Classification of Diseases from a global perspective: results from

India, Cuba, and New Zealand, PAIN: March 2022 - Volume 163 - Issue 3 - p e453-e462 doi: 10.1097/j.pain.0000000000002379

Alerta submetido em 04/04/2022 e aceito em 11/04/2022.

Escrito por Jorge Antônio Abreu Ribas.

5. As diferenças raciais podem impactar na avaliação da dor?

Kissi, A. et al. realizaram um estudo com o objetivo de entender se o processo da dor em pessoas negras e brancas é diferente sob o olhar de um observador branco. Tiveram como principal achado que não houve diferença na avaliação do processo da dor, pelo contrário, observadores brancos podem ser mais sensíveis à dor de pessoas negras do que de pessoas brancas. Esse estudo contou com 102 participantes holandeses dos quais, 15 eram homens e 87 eram mulheres.

De início, os participantes responderam à um questionário sobre suas vidas pessoais e se tiveram contato com pessoas negras. Logo, fizeram uma atividade de pesquisa visual indicando qual avatar estava sentindo dor em uma série de avatares negros e brancos dispostos em círculos. Por fim, realizaram avaliação da dor desses avatares indicando se estavam, em uma escala de 0 a 10, com nenhuma dor à muita dor.

A principal limitação desse estudo foi a amostra de participantes pois, seria interessante se fossem profissionais da saúde. Receber o devido tratamento para a dor é um direito humano fundamental e, infelizmente, a incapacidade de avaliar a dor dos pacientes negros faz com que esses recebam tratamento incompatível com seu nível de dor.

Apesar da amostra de participantes não terem sido os profissionais da saúde, esse estudo oferece uma nova compreensão sobre como as diferenças raciais podem surgir na estimativa de dor. A realização de pesquisas futuras para investigar diretamente até que ponto os pacientes negros são impactados com a avaliação da dor pelos profissionais da saúde se faz necessária.

Referência: Kissi, A., Van Ryckeghem, D., Mende-Siedlecki, P., Hirsh, A., & Vervoort, T. (2022). Racial disparities in observers' attention to and estimations of others' pain. *Pain*, 163(4), 745–752. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002419>

Alerta submetido em 04/04/2022 e aceito em 11/04/2022.

Escrito por Rebeca Dias dos Santos.

Ciência e Tecnologia

6. A deleção do canal mitocondrial MCU previne o desenvolvimento da neuropatia diabética dolorosa

Um estudo conduzido nos Estados Unidos buscou relacionar as alterações mitocondriais envolvidas com o canal uniporte mitocondrial (MCU), uma importante

estrutura que permite a entrada de cálcio no interior da mitocôndria, e o desenvolvimento da Neuropatia Diabética Dolorosa.

O estudo de 2021, realizado com camundongos submetidos a uma dieta rica em gorduras e calorias e que representam um quadro diabético, relaciona a doença com uma disfunção quantitativa de cálcio na matriz mitocondrial, o que aumenta a excitabilidade neuronal e assim leva à degeneração de axônios e alterações mitocondriais, o que piora consideravelmente o quadro de camundongos diabéticos. Foi observado que ao deletar nos camundongos o principal canal envolvido com a entrada de Ca^{++} nas células neuronais, o MCU, por meio de técnicas de deleção em biologia molecular, diminui-se consideravelmente os quadros de fissão e fragmentação mitocondrial, previne-se a alodinia mecânica e evita-se que os neurônios nociceptivos se degenerem. Trata-se de uma possibilidade terapêutica para esses pacientes que pode contribuir com o prognóstico e levar a desfechos positivos.

Referência: George DS, Hackelberg S, Jayaraj ND, Ren D, Edassery SL, Rathwell CA, Miller RE, Malfait AM, Savas JN, Miller RJ, Menichella DM. Mitochondrial calcium uniporter deletion prevents painful diabetic neuropathy by restoring mitochondrial morphology and dynamics. *Pain*. 2022 Mar 1;163(3):560-578. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002391. PMID: 34232927; PMCID: PMC8720329.

Alerta submetido em 07/03/2022 e aceito em 04/04/2022.

Escrito por Isabela Godoy Simões.

7. A influência da dor aguda visceral e somática em processos cognitivos

Já se sabe que a dor aguda possui interferência nos processos cognitivos humanos. Um estudo realizado em um hospital universitário na Alemanha buscou comparar a função interruptiva da dor nos casos de dor somática e visceral em pacientes saudáveis, mostrando que há maior comprometimento do desempenho cognitivo nos casos de dor visceral, principalmente relacionados à memória.

O estudo foi realizado em uma amostra de 30 participantes saudáveis. Para fim de comparações, foi utilizado um modelo de distensão retal para obtenção de resultados relevantes de dor visceral e estímulos de dor cutânea térmica como representante da dor somática. Foram executados testes de processamento de imagens pelos participantes antes e durante os estímulos de dor aguda.

Os testes foram divididos em Teste de Categorização, em que os participantes precisaram classificar as imagens em "seres vivos" e "não vivos" e, após, Teste de Reconhecimento em que as imagens eram reproduzidas novamente junto a imagens novas, os participantes deveriam classificá-las em "desconhecidas" e "conhecidas".

Foi observado maior comprometimento cognitivo durante os estímulos de dor visceral aguda. Não foram observadas alterações no desempenho dos testes relacionados ao medo e à expectativa da dor. Embora se trate de achados de muita relevância, não são aplicáveis em casos de dor crônica. Esse foi o primeiro estudo a

examinar o efeito da dor visceral induzida experimentalmente em comparação com a dor somática nas funções de memória em indivíduos saudáveis.

Referências: Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Scharmach K, Zunhammer M, Elsenbruch S, Bingel U, Forkmann K. Does pain modality play a role in the interruptive function of acute visceral compared with somatic pain? *Pain*. 2022 Apr 1;163(4):735-744. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002418. PMID: 34338242; PMCID: PMC8929302.

Alerta submetido em 04/04/2022 e aceito em 11/04/2022.

Escrito por Rafaela Silva Motta.

8. O efeito da cetamina na intensidade da dor crônica refratária

Pesquisadores franceses, por meio de um estudo clínico observacional prospectivo, identificaram redução significativa na intensidade da dor crônica refratária em pacientes que fizeram uso de cetamina. Esse estudo foi realizado em 30 clínicas francesas de dor onde a cetamina é comumente prescrita, sendo selecionados 256 pacientes que tiveram apenas um procedimento de entrega do fármaco e estes foram acompanhados mensalmente, via telefone, por um ano, para coletar dados sobre a intensidade da avaliação da dor, ansiedade, depressão, qualidade de vida, tratamentos concomitantes e eventos adversos.

Além da redução significativa na intensidade da dor, também foram identificadas três trajetórias de dor ao longo dos 12 meses, onde 16% dos pacientes foram classificados em "dor leve", principalmente dor neuropática, 35,3% em "dor moderada" e 45,7% em "dor intensa", principalmente fibromialgia. Essas trajetórias foram associadas a fatores como sexo, idade, tipo de dor, ansiedade, depressão e níveis de qualidade de vida, de forma que a intensidade da dor estava diretamente relacionada à ansiedade, depressão e pior qualidade de vida, e os níveis mais intensos de dor relacionados ao sexo feminino e idades mais avançadas.

Assim, os achados nesse estudo podem lançar luz sobre os resultados controversos do efeito analgésico da cetamina descritos na literatura, porém é necessário que novos estudos se concentrem na análise da dose-resposta com administrações repetidas do fármaco e na otimização da divisão dos grupos de dor.

Referências: Corriger A, Voute M, Lambert C, Pereira B, Pickering G; OKAPI Consortium. Ketamine for refractory chronic pain: a 1-year follow-up study. *Pain*. 2022;163(4):690-701. doi:10.1097/j.pain.0000000000002403

Alerta submetido em 04/04/2022 e aceito em 18/04/2022.

Escrito por Jessica Correia de Oliveira Souza.

9. A modulação dos limiares de dor através de estímulos no complexo trigemino cervical

Os nervos trigêmeos podem sensibilizar e modular a percepção de dor do nervo occipital maior e vice-versa, formando uma unidade funcional. Pesquisadores do Instituto de Neurociência de Sistemas da Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf propuseram um ensaio clínico para analisar se a relação entre os dois grupos

nervosos poderia sensibilizar e consequentemente diminuir o limiar de dor dos pacientes, auxiliando na explicação de enxaquecas e dores de cabeça, como observado em estudos com animais.

O estudo foi dividido em duas partes, sendo no protocolo 1 o recrutamento de 40 participantes divididos no grupo GON (nervo occipital maior) e grupo V1 (que seria analisado o nervo trigêmeo). A capsaicina foi utilizada para sensibilizar os receptores nociceptivos na área sensorial indicada, dependendo do grupo randomizado, e foram feitas medições o limiar de dor antes, 20 e 60 minutos após a administração do fármaco. Paralelamente foi feito um estudo com outros participantes, similar ao protocolo 1, porém incluindo a análise de outros dois nervos trigêmeo (V2 e V3).

O estudo concluiu que além dos grupos nervosos observados estarem interligados, observando uma convergência entre os aferentes nociceptivos e a possível ação de neurônios inibitórios. A unidade funcional pode explicar alguns mecanismos de síndromes de cefaleias primárias.

Referências: Basedau H, Nielsen T, Asmussen K, Gloss K, Mehnert J, Jensen RH, May A. Experimental evidence of a functional relationship within the brainstem trigeminocervical complex in humans. *Pain*. 2022 Apr 1;163(4):729-734. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002417. PMID: 34326294.

Alerta submetido em 18/04/2022 e aceito em 03/05/2022.

Escrito por Jorge Antônio Abreu Ribas.

10. Impacto da interação da arginina metiltransferase 7 com NaV 1.9 sobre a excitabilidade neuronal

Pesquisadores da China, através de um estudo experimental em camundongos, obtiveram como achado que há uma ligação na sinalização entre proteína arginina metiltransferase 7 (PRMT7) e NaV 1.9, envolvidos no controle da excitabilidade neuronal. Desta forma, a superexpressão de PRMT7 aumentou a hiperexcitabilidade em neurônios do gânglio da raiz dorsal (DRG) de camundongos e sua inibição aliviou a hipersensibilidade à dor induzida por formalina. Além disso, a inibição da ativação de PRMT7 atenuou a sensibilidade mecânica e térmica. Portanto, fornece um mecanismo subjacente à prevenção da hiperexcitabilidade neuronal e que contribui para o desenvolvimento de tratamentos analgésicos relacionados ao NaV 1.9.

É relatado que evidências anteriores sugerem que o NaV 1.9 atua como efetor da dor inflamatória periférica. Assim, o NaV 1.9 pode ser um alvo promissor para o alívio da dor. Neste sentido, foi identificada uma nova proteína de interação, PRMT7, onde NaV 1.9 é um substrato desta. Além disso, PRMT7 regula a densidade de corrente de NaV 1.9 e o disparo do potencial de ação dos neurônios do DRG. Por conseguinte, PRMT7 poderia servir como um alvo potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos analgésicos modulando NaV 1.9.

Todos os experimentos do estudo foram realizados em camundongos Scn11a -/-, Scn11A A796G/A796G e Scn11a +/+ (C57BL/6J). Os dados foram coletados por

imunocitoquímica e imuno-histoquímica, ensaio pull-down de glutathione S-transferase, eletrofisiologia, dentre outros. O estudo também oferece uma nova área de pesquisa sobre modificação pós-traducional do NaV 1.9.

Referências: Ma, Tingbina; Li, Lulua; Chen, Ruia; Yang, Luyaoa; Sun, Haoa; Du, Shiyuea; Xu, Xuanb; Cao, Zhijiana; Zhang, Xianweic; Zhang, Luoyinga; Shi, Xiaoliud; Liu, Jing Yub,* Protein arginine methyltransferase 7 modulates neuronal excitability by interacting with NaV1.9, PAIN: April 2022 - Volume 163 - Issue 4 - p 753-764 doi: 10.1097/j.pain.0000000000002421

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

Escrito por Euller Fernandes Lopes.