

Divulgação Científica

1. Canabidiol e a hiperalgesia induzida por opioides

A aplicação oral de canabinoide (CBD) em estado de jejum, não induziu nenhum efeito sobre a hiperalgesia induzida por opioides (HIO). Estudo no hospital universitário de Basileia, na Suíça, objetivou mostrar se o canabidiol alteraria a HIO ou a dor ou a alodinia. A HIO é um fenômeno bem descrito, que acontece quando há necessidade de altas doses de opioide intraoperatório, causando dor pós-operatória. Além disso, já é evidente que o CBD é uma substância não psicoativa com baixo potencial de abuso, com efeitos colaterais bem tolerados e baixa taxa de interações medicamentosas. Estudo anterior demonstrou a habilidade do CBD de aumentar a antinocicepção em camundongos, sugerindo que este age como antagonista α -1, diminuindo a influência do glutamato em receptores NMDA. Considerando que, já é de conhecimento que a HIO é causada por sensibilização central através dos receptores NMDA, tornou-se uma descoberta interessante para o estudo da HIO.

Nesse estudo prospectivo e duplo-cego, cada voluntário recebeu 2 intervenções elétricas de dores agudas com 2 semanas de diferença entre uma e outra. Nas duas intervenções os participantes receberam uma infusão de 30 minutos de ramifetanyl, 100 minutos depois da ingestão de uma dose alta de CBD ou do placebo. Dor (medida com escala de estimativa numérica (NRS), hiperalgesia (medindo a área) e alodinia (medida com swab seco) eram medidas a cada 10 minutos, além das aferições de oximetria e do bem-estar do paciente durante as intervenções.

O uso de CBD oral em dose única alta não gerou nenhum efeito na HIO, dor ou alodinia. Faltam então, alternativas para diminuir a HIO. O CBD interage com vários receptores que podem ser modulares de dor, e o estudo de produtos contendo CBD deve continuar. E antes de negligenciar o CBD na diminuição das HIO, deve-se realizar uma pesquisa se concentrando em formulações de medicamentos que permitam maiores níveis de drogas após dose única, como a aplicação intravenosa ou para indicações as quais a administração repetitiva seria adequada.

Referência: Dieterle, M., Zurbruggen, L., Mauermann, E., Mercer-Chalmers-Bender, K., Frei, P., Ruppen, W., & Schneider, T. (2022). Pain response to cannabidiol in opioid-induced hyperalgesia, acute nociceptive pain, and allodynia using a model mimicking acute pain in healthy adults in a randomized trial (CANAB II). *Pain*, 163(10), 1919–1928. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002591>

Alerta submetido em 04/11/2022 e aceito em 16/12/2022.

Escrito por Luíza Beatriz Carvalho Cunha.

2. A dor corporal pode influenciar negativamente ou positivamente o IMC dependendo da idade entre os idosos

O Departamento de Psicologia da Ohio State University, situado em Columbus, Estados Unidos, conduziu uma pesquisa longitudinal sobre as relações bidirecionais entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e dor, em 2021. Dentre os principais achados do artigo estão a percepção de que a dor pode contribuir para o aumento e a diminuição do IMC, dependendo da idade do idoso.

O estudo foi feito em uma amostra de 1.889 participantes entre 40 e 93 anos de idade, e consistiu em observar por 19 anos as alterações de dor e de IMC através de questionários e consultas presenciais. O resultado mais notável foi a constatação de que a dor causa um aumento do IMC até os 70 anos de idade, e após os 80 anos, passa a diminuir. Desta forma, concluiu-se que a natureza dessa relação entre dor corporal e IMC pode se alterar de acordo com a idade do indivíduo em idade mais avançada. Além disso, houve uma diferença entre os resultados dos homens e das mulheres, sendo que a partir dos 80 anos, a dor nos homens tende a estabilizar, enquanto a dor nas mulheres continua crescendo de forma linear.

A principal motivação do estudo foi a escassez de estudos longitudinais sobre esta temática. O artigo, entretanto, possui várias desvantagens, como a impossibilidade de calcular os resultados longitudinais de algum participante ao longo de toda a faixa etária, e a exclusão de algumas covariáveis como doença crônica, nível socioeconômico, uso de medicamentos e entre outros.

Na perspectiva clínica, essa pesquisa se mostra fundamental para reforçar a necessidade de monitoramento do IMC entre os adultos de meia-idade e idosos, principalmente entre as pessoas que já possuem dor nas articulações ou possuem um histórico na família. O estudo é de grande relevância para a melhora no tratamento da dor nas articulações, visto que o IMC é um importante fator influenciador na dor.

Referências: Emery CF, Finkel D, Dahl Aslan AK. Bidirectional associations between body mass and bodily pain among middle-aged and older adults. *Pain*. 2022 Oct; 163(10): 2061-2067. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002603

Alerta submetido em 04/11/2022 e aceito em 25/11/2022.

Escrito por Maria Clara Alexandroni Cordova de Sousa.

3. A influência da dor crônica na conectividade funcional cerebral

Oito pesquisadores de diferentes universidades da Eslováquia e Alemanha verificam através deste experimento, que pacientes com dor lombar e enxaqueca, ambas as condições crônicas, possuem uma conectividade funcional singular e subjetiva entre as diferentes regiões cerebrais, quando considerado a intensidade da dor, não sendo assim possível definir um biomarcador comum para análise da dor crônica. Entretanto, reforçam-se os malefícios da dor crônica, de forma geral, para as funções corticais.

Neste estudo foram selecionados 40 pacientes, onde metade deste grupo, baseado nos fundamentos da International Association for the Study of Pain (IASP), foram

diagnosticados com dor lombar crônica, e a outra metade, através dos critérios da Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição, obtiveram o diagnóstico de enxaqueca crônica. Todos os participantes foram submetidos a quatro sessões de Ressonância Magnética Funcional (fMRI), com um espaço temporal mínimo de dois dias entre cada uma. Durante estas sessões, os pacientes foram orientados a sinalizar imediatamente na Escala Visual Analógica e Escala Visual Numérica, que estavam visíveis a todo o momento, as variações na intensidade da dor por meio de um controle deslizante. Após esta etapa, foram desenvolvidos mapas de conectividade funcional, tanto individuais quanto para cada grupo. O objetivo deste estudo foi identificar padrões de conectividade cerebral através da intensidade da dor crônica usando a abordagem de conectividade funcional de todo o cérebro.

Em suma, os achados deste estudo fortificam a subjetividade da percepção da dor, a relevância do desenvolvimento de planos terapêuticos personalizados para o paciente com dor crônica, e ressalva os prejuízos desta ao sistema funcional cognitivo do indivíduo.

Referência: Mayr A, Jahn P, Deak B, et al. Individually unique dynamics of cortical connectivity reflect the ongoing intensity of chronic pain. *Pain*. 2022;163(10):1987-1998. doi:10.1097/j.pain.0000000000002594

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

Escrito por Kamila Gonçalves Tortorelli.

4. A urgência de avanços no tratamento da dor em pacientes com transtornos mentais graves

O Departamento de Psicologia da King's College London, situado em Londres, Reino Unido, conduziu um estudo de revisão sobre dor em pacientes com doenças mentais graves, em 2021. As conclusões do artigo mostram a carência de pesquisas envolvendo essa temática e a necessidade das equipes de saúde de evoluir em seus cuidados, isto é, melhorar a comunicação, promover a inclusão dos familiares e cuidadores no tratamento e não subestimar a dor do indivíduo.

As pessoas com transtornos mentais graves têm uma saúde física consideravelmente pior, além de terem maior probabilidade de desenvolver problemas de saúde físicos com alta carga de dor. Desta forma, o propósito do artigo foi fazer uma análise de outros estudos e discutir possíveis intervenções mais efetivas no manejo da dor e o que os profissionais de saúde podem fazer para melhorarem suas abordagens.

Além dos pacientes com doenças mentais graves serem frequentemente excluídos das pesquisas clínicas, muitos outros minimizam suas dificuldades devido ao medo de não serem ouvidos e a preocupação de precisarem de tratamentos adicionais. Por esse motivo, é destacado a importância do empenho do profissional em entender exatamente como seu paciente se sente.

Há uma escassez em estudos sobre dor em pacientes com transtornos mentais graves. As limitações do artigo foram a exclusão na análise de algumas doenças importantes que podem complicar o tratamento da dor, como ansiedade e

transtornos de personalidade. Considerando as evidências desta revisão, a pesquisa é de relevância para o incentivo de outros estudos em busca de abordagens mais eficazes para o tratamento da dor associado ao tratamento psiquiátrico.

Referências: Onwumere J, Stubbs B, Stirling M, et al. Pain management in people with severe mental illness: an agenda for progress. *Pain*. 2022;163(9):1653-1660. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002633

Alerta submetido em 02/09/2022 e aceito em 23/09/2022.

Escrito por Maria Clara Alexandroni Cordova de Sousa.

5. A avaliação da dor intensa durante as trocas de curativos

A incapacidade de prever dor intensa em um paciente na hora de realizar a troca de curativo em uma ferida pode causar estresse tanto no indivíduo quanto no profissional que irá executar a técnica. Pensando nisso, pesquisadores desenvolveram um método preditor que facilita a criação de estratégias preventivas de controle da dor através de um estudo clínico realizado em Hospitais e Clínicas da Universidade de Iowa, nos Estados Unidos. Foi desenvolvido um modelo para prever dor intensa durante as trocas de curativos nos pacientes e para desenvolvê-lo foi necessário avaliar fatores clinicamente acessíveis do paciente e da ferida.

Para avaliar a intensidade da dor, foi realizada uma única troca de curativo em 445 indivíduos e a dor foi avaliada imediatamente após a troca. Além disso, foram avaliados fatores clinicamente acessíveis do paciente e da ferida, avaliados antes da troca de curativo, e, por fim, a ingestão de opioides, avaliada como uma variável de controle. A dor intensa foi relatada por 127 indivíduos. Nestes casos, a ferida era aguda e com duração inferior a 30 dias. Os principais preditores para a previsão clínica foram o tipo de curativo, a dor na ferida e a dor esperada.

A previsão de dor intensa durante a troca de curativo é necessária para que haja a possibilidade de direcionar o paciente para estratégias de prevenção de dor específicas para o caso dele. Para isso, é necessário utilizar os preditores de ferida e dor clinicamente acessíveis e ouvir os relatos particulares de cada paciente para melhor avaliar o caso.

Referência: Gardner, Sue E. a,*; Bae, Jaewon a ; Ahmed, Bootan Ha ; Abbott, Linda Ib ; Wolf, Jessica S. a ; Hein, Maria a ; Carter, Cheryl a ; Hillis, Stephen Lc ; Tandy, LuAnn Ma ; Rakel, Bárbara A. a . Uma ferramenta clínica para prever dor intensa durante as trocas de curativos. *DOR*: setembro de 2022 - Volume 163 - Edição 9 - p 1716-1727 doi: 10.1097/j.pain.0000000000002553.

Alerta submetido em 02/09/2022 e aceito em 23/09/2022.

Escrito por Rebeca da Silva Cardoso.

Ciência e Tecnologia**6. A influência da lisofosfatidilcolina na dor articular associada a doenças reumáticas**

Estudos clínicos e pré-clínicos realizados por pesquisadores suecos identificaram os altos níveis de lisofosfatidilcolina 16:0 (LPC 16:0) no líquido sinovial do joelho como uma marca registrada de patologias articulares dolorosas associadas ou não a inflamação. A parte clínica do estudo analisou 2 coortes independentes de pacientes, a primeira composta por 35 pacientes com osteoartrite e a segunda por 50 pacientes sofrendo de diferentes doenças articulares dolorosas, em ambas coortes foram realizadas a coleta de líquido sinovial do joelho e comparadas com 10 indivíduos controle pós-morte sem histórico de osteoartrite ou doenças reumáticas inflamatórias. As duas coortes analisadas exibiram concentrações significativamente mais altas de LPC 16:0 em comparação com as amostras controle. Já a parte pré-clínica, foi realizada com camundongos adultos machos e fêmeas que receberam 2 injeções intra-articulares consecutivas de soluções salinas contendo LPC 16:0 para induzir a dor, antes e durante 30 dias após as injeções foram testados seus limiares de dor mecânica, calor e teste de suporte de peso.

Além disso, este estudo também traz evidências em camundongos e humanos apoiando o papel da LPC 16:0 via canais iônicos sensor de ácido 3 (ASIC3) na dor crônica articular, já que os efeitos pró-nociceptivos in vivo de LPC 16:0 são largamente dependentes desses canais ASIC3 e independente do sexo. A LPC 16:0 ativou ASIC3 de camundongos, humanos e in vitro, induzindo uma corrente de despolarização dependente de ASIC3 em neurônios do gânglio da raiz dorsal de camundongos.

Assim, os resultados do estudo sugerem que a LPC 16:0 pode estar envolvida na dor articular de diferentes etiologias de origem inflamatória e não inflamatória, principalmente em doenças musculoesqueléticas reumáticas. Porém, ainda é necessário demonstrar se um nível elevado de LPC 16:0 poderia ser usado como um biomarcador objetivo de dor articular crônica em diferentes etiologias.

Referência: Jacquot F, Khoury S, Labrum B, et al. Lysophosphatidylcholine 16:0 mediates chronic joint pain associated to rheumatic diseases through acid-sensing ion channel 3. *Pain.* 2022;163(10):1999-2013. doi:10.1097/j.pain.0000000000002596

Alerta submetido em 28/10/2022 e aceito em 16/12/2022.

Escrito por Jessica Correia de Oliveira Souza.

7. A endometriose pode causar mudanças crônicas na sensibilidade dolorosa

Um grupo de pesquisa de dor visceral chamado SAHMRI (South Australian Health and Medical Research Institute), localizado no sul da Austrália, conduziu um estudo experimental em camundongos sobre a endometriose, em 2021. Os resultados

mostram que os camundongos com endometriose desenvolveram comportamentos relacionados à ansiedade, aumento da sensibilidade a estímulos térmicos e hipersensibilidade nos órgãos viscerais.

A patogênese da endometriose ainda é pouco conhecida, por isso, o objetivo do estudo foi avaliar o desenvolvimento da endometriose e as comorbidades relacionadas a ela, especialmente a dor pélvica crônica, principal sintoma da endometriose, para tentar caracterizar o desenvolvimento da condição.

O experimento consistiu em realizar uma cirurgia para simular a menstruação retrógrada nos camundongos através da inoculação de fragmentos endometriais na cavidade peritoneal, em seguida, é observado o desenvolvimento de lesões a partir de 2 semanas após a cirurgia. Os camundongos foram analisados a partir da coleta de lesões endometriais e líquido peritoneal, a quantidade de mediadores inflamatórios presentes, respostas motoras e sensoriais e outros métodos.

Os camundongos apresentaram mudanças na percepção de dor e hipersensibilidade geral. O ponto negativo foi o aumento nas inconsistências em torno da inflamação na endometriose, pois não foi identificado um padrão nos diferentes estágios da doença. O artigo pode ser de relevância para possíveis pesquisas futuras com o intuito de encontrar um tratamento eficaz, considerando as descobertas deste experimento.

Referência: Maddern J, Grundy L, Harrington A, Schober G, Castro J, Brierley SM. A syngeneic inoculation mouse model of endometriosis that develops multiple comorbid visceral and cutaneous pain like behaviors. *Pain*. 2022;163(8):1622-1635. doi:10.1097/j.pain.0000000000002552

Alerta submetido em 05/08/2022 e aceito em 26/08/2022.

Escrito por Maria Clara Alexandroni Cordova de Sousa.

8. A relação entre estratégias de educação em saúde e autogerenciamento da dor

Um estudo observacional realizado com pacientes de todo o mundo, com e sem lombalgia, mostrou que a intenção de autogerenciamento da sua dor pode ser útil durante o tratamento da dor lombar quando associado a métodos de educação em saúde.

Foram analisados formulários online de 345 participantes sem ou com lombalgia de duração variável, sendo maiores de 18 anos e fluentes em inglês. Os formulários continham questões demográficas, relacionadas à atividade física e a presença e características da dor lombar. Também foi investigada a intenção e as formas de autogestão da dor lombar. As habilidades de autogerenciamento incluem resolução de problemas, tomada de decisão, planejamento de ação, auto adaptação e automonitoramento.

Além do autogerenciamento, o estudo também buscou investigar as atitudes em relação a declarações comuns à educação em saúde nos casos de dor lombar. Foram selecionadas frases-chave relacionadas ao estímulo a atividades físicas, ajuda profissional, incentivo ao autogerenciamento, entre outros. Para cada frase, o

participante deveria responder, em uma escala de 0 a 6, o quanto concordava, se era esperada, tranquilizadora e encorajadora.

Em pacientes com dor aguda e subaguda, as frases-chave que mais se caracterizavam como preditoras da intenção de autogerenciamento foram aquelas relacionadas à segurança e causas da dor lombar. Já para os pacientes com dor crônica, as principais frases preditoras foram relacionadas a compreensão de que a lombalgia não é grave e que uma investigação mais aprofundada é desnecessária.

O principal achado foi de que as respostas positivas em relação às frases-chave podem ser consideradas preditivas de intenção de autogerenciamento, indicando a importância da equipe de saúde iniciar a comunicação e a educação em saúde com o objetivo de promover o autogerenciamento.

Referências: O'Hagan ET, Di Pietro F, Traeger AC, Cashin AG, Hodges PW, Wand BM, O'Neill S, Schabrun SM, Harris IA, McAuley JH. What messages predict intention to self-manage low back pain? A study of attitudes towards patient education. *Pain.* 2022 Aug 1;163(8):1489-1496. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002530. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34784310.

Alerta submetido em 05/08/2022 e aceito em 26/08/2022.

Escrito por Rafaela Silva Motta.

9. Heterogeneidade das manifestações clínicas posteriores a infecção pelo novo coronavírus

Um estudo multicêntrico realizado em Madri (Espanha) teve por objetivo compreender o desenvolvimento de dores musculoesqueléticas em pacientes sobreviventes da Covid-19, durante a primeira onda de infecção. A partir de análises univariadas e multivariadas, foram realizadas associações entre variáveis como idade, sexo, doenças preexistentes, sintomas que estavam presentes durante o período de contaminação pelo vírus Sars-COV2 com o desfecho de dor muscular.

Dados obtidos através de prontuários, bem como de respostas aos questionamentos a respeito do quadro clínico de cada paciente antes e após a sua recuperação, foram utilizados para análise e compreensão de quais seriam os fatores de risco associados a manifestação de dores musculoesqueléticas, bem como a sua prevalência na amostra em estudo. Além da verificação de que distúrbios emocionais também se correlacionavam com a doença e suas sequelas.

Mediante a averiguação dos resultados, foi constatado que 45% dos participantes, anteriormente infectados com o vírus da Covid-19, apresentaram tais manifestações dolorosas após 8 meses passados da alta hospitalar. E de modo prevalente se apresentaram as dores generalizadas e dores dos membros inferiores. Além disso, a ocorrência dos sintomas estava presente de maneira preponderante nas situações em o paciente permaneceu durante um longo período na unidade de terapia intensiva, em que houve recorrentes dores generalizadas e dores de cabeça.

A respeito dos fatores de risco associados ao desenvolvimento da dor, assumiu-se que a presença de comorbidades, grande duração do tempo de internação, histórico

de dor musculoesquelético, que as mulheres estão mais suscetíveis a essa expressão de dor e que possíveis respostas imunológicas profusas são algumas das variáveis relacionadas, se observa que as sequelas desenvolvidas após a infecção pelo novo coronavírus, especialmente a dor musculoesquelética, são de origem multifatorial.

Comentário da equipe editorial: O presente alerta pôde ter resultados confirmados com base em outra publicação: alerta de divulgação científica publicado durante o mês de outubro, do ano de 2021, com o título de: Síndrome do COVID LONGO – dor articular e muscular em pacientes pós-covid-19.

Referência: Fernández-de-las-Peñas,a,b,*; de-la-Llave-Rincón, Ana I.um; Ortega-Santiagoum; Ambite-Quesadaum; Gómez-Mayordomoc; Cuadrado, María L.c,d; Arias-Navalón, José A.e; Hernández-Barreraf; Martín-Guerrero, José D.g; Pellicer-Valero, Oscar J.g; Arendt-Nielsenb,h. Prevalência e fatores de risco de sintomas de dor musculoesqueléticos como sequelas pós-COVID a longo prazo em sobreviventes hospitalizados do COVID-19: um estudo multicêntrico. DOR: Setembro 2022 - Volume 163 - Edição 9 - p e989-e996 doi: 10.1097/j.pain.0000000000002564

Alerta submetido em 02/09/2022 e aceito em 30/09/2022.

Escrito por Ana Luiza Martins Costa dos Santos.

10. A entrada aferente primária da lâmina X é modulada pré-sinápticamente por outras vias de aferentes primários

As entradas de aferentes primários da lâmina X são reguladas por várias vias do trato aferente e descendente, causando a inibição pré-sináptica dessa região. Pesquisadores do Instituto de Fisiologia Bogomoletz (Kyiv, Ucrânia) constataram que aferentes primários das vias espinhais e supraespinhais estão envolvidas no processo de modulação das entradas aferentes de neurônios de alto-limiar da lâmina X, confirmando a participação dessas vias na modulação da nocicepção dessa região neurológica.

O experimento foi realizado isolando a região L5 e L4 das raízes dorsais de medulas espinhais de ratos e estimulando três áreas diferentes, o funículo dorsolateral (FDL), o funículo anterior (FA) e o trato corticoespinal (TCE), através ferramentas eletrofisiológicas (fármacos e correntes elétricas). Analisando os efeitos elétricos desses estímulos, percebeu-se que a entrada de aferentes primários para os neurônios da lâmina X são modulados pré-sinápticamente por essas vias segmentares e descendentes, sendo FA e TCE mediados por neurônios glutamatérgicos e FDL por neurônios glutamatérgicos e GABAérgicos.

Apesar dos dados coletados sugerirem que os mecanismos de modulação descendente e segmentares apresentarem certas diferenças, os experimentos confirmaram que há uma participação de várias vias espinhais e supraespinhais no processo de modulação da entrada de aferentes primários para os neurônios da lâmina X.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referências: Krotov V, Agashkov K, Krasniakova M, Safronov BV, Belan P, Voitenko N. Segmental and descending control of primary afferent input to the spinal lamina X. *Pain*. 2022; 163(10):2014-2020. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002597

Alerta submetido em 04/11/2022 e aceito em 18/11/2022.

Escrito por Jorge Antônio Abreu Ribas.