

Divulgação Científica

1. Traumas na infância estão associados a dor crônica

Traumas na infância são um preditor significativo de catastrofização da dor crônica. Um estudo realizado no Reino Unido buscou evidenciar a relação de eventos traumáticos, durante a infância e a vida adulta, como preditor para a catastrofização da dor e a sensibilidade à ansiedade. Um estudo transversal, composto por 138 participantes que foram recrutados por meio de grupos de mídia social com a finalidade de apoio a pessoas com dor crônica. O estudo traz a importância da compreensão dos fatores que levam ao desenvolvimento de dor crônica, uma vez que a partir dessas informações é possível propor formas de prevenção e tratamento.

A amostra do estudo foi composta por 138 participantes com dor crônica, com faixa etária entre 19-78 anos, com uma média de 47 anos de idade. A pesquisa foi respondida de forma online através de uma plataforma, onde foram aplicados 5 questionários que avaliaram a ocorrência de eventos estressantes na infância e ao longo da vida, além de questionários sobre ansiedade, depressão e catastrofização da dor. Os resultados mostraram que o trauma na infância foi um preditor significativo de catastrofização da dor, mesmo quando se controlava a depressão e a ansiedade, enquanto o trauma ao longo da vida não foi um preditor significativo. Os resultados mostraram que, ao controlar a ansiedade e depressão, o trauma não apresenta significativa sensibilidade à ansiedade. Além disso, dentre os traumas analisados nos questionários, apenas 2 tipos previram significativamente o nível de catastrofização da dor, sendo eles o trauma de abuso emocional e de abuso físico. Dessa forma, os traumas vivenciados durante a infância podem ser preditores da catastrofização da dor crônica, de forma que a ansiedade só é mais sensível quando não controlada durante a vida adulta, assim como a depressão. A partir disso, é importante entender o período em que as pessoas sofrem esses traumas a fim de propor formas de prevenir esses eventos traumáticos e de avaliar o perfil doloroso desses pacientes. Por fim, o estudo apresenta como limitações ser um estudo transversal com uma amostra mista de pacientes com diversos tipos de dor crônica, assim, estudos longitudinais prospectivos maiores seriam úteis para aprofundar o estudo sobre essa temática.

Referência: Delgado-Sanchez, Ariane; Brown, Christopher; Charalambous, Christiana; Sivan, Manoj; Jones, Anthony. Trauma in childhood is associated with greater pain catastrophizing but not anxiety sensitivity: a cross-sectional study. *PAIN Reports* 8(4):p e1083, July/August 2023. | DOI: 10.1097/PR9.0000000000001083.

Alerta submetido em 21/07/2023 e aceito em 02/10/2023.

Escrito por Milena Dias Oliveira.

2. Manejo inadequado da dor pós-cirúrgica após alta hospitalar

O presente estudo evidenciou que 1 a cada 3 adultos que passaram por cirurgia e receberam alta hospitalar sente dor de moderada a intensa no primeiro dia após a alta, sendo que ocorre agravo da dor no decorrer dos dias. Trata-se de uma revisão sistemática de 27 estudos com base de dados da MEDLINE e EMBASE feita de janeiro a novembro de 2020. A revisão demonstra a importância de haver estimativas globais de prevalência da dor pós-cirúrgica após alta hospitalar e reforça a importância de haver políticas de saúde para alocar recursos para uma melhor avaliação e manejo da dor pós-operatória após a alta hospitalar.

Foram utilizados estudos observacionais de pacientes adultos pós-cirúrgicos que estão em casa ou em outros ambientes não hospitalares. O estudo foi feito através de uma comparação entre pacientes que foram submetidos a cirurgia ambulatorial e aqueles que foram submetidos a cirurgia e internação hospitalar com pelo menos um dia de internação. Foi utilizada a escala numérica de dor (1 -10), considerando valores de 4 a 10, nos primeiros 1 a 14 dias após a alta hospitalar. O estudo demonstrou que houve pacientes que precisaram de reinternação ou novas consultas médicas devido à dor. Além disso, grande parte dos pacientes apresentaram distúrbios do sono como resultado da dor.

Portanto, existem estudos que focam na dor pós-operatória antes da alta hospitalar, mas poucos que focam no pós-alta e por isso é tão prevalente casos de dor moderada a intensa mesmo após a alta hospitalar, fazendo com que os pacientes necessitem de novas intervenções para manejo dessa dor.

Referência: Park, Rexa; Mohiuddin, Mohammeda; Arellano, Ramiroa; Pogatzki-Zahn, Estherb; Klar, Gregorya; Gilron, Iana,c,d,e,* . Prevalence of postoperative pain after hospital discharge: systematic review and meta-analysis. PAIN Reports 8(3):p e1075, May/June 2023. | DOI: 10.1097/PR9.0000000000001075

Alerta submetido em 23/06/2023 e aceito em 14/07/2023.

Escrito por Rebeca da Silva Cardoso.

3. Lesão cerebral causa dor aguda

O estudo revelou que a substância branca do cérebro lesionada predispõe uma maior percepção da dor após colisão com veículo motorizado. O conectoma estrutural, seguido do trauma de 157 pacientes, com mais de 18 anos, foi avaliado mediante ressonância magnética. Esses participantes foram recrutados no departamento de emergência do Campus de Cuidados de Saúde Rambam com no máximo de 24 horas do acidente. Questionários psicológicos e testes qualitativos de sensibilidade dolorosa fizeram parte do acompanhamento com o objetivo de compreender a dor aguda para prever resultados e encontrar estratégias de tratamento mais eficazes.

Os resultados foram obtidos, principalmente, mediante análise das redes de conectividade estruturais da substância branca do cérebro utilizando o modelo de

aprendizado de máquina baseado em conectoma para prever a dor relatada. Além disso, utilizaram questionários psicológicos, testes quantitativos de sensibilidade à dor e tractografia probabilística. Um subconjunto dos participantes foi acompanhado por até um ano para compor os resultados.

A substância branca do cérebro que sofreu lesão após acidente automotivo predispõe a uma maior percepção da dor. Essa lesão é uma das principais causas de incapacidade no mundo. A maior limitação foi a escala reduzida de participantes avaliados no estudo.

Referência: Branco P, Bosak N, Bielefeld J, et al. Structural brain connectivity predicts early acute pain after mild traumatic brain injury. *Pain*. 2023;164(6):1312-1320. doi:10.1097/j.pain.0000000000002818

Alerta submetido em 21/07/2023 e aceito em 28/07/2023.

Escrito por Emanuelle Lorraine Nolêto das Neves.

4. É possível antever a dor da cólica renal?

Estudo observacional prospectivo realizado pelo Departamento de Urologia Basaksehir Cam e Sakura City Hospital, localizados em Istambul, Turquia, no período entre maio de 2021 e julho de 2022, identificou que pacientes com cálculos renais que estejam em níveis elevados de hidronefrose (dilatação renal por retenção de líquido) e ansiedade, possuíam correlação positiva com a Escala Visual Analógica, bem como de forma isolada e estatisticamente relevante a hidronefrose foi considerada um fator preditor da dor intensa de cólica renal.

A análise multivariada utilizada adotou outros fatores, sendo eles psicossociais e fisiológicos, como: Índice de Massa Corporal, Escolaridade, Escala de ansiedade e depressão, Escala de Amplificação Somatossensorial, Escala Visual Analógica, Diâmetro do Cálculo Renal e Grau de hidronefrose. Sendo a coorte composta por indivíduos do sexo feminino e masculino com idade superior a 18 anos, com cólica renal unilateral e secundária a um único cálculo renal de qualquer tamanho.

Realizada a correlação dos dados, além dos resultados anteriormente destacados, observou-se que homens e mulheres apresentaram nível de sensação dolorosa semelhante, mas quanto ao aspecto emocional relacionado ao estado ansioso, esse se mostrou mais influente em mulheres. E as demais variáveis em estudo não obtiveram resultados estatisticamente significativos.

Mediante ao exposto, verifica-se a importância, durante o acompanhamento de pacientes renais, de se observar o Grau de hidronefrose, que é realizado por Ultrassonografia do Trato Urinário, por ser um fator fundamental no controle da dor de cólica renal, assim como a intervenção psicossocial, no sentido de atenuar o estado ansioso, visando a promoção da saúde mental.

Referência: Keskin ET, Bozkurt M, Özdemir H, et al. The severity of renal colic pain: Can it be predicted? [published online ahead of print, 2023 Jul 11]. *Can Urol Assoc J*. 2023;10.5489/cuaj.8283. doi:10.5489/cuaj.8283

Alerta submetido em 07/07/2023 e aceito em 21/07/2023.

Escrito por Ana Luiza Martins Costa dos Santos.

5. Os questionários de sensibilização central se relacionam mais com medidas psicológicas do que sensibilização à dor

Em 2022, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise a partir da análise de 66 artigos e os resultados mostraram que não há fortes evidências na literatura que sugiram que os instrumentos de autorrelato atualmente disponíveis (o Inventário de Sensibilização Central ou o Questionário de Sensibilidade a Dor) reflitam a sensibilização central, pois eles refletem mais medidas psicológicas do que sensibilização nociceptiva. O Inventário de Sensibilização Central reflete mais de perto o aspecto psicológico do que o aumento da capacidade de resposta dos neurônios nociceptivos.

Os resultados desses estudos analisaram dois questionários, que são eles: o Inventário de Sensibilização Central e o Questionário de Sensibilidade a Dor, a fim de verificar se esses questionários de autorrelato relacionados à sensibilização central estão associados a respostas ao estímulo da dor aprimoradas ou se medem a sensibilidade em um sentido mais amplo (ou seja, respostas emocionais).

Os questionários de sensibilização central se relacionam mais com medidas psicológicas do que sensibilização à dor, ou seja, estão associados a respostas emocionais à dor e não a respostas nociceptivas ou sensoriais.

Referência: Adams GR, Gandhi W, Harrison R, et al. Do "central sensitization" questionnaires reflect measures of nociceptive sensitization or psychological constructs? A systematic review and meta-analyses. *Pain*. 2023;164(6):1222-1239. doi:10.1097/j.pain.0000000000002830

Alerta submetido em 07/07/2023 e aceito em 21/07/2023.

Escrito por Sara Oliveira Quadros.

Ciência e Tecnologia

6. Estresse aumenta a prevalência de distúrbios funcionais de dor em mulheres

Distúrbios de dor relacionados ao estresse em mulheres estão associados a sensibilização dos nociceptores pela prolactina. Estudo conduzido no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Arizona, Estados Unidos, levantou a hipótese de que a administração repetida dos agonistas de receptores opioides kappa poderia imitar o priming hiperalgésico induzido pelo estresse, já que esse esgotamento físico e mental envolve os receptores opioides kappa. Sendo assim, camundongos fêmeas e machos, de 8 a 10 semanas de idade, foram utilizados neste estudo com uma estratégia de "dois golpes" por meio de fármacos para induzir o priming. Após, foi avaliada a alodinia periorbital e os níveis de prolactina circulante a fim de constatar se o efeito de priming do agonista de

receptor kappa era independente de sinalização e se nas mulheres seria dependente da sensibilização de nociceptores induzida pela prolactina.

Os camundongos receberam três doses diárias de um fármaco agonista de receptor opioide kappa, como sendo o estímulo de “primeiro golpe”, seguido da avaliação da alodinia periorbital. O segundo estímulo de ataque aconteceu dezesseis dias após o primeiro, os animais receberam uma dose, de forma inalatória, abaixo do limiar de percepção, de um agonista do receptor de potencial transitório anquirina 1 (TRPA1) e a alodinia periorbital também foi avaliada. Para a análise dos níveis de prolactina circulante, as isoformas do receptor de prolactina foram quantificadas por meio de amostras do nervo oftálmico do gânglio trigeminal após doses repetidas do agonista receptor de opioide kappa.

Foi observado que o priming hiperalgésico produzido pelo estresse repetido é maior em mulheres por sofrer influência dos níveis de prolactina. Além disso, esse estudo pode contribuir para o alcance da analgesia clínica sem interrupções das funções neuroendócrinas.

Referências: Kopruszinski, Caroline M.; Watanabe, Moe; Martinez, Ashley L.; de Souza, Luiz Henrique Moreira; Dodick, David W.; Moutal, Aubina; Neugebauer, Volker; Porreca, Franka; Navratilova, Edita. Kappa opioid receptor agonists produce sexually dimorphic and prolactin-dependent hyperalgesic priming. PAIN 164(6):p e263-e273, June 2023. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002835

Alerta submetido em 23/06/2023 e aceito em 14/07/2023.

Escrito por Gabriela Oliveira Gonçalves.

7. Hiperalgésia induzida por quimioterápico

Pesquisadores da University of California San Francisco (São Francisco, Califórnia), estudaram a oxaliplatina, um quimioterápico que recorrentemente induz neuropatia periférica no paciente, e sua relação com o estresse neuroendócrino e a hiperalgésia (maior sensibilização dos receptores de dor) através de estudos em ratos.

Na pesquisa foram utilizados ratos machos que foram submetidos a um analgesímetro de Ugo Basile para quantificar mecanicamente os receptores de dor, que se baseou em aplicar uma força mecânica crescente no dorso da pata traseira dos ratos até que o limiar de dor era quantificado quando o animal retirava a pata. Os roedores foram divididos em 2 grupos, o primeiro era submetido à adrenalectomia bilateral, enquanto o grupo controle era submetido à uma adrenalectomia simulada, em que as glândulas eram somente localizadas e manipuladas, mas não retiradas. Para suprir os níveis basais de hormônios produzidos pelas adrenais, aqueles ratos que sofreram adrenalectomia recebiam doses diárias de suplementação. Para a criação dos animais, foi utilizado um protocolo de manejo de neonato com o intuito de melhorar a resiliência contra estresse nos filhotes.

As testagens mostraram que a neuropatia periférica induzida por oxaliplatina não se tornou crônica nos animais resilientes ao estresse, dando suporte à teoria de que

o priming hiperalgésico (mecanismo de transição de dor aguda para dor crônica) induzido por oxaliplatina é dependente de estresse. Vale ressaltar que a oxaliplatina, além de induzir um priming hiperalgésico, também causa uma hiperalgesia própria de efeito colateral.

A partir do exposto, sugere-se que fatores ambientais e individuais são capazes de interferir no tratamento quimioterápico, uma vez que diferentes níveis de estresse neuroendócrino podem levar a desfechos diferentes em relação aos medicamentos administrados. Podendo levar à cronicidade de alguns efeitos colaterais da quimioterapia. Isso possibilita novas abordagens para o tratamento de neuropatia periférica induzida por quimioterapia.

Referência: Branco P, Berger S, Abdullah T, Vachon-Preseu E, Cecchi G, Apkarian AV. Predicting placebo analgesia in patients with chronic pain using natural language processing: a preliminary validation study. *Pain*. 2023 May 1;164(5):1078-1086. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002808. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36524810; PMCID: PMC10106359

Alerta submetido em 21/07/2023 e aceito em 28/07/2023.

Escrito por Gustavo Lee Minari.

8. Diferentes mecanismos facilitadores da dor

Estudo clínico desenvolvido por pesquisadores do Reino Unido mostra que participantes respondedores e não respondedores ao uso do creme de capsaicina tópica a 1% têm diferentes mecanismos facilitadores da dor. Sabe-se que a aplicação tópica de capsaicina pode resultar no desenvolvimento de hiperalgesia e um estado de dor contínua em participantes saudáveis, dessa forma o estudo foi realizado com 37 participantes saudáveis, sendo 18 do sexo feminino, e foram analisadas a resposta à capsaicina tópica, a soma temporal do teste de dor e o teste de hiperalgesia secundária.

O estudo foi realizado de forma que todos os participantes receberam aplicação do creme de capsaicina a 1%, sendo 0,05 mL aplicados com auxílio de uma seringa e um disco de plástico transparente de 9 mm de diâmetro que foi colocado em contato com a pele na área do dermatomo L5 na perna esquerda. Foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA) modificada antes e após a aplicação do creme de capsaicina e os participantes foram instruídos a avaliar a sensação a cada 3 minutos durante 60 minutos. Ademais, a soma temporal da dor foi determinada usando um estimulador mecânico de picada de alfinete em uma área adjacente ao local onde foi aplicado o creme e, para avaliar a hiperalgesia secundária, foram aplicados 5 estímulos consecutivos antes da capsaicina e 45 minutos após a aplicação do creme.

Desse modo, observou-se que os respondedores à capsaicina tópica exibem classificações de dor contínua e o desenvolvimento de hiperalgesia secundária mecânica, e que mais participantes do sexo feminino desenvolveram um perfil de não respondedor. Além disso, respondedores e não respondedores apresentaram valores de linha de base diferentes na soma temporal da dor, sendo os valores

maiores associados aos respondedores. Assim, é importante que mais estudos sejam realizados considerando a potencial utilidade clínica da soma temporal da dor como um biomarcador de vulnerabilidade para o desenvolvimento de dor crônica.

Referências: Wong F, Reddy A, Rho Y, et al. Responders and nonresponders to topical capsaicin display distinct temporal summation of pain profiles. *Pain Rep.* 2023;8(3):e1071. doi: 10.1097/PR9.0000000000001071

Alerta submetido em 23/06/2023 e aceito em 14/07/2023.

Escrito por Jéssica Correia de Oliveira Souza.

9. Ratos geneticamente modificados são insensíveis à dor pelo calor

Pesquisadores estadunidenses demonstraram que a falta da proteína homóloga ao fator de crescimento de fibroblastos em neurônios nociceptivos em ratos causa insensibilidade à dor pelo calor enquanto mantém a dor pela pressão e por substâncias químicas. Além disso, provaram que esse efeito na dor ocorre pelo papel determinante dessa proteína na abertura dos canais de sódio desses neurônios, o que implica na incapacidade em transmitir sinais (potenciais de ação) quando estimulados pelo calor.

Com o fim de demonstrar o papel desse sinalizador proteico no controle dos canais de sódio e perda da sensação dolorosa, os pesquisadores utilizaram diversos testes eletrofisiológicos e computacionais em ratos geneticamente modificados. Desse modo, seguiram protocolos de uso ético dos animais para inativar a expressão da proteína supracitada em ratos utilizando embriões específicos. Também testaram a capacidade sensorial e de dor desses ratos em comparação com ratos selvagens. Além disso, foram realizados testes de excitabilidade dos neurônios e expressão de proteínas.

Evidenciou-se que a proteína homóloga ao fator de crescimento de fibroblastos em neurônios nociceptivos é necessária para a produção de sensação de dor por meio do calor mediada pelo papel dessa proteína na abertura dos canais de sódio em neurônios nociceptivos.

Referências: Marra C, Hartke TV, Ringkamp M, Goldfarb M. Enhanced sodium channel inactivation by temperature and FHF2 deficiency blocks heat nociception. *Pain.* 2023;164(6):1321-1331. doi:10.1097/j.pain.0000000000002822

Alerta submetido em 21/07/2023 e aceito em 28/07/2023.

Escrito por Marcos Oliveira Gomes.

10. Endocitose para sensibilização de nociceptores e transmissão sináptica

Pesquisadores encontraram associação positiva entre inibidores de dinamina (Dnm) e AAK1 e alívio no quadro de dor neuropática. Foi realizado um estudo em Nova York que buscou testar a contribuição da endocitose dependente de clatrina para a sensibilização de nociceptores e para a transmissão sináptica nos circuitos nociceptivos. Os pesquisadores tiveram como base a hipótese de que a interrupção da endocitose reverteria o quadro de dor. Para isso, foram utilizados camundongos e tecidos humanos, e neles foram administrados siRNA, shRNA ou inibidores de

endocitose. Para o estudo foi induzido quadro de dor neuropática (modelo de incisão cirúrgica) e, também dor inflamatória (modelo adjuvante de Freund) em camundongos.

Os resultados foram analisados seguindo parâmetros de alodinia mecânica, alodinia ao frio e hiperalgesia térmica após 24, 48 e 72 horas, sendo comparados a um grupo controle. A redução de RNAi tanto de Dnm quanto de AAK1 mostrou resultados positivos quando comparado ao grupo controle, tendo sido a alodinia mecânica e ao frio revertidas com eficácia entre 24 e 48h, mas com melhor efeito depois de 48h. Já quanto à hiperalgesia térmica o melhor efeito ocorreu em 24h. Em ambos os casos os efeitos inibitórios desapareceram em 72h.

Dessa forma, o siRNA ou shRNA de Dnm reduziu a expressão de mRNA de Dnm em neurônios de gânglios das raízes dorsais e reverteu a nocicepção em camundongos com dor inflamatória persistente e neuropática. Sugerindo a relação destas moléculas com a dor e um possível alvo de ação farmacológica. Ainda são necessários mais estudos na área para melhor compreensão do mecanismo de transmissão nociceptiva.

Referências: Tonello R, Anderson WB, Davidson S, et al. The contribution of endocytosis to sensitization of nociceptors and synaptic transmission in nociceptive circuits. *Pain*. 2023;164(6):1355-1374. doi:10.1097/j.pain.0000000000002826

Alerta submetido em 07/07/2023 e aceito em 21/07/2023.

Escrito por Mariana Jonas Smith.