

Caderno de Divulgação Científica**1. Tratamento não farmacológico e não invasivo para a dor crônica**

Existe atualmente uma grande variedade de intervenções disponíveis, que possuem como objetivo atuar positivamente no tratamento da dor crônica. O estudo em questão buscou avaliar, por meio de uma revisão sistemática, quais tratamentos, não farmacológicos e não invasivos, em condições específicas de dor crônica podem estar associados a uma melhoria efetiva das condições clínicas, melhorando função e diminuindo o quadro doloroso, após um período de conclusão do tratamento proposto.

Nesta revisão, foram utilizados critérios pré-definidos, selecionando ensaios controlados randomizados de tratamentos não invasivos e não farmacológicos para condições comuns de dor crônica: 1) dor lombar crônica; 2) dor cervical crônica; 3) osteoartrite do joelho, quadril ou mão; 4) fibromialgia; e 5) cefaleia tensional. Os ensaios abordavam a eficácia ou danos comparados com os controles habituais, sendo a comparação mais comum encontrada a realizada contra o tratamento usual, mas apenas ensaios relatando resultados por pelo menos um mês pós-intervenção foram incluídos no estudo. Os pacientes possuíam intensidade de dor moderada e com duração dos sintomas variando de três meses a 15 anos.

Mostrou-se que exercício, reabilitação multidisciplinar, acupuntura e terapias psicológicas foram mais associadas à melhoria leve a moderada na função e diminuição da condição dolorosa para as condições específicas de dores crônicas já relatadas. Portanto, ocorre a necessidade de estratégias clínicas que focalizem o uso de terapias não farmacológicas e não invasivas para condições específicas de dor crônica.

Referência: Skelly AC, Chou R, Dettori JR, Turner JA, Friedly JL, Rundell SD, Fu R, Brodt ED, Wasson N, Winter C, Ferguson AJR. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review No. 209. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00009-I.) AHRQ

Alerta submetido em 21/06/2018 e aceito em 21/06/2018.

2. O uso de opioides no pré-operatório pode aumentar a chance de uso prolongado após cirurgia?

As cirurgias de coluna apresentam maior risco de uso prolongado de opioides no pré-operatório e pós-operatório, podendo acarretar problemas, como pior dor no sítio cirúrgico, maior tempo de internação e atraso no retorno às atividades diárias. Esse estudo norte-americano utilizou dados do Programa de Monitoramento de Medicamentos Prescritos (PDMP) e registro estadual de alta hospitalar com objetivo de identificar a quantidade de cirurgias de artrodese e as prescrições de opioides,

abordando as questões como a quantificação de pacientes que utilizaram opioides a curto/longo prazo no pré e pós-operatório, quantos sofreram alterações no padrão de uso e qual perfil prediz o uso prolongado no pós-operatório. Definindo o período perioperatório, o uso em curto prazo, uso prolongado e episódico, a análise incluiu também outros fatores para avaliar o risco de uso persistente no pós-cirúrgico.

Os resultados sugerem que o uso prolongado de opioides ou benzodiazepínicos no pré-operatório e maiores doses nos 30 dias de pós-cirurgia aumentam o risco de uso prolongado no pós-operatório. Estes achados apontam a necessidade de manejos diferentes para o controle da dor, uma vez que raramente a cirurgia de artrotese vai reduzir o uso destes medicamentos e que a sua exposição prévia é tão ou mais importante que o perfil do paciente. Estratégias não farmacológicas, uso de outros analgésicos, tratamento dos transtornos de humor podem ser eficazes para minimizar o uso de opioides e evitar os resultados adversos apontados.

Referências: Deyo, RA, Hallvik, SE, Hildebran, C, Marino, M, Okane, N, Carson, J, Otterloo, JV, Otterloo, Wright, DA., Millet LM, Wakeland, W. Use of prescription opioids before and after an operation for chronic pain (lumbar fusion surgery). *Pain*. 2018, 159(6), 1147-1154.

Alerta submetido em 02/07/2018 e aceito em 02/07/2018.

3. Incerteza diagnóstica percebida na dor crônica pediátrica

A incerteza diagnóstica é complexa, definida como "percepção subjetiva de uma incapacidade de fornecer uma explicação precisa do problema de saúde do paciente", referida também à situação em que as percepções dos pacientes de que um rótulo e explicações estão faltando, algo está errado. Sabe-se pouco sobre as influências que geram essas percepções, mas geram consequências para os pacientes, resultando em preocupação, desamparo e uma busca evasiva e implacável por uma cura. Na ausência do diagnóstico claro e causa biológica da dor, pacientes sentem que sua dor não é legítima, sentindo-se culpados, associando a incerteza diagnóstica com o sofrimento emocional, depressão/ansiedade, incapacidade, aumento da intensidade da dor. Evidências em adultos apoiam que a incerteza diagnóstica percebida está associada a pior prognóstico, portanto o impacto da incerteza diagnóstica percebida em crianças com dor crônica idiopática e seus pais merece investigação.

Receber, compreender e aceitar explicações para a dor em diferentes momentos do desenvolvimento cognitivo e social é um fator de complexidade para as interações com os médicos em situações pediátricas. Crianças e adolescentes relataram uma sensação de que os médicos não conseguiam identificar e fornecer uma explicação para sua dor e sintomas associados. Observou-se em estudos que necessidade de um rótulo e uma explicação era, para alguns pais, tão importante que eles desejavam que os sintomas fossem devido a uma patologia, pois para eles isso ofereceria opções de cuidados mais específicos e, para os adolescentes, forneceria justificativa. Os autores sugerem que as interações que crianças, adolescentes e

pais têm com os profissionais são o evento indicador para ajuste na compreensão da incerteza diagnóstica. Na presença desta, a comunicação pode se caracterizar em muitas situações como ambígua e confusa, pois os pacientes acham que as explicações claras sobre causa e prognóstico são mais tranquilizantes. As consequências dessa incerteza diagnóstica percebida podem, então, repercutir em todos os aspectos da vida da criança e definir como as pessoas ao seu redor respondem a seu problema.

Os autores propõem como tratamento intervenções psicoeducacionais, destinadas a aumentar a compreensão e o envolvimento de pais e filhos no diagnóstico de dor crônica, conseguindo, tanto a criança/adolescente conseguir conviver com a incerteza diagnóstica quanto às pessoas do seu convívio social.

Referência: Pincus T, Noel M, Jordan A, Serbic D. Perceived diagnostic uncertainty in pediatric chronic pain. *Pain*. 2018, 159(7):1198-1201.

Alerta submetido em 19/07/2018 e aceito em 19/07/2018.

4. Dor crônica: uma ponte entre a mente e o corpo

Historicamente, a sensação de dor sempre se apresentou misteriosa. Diferente do sentido da visão, que precisa dos olhos, e da audição que depende dos ouvidos, a dor não possui um órgão único e especializado responsável pelo reconhecimento dessa sensação. Por este motivo, foram suscitadas nos primórdios da história diversas teorias que explicassem o surgimento da dor - navegando desde hipóteses de punição divina até a possessão demoníaca, ou mesmo a produção patológica de fluídos negativos pelo próprio paciente. Em séculos mais recentes, a descrição de microestruturas adjacentes a diferentes camadas cutâneas e viscerais permitiram o estudo de estruturas nervosas especializadas na detecção de diferentes estímulos, tanto em termos de qualidade quanto de intensidade. Isso deu luz às primeiras teorias não filosóficas e não religiosas da dor (nocicepção), à descrição anatômica e funcional do nociceptor (terminação nervosa livre especializada na detecção de estímulos nociceptivos) e à teoria do portão, enfatizando a importância da medula espinhal para o controle da transmissão de estímulos nociceptivos.

Neste momento, a dor passou a ser descrita meramente como um evento fisiológico, que por muitas vezes poderia ser mimetizada por situações psíquico-emocionais, como a histeria, na qual a dor apresentava um caráter puramente psíquico e não como dor propriamente dita. Essa teoria foi ainda reforçada pelo fato de que o tratamento com fármacos antidepressivos apresentavam efeitos benéficos no tratamento tanto destes distúrbios psíquicos, como também na redução das disfunções sensoriais/dolorosas.

Contudo, pela primeira vez em 1946, Philip S. Hench e Edward W. Boland descreveram o chamado "reumatismo psicogênico" em veteranos de guerra. Segundo Hench e Boland, esta doença teria origem psíquica, mas uma vez estabelecida levaria a uma real disfunção sensorial-caracterizada por múltiplos focos de dor musculoesquelética, intensamente influenciada por alterações

ambientais (temperatura e umidade) e emocionais (estresse). Seria o que se aproxima hoje da descrição de fibromialgia.

Posteriormente, Arthur Barsky e Jonathan Borus ampliaram a gama de sintomas descritos para essa síndrome, adicionando alterações como ansiedade, depressão, irritabilidade, fadiga e distúrbios do sono, além de dor generalizada e multifocal. Além de estabelecer critérios diagnósticos e terapêuticos, cientificamente a postulação e caracterização dessa síndrome dolorosa teve importante papel em quebrar o paradigma de que a dor seria um evento meramente fisiológico, estabelecendo uma intrincada relação psicossomática, que afeta de forma real tanto os elementos emocionais quanto fisiológicos.

Atualmente, a dor é descrita pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain - IASP) como uma "experiência sensorial e emocional desagradável associada ou relacionada à lesão real ou potencial, ou compreendida como tal". Essa descrição deixa clara a participação de um componente fisiológico e outro emocional para resultar em dor. Além disso, essa descrição é bastante suportada pela teoria moderna da dor, a neuromatriz, descrita por Ronald Melzack. Segundo esta teoria, cada indivíduo, a partir de suas experiências únicas e individuais, estabelece interconexões neurais - também individuais - de modo que os estímulos nociceptivos são modulados diferentemente em cada indivíduo, tornando assim a dor uma experiência extremamente individual e psicofísica. Hoje já se sabe que dores crônicas de origem meramente física, são capazes de desencadear alterações de humor, afetando o estado mental do paciente, além de alterações emocionais que alteram fisicamente a capacidade de percepção de estímulos nociceptivos, mostrando a intrincada correlação entre esses dois universos.

Atualmente, o tratamento adequado da dor crônica ainda é ineficiente, devido à falta de novas ferramentas farmacológicas e conhecimento sobre os eventos neurais adjacentes a este evento. Talvez neste paradigma esteja uma nova possibilidade de terapia para diferentes tipos de dores crônicas: a incorporação de elementos capazes de tratar simultaneamente as disfunções emocionais e somáticas, tanto pela aplicação de farmacoterapia, como de técnicas adjuvantes de suporte emocional e psicossocial.

Referência: Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:167-83.

Alerta submetido em 06/04/2018 e aceito em 06/04/2018.

Caderno de Ciência e Tecnologia

5. Pacientes com osteoartrite de joelho demonstram alterações na conectividade da ínsula

A conectividade cerebral por meio da ressonância magnética funcional é uma abordagem poderosa para entender os fundamentos neurais da dor crônica. A rede de modo padrão, a executiva central e a de saliência constituem as três principais

redes cerebrais. A rede de saliência desempenha um papel na integração de informação sobre o significado positivo, ou negativo no contexto da dor. O estudo em questão comparou a conectividade funcional entre indivíduos com dor crônica inerente à osteoartrite (OA) de joelho e indivíduos saudáveis. Pesquisadores ingleses descobriram mudanças na rede de saliência (ínsula) em resposta à dor provocada por OA. Os participantes com OA dolorosa apresentaram aumento da anticorrelação entre esta região e a rede modo padrão (giro frontal superior, córtex cingulado posterior, lobo parietal esquerdo e lobo parietal direito). Ou seja, maior atividade da ínsula e menor atividade destas estruturas. A análise de causalidade revelou aumento da influência negativa no córtex cingulado posterior em pacientes com OA de acordo com a anticorrelação aumentada. Por fim, a atividade desta estrutura cerebral foi correlacionada com uma maior intensidade da dor no grupo paciente. Os resultados apresentados sugerem que a rede de saliência é alterada na dor crônica da OA.

Referência: Cottam WJ, Iwabuchi SJ, Drabek MM, Reckziegel D, Auer DP. Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis. *Pain*. 2018, 159(5):929-938.

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta submetido em 26/06/2018 e aceito em 26/06/2018.

6. Evidências de um perfil somatossensorial específico após macro-reimplantação

Pacientes que realizam reimplantação de membro amputado ainda experimentam dor moderada a persistente. Mesmo com revascularização e reinervação bem-sucedida observam-se déficits na sensibilidade. O presente estudo propôs avaliar a perda e ganho na sensibilidade somatossensorial de indivíduos que realizaram macro-reimplantação de membro superior, sendo utilizados testes sensoriais quantitativos.

Foi encontrado nestes pacientes hipoestesia mecânica e térmica combinada à hiperalgesia por pressão. Quando comparado a pacientes com dor neuropática e lesões nervosas periféricas, o perfil somatossensorial é diferente, uma vez que os pacientes do presente estudo não apresentaram hipoestesia mecânica isolada, sendo sempre combinada à hipoestesia térmica. Estes pacientes também não apresentaram hiperalgesia térmica, que é frequente na dor neuropática.

Outro achado do estudo é que pacientes com reimplantes mais antigos apresentaram maior perda de função (hipoestesia mecânica e térmica). A partir dos resultados, sugere-se um perfil somatossensorial específico para os pacientes macro-reimplantados, visto que apresentaram algumas características diferentes da dor neuropática e de lesões nervosas periféricas.

Referência: Blume KR, Racz J, Franz M, Dietrich C, Puta C, Friedel R, Hofmann GO, Miltner W HR, Weiss T. Quantitative sensory testing after macroreplantation:

evidence for a specific somatosensory profile. Pain [Internet]. 2018;159(7). Available from: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2018/07000/Quantitative_sensory_testing_after.12.aspx

Este alerta foi elaborado na disciplina 395528 - Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia - UnB.

Alerta postado em: 02/07/2018 e aceito em: 02/07/2018

7. A cúrcuma melhora a nocicepção e o comprometimento cognitivo

Pacientes com dor neuropática frequentemente apresentam danos cognitivos, sendo a deterioração da memória a principal manifestação clínica. Esses danos cognitivos resultam em perda de qualidade de vida, portanto é imprescindível buscar novas estratégias terapêuticas. Neste sentido, a cúrcuma, um pigmento amarelo derivado do rizoma da *Curcuma longa*, apresenta propriedades analgésica, anti-inflamatória e neuroprotetora.

Neste estudo foi utilizado um veneno de cobra para induzir a dor trigeminal em ratos. O tronco do nervo trigêmeo foi exposto e, em seguida, injetou-se 4 µL de uma solução contendo 0,4 mg de veneno de cobra liofilizado. O grupo sham recebeu uma injeção de salina. No décimo-quinto dia após a indução os animais receberam tratamento oral com cúrcuma (45 mg/Kg) duas vezes ao dia durante 28 dias. Os resultados demonstram que o tratamento com cúrcuma diminuiu a alodinia mecânica nos dias 28, 35 e 42. Além disso, foi avaliado o comportamento exploratório e de limpeza facial, observando uma redução neste tempo nos dias 21 e 42, bem como um aumento da exploração entre os dias 21 e 42. O comportamento do tipo ansioso, avaliado pelo tempo de permanência no quadrante central do campo aberto, foi reduzido pela cúrcuma. Adicionalmente, foi demonstrado que os neurônios da região CA1 do hipocampo dos ratos alodínicos apresentam alterações morfológicas, bem como uma redução de sinapses, e que o tratamento com cúrcuma aumentou significativamente essas sinapses, melhorando a morfologia dos neurônios. Portanto, a melhora no comprometimento cognitivo por cúrcuma pode estar associado às alterações estruturais dos neurônios e sinapses na região CA1 do hipocampo. Estes resultados sugerem que a cúrcuma pode ser uma estratégia terapêutica para o comprometimento cognitivo induzido por dor neuropática crônica.

Referência: Curcumin alleviates pain and improves cognitive impairment in a rat model of cobra venom induced trigeminal neuralgia. Li Zhang, Xinli Ding, Zhe Wu, Min Wang, Ming Tian. J Pain Res. 2018; 11: 1095-1104.

Alerta submetido em 13/07/2018 e aceito em 13/07/2018.

8. Dor crônica prejudica a flexibilidade cognitiva

O córtex pré-frontal (PFC) está associado a funções como atenção, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, dentre outras. Um maior volume e espessura do

PFC estão associados a melhor execução dessas funções. Em contrapartida, foi demonstrado que a dor crônica induz alterações no PFC, com consequente redução da massa cinzenta e comprometimento das funções executoras. No entanto, essas alterações causadas pela dor crônica no comportamento não são completamente conhecidas.

Diante disso, em um estudo realizado por um grupo de pesquisa da Universidade do Arizona, EUA, ratos NAIVE, sham-operados ou com lesão nervosa foram testados em um protocolo operante de razão fixa (aprendizagem inicial), razão progressiva (motivação), reversão (aprendizagem adaptativa) e inversão da razão variável (flexibilidade cognitiva e tomada de decisão). Esse desenho permitiu a mensuração de múltiplos aspectos da cognição, bem como o teste dos efeitos da dor crônica nas estratégias de enfrentamento, consolidação da memória e comprometimento motor.

Depois de realizados os testes, os dados sugeriram que ratos com dor neuropática crônica foram prejudicados, em relação aos controles, na aprendizagem de estratégias comportamentais, em face de mudanças nas demandas ambientais. Isso sugere que a dor crônica perturba as funções executivas, como a aprendizagem adaptativa e a flexibilidade cognitiva. Além disso, mudanças específicas nos padrões de comportamento demonstraram o surgimento de uma nova estratégia de aprendizagem sob condições de dor crônica, pois a desregulação da flexibilidade cognitiva adiciona uma nova dimensão importante à compreensão do impacto fisiopatológico da dor crônica.

Referência: Cowen SL, Phelps CE, Navratilova E, McKinzie DL, Okun A, Husain O, Gleason SD, Witkin JM, Porreca F. Chronic pain impairs cognitive flexibility and engages novel learning strategies in rats. *Pain*. 2018; 159(7):1403-1412.

Alerta submetido em 19/07/2018 e aceito em 19/07/2018.

9. Papel essencial da palmitoilação da proteína delta-catenina na dor neuropática

Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado que a palmitoilação de proteínas está envolvida na modulação de diversas funções neuronais. A palmitoilação é uma ligação reversível de uma cadeia acil de 16 carbonos aos resíduos de cisteína através de uma ligação tioéster, que pode aumentar a hidrofobicidade de proteínas-alvo e sua afinidade com organelas lipídicas intracelulares, facilitando o tráfico para a membrana celular, bem como a função de proteínas intracelulares. A delta-catenina é um componente do complexo de adesão celular caderina-catenina, que está altamente expresso no cérebro e contribui para função cognitiva.

A palmitoilação da delta-catenina é essencial para a plasticidade sináptica e a formação da memória. Recentemente, um grupo chinês publicou no periódico *Science Signaling* estudo avaliando o envolvimento da palmitoilação da delta-catenina no desenvolvimento da dor neuropática. Os autores observaram um aumento de delta-catenina palmitoilada e da enzima palmitoil acetiltransferase

DHHC3 em neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal (GRD), mas não na medula espinhal, de ratos com neuropatia. A inibição das palmitoil acetiltransferases ou a diminuição de delta-catenina no GRD após a injeção intratecal de 2-bromopalmitato ou shRNA, respectivamente, aliviou a dor neuropática induzida pela oxaliplatina ou pela lesão de nervo. A citocina pró-inflamatória TNF-alfa foi responsável por induzir a palmitoilação da delta-catenina nos neurônios do GRD de ratos com neuropatia. Interessantemente, esse processo facilitou a interação com o canal de sódio voltagem dependente Nav1.6 e a proteína motora kinesina KIF3 (envolvida na regulação intracelular do tráfico, transporte e localização de canais do tipo Nav nas fibras aferentes), a qual promoveu o tráfico do canal Nav1.6 para a membrana plasmática nos neurônios do GRD e contribuiu para a hipersensibilidade mecânica e a alodinia em ratos. Em conjunto, os dados deste trabalho sugerem que a ativação do complexo KIF3A/delta-catenina/Nav1.6 mediado pela palmitoilação aumenta a transmissão mecânica e os sinais nociceptivos. Deste modo, o bloqueio deste mecanismo pode ter efeito terapêutico em pacientes com dor neuropática.

Referência: Zhang XL, Ding HH, Xu T, Liu M, Ma C, Wu SL, Wei JY, Liu CC, Zhang SB, Xin WJ. Palmitoylation of δ -catenin promotes kinesin-mediated membrane trafficking of Nav1.6 in sensory neurons to promote neuropathic pain. *Sci Signal.* 2018; 27;11(523).

Alerta submetido em 16/04/2018 e aceito em 27/07/2018.