

Divulgação Científica

1. Efeitos do tabagismo em pacientes com dor crônica

O hábito de fumar é um problema recorrente na sociedade, mesmo com os crescentes apelos pela diminuição deste hábito na mídia e outros meios de comunicação. Quando se trata de dor atrelada ao uso do cigarro, o que se observa é uma via de mão dupla: o início do tabagismo é capaz de gerar um efeito analgésico pelo agonismo em receptores nicotínicos de Acetilcolina, entretanto, o uso crônico (por mais de um ano) causa um efeito contrário, ou seja, aumenta o risco de desenvolver dores.

Para entender melhor essa relação entre o uso do cigarro e a dor, foi feito um estudo retrospectivo com pacientes fumantes e não fumantes de uma instituição de saúde de Stanford. Esta análise consistiu no preenchimento de questionários e avaliações com escalas numéricas para saber a pior dor relatada pelo paciente e como está a dor atualmente vivida pelo mesmo. Posteriormente, os participantes receberam recomendações de tratamentos e métodos terapêuticos por profissionais da saúde, tendo sido avaliado novamente.

Observou-se que os pacientes fumantes detinham maior intensidade da dor atual e da pior dor já sentida, além de possuírem pior qualidade de sono e maior nível de fadiga. Não para por aí: os fumantes relataram menor qualidade emocional, evidenciada por raiva, depressão e ansiedade.

Vale ressaltar que os pacientes fumantes detiveram maior incapacidade funcional, consequentemente levando ao maior uso de opioides. Este comportamento ajuda a entender a procura pelo cigarro, já que essas pessoas fumam em busca do auxílio inicial proporcionado pelo tabagismo, tendo em vista que a nicotina aumenta a tolerância e o limiar da dor. Entretanto isto gera um ciclo vicioso, e embora não seja bem explicado, é sabido que em determinado momento os receptores de acetilcolina sofrem dessensibilização e tolerância, findando assim, o efeito analgésico provocado pelo ato de fumar.

O outro lado desta moeda também é problemático, pois, embora o cigarro cause estresse oxidativo, inflamação e prejuízo na oxigenação, a abstinência não demonstrou melhora no quadro, pelo contrário, a parada do tabagismo tornou os pacientes quase 3,5 vezes mais propensos em desenvolver a dor.

Assim, conclui-se que fumar causa maiores níveis de dor nas pessoas e diversos outros prejuízos, entretanto a retirada do cigarro em pacientes com dor crônica gera sintomas afetivos negativos diante do enfrentamento da situação dolorosa. Para tanto, faz-se necessária a gestão e desenvolvimento de métodos específicos para tratar esses pacientes, já que os tratamentos convencionais de dor são

inoperantes diante do tabagismo, validando assim, novas intervenções para além dos cuidados já utilizados.

Referências: Khan JS, Hah JM, Mackey SC. Effects of smoking on patients with chronic pain: a propensity-weighted analysis on the Collaborative Health Outcomes Information Registry. *Pain*. 2019; 160(10):2374-2379.

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

2. O uso de uma tecnologia leve voltada a conhecimentos sobre a dor crônica: mecanismo, crenças, atitudes e controle

No Brasil, a dor crônica atinge cerca de 40% da população, caracterizando assim um problema de saúde pública. A dor crônica é um estado de intenso desconforto associado a componentes multifatoriais. Condições sensoriais, emocionais, cognitivas e sociais têm influência direta no controle dessa condição, gerando assim a necessidade de novas abordagens terapêuticas.

Um estudo, desenvolvido na Universidade Federal da Bahia construiu e validou uma ferramenta educativa no formato de cartilha. Essas ferramentas são estratégias de caráter multifatorial da dor, contudo é necessário validar tais ferramentas para o uso terapêutico. A cartilha "EducaDor" foi validada no Ambulatório de Dor do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, por 6 profissionais, considerados especialistas na área, e 60 pacientes. A avaliação da cartilha foi realizada por um questionário que continham questões voltadas aos aspectos de ilustração, conteúdo, legibilidade impressão e avaliação geral. O nível de avaliação foi considerado de excelência pelos juízes, tornando assim a cartilha validada e aplicável como recurso terapêutico.

A busca por novas estratégias terapêuticas para o manejo da dor traz o paciente para o papel de destaque em seu tratamento. Tais tecnologias possuem a responsabilidade de levar informações objetivas e de fácil compreensão ao público. A cartilha "EducaDor" aborda a dor aguda e crônica para o paciente de forma a desmistificar crenças errôneas, caracterizando as diferenças e o processamento da dor. Para ter acesso a cartilha, clique aqui: <http://www7.bahiana.edu.br//jspui/handle/bahiana/540>

Referência: Vieira ASM, Castro KV, Canatti JR, Oliveira IAVF, Benevides SD, Sá KN. Validation of an educational booklet for people with chronic pain: EducaDor. *BrJP* 2019, 2(1):39-43.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

3. Pacientes críticos têm avaliação e controle da dor subestimada

Obstáculos ainda são encontrados para a avaliação e controle da dor, que já é considerada como o quinto sinal vital de um indivíduo. Devido a sua subjetividade, a avaliação da dor é comumente realizada através do relato verbal do paciente. Porém os pacientes críticos geralmente, de alguma forma estão impedidos de

verbalizar a presença de dor, prejudicando assim a avaliação e manejo necessário. A dor mal controlada pode influenciar negativamente no prognóstico desse paciente crítico, como por exemplo, aumentando o tempo de permanência em ventilação mecânica, e conseqüentemente, o tempo de internação hospitalar.

Estudo publicado no Brazilian Journal of Pain, avaliou a dor e analgesia de pacientes muitas vezes impossibilitados de comunicar a sua dor, sendo utilizada a Escala Comportamental de Dor (Behavioral Pain Scale – BPS) que considera 3 itens durante a avaliação: expressão facial, movimentação dos membros superiores e conforto com o ventilador mecânico. Os pacientes foram avaliados em 3 momentos: em repouso, durante a limpeza dos olhos (procedimento não doloroso) e durante a aspiração traqueal (procedimento doloroso), além de monitorização dos sinais vitais de cada indivíduo.

Observou-se então, 3 principais grupos de pacientes: G1 – em uso de sedação e analgesia, G2 – em uso de analgesia, G3 – sem uso de sedação ou analgesia. A avaliação da dor de acordo com a BPS concluiu a presença de dor significativa em 34,8% das avaliações. Os resultados trouxeram ainda, que os sinais vitais e os escores da BPS tiveram alterações significativas durante o procedimento doloroso, em todos os 3 grupos. Isso demonstra que mesmo os pacientes submetidos à analgesia e sedação apresentaram comportamentos dolorosos.

Durante discussão deste trabalho pela equipe DOL, algumas observações foram levantadas que não foram abordadas na discussão do artigo: em todos os grupos, os escores da BPS em repouso estavam adequados com ausência de dor, ou seja, a sedação e analgesia estavam adequadas segundo a escala. Outro fator é o procedimento doloroso escolhido para ser avaliado, pois a aspiração traqueal desencadeia reflexos que podem ser confundidos com os critérios a serem pontuados na BPS, aumentando assim os escores nessa escala.

No entanto, a BPS se mostrou um importante instrumento na avaliação, assim como monitorização dos parâmetros fisiológicos. Tais intervenções são de extrema importância no manejo adequado da dor, influenciando diretamente na qualidade da assistência prestada.

Referência: Oliveira LS, Macedo MP, Silva SAM, Oliveira APF, Santos VS. Pain assessment in critical patients using the Behavioral Pain Scale. 2019 BrJP, 2(2), 112-116.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

4. O aprimoramento da perspectiva do médico melhora o atendimento de pacientes vulneráveis?

Indivíduos negros e com baixo nível socioeconômico estão em risco para um subtratamento da dor, uma vez que há a possibilidade de vieses e discriminação. Assim, o objetivo da pesquisa foi testar uma intervenção virtual personalizada para reduzir as disparidades raciais e de status socioeconômico (SSE) no tratamento da

dor. Critérios de inclusão: médicos matriculados em um programa de residência médica ou bolsa de estudos, ser capaz de ler e escrever em inglês, tendo acesso a um computador com Internet. Totalizando 436 participantes.

A intervenção usada baseou-se de um trabalho anterior, usando a tecnologia humano virtual (HV) e ambientes simulados por computador (Sims 4 e o iMovie). O estudo incluiu 2 sessões, espaçadas por 1 semana. Para cada sessão, os participantes ("provedores") assistiram a vídeos e leram vinhetas para 12 pacientes HV apresentando dor crônica nas costas. Os pacientes variaram em raça (negro e branco) e SSE (baixo e alto), e os provedores avaliaram a dor e tomaram decisões de tratamento para cada paciente. Com base nas análises de suas decisões na sessão 1, os profissionais foram classificados em 2 grupos: (1) nenhum viés de tratamento, onde foram informados de que haviam concluído o estudo, ou (2) viés de tratamento, estes foram randomizados para um grupo de controle ou intervenção. Para o grupo de controle, os procedimentos para a sessão 1 foram concluídos, já os provedores do grupo de intervenção foram direcionados para a intervenção virtual, onde receberam feedback sobre seus vieses de tratamento e se engajaram em interações dinâmicas personalizadas com 2 pacientes HV. Após o intervalo de uma semana, os profissionais de ambos os grupos (controle e intervenção) concluíram a sessão 2.

Os resultados foram encorajadores e sugerem que uma intervenção on-line adaptada aos provedores de acordo com os vieses de tratamento individuais que forneceu feedback sobre esses vieses e oportunidades para maior contato com pacientes negros e com baixo nível de SES, pode produzir mudanças substanciais nas decisões de tratamento dos provedores, resultando em um tratamento mais equitativo da dor.

Referência: Hirsha AT, Millera MM, Hollingsheadb NA, Anastasa T, Carnellic ST, Lokc BC et al. A randomized controlled trial testing a virtual perspective-taking intervention to reduce race and socioeconomic status disparities in pain care. *Pain*. 2019, 160(10): 2229–2240.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

5. A influência dos estímulos visuais na percepção da dor crônica

Segundo teóricos, o foco de atenção na dor crônica influencia diretamente no grau de percepção da dor, pois quanto menor a capacidade de desviar a concentração para outras questões, mais acentuada será a sensibilidade do indivíduo. Assim, a observação dos vieses de atenção utilizando como base os tempos de reação durante os estímulos visuais podem indicar fatores que interferem no resultado da dor.

A amostra foi composta por 68 mulheres e 21 homens com quadro de dor crônica. Para a realização do estudo rastreou-se a atenção visual por meio dos movimentos

oculares enquanto exibiam 16 pares de imagens com e sem presença de lesões durante 6 meses.

Observou-se que os participantes expostos a um período total maior com imagens de lesão no decorrer da atividade referiram aumento e maior interferência da dor durante o acompanhamento, comparado aos que ficaram expostos por um menor período. Dessa forma, pressupõe-se que tiveram maior obstáculo para desviar a atenção da dor, amplificando o incômodo e incapacidades na vida cotidiana enquanto aqueles que apresentavam predisposição para evitar o pensamento na dor externa expressaram características de resiliência.

Em suma, os vieses de atenção demonstraram ser fator de risco iminente para exacerbação e interferência na dor crônica.

Referência: Jackson T, Yang Z, Su L. Pain-related gaze biases and later functioning among adults with chronic pain: a longitudinal eye-tracking study. *Pain*. 2019; 160(10):2221-2228.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

Ciência e Tecnologia

6. Vasos linfáticos presentes na coluna vertebral contribuem para interface neuroimune da dor e inflamação

Os vasos linfáticos são caracterizados por permitirem o transporte de fluidos, macromoléculas e drenagem das células imunes mantendo o equilíbrio homeostático. Sabe-se que o cérebro é desprovido de vasos linfáticos devido as barreiras hematoencefálica, entretanto um estudo recente utilizando a técnica iDISCO (imagem do tecido em profundidade) identificou que na coluna vertebral existem uma rede de vasos linfáticos que interconectam o sistema periférico até o sistema nervoso central, usando metodologia por imagens tridimensionais de segmentos da coluna. Os recentes achados desse estudo demonstraram a distribuição anatômica dos vasos linfáticos vertebrais que se conectam aos gânglios sensoriais, gânglios simpáticos periféricos e formam um circuito metamérico vertebral. Por outro lado, os resultados também demonstraram que funcionalmente esses vasos linfáticos drenam para o espaço epidural e dura-máter ao redor da medula espinhal. Além disso, após lesão da medula e a linfangiogênese vertebral induzida por VEGF ocorre exacerbação das respostas inflamatórias, dor, infiltração de células T e desmielinização neuronal. Portanto, os vasos linfáticos vertebrais, agora identificados, aumentam a comunicação com o sistema nervoso central ao sistema periférico atuando como porta de acesso as células imunes que são responsáveis pela indução da inflamação, manutenção e reparo dos tecidos espinhais.

Referência: Jacob L, Boisserand LSB, Geraldo LHM, de Brito Neto J, Mathivet T, Antila S, Barka B, Xu Y, Thomas JM, Pestel J, Aigrot MS, Song E, Nurmi H, Lee S, Alitalo K, Renier N, Eichmann A, Thomas JL. Anatomy and function of the vertebral column lymphatic network in mice. *Nat Commun.* 2019, 9;10(1):4594.

Alerta submetido em 08/11/2019 e aceito em 02/12/2019.

7. Fgr

As Síndromes Auto Inflamatórias (SAI) são distúrbios autoimunes que tem como característica sintomas inflamatórios periódicos e sucessivos, podendo afetar diversos órgãos e são causadas principalmente por defeitos monogênicos, mas também podem ser afetadas por uma combinação de fatores genéticos e externos. Correspondendo a 2-5% de todos os casos de Osteomielite, a Osteomielite Crônica Multifocal Recorrente (OCMR) é uma SAI de difícil diagnóstico, sendo este feito a partir de exclusão, e acomete principalmente crianças e adolescentes do sexo feminino. A OCMR causa dor, reduz a mobilidade e provoca episódios repentinos e contínuos de calor e febre.

Na busca de elucidar a etiologia genética da OCMR, foi realizada esta pesquisa e encontrado o potencial gene causador desta SAI. Ao analisarem os genes de camundongos que possuíam esta SAI, os pesquisadores encontraram uma mutação em um membro da família Src quinases (SFKs), o Fgr. Após este achado, um segundo experimento foi feito e o Fgr foi retirado de alguns ratos e com isso o fenótipo auto inflamatório dos camundongos foi suprimido. Além disso, através do sequenciamento de exoma completo feito em 99 pessoas com OCMR e suas respectivas famílias, foram encontradas variantes de codificação de Fgr nos indivíduos com esta doença auto inflamatória.

Diante destes achados, os pesquisadores concluíram que o Fgr é o principal candidato a ser o gene causador desta SAI, já que a sua inativação aboliu a SAI em camundongos. Assim, o direcionamento da função do Fgr pode apresentar melhora no quadro de humanos com fenótipos auto inflamatórios.

Referências:

- Abe K, et al. Gain-of-function mutations in a member of the Src family kinases cause autoinflammatory bone disease in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116, 24, 11872-11877.
- Jesus, AA, et al. Síndromes autoinflamatórias hereditárias na faixa etária pediátrica. *Jornal de Pediatria*, 2010, 86, 5, 353-366.
- Oliveira, ACS, et al. Osteomielite crônica multifocal recorrente: relato de caso. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2017, 52, 5, 625-627.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

8. As oscilações gama induzidas por laser prevêm a sensibilidade a dor em indivíduos

Os indivíduos possuem uma percepção a dor diferente uns dos outros. Um mesmo estímulo doloroso pode provocar percepções muito intensas em um e não ser percebido da mesma forma em outro. Essas percepções dolorosas apontam que a variabilidade é importante e imprevisível em respostas ao mesmo estímulo nociceptivo.

No presente trabalho os estímulos nociceptivos foram apresentados em intensidades diferentes e foram coletados dados acerca da dor. Com isso foi possível medir a sensibilidade individual à dor. O eletroencefalograma (EEG) e o eletrocorticograma (ECoG) são métodos de monitoramento eletrofisiológico que registram a atividade elétrica do cérebro. Foram utilizados para provar a atividade cerebral de humanos e roedores através de eletrodos centrais no couro cabeludo (EEG) e no córtex (ECoG). Observou-se que as oscilações cerebrais da banda gama induzidas por laser prevêm a sensibilidade individual a dor.

Essas descobertas podem projetar uma visão de mecanismos subentendidos ao comportamento perceptivo e cognitivo. Para a neurociência da dor isso é muito importante, pois revela estímulos consideráveis na prática clínica e onde essa variabilidade é sobretudo alta. Contudo, devido a limitações do estudo como a baixa relação do sinal-ruído da banda gama, sugere-se mais pesquisas relacionadas.

Referência: Hu L, Iannetti G. Neural indicators of perceptual variability of pain across species. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019, 116(5):1782-1791.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

9. Dor?

Sabemos que as mulheres, de forma geral, experimentam a dor de forma mais intensa e frequente que os homens. Acreditou-se por muito tempo que o estrogênio era o principal hormônio envolvido nas diferenças dolorosas experimentadas por homens e mulheres, mas pesquisadores do Canadá propuseram que a testosterona tem uma grande participação nesta disparidade e não necessariamente na diferença dos níveis de dor, mas na própria forma como a dor é processada por machos e fêmeas.

Os pesquisadores Robert Sorge e Jeffrey Mogil, que fazem parte de um grupo na McGill University no Canadá, observaram em camundongos que havia uma diferença na forma como ocorreria a sensibilização à dor em fêmeas e machos, em diferentes tipos de dor crônica. Enquanto em machos a micróglia, um tipo de célula imune residente do sistema nervoso central, participava ativamente da iniciação e manutenção da dor, nas fêmeas outro tipo celular era preferencialmente utilizado: células T. Uma observação interessante dos estudos destes pesquisadores foi que ambos os sexos eram capazes de utilizar as duas vias, a depender da presença ou ausência de testosterona. Os experimentos demonstraram que machos jovens ou castrados utilizavam a via de fêmeas. Por outro lado, fêmeas que recebiam testosterona passavam a utilizar a via de machos, demonstrando que a presença de

testosterona era importante para determinar a forma pela qual machos e fêmeas processavam a dor.

Hoje, o mercado farmacêutico oferece os mesmos analgésicos para pessoas de ambos os sexos. Mas se as raízes da dor forem diferentes, alguns medicamentos podem funcionar melhor em algumas pessoas do que em outras, em função das vias que estão sendo preferencialmente ativadas. Esta descoberta pode ajudar a entender como e porque mulheres sofrem mais de dores crônicas, ao chamar atenção para a necessidade da pesquisa mais aprofundada destas diferenças em humanos, e de levar em consideração as diferenças biológicas durante o desenvolvimento de novos medicamentos e na individualização da terapia medicamentosa.

Referências:

- Sorge RE, LaCroix-Fralish ML, Tuttle AH, Sotocinal SG, Austin JS, Ritchie J, Chanda ML, Graham AC, Topham L, Beggs S, Salter MW, Mogil JS. Spinal cord Toll-like receptor 4 mediates inflammatory and neuropathic hypersensitivity in male but not female mice. *J Neurosci.* 2011; 31(43):15450-4
- Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, Martin LJ, Austin JS, Sotocinal SG, Chen D, Yang M, Shi XQ, Huang H, Pilon NJ, Bilan PJ, Tu Y, Klip A, Ji RR, Zhang J, Salter MW, Mogil JS. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci.* 2015; 18(8):1081-3.

Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.

10. Estimulação por corrente contínua no córtex pode promover redução da dor e do quadro de ansiedade em indivíduos com disfunções temporomandibulares

A disfunção temporomandibular (DTM) é uma condição clínica caracterizada por um conjunto de condições dolorosas que abrangem aspectos disfuncionais que estão ligadas a articulação tempomandibular (ATM) e músculos da mastigação. Estima-se que cerca de 3 a 15% da população sofra com esse problema em algum momento da vida, e as mulheres apresentam entre duas a três vezes mais riscos de desenvolver essa patologia. Dentre os sintomas apresentados pela DTM, a dor possui tendência à cronicidade, afetando a realização de atividades cotidianas, funcionamento físico e psicossocial, bem como a qualidade de vida do indivíduo.

Devido à modificação neuronal somado aos aspectos emocionais em um indivíduo com DTM, as terapias tradicionais propostas não acarretam em uma resposta satisfatória na redução da dor e ansiedade. Uma pesquisa realizada na Universidade Federal da Paraíba, com nove mulheres, propõe uma terapia alternativa, no qual os indivíduos diagnosticado com DTM crônica foram submetidos a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em duas regiões corticais, no córtex motor primário (M1), na região dorsolateral do córtex pré-frontal e uma corrente simulada (placebo).

Dentre os principais achados houve melhora significativa da dor nas duas estimulações corticais e na estimulação placebo, entretanto, após quatro semanas houve piora da dor nos indivíduos que estavam no grupo placebo. Houve, também, impacto positivo nos níveis de ansiedade. Após as estimulações das duas correntes contínuas percebeu-se melhora na ansiedade, nas atividades cotidianas e na qualidade de vida.

A DTM é uma disfunção complexa, o cuidado desta patologia deve-se considerar a multidimensionalidade que esta acarreta na qualidade de vida do indivíduo. Os achados do estudo apontam uma alternativa para o tratamento dessa disfunção, levando em consideração a ausência de desconforto durante a terapia e os benefícios adquiridos.

Referências:

- Pinto, RGS, et al. Association between temporomandibular signs and symptoms and depression in undergraduate students: descriptive study. *Revista Dor*, 2017, 18, 3, 217-224.
- Silva, TSF, et al. Uso da neuromodulação não invasiva no tratamento da dor em disfunção temporomandibular: um estudo preliminar. *BrJP*, 2019, 2, 2, 147-154.

Alerta produzido no âmbito da disciplina "Seminários Avançados em Pesquisa em Ciências e Tecnologias em Saúde", do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia, UnB. Alerta submetido em 03/12/2019 e aceito em 03/12/2019.