

Divulgação Científica

1. Revisão sistemática mostra que a hipnose é eficaz para pacientes com dor crônica

Pesquisadores da França, Canadá, Bélgica e Espanha publicaram um estudo em fevereiro de 2022, que apontou que o tratamento com hipnose é eficaz para controlar a intensidade da dor nos pacientes com dor crônica musculoesquelética e neuropática. A conclusão foi baseada em um estudo de revisão sistemática com meta-análise, que se refere a um tipo de estudo científico que agrupa e analisa estudos de elevada qualidade. Esse achado é importante, pois tem sido cada vez mais comum a ineficácia farmacoterapêutica em indivíduos que apresentam dores crônicas, ou ainda a alta frequência de efeitos colaterais desses analgésicos.

Dentre as dores crônicas, a dor musculoesquelética crônica, que se refere àquela que se manifesta nos músculos, ossos, articulações ou tendões, e a dor neuropática crônica, que é caracterizada por lesões ou doenças envolvendo o sistema nervoso somatossensorial, são muito frequentes. Nesse sentido, a hipnose, que se refere a um procedimento em que uma pessoa é guiada pelo hipnotizador, tem ganhado destaque pelos seus bons resultados terapêuticos. Nesse estudo, os pesquisadores concluíram que os efeitos analgésicos são obtidos com oito ou mais sessões de hipnose. Além da analgesia, a revisão apontou que a hipnose contribui para redução do comprometimento motor, controle da intensidade da dor e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Dessa forma, a hipnose surge como uma importante alternativa complementar para o manejo da dor crônica musculoesquelética e neuropática. No Brasil, ela é uma das práticas integrativas complementares ofertadas pelo SUS desde o ano de 2018 e pode ser realizada por profissionais habilitados.

Referência: Langlois P, Perrochon A, David R, et al. Hypnosis to manage musculoskeletal and neuropathic chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;135:104591. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104591

Alerta submetido em 01/04/2022 e aceito em 01/04/2022.

Escrito por Ana Flávia Souto Figueiredo Nepomuceno.

2. Os moduladores centrais da dor e analgesia atencional

Estudos anteriores indicam que pacientes com fibromialgia possuem algum tipo de alteração na modulação relacionada a analgesia atencional quando comparados a indivíduos sem condições clínicas relacionadas a dor. No presente estudo não foram encontradas diferenças significativas que comprovassem que os pacientes com fibromialgia possuíam algum tipo de deficiência no campo da analgesia atencional.

Como não foram percebidas alterações significativas, isso pode determinar um foco de tratamento para pacientes que são acometidos por essa doença, através de terapias e atividades que desviem o foco da dor e que possa proporcionar maior qualidade de vida a quem é acometido pela fibromialgia.

Dada a complexidade multifatorial da fibromialgia e as evidências anteriores, o estudo acompanhou alguns pacientes e, através de ressonância magnética, pôde analisar as diferenças na modulação da dor. Além de observar a diferença na percepção da dor quando condicionada a um estímulo, o estudo também queria especificar onde aconteciam esses déficits, quando comparado a indivíduos sem fibromialgia. Um achado importante foi que os resultados mais discrepantes estavam em pacientes que convivem com a doença há mais tempo, o que pode estar ligado também a fatores emocionais e à intensidade da dor.

O termo analgesia atencional define um fenômeno que é caracterizado pelo aumento da carga cognitiva para a diminuição da percepção da dor. Essa definição de 'carga cognitiva' indica diversos estímulos, desde tarefas mais complexas até tarefas que exigem maior nível de atenção. Não somente isso, mas também estímulos que estão relacionados convencionalmente com diminuição da dor (como calor e pressão).

Referências: Oliva V, Gregory R, Brooks JCW, Pickering AE. Central pain modulatory mechanisms of attentional analgesia are preserved in fibromyalgia. *Pain*. 2022 Jan 1;163(1):125-136. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002319. PMID: 33941755; PMCID: PMC8675057.

Alerta submetido em 07/02/2022 e aceito em 07/04/2022.

Escrito por Mariana Gaspar Alves.

3. Cuidado farmacêutico, adesão medicamentosa e qualidade de vida

Um estudo clínico multicêntrico realizado na China mostrou que o acompanhamento farmacêutico da terapia medicamentosa da dor em pacientes adultos com câncer e tolerantes a opioides melhorou a adesão medicamentosa, a qualidade de vida, e a comunicação de reações adversas. O estudo foi realizado em seis hospitais entre junho de 2018 e outubro de 2019. O objetivo primário do estudo foi avaliar o quanto a participação do farmacêutico no cuidado junto ao paciente poderia melhorar a adesão ao tratamento, já que essa é apontada como uma das principais causas da analgesia insuficiente, e geralmente derivada de crenças de que opioides causam muitas reações adversas e dependência, e de que a dor faz parte da doença.

Participaram do estudo 184 pacientes (87 no grupo controle e 97 no grupo intervenção). O grupo controle recebeu orientações e cuidados de rotina, que incluíam instruções de como e por que usar a medicação, e o que fazer em caso de reações adversas. Já o grupo controle recebeu, além das orientações usuais, o acompanhamento individualizado com farmacêutico que compreendia o acompanhamento terapêutico durante a internação, ajuste de dosagem, orientação de alta e acompanhamento domiciliar por quatro semanas via telefone. Os

pesquisadores verificaram que o grupo que teve acompanhamento do farmacêutico demonstrou maior adesão ao tratamento, menor escore de dor após 30 dias da alta, melhor qualidade de vida e maior registro de reações adversas. No grupo controle não houve alterações nos níveis de dor ao longo do estudo. A inclusão do farmacêutico na gestão da terapia medicamentosa pode ajudar a reduzir a dor em pacientes com câncer tolerantes a opioides, assim como melhorar a qualidade de vida e o registro de eventos adversos. Essa iniciativa deve ser promovida durante e após a hospitalização, sendo uma estratégia importante para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos.

Referência: Zheng X, Ding H, Xu S, Xie R, Liu Y, Zhai Q, Fang L, Tong Y, Sun J, Xin W, Wu N, Chen J, Shi W, Yang L, Li H, Shao J, Wang Y, Yu H, Zhang B, Du Q, Yang Y, Zhang X, Duan C, Zhao Q, Shi J, Huang J, Fan Q, Cheng H, Chen L, Kong S, Zhang H, Gong L, Zhang Y, Song Z, Yang Y, Zhou S, Huang C, Lin J, Wang C, Huang X, Wei Q, Sun Y, Huang P. Pharmacist-Led Management Improves Treatment Adherence and Quality of Life in Opioid-Tolerant Patients With Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial. *Pain Ther.* 2022 Jan 29. doi: 10.1007/s40122-021-00342-0. Epub ahead of print. PMID: 35092599. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092599/>

Alerta submetido em 04/02/2022 e aceito em 04/02/2022.

Escrito por Lucas Magedanz.

4. Indivíduos fisicamente ativos tem menos sintomas depressivos e dor muscular

A atividade física desempenha um papel determinante na qualidade de vida incluindo redução da dor e da depressão. Com o isolamento social durante a pandemia ocasionada pelo COVID-19, os indivíduos passaram a ter um maior tempo de permanência em casa, o que trouxe consequências como menor tempo de atividade física diária, aumento da dor muscular e também de sintomas depressivos. Pesquisadores da Universidade Estadual Paulista (Unesp) em parceria com outras universidades brasileiras e estrangeiras têm explorado esta relação, tendo em vista as consequências para a saúde física e mental dos indivíduos.

Utilizando as mídias sociais, pesquisadores de diferentes áreas da saúde avaliaram 1.872 adultos, através de um questionário eletrônico com enfoque na atividade física, saúde mental e dor muscular em nove diferentes partes do corpo. A partir disto, explorou-se a associação entre sintomas depressivos e a dor em diferentes regiões do corpo de acordo com o nível de atividade física durante a pandemia. Posteriormente, através da classificação em fisicamente ativo ou inativo, verificou-se a associação entre dor e sintomas depressivos.

Os resultados apontaram, de maneira significativa, uma maior presença de dor nos indivíduos inativos sendo associada a sintomas depressivos assim como maior probabilidade de ter dor em uma ou mais regiões do corpo, enquanto que indivíduos ativos tiveram menor presença de dor e não se observou uma associação entre sintomas depressivos e dor. Assim, os achados deste estudo indicam que

indivíduos com maior nível de atividade física tem uma menor chance de apresentar uma relação entre dor e sintomas depressivos, sugerindo a manutenção da atividade física durante a pandemia. No entanto, esta relação merece ser ainda melhor explorada no que diz respeito à verificação dos fatores que podem estar influenciando para o provável aumento dos sintomas depressivos e dor durante a pandemia.

Referência: Christofaro, D., Tebar, W. R., da Silva, G., Oliveira, M. D., Cucato, G. G., Botero, J. P., Correia, M. A., Ritti-Dias, R. M., Lofrano-Prado, M. C., & Prado, W. L. (2022). Depressive Symptoms Associated With Musculoskeletal Pain in Inactive Adults During COVID-19 Quarantine. *Pain management nursing: official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 23(1), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2021.07.004>

Alerta submetido em 15/02/2022 e aceito em 15/02/2022.

Escrito por Mateus Medeiros Leite.

5. Tratamento psicológico de reprocessamento da dor demonstra eficácia no controle de dor nas costas

Um estudo clínico randomizado realizado por pesquisadores nos Estados Unidos e publicado em janeiro de 2022 no JAMA, concluiu que uma terapia psicológica chamada terapia de reprocessamento da dor (PRT), proporciona alívio significativo e duradouro na dor crônica nas costas de origem primária. O método utiliza uma combinação de técnicas cognitivas, somáticas e baseadas em exposição, para promover mudanças nas crenças dos pacientes sobre as causas e o sentimento de ameaça pela dor.

O estudo clínico foi realizado com 151 participantes, dos quais 50 receberam a terapia de reprocessamento da dor (grupo intervenção), 51 receberam placebo (que consistia numa injeção subcutânea de soro fisiológico) e 50 receberam cuidado padrão (continuaram com o tratamento de rotina). Os pacientes do grupo intervenção realizaram uma consulta por telemedicina com um médico e mais 8 sessões de tratamento psicológico ao longo de 4 semanas. Os participantes do estudo foram avaliados antes, depois do tratamento (imediatamente e após três dias) e nos seguimentos de 1, 2, 3, 6 e 12 meses. Foram realizadas avaliações clínicas, escalas e ressonância magnética, que indicaram que 66% dos pacientes do grupo que recebeu a terapia, estavam sem dor ou quase sem dor nas avaliações de pós-tratamento; e este perfil foi mantido até um ano após o tratamento.

O estudo demonstrou que a terapia de reprocessamento da dor, controla de modo duradouro a dor crônica nas costas de origem primária. Esses resultados apontam para uma nova abordagem para o controle da dor crônica com baixo custo e sem eventos adversos.

Referências: Ashar YK, Gordon A, Schubiner H, et al. Effect of Pain Reprocessing Therapy vs Placebo and Usual Care for Patients With Chronic Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(1):13-23. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2669

Alerta submetido em 11/03/2022 e aceito em 11/03/2022.

Escrito por Daniela Caputo Dorta.

Ciência e Tecnologia

6. Relação causal dos mecanismos envolvidos na cronificação da dor central neuropática

Ao investigarem os mecanismos que influenciam na evolução da dor central neuropática pós-lesão da medula espinal, estudiosos da Universidade de Tel Aviv apontaram que a lesão no trato espinotalâmico e a antinocicepção podem ser mecanismos principais na propagação da hiperexcitabilidade da dor, e consequentemente, no surgimento e cronificação da dor central neuropática (DCN) pós-lesão medular.

Neste estudo longitudinal, os estudiosos recrutaram 53 indivíduos com lesão medular e realizaram testes para avaliar o estado do trato espinotalâmico, a excitabilidade da dor, antinocicepção, e se houve desenvolvimento da dor central neuropática. O objetivo do estudo foi delinear relações causais entre essas variáveis, para isso, os testes se repetiram em um período de 1.5, 3 e 6 meses após a lesão da medula espinal.

A relação causal apontada no estudo indica que os índices de antinocicepção podem ser considerados marcadores para o risco de DCN após lesão medular. Assim, com a detecção prévia do risco, pode-se iniciar uma terapia medicamentosa que restaure o equilíbrio antinociceptivo e previna a dor central neuropática.

Referência: Defrin R, Gruener H, Gaidukov E, Bondi M, Rachamim-Katz O, Ringler E, Blumen N, Zeilig G. From acute to long-term alterations in pain processing and modulation after spinal cord injury: mechanisms related to chronification of central neuropathic pain. *Pain.* 2022 Jan 1;163(1):e94-e105. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002315. PMID: 33863855.

Alerta submetido em 17/01/2022 e aceito em 07/02/2022.

Escrito por Giulia Moreira Dias.

7. O potencial analgésico de antagonistas dos receptores CXCR2 e CXCR3 de quimiocinas

Um estudo pré-clínico publicado em outubro de 2021 mostrou que a administração de antagonistas de receptores de quimiocinas reduz a resposta comportamental de dor em roedores. Pesquisadores poloneses investigaram o envolvimento dos receptores CXCR2 e CXCR3 na modulação da dor. Observaram que o tratamento intratecal repetido com um antagonista de CXCR3 alterou os níveis de interleucinas, quimiocinas e vias de sinalizações intracelulares associadas às dores neuropáticas, com subsequente efeito antinociceptivo em ratos. O antagonista de CXCR2,

administrado em dose única por via intraperitoneal em camundongos, também induziu efeitos antinociceptivos.

Em modelo de dor neuropática induzida por lesão de nervo, o tratamento com antagonistas de CXCR2 e CXCR3 promoveu efeitos antinociceptivos em testes comportamentais em roedores. O efeito do antagonista de CXCR3 sobre a expressão gênica em culturas de células do cérebro de ratos foi também avaliado. O antagonista modulou a expressão de mediadores associados ao processo inflamatório, aumentando os anti-inflamatórios e reduzindo os pró-inflamatórios, além de bloquear vias de sinalização intracelular envolvidas na dor.

Essa pesquisa demonstrou que os antagonistas de CXCR2 e CXCR3 reduzem a resposta à dor modulando mediadores inflamatórios e vias celulares de sinalização, podendo representar uma estratégia futura para a terapia da dor neuropática.

Referência: Piotrowska A, Ciapała K, Pawlik K, Kwiatkowski K, Rojewska E, Mika J. Comparison of the Effects of Chemokine Receptors CXCR2 and CXCR3 Pharmacological Modulation in Neuropathic Pain Model-In Vivo and In Vitro Study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11074. Published 2021 Oct 14. doi:10.3390/ijms222011074

Alerta submetido em 10/12/2021 e aceito em 10/12/2021.

Escrito por Sthefane Silva Santos.

8. Inibidores do RGS4 podem manter a eficácia analgésica de agonistas do receptor alfa-2-adrenérgico

Um estudo pré-clínico publicado em fevereiro de 2021, desenvolvido por pesquisadores coreanos, demonstrou que o RGS4, um regulador da sinalização da proteína G, está relacionado à diminuição da eficácia analgésica de agonistas do receptor alfa-2-adrenérgico (α 2-AR) como a clonidina. A clonidina age ativando receptores acoplados a proteína G, e o RGS4 aumenta a rapidez com que esse receptor é desativado. Por isso, os pesquisadores investigaram se há relação entre o RGS4 e a diminuição do efeito da clonidina.

O estudo utilizou um modelo de neuropatia por lesão de nervo em camundongos. Ao tratarem os animais com clonidina, os pesquisadores perceberam que o efeito antinociceptivo diminuiu com o tempo e que isso foi relacionado ao aumento gradativo dos níveis de RGS4 em neurônios da medula. A associação de clonidina com um inibidor de RGS4 manteve o efeito antinociceptivo da clonidina ao longo tempo e não levou ao desenvolvimento de efeito adverso.

Os pesquisadores concluíram que a redução da eficácia analgésica dos agonistas de α 2-AR está relacionada ao aumento de RGS4, e, portanto, inibidores de RGS4 podem prevenir essa redução de efeito. Esta pesquisa apresenta um mecanismo molecular que pode ajudar a explicar a variabilidade no efeito analgésico clínico de agonistas α 2-AR. Em adição, aponta para a utilidade da associação de um inibidor de RGS4 como uma estratégia para manter a eficácia analgésica dos agonistas de α 2-AR na dor neuropática, embora essa hipótese ainda necessite comprovação.

Referências: Yoon SY, Roh DH, Yeo JH, Woo J, Han SH, Kim KS. Analgesic Efficacy of $\alpha 2$ Adrenergic Receptor Agonists Depends on the Chronic State of Neuropathic Pain: Role of Regulator of G Protein Signaling 4. *Neuroscience*. 2021;455:177-194. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.12.021

Alerta submetido em 07/12/2021 e aceito em 07/12/2021.

Escrito por Luiza Carolina França Opretzka.

9. Hiperexpressão de receptores μ opioides aumenta o risco de abuso de medicamentos opioides

Um estudo estadunidense de 2021 mostrou que pessoas com alterações moleculares no sistema opioide tem maior risco de uso indevido de medicamentos opioides. O sistema opioide endógeno modula, além de vias de dor, vias de recompensas envolvidas no desenvolvimento de abuso de substâncias químicas. Por meio da técnica de tomografia, um tipo de exame de imagem, os pesquisadores quantificaram receptores opioides do tipo μ no encéfalo dos participantes do estudo, associando os achados à propensão ao abuso de substâncias.

Vinte e oito pacientes com dor lombar crônica foram classificados em grupos de alto ou baixo risco de consumo indevido de opioides, utilizando como ferramenta o Questionário de Medicação para a Dor. Os pesquisadores realizaram a tomografia dos encéfalos dos pacientes antes e após um estímulo doloroso, que consistiu em injeção de salina hipertônica no músculo masseter. Os resultados evidenciaram que a amígdala direita de pacientes com alto risco apresentou maior quantidade de receptores μ opioides, evidenciando diferenças estruturais no circuito de recompensa.

O estudo indicou que diferenças estruturais em áreas do encéfalo estão associadas ao risco aumentado de abuso de medicamentos opioides. Esses achados podem auxiliar na proposição de protocolos clínicos para classificar o risco de abuso medicamentoso em pacientes que serão submetidos a tratamentos crônicos com opioides.

Referência: Ballester J, Baker AK, Martikainen IK, Koppelmans V, Zubieta JK, Love TM. Risk for opioid misuse in chronic pain patients is associated with endogenous opioid system dysregulation. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):20. Published 2022 Jan 12. doi:10.1038/s41398-021-01775-z

Alerta submetido em 24/02/2022 e aceito em 24/02/2022.

Escrito por Eduardo Lima Wândega.

10. Modulação cognitiva da dor - um mecanismo baseado em experiências

Através deste estudo, pesquisadores que atuam em áreas da neurociência constataram que os indivíduos que recebem informações claras sobre a possibilidade de sentir uma dor de alta intensidade, possuem expectativas mais realistas e uma percepção mais aprimorada da dor, quando comparados a indivíduos sem nenhum tipo de informação, o que ressalta a importância dos moduladores cognitivos da dor.

Neste experimento os pesquisadores formaram dois grupos, cada um com 40 voluntários saudáveis, que foram alocados aleatoriamente. Ambos os grupos no início do experimento receberam pistas visuais formadas por formas geométricas associadas a determinados estímulos nociceptivos, que variavam em alta ou baixa intensidade. A diferença significativa entre os dois grupos era que os participantes do grupo denominado "INSTRUCT" recebiam, além das pistas visuais, instruções explícitas sobre a probabilidade de sentirem uma dor de alta intensidade. Os objetivos deste estudo foram: investigar o momento em que as probabilidades de dor podiam ser identificadas e como estas influenciavam as expectativas e percepções do indivíduo; e avaliar se as instruções auxiliaram os indivíduos no processo de aprendizagem da experiência e aumentaram os efeitos moduladores da dor cognitiva.

Assim, as descobertas deste experimento reforçam que o uso de instruções e o aprendizado dos indivíduos, quanto à dor que este irá sentir, aumentam a modulação cognitiva da dor e revelam a importância de estudos mais aprofundados em relação ao uso desta ferramenta na prática clínica.

Referências: Zaman J, Vlaeyen JWS, Wiech K. When experience is not enough: learning-based cognitive pain modulation with or without instructions. *Pain*. 2022;163(1):137-145. doi:10.1097/j.pain.0000000000002322

Alerta submetido em 07/02/2022 e aceito em 21/02/2022.

Escrito por Kamila Gonçalves Tortorelli.