

## Divulgação Científica

### 1. Fatores de risco relacionados a opioides no tratamento da dor crônica

Um estudo realizado nos Estados Unidos avaliou como os julgamentos a partir de estereótipos de gênero e da presença ou não do histórico de abuso de opioides afetou a avaliação clínica feita por profissionais de saúde durante uma consulta. Foram recrutados 131 participantes, que estavam matriculados em um programa de residência ou bolsa credenciados, para analisarem os perfis de pacientes online criados exclusivamente para esse fim, focando na avaliação de risco futuro de eventos adversos relacionados a opioides, uso indevido ou abuso, dependência e desvio.

Os profissionais participantes avaliaram cada perfil, que consistia em um vídeo do paciente virtual e um pequeno texto. Os vídeos tinham 20 segundos de duração e os pacientes exibiram dor através de suas expressões faciais e apoiando a parte inferior das costas. Os principais achados indicam que os profissionais reconheceram de maneira mais fácil os fatores de risco para uso indevido de opioides na população do sexo masculino quando não há histórico de abuso. Mas quando os pacientes tinham um histórico anterior de abuso, os participantes avaliaram as mulheres como tendo maior risco de dependência futura.

Essas informações sobre as diferenças entre os sexos no comportamento de uso de substâncias, juntamente com estereótipos de nível social mais amplos, são relevantes pois revelam que esses fatores podem afetar diretamente as percepções dos profissionais sobre os riscos relacionados aos opioides prescritos para dor.

Referência: A.D. Grant et al. Opioid-related risk perceptions in chronic pain: influence of patient gender and previous misuse behaviors, PAIN: April 2022 - Volume 163 - Issue 4 - p 711-718

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

*Escrito por Marina Trindade de Sousa.*

### 2. Estresse oxidativo e fenótipos de dor crônica disfuncional

Um estudo conduzido nos Estados Unidos encontrou uma relação positiva entre o estresse oxidativo e a piora nos quadros de dor crônica disfuncional. Biomarcadores de estresse oxidativo aumentados resultam em inflamação, fibrose e apoptose celular, e têm sido associados a diversas condições patológicas, como a osteoartrite.

A pesquisa realizada com pacientes idosos com osteoartrite submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho, mediu os níveis dos biomarcadores de estresse isoprostanos e isofuranos por experimentos analíticos, e para a avaliação dos

aspectos qualitativos da dor crônica utilizou de medidas validadas, como questionários, nos quais os pacientes descreviam o nível da dor percebida.

Concluiu-se que um aumento na concentração dos principais biomarcadores estudados está relacionado a piora nos níveis da dor no joelho, à presença de transtornos psiquiátricos, como depressão, além de se associar à dor mais disseminada e prevalente.

Referência: Bruehl S, Milne G, Schildcrout J, Shi Y, Anderson S, Shinar A, Polkowski G, Mishra P, Billings FT 4th. Oxidative stress is associated with characteristic features of the dysfunctional chronic pain phenotype. *Pain*. 2022 Apr 1;163(4):786-794. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002429. PMID: 34382610; PMCID: PMC8807797

*Alerta submetido em 07/03/2022 e aceito em 25/04/2022.*

*Escrito por Isabela Godoy Simões.*

### **3. Dieta cetogênica e neuropatia periférica diabética**

O estudo demonstrou que a administração de dieta cetogênica é eficaz no resgate de anormalidades sensoriais, como alodinia mecânica e perda da sensação térmica, indicativas de neuropatia diabética periférica (NDP) e estimula a regeneração de fibras nervosas periféricas no membro distal de camundongos. O consumo dessa dieta foi bem tolerado e melhorou o peso corporal, glicemia de jejum e hemoglobina glicada.

Para chegar a esses resultados, os pesquisadores induziram diabetes experimental em camundongos por meio da injeção peritoneal de estreptozotocina (STZ). Após a injeção, os animais foram designados para prevenção dietética (intervenção precoce) ou paradigma de resgate dietético.

O grupo do paradigma de intervenção precoce recebeu uma dieta cetogênica 3 semanas após a injeção ou mantidos em uma dieta de ração. Já o grupo de resgate tinha diabetes não controlado por 9 semanas antes da aleatorização em 3 grupos: avaliação da inervação periférica, manutenção da dieta alimentar ou administração de dieta cetogênica por 4 semanas.

A neuropatia periférica afeta entre 10 e 50% de todos os pacientes com diabetes. A neuropatia de fibras finas geralmente se apresenta como sensação reduzida e dor nas extremidades inferiores e nas mãos, já que durante a progressão da doença, os pacientes com diabetes experimentam uma perda progressiva da inervação periférica na pele, que é representada clinicamente como uma redução na densidade das fibras nervosas intraepidérmicas.

Apesar da prevalência de NDP e seu efeito negativo na qualidade de vida, existem poucas opções terapêuticas disponíveis para que os pacientes possam melhorar a sensação perdida ou restaurar a inervação periférica. Dessa forma, os achados desse estudo têm implicações importantes para intervenções dietéticas associadas à neuropatia dolorosa relacionada à disfunção metabólica.

---

Referência: Enders J, Swanson MT, Ryals J, Wright DE. A ketogenic diet reduces mechanical allodynia and improves epidermal innervation in diabetic mice. *Pain*. 2022;163(4):682-689. doi:10.1097/j.pain.0000000000002401

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

*Escrito por Anne Caroline Nunes Carmo.*

#### **4. Fármacos adjuvantes como aliados na diminuição de opioides em casos de câncer**

A dor é um sintoma encontrado em aproximadamente 80% dos casos de câncer no mundo. Nesses casos, a dor pode ser causada pelo tumor em si ou pelo tratamento, sendo mais comum a dor de natureza neuropática. Por isso, os fármacos opioides são amplamente utilizados como terapêutica em pacientes oncológicos, apesar de todos os efeitos adversos que permeiam sua utilização.

A presente revisão sistemática reuniu achados de ensaios clínicos que buscam encontrar associações com não opioides que possam ser utilizados para diminuir ou extinguir a utilização de opioides na dor oncológica. Para tanto, foram analisados 4 ensaios clínicos randomizados.

Determinar a etiologia da dor é muito importante na escolha da terapêutica. A combinação de relevância encontrada nesta revisão foi a utilização concomitante de duloxetina, pregabalina e opioide. A utilização de antidepressivos e gabapentinoides como medicação adjuvante mostrou-se promissoras para a dor neuropática, tanto nos casos de câncer quanto para outras doenças, corroborando com literaturas anteriores. Os estudos na área de dor oncológica ainda são escassos e limitados, não sendo suficientes para determinar os riscos e benefícios das combinações de fármacos para esses casos, embora tenham sido apontadas como promissoras até o momento.

Referências: Sohi G, Lao N, Caraceni A, Moulin DE, Zimmermann C, Herx L, Gilron I. Nonopioid drug combinations for cancer pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021 Mar 2;7(2):e995. doi: 10.1097/PR9.0000000000000995. PMID: 35261931; PMCID: PMC8893303.

*Alerta submetido em 25/04/2022 e aceito em 02/05/2022.*

*Escrito por Rafaela Silva Motta.*

#### **5. O efeito analgésico de dietas com baixo teor de carboidratos e cetogênicas para pacientes com dores crônicas**

Um estudo de revisão, publicado em 2022 por pesquisadores australianos, apontou que dietas com baixo teor de carboidratos pode ser benéficas para pacientes com dor crônica. Esse achado é importante porque dores crônicas têm sido cada vez mais frequentes na população. Dietas pobres em carboidratos e dietas cetogênicas restringem o consumo de carboidratos: nas primeiras o consumo diário de carboidratos é limitado à 130 g, enquanto nas cetogênicas à 50 g. A restrição dietética de carboidrato tem ganhado popularidade como terapia nutricional para muitas disfunções, incluindo dor.

O estudo analisou 847 ensaios clínicos que avaliaram a influência dessas dietas sobre fatores associados a dor crônica, como inflamação e parâmetros neurológicos. Os resultados apontaram que dietas com baixo teor de carboidratos induziram melhora das condições dolorosas, além da redução dos biomarcadores inflamatórios e aumento dos antioxidantes. Todavia, cabe destacar que a perda de peso associada a essas dietas também pode ter contribuído para redução da dor e de compostos inflamatórios.

Portanto, dietas pobres em carboidratos demonstraram ser benéficas para pacientes com dores crônicas, podendo ser uma das alternativas implementadas para pacientes com essa condição. É importante destacar que toda dieta deve ser feita de forma orientada e com acompanhamento por profissionais de saúde.

Referência: Field, R., Field, T., Pourkazemi, F., & Rooney, K. (2022). Low-carbohydrate and ketogenic diets: A scoping review of neurological and inflammatory outcomes in human studies and their relevance to chronic pain. *Nutrition Research Reviews*, 1-25. doi:10.1017/S0954422422000087

*Alerta submetido em 13/06/2022 e aceito em 13/06/2022.*

*Escrito por Ana Flávia Souto Figueiredo Nepomuceno.*

## Ciência e Tecnologia

### **6. O uso de aloenxerto de suspensão amniótica humana reduz a dor da osteoartrite do joelho**

Um estudo clínico prospectivo não randomizado piloto, publicado em 2022 por pesquisadores italianos, apontou que aloenxerto (transplante feito entre indivíduos de uma mesma espécie) de suspensão amniótica humana contendo células-tronco mesenquimais melhora a dor e a função na osteoartrite do joelho. Esse achado é importante porque há poucos tratamentos eficazes para a osteoartrite e nenhum deles previne a progressão da doença. Além disso, as terapias biológicas para o manejo da osteoartrite têm se tornando populares, dentre as quais a terapia com células-tronco mesenquimais têm fornecido resultados promissores.

O estudo foi feito em pacientes com osteoartrite que foram submetidos previamente a tratamentos conservadores (anti-inflamatório, fisioterapia, corticoide intra-articular, visco-suplementação e plasma rico em plaquetas) sem melhora clínica. Os participantes desse estudo receberam aloenxerto de suspensão amniótica humana por meio de uma injeção intra-articular. Os pacientes foram acompanhados clinicamente em um período de um ano após o procedimento, e apresentaram redução da intensidade da dor e melhora na função. Não foram observados eventos adversos ou complicações graves.

Os resultados revelaram que a utilização desse aloenxerto é segura e eficaz para o tratamento da dor e melhora a função do joelho na osteoartrite. Entretanto, devido

ao seu potencial para provocar reações imunológicas, são necessários mais estudos para validar essa nova estratégia para pacientes com essa condição.

Referência: Natali, S., Farinelli, L., Screpis, D., Trojan, D., Montagner, G., Favaretto, F., & Zorzi, C. (2022). Human Amniotic Suspension Allograft Improves Pain and Function in Knee Osteoarthritis: A Prospective Not Randomized Clinical Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3295. <https://doi.org/10.3390/jcm11123295>

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

*Escrito por Ana Flávia Souto Figueiredo Nepomuceno.*

### **7. Mindfulness e a sua influência sobre o uso excessiva de opioides**

Por meio de um estudo clínico randomizado publicado em março de 2022, um grupo liderado por pesquisadores norte-americanos apontaram que a realização de 15 minutos por dia da técnica MORE (do inglês Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement), que envolve técnicas de meditação e psicologia positiva, pode diminuir o consumo de opioides por pacientes em tratamento para dor crônica. O uso excessivo de opioides pelos pacientes resulta em maior propensão ao sofrimento emocional e à dor, aumentando a demanda por novas alternativas terapêuticas para esses pacientes.

Os pesquisadores realizaram um ensaio clínico com 250 participantes que estavam fazendo o uso de opioides com prescrição médica por 3 meses ou mais para o tratamento da dor crônica. Esses participantes foram divididos em dois grupos: tratamento com MORE ou psicoterapia de grupo de apoio (condição de controle). Destaca-se que o tratamento com MORE consiste em aplicar as ferramentas da meditação sobre respiração e sensações corporais, reavaliação para diminuir as emoções negativas e gerar sentido na vida, além de amplificar emoções positivas. Para a condução do estudo, foram realizadas 8 sessões semanais em grupo, durante 15 minutos, nos dois grupos. Os resultados foram animadores: os participantes do grupo MORE reduziram sua dose diária de opioides, apresentaram melhorias nos sintomas de dor crônica e tiveram menos dificuldades emocionais, como angústia e desejo pelos analgésicos.

Diante disso, constatou-se que a intervenção MORE trouxe benefícios para pacientes com dor crônica e em uso contínuo de opioides. Esses achados trazem à luz uma alternativa segura e eficaz para contribuir para a utilização correta da terapia opioide.

Referência: Garland EL, Hanley AW, Nakamura Y, et al. Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement vs Supportive Group Therapy for Co-occurring Opioid Misuse and Chronic Pain in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(4):407-417. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0033

*Alerta submetido em 25/06/2022 e aceito em 25/06/2022.*

*Escrito por Katharine Valéria Saraiva Hodel.*

---

### **8. A corrida voluntária é capaz de diminuir a dor lombar em machos e fêmeas?**

Em 2022, pesquisadores do Canadá, Japão e EUA demonstraram em um estudo com camundongos, que a corrida é capaz de diminuir os sintomas da dor lombar, principalmente em fêmeas. Uma vez que a dor lombar persistente é a principal causa de incapacidade global, os cientistas realizaram um estudo pré-clínico para avaliar o efeito da corrida voluntária sobre os sintomas de dor e inflamação associados à essa condição.

Nesse estudo foram utilizados camundongos SPARC-null de ambos os sexos. SPARC-null são camundongos sem o gene SPARC, que codifica uma proteína necessária para a formação óssea, de modo que animais SPARC-null desenvolvem degeneração dos discos intervertebrais, ocasionando dor lombar persistente. Para analisar os efeitos da corrida voluntária na dor lombar persistente, foi inserida uma roda de corrida (grupo ativo) ou uma roda fixa (grupo controle) na gaiola dos camundongos, e as avaliações foram realizadas durante os 6 meses seguintes. Foram avaliados parâmetros comportamentais de dor e marcadores de inflamação. Os resultados dos testes demonstraram que a corrida reduziu os parâmetros de dor em ambos os sexos, mas apenas nas fêmeas foi observada redução nos níveis de mediadores pró-inflamatórios, resultando em atenuação da inflamação.

Portanto, a corrida voluntária modulou os sintomas de dor e inflamação associados à dor lombar persistente de modo distinto em camundongos machos e fêmeas. Esses resultados indicam que a corrida voluntária induz analgesia em machos e fêmeas, mas o mecanismo de ação terapêutica da corrida na dor lombar pode ser específico para o sexo.

Referência: Lee S, Jang SH, Suzuki-Narita M, Gregoire S, Millecamps M, Stone LS. Voluntary running attenuates behavioural signs of low back pain: dimorphic regulation of intervertebral disc inflammation in male and female SPARC-null mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(1):110-123. doi:10.1016/j.joca.2021.06.014

*Alerta submetido em 08/07/2022 e aceito em 08/07/2022.*

*Escrito por Karoline Cristina Jatobá da Silva.*

### **9. Inibidor da Janus quinase reduz dor e melhora a qualidade de vida em portadores de artrite reumatoide precoce**

Pesquisadores da Universidade de Oxford na Inglaterra, e colaboradores da Alemanha, EUA, Espanha e Japão demonstraram em um estudo clínico de fase 3 que a monoterapia com o inibidor da Janus quinase, baricitinibe, melhora a dor e a qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide precoce (AR). O baricitinibe é um inibidor seletivo oral das Janus quinases 1 e 2, com ação antirreumática, indicado para o tratamento de AR ativa moderada a grave. O estudo, publicado em fevereiro de 2022, foi conduzido para estabelecer e comparar os efeitos da monoterapia com baricitinibe ou metotrexado, sobre a dor de pacientes portadores de AR.

Um total de 588 pacientes acima de 18 anos, foram divididos em 3 grupos: Grupo 1 recebeu baricitinibe em monoterapia; Grupo 2 baricitinibe associado ao metotrexato; Grupo 3 metotrexato em monoterapia. Os pacientes foram tratados e acompanhados por um período de 52 semanas. Os pesquisadores utilizaram a escala VAS (escala visual analógica), PtGA (Avaliação global do paciente) e SF-36 PCS (Formulário curto para pontuação de componente físico) para avaliar os parâmetros relacionados à dor e qualidade de vida. O estudo identificou que os pacientes tratados em monoterapia com baricitinibe ou baricitinibe associado ao metotrexato apresentaram um maior e mais rápido alívio da dor, estiveram mais semanas em estado de dor leve ou sem dor, e vivenciaram uma melhora significativa na saúde física em relação aos que foram tratados apenas com metotrexato.

Em conclusão, o estudo mostrou que o baricitinibe em monoterapia é mais eficaz para tratamento da dor associada à AR moderada a grave do que o metotrexato, que é considerado o tratamento de primeira linha para a AR atualmente.

Referência: Taylor PC, Alten R, Álvaro Gracia JM, Kaneko Y, Walls C, Quebe A, Jia B, Bello N, Terres JR, Fleischmann R. Achieving pain control in early rheumatoid arthritis with baricitinib monotherapy or in combination with methotrexate versus methotrexate monotherapy. *RMD Open*. 2022 Mar;8(1):e001994. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001994. PMID: 35264432; PMCID: PMC8915362.

*Alerta submetido em 02/07/2022 e aceito em 08/08/2022.*

*Escrito por Alyne Almeida de Lima.*

## **10. Como prever a dor aguda pós cirurgia ortognática**

O manejo da dor aguda pós-operatória continua sendo um desafio na prática clínica dos profissionais. Com isso, estudiosos da Meikai University School of Dentistry, no Japão, foram os primeiros a demonstrar que a dor aguda pós-operatória de cirurgia ortognática pode ser predita por uma evolução pré-operatória da modulação condicionada da dor e da catastrofização da dor.

Todos os 43 pacientes com cirurgia ortognática programada foram submetidos a avaliação pré-operatória da potência da modulação condicionada da dor por meio de estímulos condicionados de frio e calor, e da catastrofização da dor, analisada por meio de escala padronizada. Uma análise de regressão múltipla mostrou que um menor efeito da modulação condicionada da dor e maior escore de catastrofização resulta em aumento do período em que há necessidade de analgésico e inclusive, em mais dias com dor.

Estudos anteriores exploraram o mesmo mecanismo em pacientes com dor visceral e não encontraram resultados, fator justificado pela cirurgia ortognática caracterizar uma dor somática. As limitações do estudo englobam a subjetividade inerente à classificação e sensibilidade à dor para realização da modulação condicionada da dor.

Referência: Takashima K, Oono Y, Takagi S, Wang K, Arendt-Nielsen L, Kohase H. Acute postoperative pain after orthognathic surgery can be predicted by the



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

preoperative evaluation of conditioned pain modulation and pain catastrophizing. Pain Rep. 2022 Feb 25;7(2):e989. doi: 10.1097/PR9.0000000000000989. PMID: 35243201; PMCID: PMC8884527.

*Alerta submetido em 12/08/2022 e aceito em 12/08/2022.*

*Escrito por Giulia Moreira Dias.*