

Divulgação Científica

1. Novo protocolo para dor causada por vaso-oclusão na anemia falciforme

Novo protocolo de administração de opioides melhora a eficiência no controle da dor associada a vaso-oclusão em pacientes portadores de anemia falciforme. A doença falciforme é um distúrbio genético, mais comum em negros, que no Brasil apresenta uma alta prevalência no estado da Bahia. Esses pacientes manifestam episódios de dor relacionados a eventos de vaso-oclusão, refratários a terapia tradicional. O Hospital Universitário da Pensilvânia/EUA desenvolveu em 2021 um novo protocolo para controle da dor em pacientes com anemia falciforme.

O estudo clínico foi desenvolvido com 16 pacientes, divididos em dois grupos; o grupo controle recebeu o tratamento convencional; o grupo teste recebeu o novo protocolo, que consistiu de uso hospitalar de opioides intravenosos em períodos mais curtos, um anti-inflamatório não esteroideal no momento da alta médica, e uso oral de analgésicos em casa. Como parâmetros de eficácia do novo protocolo foram avaliados: intensidade da dor com a escala analógica visual, tempo de permanência no centro de infusão, o número de retornos após a alta e o consumo total de opioides. Os pesquisadores demonstraram que o novo protocolo reduziu a intensidade da dor, o tempo de permanência dos pacientes no centro de infusão, o número de retornos e o consumo total de opioides.

O novo protocolo de administração de opioides com intervalos curtos apresentou eficiência para reduzir a dor em pacientes com anemia falciforme, e pode trazer um balanço favorável para redução de custos em cada atendimento, embora o baixo número de pacientes incluídos no estudo seja uma limitação para conclusões mais definitivas.

Referência: Peslak SA, Akins-Msn Crnp AB, Foxwell AM, et al. A novel, effective, and efficient strategy for treating sickle cell vaso-occlusive events in the infusion center setting [published online ahead of print, 2022 Aug 8]. *Blood Adv.* 2022;bloodadvances.2022007307. doi:10.1182/bloodadvances.2022007307

Alerta submetido em 22/09/2022 e aceito em 22/09/2022.

Escrito por Silvio Caetano Alves Junior.

2. O manejo da dor como o principal motivo de internação por varíola dos macacos

Um estudo clínico recente apontou que a dor anorretal severa é um dos principais motivos de internação causada pela varíola dos macacos. Um grupo de pesquisadores internacional realizou uma pesquisa em 16 países e 5 continentes, entre abril e junho de 2022, com 528 pessoas com infecção confirmada do vírus *monkeypox*, que causa a varíola dos macacos. Os participantes foram avaliados

quanto a exposições potenciais, características demográficas e achados clínicos. A doença se manifesta em uma variedade de achados clínicos dermatológicos e sistêmicos, revelando a necessidade de identificação e diagnóstico rápidos para conter a disseminação na população.

Dentre os 528 participantes da pesquisa, 98% eram homens gays ou bissexuais, 75% eram brancos e 41% tinham infecção por HIV, com idades entre 18 e 68 anos. As lesões de pele, mais frequentemente na região dos anus e genitais, tronco ou membros, ou face, foram observadas em 95%. O contato sexual foi a via de transmissão mais provável. As características sistêmicas comuns incluíam febre, linfadenopatia, letargia, dor muscular e dor de cabeça. O estudo demonstrou que 31% dos pacientes apresentam dor muscular, 27% dor de cabeça e 30% dor anorretal. No geral, 13% das pessoas com infecção foram hospitalizadas, na maioria das vezes para tratamento da dor.

Dor anorretal, dor muscular e dor de cabeça foram os principais motivos que levaram pessoas infectadas pela varíola dos macacos a internação em hospitais para manejo da dor. O trabalho evidenciou que a dor é um sintoma comum e debilitante nas pessoas acometidas por varíola dos macacos.

Referências: Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med.* 2022;387(8):679-691. doi:10.1056/NEJMoa2207323

Alerta submetido em 29/09/2022 e aceito em 30/09/2022.

Escrito por Rebecca Lucena Theophilo.

3. Identificação e manejo da dor em crianças hospitalizadas

Um estudo realizado em um Hospital secundário de São Paulo aponta que 18,3% das crianças internadas sofreram com dor não tratada durante algum momento do internamento, mesmo já havendo medicação analgésica prescrita. Além disso, o estudo apontou que houve maior hesitação da administração de analgésicos para as crianças internadas por questões clínicas quando comparadas as internadas por questões cirúrgicas e ortopédicas. A pesquisa foi realizada por meio de análise de 1.251 prontuários de crianças com idade de 28 dias a 15 anos, internadas na divisão pediátrica entre julho de 2016 a julho de 2017.

A hospitalização é uma experiência traumática para uma criança. A equipe de saúde tem o papel fundamental de trazer conforto e estar atenta aos sinais de dor apresentados. Nesse contexto, a utilização de protocolos validados para avaliação da dor em cada faixa etária é um importante aliado. Entretanto, esse estudo brasileiro evidenciou que mesmo quando a dor foi adequadamente identificada pela equipe de saúde, em alguns casos não houve tentativa de aliviar a dor destas crianças.

Em suma, o estudo aponta que a instituição de protocolos de avaliação da dor não é suficiente para proteger as crianças desta experiência dolorosa durante o período de hospitalização. Isto demonstra que o aperfeiçoamento e treinamento constante da equipe de saúde quanto ao manejo farmacológico e não farmacológico da dor

precisa ser rotina em instituições de saúde. O manejo da dor na infância não pode ser negligenciado.

Referências: Carvalho, Joese Aparecida et al. Pain management in hospitalized children: A cross-sectional study* * Extracted from the dissertation: "O manejo da dor em crianças hospitalizadas: Um estudo retrospectivo", Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2019. . Revista da Escola de Enfermagem da USP [online]. 2022, v. 56 [Acessado 15 Setembro 2022] , e20220008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0008en>

<https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0008pt>>. Epub 30 Maio 2022. ISSN 1980-220X. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0008en>.

Alerta submetido em 10/09/2022 e aceito em 20/09/2022.

Escrito por Dândara Santos Silva.

4. Experiências de crianças e adolescentes comunicando sua dor a profissionais de saúde

Estudo realizado em centros especializados em reumatologia pediátrica no Reino Unido apresenta aspectos relevantes sobre a comunicação de dor de crianças e adolescentes com profissionais de saúde. Por meio de entrevistas telefônicas semiestruturadas, 26 crianças e adolescentes (6 e 18 anos) com diagnóstico de artrite idiopática juvenil, síndromes de dor idiopática crônica ou síndrome de Ehlers Danlos, relataram suas experiências em comunicar sua dor a profissionais de saúde. As entrevistas foram realizadas em 2021, momento em que as diretrizes de distanciamento social estavam em vigor, objetivando explorar as experiências de comunicação da dor de crianças e adolescentes no contexto de consultas de reumatologia pediátrica.

Os participantes relataram que tinham contato mais frequente com reumatologistas (69,23%) e era com eles que tinham maior probabilidade de falar sobre sua dor (53,85%). Os temas foram abordados em quatro dimensões e os relatos mais frequentes foram: 1) comunicação da dor – os participantes relataram sua expectativa de comunicar a dor; sobre o papel do relato de dor pelos pais; sobre a adequação dos métodos e perguntas específicas sobre dor. 2) Barreiras à comunicação da dor: participantes relataram dificuldades em encontrar a terminologia para expressar a dor, e que sentir-se nervoso, assustado e/ou sobrecarregado, dificulta sua comunicação da dor. 3) Facilitadores da comunicação da dor – os participantes relataram que conversas informais, sentimento de segurança, cuidado e familiaridade facilitam sua comunicação em dor e o gerenciamento do impacto emocional da dor; 4) Insatisfação com a comunicação da dor – participantes relataram dificuldade para interpretar os conselhos sobre dor, e raiva com as explicações dos profissionais de saúde sobre o manejo da dor.

O estudo evidencia aspectos relevantes sobre a comunicação de dor por crianças e adolescentes, que podem guiar os profissionais de saúde pediátricos para melhor compreender e manejar a dor desses pacientes. Algumas recomendações simples como perguntar sobre a dor em todas as consultas, permitir que a

criança/adolescente se acomode na consulta antes de começar a fazer perguntas específicas sobre dor, e criar um ambiente tranquilo e de confiança, podem ser aliados importantes na comunicação de dor por crianças e adolescentes.

Referência: Lee RR, Mountain D, Connelly M, et al. 'That's what makes me better': Investigating children and adolescents' experiences of pain communication with healthcare professionals in paediatric rheumatology [published online ahead of print, 2022 Oct 6]. *Eur J Pain.* 2022;10.1002/ejp.2043. doi:10.1002/ejp.2043

Alerta submetido em 16/11/2022 e aceito em 16/11/2022.

Escrito por Rebecca Lucena Theophilo.

5. Adolescentes apresentam maior sensibilidade à dor

Estudo clínico realizado por pesquisadores norte-americanos fornece a primeira evidência de maior sensibilidade à dor leve e respostas cerebrais evocadas pela dor em adolescentes do sexo feminino, quando comparadas com mulheres adultas, em regiões cerebrais importantes para o processamento nociceptivo, afetivo e cognitivo, o que pode ser associado a diferenças na nocicepção periférica. Realizou-se a seleção de 30 adolescentes, entre 13 e 17 anos, e 30 adultas, entre 35 e 55 anos, sem dor aguda e qualquer história de distúrbios psiquiátricos, neurológicos ou de dor crônica. Essas mulheres foram submetidas a uma ressonância magnética funcional envolvendo dor aguda, de modo que as participantes receberam 12 estímulos de pressão nociva de 10 segundos na base da unha do polegar esquerdo com intensidade de 2,5 kg/cm² e 4 kg/cm², sendo avaliados a intensidade da dor e o desconforto.

Em relação às classificações de intensidade e desconforto da dor a estímulos de pressão nocivos, as adolescentes apresentaram maior intensidade de dor e desconforto em resposta aos estímulos de 2,5 kg/cm² quando comparadas com as mulheres adultas, e a resposta aos estímulos de 4 kg/cm² foi semelhante em ambos os grupos analisados. O estudo também avaliou a assinatura neurológica da dor, um padrão cerebral multivariado que responde especificamente à dor somática, no qual as adolescentes mostraram respostas notavelmente mais fortes relacionadas à dor quando submetidas a estímulos de pressão nociva de 2,5 kg/cm² e 4 kg/cm².

Assim, os resultados do estudo sugerem que a adolescência, particularmente no sexo feminino, é um período de desenvolvimento caracterizado pelo aumento da sensibilidade à dor. Além disso, o estudo também confirma que a idade representa uma fonte significativa de diferenças individuais na dor percebida e na ativação cerebral relacionada a estímulos nocivos, sendo necessário dar maior ênfase em pesquisas sobre o desenvolvimento da dor ao longo de toda a vida.

Referência: Tong H, Maloney TC, Payne MF, et al. Processing of pain by the developing brain: evidence of differences between adolescent and adult females. *Pain.* 2022;163(9):1777-1789. doi:10.1097/j.pain.0000000000002571

Alerta submetido em 02/09/2022 e aceito em 09/09/2022.

Escrito por Mariana Bastos de Souza.

Ciência e Tecnologia

6. O óleo essencial de Ylang-Ylang reduz a dor e a ansiedade em modelo de dor neuropática

Estudo pré-clínico com modelo de dor neuropática demonstrou que o óleo essencial Ylang-Ylang (*Cananga odorata*) tem efeito antinociceptivo e ansiolítico. A dor neuropática é um problema de saúde pública em função do difícil tratamento farmacológico, associado a efeitos colaterais e baixa eficácia, e dos transtornos de humor relacionados, como ansiedade e depressão. Com o objetivo de avaliar terapias alternativas, pesquisadores da Itália, conduziram em 2022 estudos em camundongos para avaliar os efeitos do óleo essencial Ylang-Ylang sobre a dor, ansiedade e depressão.

O estudo utilizou um modelo de dor neuropática por lesão de nervo, e mediu o limiar doloroso para estímulos mecânicos e térmicos. O tratamento com o óleo essencial por via oral aumentou o limiar para ambos os estímulos, sugerindo um efeito analgésico. O efeito ansiolítico foi testado no teste de caixa clara/escuro e no teste de enterrar bolinhas, e ambos os testes demonstraram efeito ansiolítico do óleo essencial. Além disso, o tratamento oral com o óleo essencial reduziu marcadores de neuroinflamação no tecido nervoso, indicando que ele modulou os mecanismos da neuropatia dolorosa.

Em conclusão, o óleo essencial de Ylang-Ylang diminui a ansiedade e dor neuropática. Essa descoberta pode trazer novas opções de tratamento aos pacientes que sofrem de dor neuropática e ansiedade associada à dor. Uma possível limitação é a não legalização do uso de óleos essenciais por via oral no Brasil, porém a via inalatória é legalizada.

Referência: Borgonetti V, López V, Galeotti N. Ylang-ylang (*Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson) essential oil reduced neuropathic-pain and associated anxiety symptoms in mice. *J Ethnopharmacol.* 2022 Aug 10;294:115362. doi: 10.1016/j.jep.2022.115362. Epub 2022 May 10. PMID: 35551977.

Alerta submetido em 20/10/2022 e aceito em 20/10/2022.

Escrito por Gabriel Carvalho de Souza Santana.

7. Estudo brasileiro identifica a contribuição de uma via de modulação de canais de sódio para o estabelecimento da dor pós incisional em camundongos

Um estudo publicado em 2022 e desenvolvido por pesquisadores brasileiros, demonstrou que a via TNF- α /p38/NF- κ B modula canais de sódio Nav1.8 e Nav1.9 nos neurônios nociceptivos contribuindo para o desenvolvimento da dor pós-cirúrgica. A dor após um procedimento cirúrgico é um evento frequente na prática clínica. Apesar dos vários tratamentos disponíveis, nem todos os pacientes

alcançam o alívio completo da dor, e em alguns casos a dor pode evoluir para um quadro crônico. O estudo buscou esclarecer os mecanismos envolvidos no estabelecimento da dor pós-cirúrgica, para apontar novos alvos moleculares que podem ser utilizados para o seu tratamento.

Partindo da premissa de que canais de sódio Nav1.8 e Nav1.9 se relacionam com a transmissão dolorosa, os pesquisadores investigaram a influência desses canais no desenvolvimento de dor pós-cirúrgica. Utilizando a técnica de silenciamento de genes, os camundongos tiveram a produção de canais Nav1.8 e Nav1.9 diminuída nos neurônios. Então, foi realizado um modelo que simula uma cirurgia na pata de camundongos, e aqueles com “menos” canais Nav1.8 e Nav1.9 também sentiram menos dor após a cirurgia. Utilizando técnicas de biologia molecular e ensaios com antagonistas, os pesquisadores investigaram vias de sinalização intracelular envolvidas na modulação dos canais Nav1.8 e Nav1.9 durante a dor pós-cirúrgica. Foi observado que a via TNF- α /p38/NF- κ B aumenta a expressão dos canais Nav1.8 e Nav1.9 após a incisão, contribuindo para a dor pós-cirúrgica.

O estudo confirmou a importância dos canais Nav1.8 e Nav1.9 para o desenvolvimento da dor pós-cirúrgica, e apontou uma via de sinalização envolvida. Esses achados contribuem para o melhor entendimento sobre como a dor pós-cirúrgica se estabelece, além de apontarem alvos terapêuticos que podem contribuir para o melhor manejo da dor.

Referência: de Lima FO, Lauria PSS, do Espírito-Santo RF, et al. Unveiling Targets for Treating Postoperative Pain: The Role of the TNF- α /p38 MAPK/NF- κ B/Nav1.8 and Nav1.9 Pathways in the Mouse Model of Incisional Pain. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11630. Published 2022 Oct 1. doi:10.3390/ijms231911630

Alerta submetido em 05/10/2022 e aceito em 20/10/2022.

Escrito por Luiza Carolina França Opretzaka.

8. CID 11 - Por que precisamos implementar?

A 11ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi publicada e teve sua última atualização em 11 de fevereiro de 2022. Essa versão da CID trouxe importantes avanços para o diagnóstico da dor crônica e por isso um grupo de colaboradores da plataforma Impacto Social da Dor publicou um trabalho sobre a importância da implementação dessa nova CID.

A CID 11 é uma ferramenta internacional de diagnóstico padronizado, que possui uma estrutura hierárquica: inclui diagnósticos em diferentes níveis (do muito amplo ao bastante específico). A versão anterior à CID 11 não apresentava ferramentas para a classificação apropriada da dor crônica. Entretanto, não registrar e relatar diagnósticos em um formato padronizado traz consequências significativas para as pessoas que vivem com dor. A falta de padronização afeta tanto pacientes e seus tratamentos, como organizações de pacientes e a saúde pública. Nesse sentido, o reconhecimento e inclusão das diversas síndromes de dor crônica na CID-11 traz um grande benefício. Considerando que o maior detalhamento das síndromes

dolorosas crônicas pode ajudar a melhorar a coleta de dados epidemiológicos precisos em nível local e global, a adoção da CID-11 impacta tanto na pesquisa, como no direcionamento de políticas e campanhas de saúde pública. Além disso, a CID-11 integra o processo de codificação aos prontuários eletrônicos de forma muito mais eficiente e é totalmente eletrônica. A ferramenta ainda se encontra em tradução para o português, mas o processo – coordenado pelo Ministério da Saúde – tem previsão de finalização em dezembro de 2022.

Reconhecer a dor crônica em uma classificação sistemática oferece uma oportunidade única para melhorar o diagnóstico, tratamento, e pesquisa da dor em todo o mundo, além de orientar iniciativas políticas. Espera-se que a implementação da CID-11 aumente o reconhecimento da dor crônica como um problema de saúde e contribua para um melhor acesso ao tratamento adequado para as pessoas que sofrem com a dor em todo o mundo.

Referências: Societal Impact of Pain (SIP), Barke A, Cano Palomares A, et al. Why do we need to implement the ICD-11? When pain science and practice meet policies. *Eur J Pain.* 2022;26(9):2003-2005. doi:10.1002/ejp.2015

Alerta submetido em 10/10/2022 e aceito em 10/11/2022.

Escrito por Luiza Carolina França Opretzaka.

9. Análise estrutural de mutações do receptor de tropomiosina quinase A em pacientes com insensibilidade congênita à dor revela alvo para medicamento analgésico

Análise das mutações nos genes de pessoas insensíveis a dor apontaram novo alvo analgésico contra a dor crônica. Em busca de novos alvos para tratamento da dor crônica, pesquisadores da Universidade de São Paulo mapearam mutações genéticas em pacientes com insensibilidade congênita à dor com anidrose (CIPA), e identificaram uma mutação no gene do receptor de tropomiosina quinase A (TrKA) que impede a transmissão do impulso doloroso. A pesquisa, publicada na *Science Signaling's* em 2022, aponta um novo alvo farmacológico para o controle da dor crônica, condição com crescente prevalência mundial e que carece de tratamento eficaz.

Após mapearam as mutações em pacientes com CIPA, os pesquisadores realizaram análises de modelagem molecular e bioquímicas que evidenciaram uma mutação no domínio de TrKA que impede sua interação com um de seus substratos, a fosfolipase C gama (PLC γ), reduzindo a transmissão do impulso doloroso. Com base nesses achados, os pesquisadores desenvolveram um peptídeo capaz de inibir a interação de TrKA com a PLC γ . Em seguida, o peptídeo foi testado em modelo animal de dor inflamatória, que confirmou seu efeito analgésico.

A análise de mutações na CIPA levou à identificação de uma interação chave na via de sinalização da dor, que possibilitou o desenvolvimento de um peptídeo inibidor dessa interação com efeito analgésico confirmado em modelo experimental. Esse estudo aponta um alvo farmacológico para o desenvolvimento de novos analgésicos.

Referência: Moraes BC, Ribeiro-Filho HV, Roldão AP, et al. Structural analysis of TrkA mutations in patients with congenital insensitivity to pain reveals PLC γ as an analgesic drug target. *Sci Signal.* 2022;15(731):eabm6046. doi:10.1126/scisignal.abm6046

Alerta submetido em 10/10/2022 e aceito em 15/10/2022.

Escrito por Kamila Matos de Albuquerque.

10. Cinquenta tons de dor - indivíduos masoquistas e a via descendente de inibição da dor

Um estudo clínico realizado por pesquisadores franceses em 2022 demonstrou que indivíduos com comportamento masoquista possuem maior ativação da via descendente de inibição da dor frente a imagens masoquistas, em comparação com indivíduos controle. Considerando que as emoções podem influenciar a percepção da dor, foram apresentadas imagens neutras, positivas, negativas e masoquistas como estímulos emocionais. Em seguida, a intensidade da dor evocada por estimulação elétrica foi avaliada pelo participante e pela amplitude do reflexo nociceptivo de flexão (RII).

Inicialmente, o perfil psicológico e os limiares de detecção e dor frente a estímulos térmicos foram estabelecidos nos participantes dos grupos "controle" e "masoquista". Os parâmetros avaliados na primeira sessão foram semelhantes entre os grupos, o que sugere que os mecanismos fisiológicos são normais em indivíduos masoquistas. Em um segundo momento, durante a estimulação elétrica concomitantemente à apresentação das imagens, ambos os grupos relataram ausência de mudança, redução ou aumento na intensidade da dor, respectivamente, a imagens neutras, positivas e negativas. Diante das imagens masoquistas, apenas os indivíduos masoquistas relataram redução da intensidade da dor, além de uma redução da amplitude do RII.

O estudo aponta que, frente à imagens masoquistas, indivíduos com comportamento masoquista apresentaram redução da dor e da amplitude do reflexo nociceptivo, o que indica a maior ativação da via descendente de inibição da dor.

Referência: Baudic S, Poindessous-Jazat F, Bouhassira D. Pain and masochistic behavior: The role of descending modulation. *Eur J Pain.* 2022;26(10):2227-2237. doi:10.1002/ejp.2037

Alerta submetido em 30/10/2022 e aceito em 01/11/2022.

Escrito por Sthefane Silva Santos.