

Divulgação Científica

1. Risco de dor crônica em mulheres com dismenorreia

As causas da dor nociplástica ainda não são totalmente compreendidas, mas sabe-se que essas dores advêm da sensibilização do sistema nervoso central. Os mecanismos são sobrepostos e interativos e, para explicar melhor, pesquisadores reuniram um grupo de 201 mulheres com dismenorreia, sem diagnóstico prévio de dor crônica, para explorar e verificar se esses sintomas podem ter valor prognóstico e se há possibilidade dessas mulheres desenvolverem dor crônica pélvica. O estudo associou dois grupos de sintomas ao conceito emergente da dor nociplástica: a sensibilidade sensorial generalizada e o grupo SPACE, composto por sono não reparador, dor, distúrbios afetivos, problemas cognitivos e energia reduzida.

Foi realizada uma análise transversal examinando os mesmos grupos de sintomas nas participantes do estudo. O objetivo foi determinar se o mesmo padrão de sintomas era aparente e se estava associado à presença e gravidade da dor crônica e, além disso, avaliar se os contraceptivos orais podem ser usados para reverter essa condição. Em média, as mulheres relataram níveis de dismenorreia e de sintomas pélvicos não menstruais leves e, uma minoria substancial, apresentavam sintomas moderados de dor não menstrual. Por fim, os anti-inflamatórios não esteroidais apresentaram baixa eficácia para a sensibilização central e as mulheres com dismenorreia tem maior vulnerabilidade para a cronificação da dor.

A dor nociplástica avaliada em mulheres com dismenorreia pode ser discernida antes mesmo do surgimento de dor crônica diagnosticada e a sintomatologia está associada a dor elevada, resistente a anti-inflamatórios não esteroidais durante a menstruação.

Referência: Schrepf A, Hellman KM, Bohnert AM, Williams DA, Tu FF. Generalized sensory sensitivity is associated with comorbid pain symptoms: a replication study in women with dysmenorrhea. *Pain*. 2023 Jan 1;164(1):142-148. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002676. Epub 2022 May 10. PMID: 35543649; PMCID: PMC9704354.

Alerta submetido em 20/01/2023 e aceito em 09/02/2023.

Escrito por Rebeca da Silva Cardoso.

2. O alívio da dor através da meditação mindfulness

Trata-se de um estudo experimental que evidencia o alívio da dor através da meditação mindfulness que ocorre através da inibição dos processos autorreferenciais e nociceptivos por meio de um mecanismo de bloqueio nociceptivo do córtex pré-frontal. Atualmente, não existem estudos conhecidos que tenham identificado as conexões funcionais ativadas pela meditação mindfulness para o

controle da dor. Assim, o trabalho proposto estende-se a investigações anteriores, examinando a conectividade neural explicitamente envolvida pela meditação mindfulness durante a estimulação nociva para reduzir a dor.

O estudo foi composto pela participação de 40 indivíduos, homens e mulheres, sendo que o tamanho da amostra foi definido com base no estudo anterior. Os participantes foram divididos de forma aleatorizada em 2 grupos, experimental e controle, onde o grupo experimental foi exposto a meditação mindfulness e o grupo controle a um áudio-livro. Na primeira sessão, depois de obter o consentimento informado, os participantes foram treinados para usar a escala visual analógica de intensidade de dor e desconforto em resposta à estimulação de calor nocivo. A série de calor experimental incluiu 10 segundos de 49 °C intercalados com 14 segundos de estimulação de 35 °C aplicada na parte de trás da panturrilha direita, sendo que os participantes eram livres para remover os estímulos a qualquer momento.

O grupo experimental participou de 4 sessões, 20 minutos cada, de meditação mindfulness a qual consistia em estimulação respiratória e a redução de julgamentos autorreferenciais sobre sentimentos, emoções e outros, sendo que na última havia uma ambientação com um som de ressonância magnética. Já o grupo controle ouviu a História Natural de Selborne em quatro sessões de 20 minutos. No último também havia uma ambientação. A sessão 6 consistia na administração de 2 séries de calor enquanto os participantes descansavam com os olhos fechados durante o teste de dor. As classificações da escala analógica visual foram coletadas após cada série de calor. Antes do registro, os membros do grupo de mindfulness foram instruídos a meditar e continuar até o final do experimento.

Por fim, a meditação mindfulness produziu reduções significativas na intensidade da dor e dor desagradável, também produziu reduções significativas na atividade em regiões de processamento nociceptivo, principalmente com uma maior desativação do córtex pré-frontal. Assim, o estudo sugere que o alívio da dor baseado em mindfulness, após um breve treinamento mental, pode desacoplar significativamente a autorreferência dos processos nociceptivos, um importante achado para milhares de indivíduos que procuram um tratamento de dor de ação rápida e não farmacológico.

Referência: Riegner, Gabriel; Posey, Grace; Oliva, Valeria; Jung, Youngkyoo; Mobley, William; Zeidan, Fadel. Disentangling self from pain: mindfulness meditation–induced pain relief is driven by thalamic–default mode network decoupling. PAIN 164(2):p 280-291, February 2023. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002731.

Alerta submetido em 17/01/2023 e aceito em 17/02/2023.

Escrito por Milena Dias Oliveira.

3. Valores de referência de dor lombar crônica canadense

Pesquisadores da McGill University, Canadá, publicaram um estudo em 2022 os valores de referência para a versão canadense do conjunto de dados mínimo dos Institutos Nacionais de Saúde de amostra baseados na comunidade com dor lombar

crônica, em Quebec, por meio de questionários elaborados e aplicados por esses pesquisadores. Através de um estudo de coorte prospectivo longitudinal iniciado em novembro de 2018 os valores de referência foram gerados para a versão canadense do conjunto de dados mínimo dos Institutos Nacionais de Saúde entre indivíduos com dor lombar crônica, além de avaliar e classificar os resultados por sexo, idade, subgrupos de impacto da dor e linguagem.

Os dados fornecidos na publicação podem ser úteis para futuros pesquisadores, no auxílio da interpretação de seus dados no contexto da comunidade alvo do estudo em Quebec apresentando uma consistência interna de boa a excelente em toda a amostra.

Referência: Angarita-Fonseca A, Pagé MG, Meloto CB, Gentile EL, Léonard G, Massé-Alarie H, Tufa I, Roy JS, Stone LS, Choinière M, Fortin M, Roy M, Sean M, Tétreault P, Rainville P, Deslauriers S, Lacasse A; Quebec Back Pain Consortium; Quebec Back Pain Consortium. The Canadian version of the National Institutes of Health minimum dataset for chronic low back pain research: reference values from the Quebec Low Back Pain Study. *Pain*. 2023 Feb 1;164(2):325-335. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002703. Epub 2022 Jun 2. PMID: 36638305; PMCID: PMC9833111.

Alerta submetido em 17/01/2023 e aceito em 21/03/2023.

Escrito por Jorge Antônio Abreu Ribas.

4. Sugestões negativas podem inibir a modulação da dor e aumentar sua intensidade

Um estudo clínico alemão, publicado em janeiro de 2023, revelou que a expectativa de sentir dor inibe mecanismos naturais de analgesia, aumentando a sensação dolorosa em participantes saudáveis. Os pesquisadores investigaram se a manipulação da expectativa do indivíduo sobre a dor altera a sua percepção. O estudo foi proposto para melhorar a compreensão dos mecanismos psicológicos envolvidos na percepção da dor. Noventa e sete participantes saudáveis foram recrutados para experienciar uma série de estímulos dolorosos de calor. Todos os participantes receberam o mesmo estímulo doloroso, mas diferentes sugestões que geraram expectativas distintas sobre a intensidade da dor. O primeiro grupo não recebeu sugestões, o segundo grupo recebeu sugestões que geraram a expectativa de que a dor seria mais intensa, e o terceiro recebeu sugestões que geraram a expectativa de uma dor menos intensa. Os participantes sem expectativa alguma ou com expectativa de sentir menos dor relataram que a dor teve menor intensidade. Indivíduos com expectativa de sentir mais dor experienciaram dor de maior intensidade.

Os resultados do estudo sugerem que a expectativa de dor ativa mecanismos naturais de modulação da dor, de modo que sugestões negativas podem inibir vias de analgesia. A compreensão desse fenômeno pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias de gerenciamento da dor.

Referência: Szikszay TM, Adamczyk WM, Panskus J, et al. Psychological mechanisms of offset analgesia: The effect of expectancy manipulation. PLoS One. 2023;18(1):e0280579. Published 2023 Jan 17. doi:10.1371/journal.pone.0280579
Alerta submetido em 02/04/2023 e aceito em 15/04/2023.

Escrito por Anna Beatriz Oliveira Cruz.

5. Homens e mulheres percebem a dor de maneira diferente

Estudo clínico realizado por pesquisadores israelenses mostrou que as mulheres exibiram maiores respostas emocionais à manipulação do estresse e dor, enquanto os homens exibiram uma maior resposta fisiológica. Com o objetivo de examinar as mudanças na sensibilidade à dor e na modulação da dor e procurar interações dor-estresse específicas do sexo, participaram do estudo 82 mulheres e 66 homens saudáveis. Esses indivíduos foram submetidos a medição dos índices de dor e estresse antes e imediatamente após a aplicação de uma manipulação de estresse ou uma manipulação de estresse simulado.

O protocolo experimental ao qual os participantes foram submetidos possui 3 fases principais: medição das linhas de base (pré-esforço); manipulação de tensão real/simulada e segundas medições; e recuperação. A partir disso, foram analisados o limiar calor-dor, a tolerância calor-dor, desempenho de uma função estímulo-resposta para calor e dor, medição da soma temporal da dor e adaptação à dor. A resposta ao estresse foi verificada por meio de avaliações percebidas de estresse e ansiedade, variáveis autonômicas monitoradas com sensores e cortisol salivar.

Dessa forma, observou-se que as mulheres apresentaram um aumento maior no sofrimento percebido e na ansiedade, e os homens apresentaram um aumento maior no cortisol e na resposta galvânica da pele. Logo, respostas específicas do sexo devem ser consideradas no tratamento de distúrbios de dor ou distúrbios afetivos, melhorando o cuidado baseado no indivíduo. Porém, este estudo foi limitado quanto à falta de informações sobre o ciclo menstrual das mulheres e a falta de teste de modulação da dor condicionada.

Referência: Geva N, Golan S, Pinchas L, Defrin R. Sex effects in the interaction of acute stress and pain perception. Pain. 2023;164(3):587-597. doi:10.1097/j.pain.0000000000002743

Alerta submetido em 31/03/2023 e aceito em 14/04/2023.

Escrito por Jessica Correia de Oliveira Souza

Ciência e Tecnologia

6. A neurodegeneração do Alzheimer e a dor crônica - opções do tratamento

As opções de tratamento para dor crônica são limitadas, principalmente em

pacientes com Alzheimer. O estudo trata de uma revisão, uma pesquisa na área fisiológica, que analisou a relação de medicamentos canabinoides e do sistema endocanabinoide. O sistema endocanabinoide é alvo potencial para a estratégia terapêutica medicamentosa, em locais com autorização para uso desses medicamentos. Estudos relatam efeitos benéficos da cannabis/canabinoides na fisiologia, comportamento e neuropsiquiatria associados ao Alzheimer.

A doença de Alzheimer (DA) é neurodegenerativa e a forma mais comum de demência, representando até 80% dos casos. Estima-se que até 2050, a população de idosos atingirá 2,1 bilhões, assim, o número de idosos que sofrem de DA e dor crônica também aumentará.

A dor crônica, uma das razões mais comuns pelas quais os adultos procuram atendimento médico, tem sido associada a restrições de atividades de vida diária, dependência de medicamentos, ansiedade, depressão e redução da qualidade de vida. As opções atuais de tratamento para dor crônica são limitadas, muitas vezes ineficazes e com efeitos colaterais. Até o momento não há dados sobre a regulação do sistema endocanabinoide, mas a ação em sintomas primários do Alzheimer apresenta reflexos na dor crônica. No trabalho foi identificada redução da agitação em indivíduos com dor crônica em uso de canabinoides. Estudos adicionais são importantes para enfrentamento desses desafios.

Referência: Blanton H, Reddy PH, Benamar K. Chronic pain in Alzheimer's disease: Endocannabinoid system. *Exp Neurol.* 2023 Feb;360:114287. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114287. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36455638; PMCID: PMC9789196.

Alerta submetido em 03/01/2023 e aceito em 03/02/2023.

Escrito por Ana Carolina Silva Martins.

7. A progressão clínica da colite pode ser mais rápida em homens

O National Center for Complementary and Integrative Health, localizado nos Estados Unidos, obteve resultados significativos em um experimento clínico realizado com camundongos para avaliar a dor e a progressão clínica da colite, em 2022. Foi percebida uma progressão significativamente mais rápida em camundongos machos do que nas fêmeas.

A principal observação feita após o início dos experimentos foi que os machos apresentaram perda de peso significativa desde o dia 1 de tratamento, enquanto nas fêmeas, a perda de peso importante iniciou apenas a partir do dia 7. Além disso, as fêmeas apresentaram um maior comportamento espontâneo relacionado à dor comparado aos machos. Portanto, pode-se entender que há uma diferença entre os sexos tanto no aparecimento dos sintomas quanto na experiência da dor no cólon.

A pesquisa foi motivada pela percepção da escassez de estudos envolvendo ambos os sexos, para buscar entender as diferenças das manifestações clínicas entre eles, pois a maioria dos estudos se concentravam apenas em homens. Um ponto importante a ser considerado no experimento é a dose de sulfato de dextrana

sódica ingerida pelos camundongos. Apesar de ter sido oferecida a mesma porcentagem para ambos os sexos, a substância foi diluída na água oferecida, e houve uma pequena diferença na ingestão do líquido, sendo um pouco maior nos machos do que nas fêmeas.

No contexto clínico, as descobertas desse estudo são de relevância para as próximas pesquisas e possíveis tratamentos, pois a diferença entre os sexos deve ser considerada como variável biológica nos estudos pré-clínicos sobre dor visceral.

Referência: Francis-Malavé AM, Martínez González S, Pichardo C, et al. Sex differences in pain-related behaviors and clinical progression of disease in mouse models of colonic pain. *Pain.* 2023;164(1):197-215. doi:10.1097/j.pain.0000000000002683.

Alerta submetido em 10/01/2023 e aceito em 10/02/2023.

Escrito por Maria Clara Alexandroni Cordova de Sousa.

8. Efeitos do resveratrol associado ao exercício físico no controle da dor neuropática

Em 2023, um grupo de pesquisadores do Egito demonstrou que o exercício físico associado ao tratamento com resveratrol promove o controle da dor e redução da degeneração de células nervosas, causadas pela neuropatia e miopatia diabéticas. O resveratrol é uma substância antioxidante encontrada em alguns alimentos como amendoim, uva, vinho tinto, entre outros. Suas propriedades terapêuticas, quando utilizado de forma isolada, são bem conhecidas, mas o presente estudo demonstrou que quando associado ao exercício físico elas são otimizadas.

O estudo utilizou testes com ratos para induzir um modelo de neuropatia e miopatia diabéticas, e avaliaram parâmetros indicativos de dor, inflamação e degeneração das células nervosas. Os animais foram divididos em grupos que receberam como tratamento: resveratrol; uma série de natação como exercício físico; associação de resveratrol + uma série de natação. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos diminuíram mediadores inflamatórios, degeneração das células nervosas e dor. Entretanto, os efeitos das terapias associadas foram maiores em comparação às estratégias isoladas. Tais efeitos podem decorrer do controle da glicemia ou da ação antioxidante.

O estudo evidenciou que a associação do resveratrol ao exercício físico controla os mecanismos celulares envolvidos no processo da dor, e representa um possível tratamento complementar para miopatia e neuropatia diabéticas.

Referência: Reem EG, Akef AK, Basma EA, Laila AR, Asmaa S. Synergistic role of resveratrol and exercise training in management of diabetic neuropathy and myopathy via SIRT1/NGF/GAP43 linkage. *Tissue and Cell*, Volume 81. 2023. 102014,ISSN 0040-8166. doi:10.1016/j.tice.2023.102014.

Alerta submetido em 02/04/2023 e aceito em 06/04/2023.

Escrito por João Pedro dos Santos Correia.

9. Diagnóstico e caracterização de comorbidades pós-COVID-19

Estudo realizado por pesquisadores norte-americanos constatou que a função física e cognitiva foi afetada de forma semelhante em indivíduos com síndrome pós-COVID-19, fibromialgia (FM) e/ou síndrome da fadiga crônica (SFC). Para isso, foram analisadas as respostas de uma pesquisa anônima online de 707 participantes entre 18 e 80 anos com diagnóstico médico autorreferido de pós-covid, FM e/ou SFC. Essa pesquisa avaliou dor, fadiga, dispneia e qualidade do sono, catastrofização, cinesiofobia, ansiedade, depressão, função cognitiva e função física.

Dos 707 registros de pesquisa, 389 participantes relataram um único diagnóstico (203 tiveram pós-covid, 99 FM e 87 SFC) e 318 relataram diagnósticos múltiplos (22 pós-covid e FM, 40 pós-covid e SFC, 109 FM e SFC, e 147 com todos os três). Dessa forma, constatou-se que os indivíduos com pós-covid relataram sintomas comuns à FM e à SFC, mas frequentemente com fadiga menos intensa do que a observada na SFC e dor menos intensa do que a observada na FM. Ademais, indivíduos com sintomas pós-covid persistentes relataram função física igualmente ruim e limitações cognitivas iguais ou maiores do que aqueles com FM ou SFC.

Além das semelhanças relacionadas à dor elevada, fadiga e limitações funcionais, as descobertas do estudo sugerem um impacto cumulativo no diagnóstico simultâneo de pós-covid com FM e/ou SFC. Assim, este foi um estudo de levantamento de escopo a fim de se obter informações para direcionar estudos futuros, e mesmo sendo informativo, ele não avalia todos os sintomas relatados por indivíduos com pós-covid, nem aborda os mecanismos subjacentes aos perfis de sintomas, sendo necessárias pesquisas adicionais.

Referências: Haider S, Janowski AJ, Lesnak JB, et al. A comparison of pain, fatigue, and function between post-COVID-19 condition, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome: a survey study. *Pain.* 2023;164(2):385-401. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002711

Alerta submetido em 03/02/2023 e aceito em 21/03/2023.

Escrito por Jessica Correia de Oliveira Souza.

10. Aleatorização mendeliana no estudo de doenças cardiovasculares

Pesquisadores do Departamento de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde da China realizaram através de uma análise de Aleatorização Mendeliana, um estudo sobre a ocorrência de doenças cardiovasculares associadas à dor crônica em múltiplos sítios (DCM), incluindo: cabeça, face, pescoço/ombro, costas, estômago/abdômen, quadril e joelho, e outros mediadores causais como: Índice de Massa Corporal (IMC), transtorno depressivo maior e o Tabagismo. De maneira que se confirmou a correlação positiva entre a exposição e seus cofatores associados no risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC).

As análises de aleatorização mendeliana foram realizadas com verificações uni e multivariadas, a partir da utilização do banco de dados UK BioBank. Assim, a amostra selecionada para a pesquisa se quantificou em uma coorte de 387.649

participantes europeus brancos, cujas informações genéticas foram avaliadas tanto em conjunto aos mediadores causais, quanto separadamente, demonstrando-se influente para a promoção de DAC. Medições por variável contínua, estimando a repercussão da DCM na doença arterial coronariana em intermédio com valores de IMC, assim como medições multivariadas sobre os mediadores apresentados também foram realizadas.

Compreendendo que o desenvolvimento de Doença Arterial Coronariana na população europeia branca apresenta relação causal positiva quando correlacionada a dor crônica em múltiplos sítios e mediada por outros fatores, se verifica a necessidade de uma abordagem preventiva no tratamento de doenças crônicas para esses indivíduos, a fim de se evitar o comprometimento cardiovascular da, já que a cronificação da dor por si só é um fato gerador de condições debilitantes. Além disso, se faz necessária a realização de pesquisas sobre este tema com populações de outros países, de maneira abrangente, não sendo restrita a população branca, como realizado no presente estudo.

Referência: Zhu, Jiahao; Wang, Ninib; Liu, Houpu; Jiang, Hana; Cai, Bingyue; Chen, Dingwand; Li, Yingjunc. Multisite chronic pain as a causal risk factor for coronary artery disease: findings from Mendelian randomization. PAIN 164(3):p e135-e143, March 2023. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002732

Alerta submetido em 05/05/2023 e aceito em 05/05/2023.

Escrito por Ana Luiza Martins Costa dos Santos.