

Divulgação Científica

1. Minociclina não reduz inflamação cerebral nem alivia dor lombar crônica

Um ensaio clínico randomizado de Fase II não encontrou efeito significativo da minociclina na redução da neuroinflamação no cérebro ou na melhora da dor em pacientes com dor lombar crônica. Os pesquisadores buscaram testar se o antibiótico minociclina, já usado em modelos pré-clínicos como inibidor glial, poderia diminuir a inflamação cerebral, que tem sido ligada à dor crônica. O estudo envolveu 60 adultos diagnosticados com dor lombar crônica, dos quais 48 completaram o ensaio. Os participantes receberam o tratamento (minociclina 100 mg ou placebo) uma vez ao dia, durante duas semanas. O estudo foi conduzido em um único centro ligado ao Massachusetts General Hospital e Harvard Medical School. A neuroinflamação foi monitorada por meio de PET (tomografia por emissão de pósitrons) antes e após o tratamento. O objetivo era validar a modulação neuroimune como uma estratégia terapêutica, visto que o cérebro desses pacientes exibe um marcador elevado de inflamação.

O ensaio duplo-cego, controlado por placebo, utilizou imagens de PET em conjunto com ressonância magnética para rastrear a Proteína Translocadora 18 kDa (TSPO). A TSPO é reconhecida como um marcador de ativação glial e neuroinflamação. O principal achado mostrou que, após as duas semanas de tratamento, a minociclina não alterou o sinal da TSPO na região do tálamo, uma área que já havia sido identificada com neuroinflamação elevada na dor lombar crônica. Embora a dor diária autorrelatada dos pacientes (medida pelo Brief Pain Inventory) tenha diminuído em ambos os grupos ao longo do tempo, essa melhora foi comparável entre minociclina e placebo. Isso sugere que a redução da dor ocorreu devido ao tempo, ao efeito placebo ou à regressão à média, e não ao efeito específico do medicamento.

Os resultados sugerem que a minociclina, no regime de 100 mg por 14 dias, não é eficaz para reduzir a neuroinflamação cerebral ou dor lombar crônica. Este achado, no entanto, não anula o valor da modulação neuroimune como alvo terapêutico para a dor. Os autores ressaltam que o estudo possui limitações, como o tamanho amostral relativamente pequeno e a dose única e curta duração, o que pode ter sido insuficiente para detectar um efeito.

Referência: Mohammadian M, Morrissey EJ, Knight PC, et al. Investigating the potential of minocycline in reducing brain inflammation in chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled mechanistic clinical trial. *Pain*. 2025;166(9):2044-2053. Published 2025 Apr 9. doi:10.1097/j.pain.0000000000003543

Escrito por Jayana Guimarães Louzeiro.

2. O condicionamento clássico pode determinar a distribuição da dor

O estudo realizado por pesquisadores da Polônia demonstrou que a distribuição da dor percebida pode ser influenciada por mecanismos de condicionamento clássico e sugestão verbal, com o efeito se mostrando mais forte quando ambos são combinados. O resultado é um achado crucial para a compreensão e o tratamento da Dor Crônica Generalizada (CWP), que se manifesta com dor espalhada sem causa estrutural evidente.

A amostra consistiu em um total de 94 voluntários saudáveis que foram condicionados a associar uma cor (estímulo visual) a uma sensação de dor de grande distribuição. Na fase de teste, mesmo recebendo apenas estímulos de pequena distribuição, os voluntários submetidos ao condicionamento relataram sentir a dor em uma área mais ampla ao verem a cor previamente associada à dor grande. Os resultados mostraram que o efeito de ampliar a distribuição da dor foi significativo nos grupos com condicionamento (com ou sem sugestão verbal) e no grupo que recebeu apenas sugestão verbal, mas o impacto foi mais robusto quando o condicionamento foi acoplado à sugestão. Além disso, o estudo constatou que o efeito de dor ampliada se estendeu a um novo estímulo visual (generalização), especialmente nos grupos que receberam a sugestão verbal.

Em suma, a pesquisa estabelece que o aprendizado associativo e a sugestão verbal podem modular a percepção espacial da dor. Este mecanismo é relevante para a compreensão da Dor Crônica Generalizada (CWP) e sugere que terapias focadas em "desaprender" ou reverter associações de dor poderiam ser eficazes para limitar a sua extensão.

Referências: Nastaj J, Skalski J, Nowak D, et al. Pain distribution can be determined by classical conditioning. *Pain.* 2025;166(10):2300-2309. doi:10.1097/j.pain.0000000000003586

Escrito por Clara Leite Trigueiro.

3. Maior resposta ao estresse gera alterações na percepção da dor

Pesquisadores da Universidade de Tel Aviv, Israel, apontaram que maior medo da dor associado à ansiedade pós estresse causa hiperalgesia, enquanto menor medo da dor associado à ansiedade pós estresse provoca hipoalgesia. Por meio da provocação aguda de estresse e mensuração de ansiedade, medo da dor (FOP) e estresse global percebido (GPS) e avaliação do limiar dor-calor, o estudo buscou demonstrar padrões de alteração de sensibilidade a dor evocada pelo estresse e suas relações com a responsividade individual.

A amostra avaliada era composta por 133 pessoas saudáveis, entre 20 e 65 anos sem doenças crônicas, dor aguda ou crônica, gravidez, doenças mentais ou com alguma barreira de comunicação. Assim, realizaram mensurações dos indicadores de resposta ao estresse: nível de ansiedade, cortisol, Índice do sistema adrenomedular simpático (Frequência cardíaca, faixa de variabilidade da frequência cardíaca e resposta galvânica da pele). Em seguida, verificavam os limiares de

calor-dor por meio de estimuladores térmicos (temperatura base de 35°C que aumentava gradualmente) e após um breve repouso, realizavam a indução ao estresse agudo por meio de tarefas estressantes do protocolo Montreal Imaging Stress Task.

Com isso, verificaram que maior responsividade ao estresse foi associada a maior alteração no limiar calor-dor. De forma que quanto maior a responsividade ao estresse, maior a hipotalgesia em indivíduos com FOP baixa e GPS alta e quanto maior a resposta ao estresse, maior a hiperalgiasia em indivíduos com alta FOP. Solicitamos não modificar este formulário.

Referências: Gera O, Ginzburg K, Gur N, Defrin R. Effects of acute stress exposure on pain sensitivity: the role of individual stress responsiveness and orientation to pain and stress. *Pain.* 2025;166(10):e388-e396. doi:10.1097/j.pain.0000000000003622

Escrito por Ana Carolina Teles Marçal.

4. Traumas de infância podem agravar a fibromialgia por meio do estresse

Pesquisadores de uma Universidade da Alemanha, descobriram que adversidades vividas na infância, como abuso físico, emocional ou negligência, estão fortemente associadas à gravidade da fibromialgia. O estudo mostrou que o efeito desses traumas acontece por meio do estresse percebido, ou seja, da forma como a pessoa sente e lida com o estresse ao longo da vida.

A pesquisa envolveu 99 pessoas com fibromialgia e 50 indivíduos sem dor, que foram avaliados por questionários psicológicos e exames hormonais de cortisol. Os cientistas concluíram que o estresse psicológico subjetivo é o mediador entre as experiências adversas na infância e os sintomas da doença.

O estudo faz parte do projeto PerPAIN, um consórcio de pesquisa que investiga dores crônicas por meio de análises multidimensionais. Os participantes responderam questionários referentes a abusos e negligências na infância e para avaliar o estresse percebido. Além disso, foram coletadas amostras de saliva e cabelos para medir o cortisol, hormônio que reflete o estresse agudo e crônico.

Os dados foram analisados com Modelagem de Equações Estruturais, um método estatístico avançado que avalia as relações entre variáveis. Os resultados mostraram que as experiências traumáticas não aumentam a fibromialgia diretamente, mas indiretamente, ao elevar os níveis de estresse percebido. Os dados revelam que o componente psicológico é o principal mediador, uma vez que o cortisol salivar e capilar não teve papel significativo nessa relação.

Os pesquisadores concluem que compreender a fibromialgia exige uma visão biopsicossocial, que une corpo e mente, mostrando que o tratamento deve ir além do controle da dor física e incluir terapias psicológicas e manejo do estresse, especialmente em pessoas com histórico de traumas. Assim, mais do que uma condição física, a fibromialgia se revela como um reflexo da interação entre experiências emocionais e mecanismos corporais, ressaltando a importância de olhar o paciente de forma integral.

Referência: Beiner E, Hermes M, Reichert J, Kleinke K, Vock S, Löffler A, Ader L, Sirazitdinov A, Keil S, Schmidt T, Schick A, Löffler M, Hopp M, Ruckes C, Hesser J, Reininghaus U, Flor H, Eich W, Tesarz J. Early-life adversity as a predictor of fibromyalgia syndrome: the central role of perceived stress over endocrine stress indicators. *Pain.* 2025 Jan 28;166(8):1871-1881. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003527. PMID: 39868681.

Escrito por Carolina Andrade Gois.

5. Realidade virtual imersiva amplia tolerância e melhora a experiência da dor

Um estudo da Universidade de Maryland analisou os fatores que tornam a realidade virtual eficaz no manejo da dor experimental. Cinquenta e oito voluntários foram submetidos a estímulos térmicos em cinco condições: cenário oceânico imersivo, versão não imersiva, ambiente neutro, imaginação guiada e ausência de intervenção. O cenário oceânico tridimensional destacou-se, elevando significativamente a tolerância ao calor, reduzindo o desconforto associado à experiência dolorosa e promovendo melhora do humor.

O desenho experimental foi controlado e contrabalanceado. No cenário imersivo, os participantes suportaram temperaturas mais altas do que em qualquer outra condição. Embora a intensidade da dor relatada não tenha diminuído, a dimensão afetiva da experiência foi atenuada. Adicionalmente, houve maior engajamento, satisfação e estado emocional positivo, sugerindo que a eficácia depende da integração entre imersão tecnológica, geração externa de estímulos e conteúdos prazerosos, como ambientes naturais.

O estudo reforça que a realidade virtual imersiva, especialmente quando associada a cenários naturais e positivos, pode ser uma ferramenta promissora no manejo não farmacológico da dor. Apesar da amostra restrita a indivíduos saudáveis, os achados oferecem perspectivas relevantes para aplicações clínicas, sobretudo em pacientes com dor crônica.

Referência: Shafir R, Watson L, Felix RB, Muhammed S, Fisher JP, Hue P, Wang Y, Colloca L. Factors influencing the hypoalgesic effects of virtual reality. *Pain.* 2025;166(8):1836-1846. doi:10.1097/j.pain.0000000000003549

Escrito por Letícia Amorim Utsch.

Ciência e Tecnologia

6. O receptor adrenérgico $\alpha 2B$ é um possível alvo para novos analgésicos

Um estudo experimental desenvolvido na Universidade de Kyoto entre 2023 e 2024 evidenciou que um bloqueador seletivo do receptor adrenérgico $\alpha 2B$ é um bom candidato à analgésico. O trabalho demonstrou que o novo composto oral, chamado ADRIANA, que age bloqueando o receptor $\alpha 2B$ no sistema nervoso central, reduz

diferentes tipos de dor em modelos experimentais, sem causar efeitos colaterais cardiovasculares e risco de dependência. O objetivo do estudo foi contribuir para o desenvolvimento de um novo analgésico não opioide, considerando os impactos sociais e econômicos crescentes da dependência opioide observados nas últimas décadas.

Usando testes em células, animais geneticamente modificados e modelos de dor térmica e mecânica, os cientistas observaram que o bloqueio do $\alpha 2B$ aumenta a liberação de noradrenalina na medula espinhal, e essa substância ativa outro receptor, o $\alpha 2A$, que faz parte da via descendente de inibição da dor. Os pesquisadores analisaram a distribuição do receptor $\alpha 2B$ no sistema nervoso e descobriram que ele se concentra em regiões como o tronco encefálico e a medula espinhal, que fazem parte das vias de dor. Mostraram ainda que o receptor não está diretamente ligado ao controle da pressão arterial, e que o composto reduz o comportamento de dor sem interferir em outras funções do organismo.

O estudo mostrou que o bloqueador seletivo do receptor adrenérgico $\alpha 2B$ ativa mecanismos endógenos não opioides de analgesia, e pode representar um bom candidato à analgésico. Esse achado abre caminho para o desenvolvimento de analgésicos orais mais seguros e sem risco de dependência. A principal limitação é que os resultados ainda se baseiam em modelos animais, e ainda não foram validados em estudos clínicos.

Referências: Toyomoto M, Kurihara T, Nakagawa T, et al. Discovery and development of an oral analgesic targeting the $\alpha 2B$ adrenoceptor. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025;122(32):e2500006122. doi:10.1073/pnas.2500006122

Escrito por Dhara Leite Lopes.

7. S-cetamina reduz a atividade da micróglia e preserva as redes perineurais em modelo de dor neuropática em camundongos

Um estudo conduzido por pesquisadores chineses em 2025 demonstrou que a S-cetamina reduz a dor neuropática e a inflamação em camundongos. A S-cetamina já é utilizada no controle clínico da dor neuropática, mas seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido. Esse estudo foi conduzido para investigar se parte de seus efeitos analgésicos podem estar relacionados à inibição da micróglia, uma célula de defesa do sistema nervoso, envolvida nos mecanismos de dor neuropática.

No estudo, a dor neuropática foi induzida pela constrição crônica do nervo isquiático. A S-cetamina foi administrada por via intraperitoneal durante 7 dias. Os parâmetros indicativos de dor foram avaliados por 28 dias. Ao final do período experimental, amostras de medula espinhal foram coletadas para análises complementares. Os resultados demonstraram que a S-cetamina reduziu a dor, os níveis de mediadores inflamatórios, como interleucina-6 e interleucina-1 β , a atividade da micróglia e preservou as estruturas perineurais, que dão suporte aos neurônios.

Em conclusão, o estudo mostrou que o efeito analgésico da S-cetamina pode envolver como mecanismo adicional, a modulação da atividade da micróglia reduzindo a neuroinflamação e preservando estruturas perineurais.

Referência: Yang X, Wang Y, Jiang L, et al. S-ketamine relieves neuropathic pain by inhibiting microglia phagocytosis of the perineuronal nets. *Sci Rep.* 2025;15(1):33596. Published 2025 Sep 29. doi:10.1038/s41598-025-18834-w

Escrito por Joanna Cecilia de Santanna e Santos.

8. Teoria eletromagnética aplicada à neuromodulação proporciona alívio completo da dor crônica

Um estudo australiano, publicado em 2025, revelou que aplicar a teoria eletromagnética para definir o posicionamento dos eletrodos de neuromodulação pode levar ao alívio completo da dor crônica. Pesquisadores da Specialised Pain Medicine, em Adelaide, na Austrália, analisaram dados de pacientes tratados entre 2014 e 2020 com implantes de neuromodulação guiados por um modelo matemático baseado nas equações de Maxwell. O trabalho mostrou que quando os eletrodos foram posicionados com precisão segundo esse modelo matemático, os pacientes relataram estado de "dor zero", com resultados consistentes em diferentes tipos de dor crônica.

O estudo analisou prontuários de 231 pacientes que receberam implantes de neuromodulação, nos quais os eletrodos tinham sido posicionados com base em um modelo matemático desenvolvido pelos autores e apoiado na teoria eletromagnética. Esse modelo leva em conta a anatomia, as características dos tecidos e como os canais de sódio respondem aos estímulos elétricos. Os resultados mostraram que existe uma associação entre o uso do modelo matemático para o posicionamento dos eletrodos de neuromodulação e a analgesia de 100%. O alívio da dor foi mantido por anos, desde que os eletrodos permanecem bem posicionados.

A pesquisa demonstrou, portanto, que a aplicação da teoria eletromagnética para o posicionamento dos eletrodos de neuromodulação é um método de alta precisão, que pode proporcionar alívio completo da dor crônica. Esse achado tem potencial para mudar a forma como a dor é entendida e tratada, reforçando a hipótese de que ela é um fenômeno bioeletromagnético.

Referência: CORNISH, Philip; CORNISH, Anne; TUKE, Jonathan. The complete relief of chronic pain utilizing electromagnetic theory: a retrospective observational cohort study. *Iscience*, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 112916, jul. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2025.112916>.

Escrito por Flavia Maria Silva Rodrigues de Souza.

9. Bloqueio de receptor em células de Schwann reduz a dor inflamatória sem reduzir a inflamação

Pesquisadores italianos descobriram uma nova forma de aliviar a dor inflamatória sem interferir nos processos naturais de defesa do corpo. A pesquisa parte de um

problema clássico da medicina: os anti-inflamatórios, usados para controle da dor inflamatória, inibem também respostas de defesa do organismo, como cicatrização e reparo. Por isso, apesar de eficazes, podem prejudicar a recuperação e causar efeitos indesejados. O estudo, publicado na Nature Communications em 2025, mostrou que bloquear um alvo molecular específico nas células de Schwann, chamado EP2, reduz a dor em modelos experimentais de inflamação, sem efeito anti-inflamatório.

O estudo mostrou que o EP2, um alvo específico da prostaglandina E2 nas células de Schwann, responsáveis por proteger e sustentar os neurônios, está relacionado apenas à dor, sem interferir diretamente na inflamação. Quando esse alvo foi bloqueado ou silenciado geneticamente, os animais não sentiram dor mesmo que a inflamação não tenha sido reduzida. Diferente dos anti-inflamatórios convencionais, que reduzem a resposta inflamatória de modo global, essa abordagem não reduziu o inchaço nem a resposta imunológica, indicando um avanço importante na descoberta de analgésicos mais seletivos e seguros.

Em conjunto, o trabalho identificou o EP2 como um alvo farmacológico para o desenvolvimento de analgésicos capazes de bloquear a dor sem comprometer a resposta inflamatória natural. Solicitamos não modificar este formulário.

Referência: Nassini R, Landini L, Marini M, et al. Targeting prostaglandin E2 receptor 2 in Schwann cells inhibits inflammatory pain but not inflammation. Nat Commun. 2025;16(1):8262. Published 2025 Sep 25. doi:10.1038/s41467-025-63782-8

Escrito por Flavia Maria Silva Rodrigues de Souza.

10. O canabinoide CBG reduz dor experimental pela ativação do receptor CB2

Pesquisadores brasileiros demonstraram que um extrato de Cannabis sativa rico em canabigerol (CBG) promove efeito antinociceptivo em modelos de dor aguda e neuropática, mediado principalmente pelo receptor CB2. O estudo foi conduzido na UERJ em 2023, utilizando camundongos e ratos submetidos a modelos experimentais de nocicepção inflamatória, térmica e neuropática. O objetivo foi investigar se o CBG poderia induzir antinocicepção e elucidar seu mecanismo de ação, considerando as limitações dos tratamentos atuais para dor crônica.

O estudo utilizou o teste da formalina, teste da placa quente e o modelo de dor neuropática por lesão do nervo espinhal. O CBG reduziu o comportamento doloroso em todos os modelos. Para investigar o mecanismo, antagonistas de receptores canabinoides CB1 e CB2 foram administrados e apenas o bloqueio do CB2 impediu o efeito do CBG. Além disso, análises por imunofluorescência demonstraram que o tratamento reduziu a reatividade de células da glia na medula espinhal e restaurou a expressão do receptor CB2, sem alterar CB1.

O estudo demonstrou que o efeito antinociceptivo do CBG é mediado pela ativação do receptor CB2 e pela modulação da microglia na medula espinal. Esses achados reforçam o potencial do CBG como candidato terapêutico para a dor neuropática.



Dor On Line

www.dol.inf.br

Referência: Rezende B, Fernandes GG, de Simas Gonçalves VM, et al. Cannabigerol Modulates Cannabinoid Receptor Type 2 Expression in the Spinal Dorsal Horn and Attenuates Neuropathic Pain Models. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(10):1508. Published 2025 Oct 8. doi:10.3390/ph18101508

Escrito por Thalita da Cruz Monteiro Santana.