

Arquivo de edições: **Novembro de 2024 - Ano 25 - Número 292**

Divulgação Científica

1. Estudos com canabinoides para dor possuem narrativas enganosas

Uma revisão narrativa, analisou títulos e resumos de 34 ensaios clínicos e 64 revisões sistemáticas sobre canabinoides e medicamentos à base de cannabis para dor, buscando identificar viés narrativo, o qual seria a tendência de interpretar informações de maneira a favorecer uma narrativa específica. Os pesquisadores, que criaram e utilizaram um instrumento com 6 perguntas padronizadas, encontraram viés moderado a severo em 24% dos ensaios clínicos e 17% das revisões sistemáticas. Essa distorção frequentemente favorece a intervenção estudada, ressaltando a necessidade de maior transparência na comunicação científica para evitar interpretações tendenciosas dos resultados.

O estudo revelou uma prevalência significativa, de 1 em cada 5 artigos, contendo viés narrativo em títulos e resumos de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas do canabidiol para o manejo da dor. Utilizando um novo instrumento de 6 pontos, desenvolvido especificamente para identificar distorções na interpretação dos resultados nessas publicações, o qual foi aplicado a um conjunto de 34 ensaios clínicos randomizados e 64 revisões sistemáticas, com dados atualizados até abril de 2021. A revisão detectou que os benefícios estavam frequentemente relacionados a alegações não fundamentadas de eficácia e segurança nos títulos e resumos, o que pode levar a uma interpretação exagerada ou distorcida dos resultados pelos leitores.

A detecção significativa de viés narrativo destaca a demanda de maior rigor na comunicação científica e na interpretação dos dados em estudos sobre canabinoides. Embora essas terapias mostrem promessas significativas, especialmente no controle da dor e sintomas relacionados, as conclusões devem ser interpretadas com cautela devido às distorções potenciais na literatura científica. Futuros estudos devem enfatizar a transparência e a objetividade na apresentação dos resultados para melhor informar tanto os profissionais de saúde quanto o público sobre os benefícios e limitações dessas intervenções terapêuticas.

Referências: Moore, Andrewa,*; Karadag, Paigeb,c; Fisher, Emmad; Crombez, Geerte; Straube, Sebastianf; Eccleston, Christopherg,h,i. Narrative bias ("spin") is common in randomised trials and systematic reviews of cannabinoids for pain. PAIN 165(6):p 1380-1390, June 2024. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003140

Escrito por Ana Clara Gonçalves Madeiro.

2. Estudos mostram que o uso de remifentanil pode estar relacionado com o aumento da dor

Pesquisadores da Itália, Reino Unido e França realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com desenho cruzado de 9 artigos no ano de 2023. O objetivo primário foi analisar o aumento da dor e a ocorrência de hiperalgesia induzida por opioides após a retirada do remifentanil em voluntários saudáveis, fora do ambiente cirúrgico. O objetivo secundário da pesquisa era analisar se a área de hiperalgesia e de alodinia foi estendida após o uso de remifentanil.

O remifentanil é um opioide indicado principalmente para controle da dor em procedimentos cirúrgicos. A revisão sistemática incluiu apenas ensaios clínicos randomizados. A amostra foi composta por 9 artigos analisados, todos duplo-cego e controlado por placebo. Um total de 122 pacientes saudáveis foram submetidos a algum estímulo doloroso com o uso do remifentanil, os estímulos variaram entre calor, frio e estimulação elétrica. O estudo teve algumas limitações como tamanho da amostra e heterogeneidade dos estudos.

O principal achado do estudo foi de que após a retirada do remifentanil houve aumento da dor dos pacientes quando comparado com o uso de placebo. É necessária cautela ao interpretar os dados pois diversos outros fatores que não foram investigados, por exemplo os genéticos, podem influenciar na hiperalgesia induzida por opioides em decorrência do uso do remifentanil. Em relação ao segundo objetivo, o aumento da área de hiperalgesia foi relacionado ao uso do remifentanil, podendo estar principalmente ligado a uma redução do limiar da dor. Em relação a alodinia os dados não foram claros.

Referências: Dello Russo, Cinzia^{a,b}; Di Franco, Valeria^{c,*}; Tabolacci, Elisabetta^d; Cappoli, Natalia^a; Navarra, Pierluigia; Sollazzi, Liliana^{c,e}; Rapido, Francesca^{f,g}; Aceto, Paola^{c,e}. Remifentanil-induced hyperalgesia in healthy volunteers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PAIN 165(5):p 972-982, May 2024. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003119

Escrito por Luana Júlia Faria Gonçalves.

3. Efeito da terapia cognitivo-comportamental baseada na exposição no enfrentamento da fibromialgia

Um estudo realizado na Suécia buscou comparar, por meio de um ensaio clínico randomizado simples-cego, duas formas de tratamento psicológico para a dor crônica da fibromialgia: a terapia cognitivo-comportamental baseada na exposição (Exp-CBT) e a terapia cognitivo-comportamental tradicional (T-CBT), ambas foram fornecidas pela internet e de forma on-line. Os pesquisadores presumiam que a Exp-CBT seria mais eficaz na redução da dor durante o período de tratamento de 10 semanas. Porém, este estudo observou que ambos os tratamentos tiveram efeitos consideráveis no enfrentamento dos sintomas dolorosos da fibromialgia, de forma que a Exp-CBT não foi superior à T-CBT.

É importante entender que a fibromialgia é uma condição de dor crônica que comumente envolve fadiga, humor deprimido, ansiedade, sono prejudicado e distúrbios cognitivos, além da capacidade social prejudicada e a atividade física reduzida. A causa dessa condição é desconhecida, porém acredita-se que indivíduos com fibromialgia tenham uma sensibilização central da dor amplificada pelo sistema nervoso central. Por essa razão, as melhores práticas para o enfrentamento dessa condição são os tratamentos psicológicos, como a T-CBT e a Exp-CBT.

Dessa forma, a T-CBT consiste no tratamento focado no planejamento de atividades e no uso de estratégias de relaxamento, ritmo (equilíbrio entre atividade e repouso), promoção de sono e atividade física prescrita para controlar a dor e os sentimentos causados por ela. Já a Exp-CBT pontua que evitar os comportamentos que causam dor e realizar comportamentos de segurança podem levar a cronicidade e até mesmo a deterioração a longo prazo. Por isso, o tratamento busca encorajar os pacientes a se envolverem nas atividades que deram origem à dor e ao seu sofrimento relacionado, enquanto dispensam os comportamentos destinados a reduzir a dor e seus sofrimentos. Contudo, ao separar os participantes em grupos distintos, administrando a cada um grupo uma forma de terapia cognitivo-comportamental diferente, os pesquisadores perceberam que os resultados obtidos após 10 semanas de tratamento foram muito semelhantes para ambas as terapias, sem evidenciar eficiência superior ao Exp-CBT. Vale destacar que, durante todo o tratamento, os participantes receberam orientações sobre o tratamento e foram acompanhados por terapeutas de forma on-line.

Em virtude disso, embora apresente algumas limitações, o estudo mostra a importância da comparação de terapias dentro da pesquisa de tratamentos psicológicos para dor crônica. Além de evidenciar que o formato on-line pode ser de grande utilidade clínica.

Referências: Hedman-Lagerlöf M, Gasslander N, Ahnlund Hoffmann A, et al. Effect of exposure-based vs traditional cognitive behavior therapy for fibromyalgia: a two-site single-blind randomized controlled trial. *Pain*. 2024;165(6):1278-1288. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003128

Escrito por Sabrina Teixeira da Silva.

4. Treinamento neurocognitivo reduz intensidade de dor crônica e melhora o desempenho neurocognitivo geral

Estudo realizado por pesquisadores dos Estados Unidos, aponta que um programa de treinamento neurocognitivo em pacientes com dor crônica pós-operatória melhora o desempenho neurocognitivo geral, a flexibilidade neurocognitiva e a intensidade da dor. O treinamento consistia na interação por meio de jogos voltados a atividades de flexibilidade cognitiva, memória, atenção e velocidade. O principal objetivo do estudo foi entender se um programa de treinamento de 5 semanas poderia aumentar a função cognitiva de pacientes com dor crônica.

Trata-se de um estudo unicêntrico, prospectivo e randomizado, realizado com 145 participantes, 98 submetidos ao treinamento neurocognitivo e 47 do grupo

controle. Os pacientes foram selecionados com base na presença de dor crônica no quadril, joelho ou costas e dor crônica moderada a grave (igual ou maior a 4 em uma escala numérica de 0 a 10). Assim, os participantes submetidos ao treinamento realizavam módulos de jogos diariamente em suas casas (35 minutos), em que 40% das tarefas compreendiam atividades de flexibilidade cognitiva: alternância de tarefas entre números e letras, alternância de tarefas entre forma e direção do movimento, resposta de inibição, ignorar pistas incorretas e raciocínio lógico. Os outros 60% do tempo incluíram 20% na memória, 20% na atenção e 20% na velocidade. Além disso, as alterações na flexibilidade cognitiva foram mensuradas por meio do Trail Making Test, Teste de Desempenho Neurocognitivo e o Color-Word Matching Stroop Test; a dor foi avaliada pelo uso das escalas Inventário Breve de Dor e Escala de Catastrofização da Dor.

Por fim, foi verificado que o programa de treinamento neurocognitivo, de 5 semanas, em pacientes com dor crônica melhora modestamente o desempenho neurocognitivo geral, a flexibilidade neurocognitiva e a intensidade da dor. Além disso, o estudo sugere que existe um potencial para a aplicação da abordagem descrita no perioperatório para prevenir e mitigar dor crônica pós-cirúrgica, assim como melhorar o funcionamento pós-operatório.

Referências: Holzer KJ, Todorovic MS, Wilson EA, Steinberg A, Avidan MS, Haroutounian S. Cognitive flexibility training for chronic pain: a randomized clinical study. *Pain Rep.* 2024 Feb 12;9(2):e1120. doi: 10.1097/PR9.0000000000001120. PMID: 38352025; PMCID: PMC10863938.

Escrito por Ana Carolina Teles Marçal.

5. Educação em saúde para pacientes com dor pélvica persistente

Não há consenso sobre qual é a melhor prática para educação de pacientes com dor pélvica persistente. Pesquisadores australianos revisaram, de 2020 até 2022, bancos de dados acadêmicos e de diretrizes relevantes. Esse estudo teve o objetivo de identificar as melhores práticas clínicas de educação em saúde para o manejo da dor de pacientes em tratamento de condições ginecológicas e urológicas benignas associadas à dor pélvica persistente.

Essa revisão sistemática incluiu 17 diretrizes publicadas em inglês endossadas por uma organização ou sociedade profissional. A qualidade das diretrizes foi avaliada usando a ferramenta específica denominada "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE-II)". Além disso, as recomendações foram reunidas usando síntese descritiva. Importante salientar que a análise foi realizada por dois revisores independentes e em caso de desacordo, um terceiro revisor foi contatado. Existe heterogeneidade entre as diretrizes de prática clínica para a educação em saúde para o manejo da dor pélvica persistente. O impacto principal desse resultado é a notória necessidade de mais estudos para a composição de recomendações assertivas e homogêneas para compor o tratamento desses pacientes.

Referência: Mardon AK, Leake HB, Szeto K, Moseley GL, Chalmers KJ. Recommendations for patient education in the management of persistent pelvic pain: a systematic review of clinical practice guidelines. *Pain*. 2024;165(6):1207-1216. doi:10.1097/j.pain.0000000000003137

Escrito por Emanuelle Lorraine Nolêto das Neves.

Ciência e Tecnologia

6. Receptor pode ser um potencial alvo para tratamento da dor neuropática

A dor crônica pode ser classificada em diversos tipos, e, dentre eles, está a dor neuropática, causada por lesões ou condições no sistema nervoso, levando a perdas importantes na qualidade de vida do indivíduo. Um estudo realizado em 2023 por pesquisadores nos Estados Unidos apontou para um potencial alvo de tratamento ao procurar investigar o papel do receptor acoplado à proteína G 160 (GPR160) na neuralgia e comportamentos associados.

O estudo utilizou modelo animal de camundongos-knockout, que tiveram o GPR160 removido através da edição genética CRISPR-Cas9 e um grupo controle composto por camundongos com a expressão normal para o GPR160. Para o experimento, realizou-se um modelo de constrição crônica do nervo ciático e administração exógena (injeções intratecais) do peptídeo transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CARTp), um ligante do GPR160, relacionado à questões álgicas e comportamentais. Posteriormente, foram avaliadas a alodinia mecânica e relacionada ao frio, a cognição por meio de labirintos e puzzles e a depressão por meio da imobilidade na água. Verificou-se que os camundongos-knockout não desenvolveram respostas comportamentais de hipersensibilidade à dor, sem haver, no entanto, diferenças expressivas entre os grupos para a cognição e aspectos afetivos.

A partir dos resultados, é observado que o GPR160 pode ser necessário para o processo da dor neuropática, e que pode ser um objeto de pesquisas futuras para o desenvolvimento de novos medicamentos para essa condição que aflige de maneira importante diversas pessoas. É válido destacar que análises posteriores são necessárias para melhor entendimento do receptor GPR160, visto que é pouco conhecido e não foi testado em respostas de estresse e medo nos grupos de roedores.

Referência: Schafer, Rachel M.a; Giancotti, Luigino A.a; Davis, Daniel J.b; Larrea, Ivonne G.a; Farr, Susan A.a,c,d; Salvemini, Daniela,*. Behavioral characterization of G-protein-coupled receptor 160 knockout mice. *PAIN* 165(6):p 1361-1371, June 2024. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003136

Escrito por Júlia Paiva Fideles.

7. Aumento do risco de dor neuropática para portadores de um haplótipo de antígeno leucocitário humano

Um estudo de caso-controle foi realizado no Centro Multidisciplinar de Dor, Hospital Universitário de Uppsala, Suécia, e teve por objetivo identificar os fatores de risco genéticos, especificamente entre os loci HLA, associados à dor neuropática crônica após lesões nervosas traumáticas e cirurgia em membros superiores. Como principal achado, foi descoberto que o haplótipo do antígeno leucocitário humano (HLA-A) foi associado a risco aumentado de desenvolver dor neuropática persistente na extremidade superior.

Entre os múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de dor pós-traumática e pós-cirúrgica persistente, um mecanismo neuropático devido à lesão nervosa iatrogênica tem sido proposto como a principal causa dessas condições. Para a pesquisa foram selecionados 131 indivíduos, que foram separados em dois grupos, o primeiro grupo com sujeitos que possuíam dor neuropática, composto por 70 indivíduos, e o grupo sem dor foi composto por 61 indivíduos. Amostras de sangue foram coletadas para investigar a contribuição dos alelos HLA para a neuropatia persistente. Todos os indivíduos tiveram danos nervosos verificados no intraoperatório na extremidade superior. Eles foram submetidos a exame neurológico clínico à beira leito para identificar o componente da dor neuropática de acordo com o atual sistema de classificação da dor neuropática.

Como análise dos dados obtidos na pesquisa, conclui-se que a duração da dor foi significativamente maior no grupo com dor em comparação com o grupo sem dor. Indivíduos com dor neuropática classificaram intensidades de dor significativamente mais altas, e tiveram maior grau de incapacidade do que o grupo controle sem dor. Referências: Miclescu, Adrianaa,*; Rönngren, Claraa; Bengtsson, Matsb; Gordh, Torstena; Hedin, Andersb. Increased risk of persistent neuropathic pain after traumatic nerve injury and surgery for carriers of a human leukocyte antigen haplotype. PAIN 165(6):p 1404-1412, June 2024. | DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003143

Escrito por Anne Karollyne Alves da Silva.

8. Bem-estar e qualidade de vida para pessoas com dor crônica

Alcançando bem-estar e qualidade de vida através do aplicativo EPIO, uma ferramenta digital para autogestão de dor crônica. Um ensaio clínico randomizado feito durante 12 meses teve como objetivo avaliar a eficácia do EPIO, uma intervenção de autogestão digital baseada em evidências e centrada no usuário (pessoas com dor crônica). A dor crônica é um problema de saúde pessoal e de preocupação pública, uma vez que impacta fatores biológicos, psicológicos e sociais, assim, alterando a qualidade de vida dos indivíduos. Dessa forma, encontrar abordagens para autogestão da dor é fundamental. Com este intuito, o programa EPIO, nome inspirado na deusa grega Epione conhecida por alívio da dor, tem como objetivo a autogestão da dor.

O estudo foi feito a partir da seleção de pessoas com dor crônica (dor por mais de 3 meses) exceto dor crônica relacionada ao câncer, enxaqueca e doenças psicológicas graves. A amostra final foi composta por 259 pessoas, as quais foram dispostas aleatoriamente no grupo intervenção com o programa EPIO e grupo controle com cuidados habituais. A coleta de dados ocorreu de 3 em 3 meses, durante 12 meses. Além disso, foram avaliadas uma série de questões sobre a dor como interferência da dor, sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida, entre outros fatores. O grupo intervenção recebeu uma introdução sobre o aplicativo, além de breves telefonemas de acompanhamento. O conteúdo do programa EPIO é baseado principalmente em Terapia Cognitiva Comportamental, e gira em torno de componentes conhecidos para o autogerenciamento da dor. O EPIO é composto por 9 módulos contendo uma combinação de informações psicoeducacionais (por exemplo, sobre dor, importância do ritmo da atividade, e uso de estratégias de enfrentamento) e exercícios abordando desafios de pensamento e respiração diafragmática.

Ao fim do estudo, o grupo intervenção com acesso ao EPIO relatou sintomas significativamente mais baixos de depressão e autorregulação, melhor qualidade de vida, vitalidade e saúde mental quando comparados ao grupo controle. Ou seja, a intervenção foi associada a mudanças significativas para variáveis psicológicas. Logo, o EPIO pode contribuir para o bem-estar psicológico e melhor qualidade de vida, mesmo vivendo com dor crônica.

Referência: Solberg Nes, Lise; Børøsd, Elin; Varsi, Cecilie; Eide, Hilde; Waxenberg, Lori B; Weiss, Karen E; Morrison, Eleshia J; Støle, Hanne Stavenes; Kristjansdottir, Ólöf B; Bostrøm, Katrine; Strand, Elin Bolle; Hagen, Milada Cvancarova Småstuenl; Stubhaug, Audun; Schreurs, Karlein M.G.o. Living well with chronic pain: a 12-month randomized controlled trial revealing impact from the digital pain self-management program EPIO. PAIN Reports 9(4):p e1174, August 2024. | DOI: 10.1097/PR9.0000000000001174

Escrito por Milena Dias Oliveira.

9. Cuidado integral ao paciente com dor crônica reduz custos e melhora qualidade de vida

A dor crônica muitas vezes está associada à incapacidade laboral, o distanciamento a atividades de lazer e dificuldade a realizar tarefas cotidianas. Torna-se preocupante, pois, a patologia ao passar dos anos tende a piorar o quadro geral dos pacientes, considerando que haverá mais gastos com tratamentos e limitações na vida. Nesse sentido, uma revisão sistemática realizada em 2023 teve como objetivo identificar e interpretar os resultados da produtividade de ensaios clínicos de intervenções para tratamento da dor crônica, além de responder sobre as medidas de avaliação econômica de intervenção no tratamento e os efeitos das intervenções na produtividade.

Os 12 artigos selecionados tratavam sobre avaliação econômica de intervenções não farmacológicas e não cirúrgicas para o tratamento da dor crônica em adultos

entre 18 e 65 anos com dor musculoesquelética e/ou neuropática. A maior parte dos estudos selecionados foram artigos originais com pacientes com dor lombar crônica, todos avaliaram a perda de produtividade através do absenteísmo do trabalho remunerado. Os tratamentos recomendados para os pacientes incluíam fisioterapia, acupuntura, atividade física e manipulação da coluna vertebral. O retorno ao trabalho não foi um requisito avaliado, porém foi evidenciado redução de custos, sendo assim, podendo ser um reflexo de melhora da saúde. Entre os achados, foi constatado que os pacientes que tiveram o cuidado integrado apresentaram melhora significativa na qualidade de vida, sendo um dado importante, pois em 2010, o custo estimado relacionado a perda de produtividade pela dor foi de US\$299 a US\$ 335 bilhões nos Estados Unidos.

Mais estudos sobre o assunto são necessários para compreender melhor o cenário da relação entre custos de produtividade, visto que informações sobre o tema ainda são escassas. Para assim revelar mais informações para intervenções adequadas para esse público.

Referência: Chowdhury AR, Graham PL, Schofield Dosta DSJ, Nicholas M. Productivity outcomes from chronic pain management interventions in the working age population; a systematic review. *Pain.* 2024;165(6):1233-1246. doi:10.1097/j.pain.0000000000003149

Nota: Se quiser saber mais sobre o tema, há um texto intitulado “Adultos com dores apresentam piora ao longo dos anos de vida e tendem a se afastarem mais de suas atividades em profissões assistenciais”, publicado em 26/05/2023.

Escrito por Aline Frota Brito.

10. Abordagem inovadora na redução da dor em ciática em pacientes durante a pandemia

Pesquisadores da National University of Natural Medicine em Portland, Oregon, investigaram a radiculopatia lombossacral (LR), também conhecida como ciática ou dor lombar irradiada. O estudo, conduzido durante a pandemia de COVID-19, comparou a eficácia do Aprimoramento da Recuperação Orientada à Atenção Plena (MORE) com o tratamento usual (TAU) em melhorar a qualidade de vida, dor, depressão, e atenção plena em pacientes com LR. O objetivo principal foi avaliar se o MORE poderia oferecer melhorias superiores em relação ao TAU.

No estudo, 75 adultos com LR foram randomizados para receber MORE ou TAU por 8 semanas. Os participantes, com idades entre 18 e 65 anos, deveriam ter sintomas de radiculopatia abaixo do joelho há mais de 6 semanas, capacidade de ler inglês e acesso diário à internet. As sessões de MORE foram realizadas virtualmente devido à pandemia, integrando práticas de atenção plena, reavaliação e saboreio (práticas de atenção plena, discussões em grupo, e educação sobre dor). Os participantes também receberam meditações guiadas e tarefas para realizar durante a semana. As visitas iniciais ocorreram pessoalmente, onde foram feitos testes de elegibilidade e preenchimento de questionários. Os participantes do grupo de controle, TAU, mantiveram seu regime de tratamento e relataram mudanças no

plano de tratamento através de uma pesquisa diária. A análise incluiu todas as 7 medidas de resultados de autorrelato usadas no estudo: Índice de Incapacidade de Oswestry Modificado (ODI), Questionário painDETECT (PDQ), Dor (VAS), Inventário de Depressão Maior (MDI), Questionário de Qualidade de Vida SF-12 (SF-12), Escala de Reavaliação Consciente da Dor (MRPS) e Questionário de Mindfulness de Cinco Facetas (FFMQ). Os participantes preencheram questionários nas visitas iniciais e de acompanhamento do estudo, enquanto a escala de dor foi preenchida diariamente por meio de e-mails automatizados ou textos por aplicativos de mensagens.

Os resultados mostraram que o MORE reduziu significativamente a intensidade da dor diária, mas não os sintomas de incapacidade ou depressão, em comparação com o TAU. Houve melhorias significativas na atenção plena e na reavaliação consciente da dor entre os participantes do MORE. Estes achados sugerem que o MORE pode ser eficaz na redução da dor em pacientes com LR, embora futuras pesquisas devam explorar intervenções adicionais para abordar a incapacidade associada à condição.

Referência: Wexler RS, Fox DJ, ZuZero D, et al. Virtually delivered Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement (MORE) reduces daily pain intensity in patients with lumbosacral radiculopathy: a randomized controlled trial. *Pain Rep.* 2024;9(2):e1132. Published 2024 Mar 14. doi:10.1097/PR9.0000000000001132

Escrito por Roberto Junior Rodrigues de Jesus.