

INFLUÊNCIA DA ESTABILIDADE DA MAGNITUDE DA MODULAÇÃO CONDICIONADA DA DOR NA EXPERIÊNCIA DOLOROSA

Palavras-Chave: Percepção da Dor; Modulação Condicionada da Dor; Dor Pós-Operatória; Região Trigeminal; Cirurgia Oral; Terceiro Molar; Processos Inflamatórios.

Autores/as:

Isadora Alves Lorenzo – Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP

Prof. Dr. Yuri Martins – Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP

1. INTRODUÇÃO:

A cirurgia de extração dos terceiros molares, usualmente, provoca uma reação inflamatória intensa e como consequência, trismo, edema e dor [1]. Com relação à dor, existe uma grande variação nas experiências dolorosas dos pacientes após lesão cirúrgica, sendo comum observar que pacientes submetidos ao mesmo procedimento traumático apresentem percepções distintas da dor pós-operatória [2]. Dentre as influências biológicas que afetam essa percepção, a modulação endógena da dor, por meio do sistema inibitório descendente, tem sido bastante destacada nos últimos anos.

Uma revisão sistemática da literatura concluiu que a modulação condicionada da dor é reduzida em populações com dor crônica [3]. Além disso, existem evidências de inibição da dor prejudicada em distúrbios dolorosos como fibromialgia, enxaqueca, síndrome do intestino irritável, disfunção temporomandibular e osteoartrite de joelho [4, 5-7]. Essas evidências indicam que uma baixa capacidade de modulação da dor poderia ser fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica [4]. Por exemplo, pessoas com uma inibição menos eficiente da dor estariam mais propensas a desenvolver quadros clínicos dolorosos persistentes após traumas cirúrgicos. Ademais, já foi reportado um aumento da eficiência da modulação da dor, após procedimentos cirúrgicos que aliviaram a dor em pacientes com dor crônica [4], indicando que a modulação condicionada da dor pode mudar ao longo do tempo, assim como essa mudança poderia estar relacionada à presença ou ausência de dor. Porém, há uma clara escassez de estudos que primariamente investigam como a modulação condicionada da dor poderia flutuar em resposta a um quadro agudo de estímulos nociceptivos, como no período pós-operatório.

De uma perspectiva neurofisiológica, é plausível supor que a modulação condicionada da dor possa flutuar durante o curso de uma dor de origem nociceptiva e inflamatória, ou seja, os impulsos nociceptivos agudos poderiam recrutar esse sistema inibitório descendente com maior ou menor capacidade. Esse tipo de informação possui uma evidente relevância clínica, visto que, estratégias preventivas poderiam ser implementadas para diminuir a morbidade pós-cirúrgica e o risco de desenvolvimento de dor persistente.

Desse modo, essas informações possibilitariam, por exemplo, a detecção de casos de flutuação no sistema inibitório descendente após um procedimento cirúrgico que indique um declínio da capacidade de modulação, e que essa flutuação esteja relacionada com uma maior intensidade de dor pós-operatória. Nesses casos, poderia ser indicado o uso preventivo de estratégias analgésicas que estimulem o funcionamento do sistema inibitório descendente, como doses baixas de antidepressivos tricíclicos. Ainda, a avaliação da influência da flutuação da modulação condicionada da dor na experiência dolorosa associada a processos cirúrgicos na região trigeminal fornecerá dados importantes acerca de como a capacidade de modulação da dor pode mudar ao longo do tempo em pacientes com dores orofaciais nociceptivas e com componente inflamatório, e.g., dor pulpar atribuída à pulpíte ou dor da articulação temporomandibular atribuída à artrite.

2. METODOLOGIA:

2.1 Amostra e ética

A população da qual a amostra para esse estudo se origina está sendo composta pelos pacientes adultos que buscam regularmente atendimento odontológico para extração dos terceiros molares. A amostragem é feita por conveniência, isto é, todos os participantes elegíveis estão sendo considerados. Todos os participantes são informados previamente sobre o propósito e procedimentos da pesquisa e, após estarem cientes, assinam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da FOP/UNICAMP (CAEE: 19899519.7.0000.5418) e segue todas as normas estabelecidas na Declaração de Helsinkí II. A avaliação dos sujeitos para determinação da sua elegibilidade está sendo feita por um dentista especialista em cirurgia bucomaxilofacial. A tomada da história médica detalhada é a principal fonte de informação para determinação dos critérios de exclusão enquanto um exame clínico abrangente está sendo adotado para determinar os critérios de inclusão.

2.2 Variáveis

As variáveis dependentes do estudo são a intensidade de dor pós-operatória, o grau de abertura bucal sem dor e a ingestão de AINEs e analgésicos. Já as variáveis independentes são compostas pelas seguintes categorias: a) magnitude da modulação condicionada da dor; b) características demográficas (sexo, idade e profissão); c) grau de dificuldade cirúrgica; d) características psicossociais (estresse, qualidade do sono, sintomas de ansiedade e depressão e grau de catastrofização da dor). Vale ressaltar que as variáveis b) a d) são secundárias. De igual maneira, a variável dependente ingestão de medicamentos também são desfechos secundários.

A intensidade de dor está sendo mensurada por meio de uma escala numérica de 11 pontos (NRS, sigla em inglês), em que o valor 0 indica “sem dor nenhuma” e o 10 indica “pior dor imaginável”. O participante indica um número entre 0 e 10 que melhor represente a percepção da intensidade de sua dor no momento. Assim, durante cinco dias consecutivos a intensidade de dor está sendo mensurada nos seguintes momentos: imediatamente após a cirurgia (basal) e 15, 30 e 45 min, 1-24 h, 2-5 dias após o procedimento cirúrgico. O consumo de medicamentos é avaliado por meio de diário, em que são reportados a frequência da ingestão de analgésicos e/ou antiinflamatórios durante os primeiros cinco dias após a cirurgia. A dosagem, tipo, número total e frequência de medicamentos, são consideradas na

análise dos dados. Já o grau de abertura bucal sem dor está sendo mensurado de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Critérios de Diagnóstico para Disfunção Temporomandibular (DC/TMD, na sigla em inglês) [8].

A capacidade de modulação da dor está sendo estimada da seguinte forma: o estímulo teste (TS, na sigla em inglês) é o limiar de dor à pressão (PPT, na sigla em inglês) da região anterior do músculo temporal e região tenar do lado dominante, enquanto o estímulo condicionante (CS, na sigla em inglês) é a imersão da mão não dominante do paciente em um balde de água com gelo em torno de 8 - 10 °C, por até 2 minutos (cold pressor task, CPT, na sigla em inglês). As mensurações do PPT são realizadas por meio da utilização de um dinamômetro digital, com ponta circular plana de 1 cm², através do qual se aplica uma pressão constante e crescente de aproximadamente 0,5 kg/cm²/seg. Os participantes são orientados a apertar um botão ligado ao próprio aparelho para indicar o momento em que a sensação de pressão se transforma em estímulo doloroso. O PPT é determinado como a média aritmética entre 3 medições e a ordem de avaliação dos sítios é randomizada. O protocolo de avaliação é do tipo paralelo, i.e., o TS é repetido simultaneamente à aplicação do CS. Logo, a modulação condicionada da dor está sendo calculada como a diferença absoluta e relativa entre o “TS antes do CS” e o TS simultâneo ao CS” [9, 10]. Esse paradigma que envolve o PPT e o CPT são os que mostram um dos melhores parâmetros de confiabilidade para a mensuração da modulação condicionada da dor [11].

2.3 Desenho

Para esse estudo observacional e prospectivo, a capacidade de modulação da dor é avaliada entre três e sete dias antes (basal) e cinco dias após o a cirurgia de extração dos terceiros molares (pós-cirúrgico). Não há nenhum tipo de intervenção do examinador no procedimento cirúrgico, o que caracteriza o estudo como sendo observacional. Igualmente, o grau de abertura bucal sem dor é avaliado no basal e pós-cirúrgico. Ainda, logo após a cirurgia, os participantes recebem um diário de dor, que é sido cuidadosamente explicado, para preencherem as informações sobre intensidade de dor e uso de medicamentos analgésicos e AINEs.

2.4 Análise Estatística

A avaliação dos resultados do presente estudo será inicialmente realizada por meio de uma análise descritiva [média e do desvio-padrão (DP)] para as variáveis contínuas, além da distribuição de frequência para as variáveis qualitativas. Ainda, um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) será estimado para cada uma das variáveis coletadas. Uma análise de covariância (ANCOVA) com os fatores intersujeitos ‘flutuação da modulação da dor’ (dois níveis), grau de dificuldade cirúrgica (três níveis) e sexo (dois níveis) e a covariável quantidade de medicamentos anestésicos e antiinflamatórios será aplicada para avaliar diferenças na intensidade de dor pós-operatória e no grau de abertura bucal sem dor. A ‘flutuação da modulação’ da dor será dicotomizada: a diferença relativa entre a magnitude de modulação basal e pós-cirúrgica será computada. Uma diferença relativa menor que -19,2% (o que indica uma piora na capacidade modulatória na avaliação pós-cirúrgica) será considerada uma ‘flutuação pró-nociceptiva’, enquanto uma diferença relativa entre $\pm 19,2\%$ ou maior que 19,2% (o que indica uma melhora na capacidade modulatória na avaliação pós-cirúrgica) será considerada como uma ‘flutuação

antinociceptiva'. O valor de 19,2% indica a variabilidade natural em medidas repetidas de modulação condicionada da dor [12].

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A seguir seguem os resultados preliminares principais de 30 participantes que completaram o estudo. De uma maneira geral foi possível observar apenas uma leve flutuação na capacidade modulatória. A média da diferença entre a capacidade modulatória antes e após a cirurgia considerando a região tenar (espinal) foi de 0,3 (1,06) e um 95% IC da média entre -0,04 e 0,74. De maneira semelhante considerando a região do temporal anterior (trigeminal) a média foi de 0,17 (0,4) um 95% IC da média entre 0,009 e 0,33. Assim, em média, podemos considerar que a capacidade modulatória se manteve estável. Entretanto, tendo em vista o ponto de corte de 19%,2 foi possível observar uma flutuação pró-nociceptiva em, respectivamente, 50% dos participantes para a região tenar e em 46% para a região trigeminal. Assim, a tabela 1 apresenta a intensidade de dor pós-operatória e a diferença do grau de abertura bucal sem dor antes e após a cirurgia considerando o perfil de flutuação individual da capacidade modulatória.

Tabela 1. Intensidade de dor pós-operatória e diferenças absolutas pré e pós-operatória no grau de abertura bucal sem dor dos indivíduos com flutuação pró-nociceptiva e antinociceptiva na região trigeminal e espinal.

Variável	Flutuação pró-nociceptiva – Trigeminal		Flutuação antinociceptiva - Trigeminal	
	Média (DP)	95% IC	Média (DP)	95% IC
Dor Média	3,0 (2,3)	1,7 – 4,4	2,5 (1,6)	1,5 – 3,5
Dor Máxima	6,2 (2,7)	4,6 – 7,8	6,0 (2,3)	4,7 – 7,2
Dor AUC	64 (48)	36 – 92	51 (35)	31 – 70
Abertura Bucal^a	-7,8 (7,1)	-12 – -3,77	-6,12 (8,8)	-10,8 – -1,4
	Flutuação pró-nociceptiva - Espinal		Flutuação antinociceptiva - Espinal	
Dor Média	2,9 (1,9)	1,7 – 4,0	2,6 (2,0)	1,5 – 3,8
Dor Máxima	5,7 (2,3)	4,3 – 7,0	6,4 (2,6)	4,9 – 7,9
Dor AUC	60 (41)	36 – 84	55,2 (43)	30 – 79
Abertura Bucal	-5,2 (8,0)	-9,6 – -0,7	-8,6 (7,8)	-13 – -4,3

^a Diferença entre a abertura bucal pós-operatória e pré-operatória. Valores negativos indicam uma diminuição na abertura bucal sem dor. AUC = área sobre a curva considerando todos os pontos de avaliação da intensidade de dor pós-operatória. IC = intervalo de confiança.

Os resultados preliminares obtidos em 1/5 da amostra total prevista indicam uma ligeira tendência de que em indivíduos com um perfil de flutuação pró-nociceptiva na região trigeminal relataram uma experiência de dor pós-operatória mais intensa. Assim, confirma-se, provisoriamente, a hipótese de que uma flutuação no sistema inibitório descendente após um procedimento cirúrgico que indique um declínio da capacidade de modulação estaria relacionada com uma maior intensidade de dor pós-operatória. Por outro lado, também foi interessante notar que essa mesma tendência não foi tão evidente quando a região espinal foi considerada. Isso sugere que os processos nociceptivos originados do procedimento cirúrgico exercem um efeito regional e não sistêmico na capacidade de modulação descendente da dor.

4. CONCLUSÕES:

Nossos resultados preliminares sugerem que: 1) procedimentos cirúrgicos odontológicos estão associados com flutuações relevantes na atividade moduladora do sistema inibitório descendente da dor em uma parcela de indivíduos; 2) uma flutuação pró-nociceptiva da modulação descendente da dor parece estar relacionada com uma experiência dolorosa pós-operatória mais intensa.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Cho H, Lynham AJ, Hsu E. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J.* 2017;62(4):412-9.
2. MacLachlan C, Shipton EA, Wells JE. The Cold Pressor Test as a Predictor of Prolonged Postoperative Pain, a Prospective Cohort Study. *Pain Ther.* 2016;5(2):203-13.
3. Moana-Filho E, Herrero Babiloni A, Theis-Mahon N. Endogenous Pain Modulation in Chronic Orofacial Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain.* 2018;159:1.
4. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain.* 2015;156 Suppl 1:S24-31.
5. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):611-5.
6. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain.* 2014;155(4):663-5.
7. Moana-Filho EJ, Herrero Babiloni A. Endogenous pain modulation in chronic temporomandibular disorders: Derivation of pain modulation profiles and assessment of its relationship with clinical characteristics. *J Oral Rehabil.* 2019;46(3):219-32.
8. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014;28(1):6-27.
9. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain.* 2015;19(6):805-6.
10. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain.* 14. England 2010. p. 339.
11. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice AS. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain.* 2016;157(11):2410-9.
12. Costa YM, Morita-Neto O, de Araujo-Junior EN, Sampaio FA, Conti PC, Bonjardim LR. Test-retest reliability of quantitative sensory testing for mechanical somatosensory and pain modulation assessment of masticatory structures. *J Oral Rehabil.* 2017;44(3):197-204.