



O impacto da flutuação da modulação condicionada da dor na experiência dolorosa pós-operatória

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

Autores:

Isadora Alves Lorenzo - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP
Prof. Dr. Yuri Martins costa - 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 (DTM) 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], o que indica 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 à um quadro agudo de estímulos nociceptivos, como por exemplo, 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 à 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 originou é composta pelos pacientes adultos que buscaram regularmente atendimento odontológico para extração dos terceiros molares nos cursos de especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade São Leopoldo Mandic. A amostragem foi feita por conveniência, isto é, todos os participantes elegíveis foram considerados. Todos os participantes foram informados previamente sobre o propósito e procedimentos da pesquisa e, após estarem cientes, assinaram 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 Helsinki II. A avaliação dos sujeitos para determinação da sua elegibilidade foi feita por um dentista especialista em cirurgia bucomaxilofacial. A tomada da história médica detalhada foi a principal fonte de informação para determinação dos critérios de exclusão enquanto que um exame clínico abrangente foi adotado para determinar os critérios de inclusão.

2.2 Variáveis

As variáveis dependentes do estudo são a intensidade de dor pós-operatória, a ingestão de AINEs e analgésicos e o grau de abertura bucal sem dor. Já as variáveis independentes são compostas pelas seguintes categorias: magnitude da modulação condicionada da dor, características demográficas (sexo, idade e profissão) e grau de dificuldade cirúrgica.

A intensidade de dor será mensurada por meio de uma escala numérica de 11 pontos (0-10 - NRS, sigla em inglês), em que o valor 0 indica “sem dor nenhuma” e o 10 indica “pior dor imaginável”. O participante deverá indicar qualquer número entre 0 e 10 que melhor representa a percepção da intensidade de sua dor no momento. Assim, durante cinco dias consecutivos a intensidade de dor será 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 foi avaliado por meio de diário em que foram 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, i.e., número total de medicamentos ingeridos dividido pelo número de dias, foram consideradas na análise dos dados. Já o grau de abertura bucal sem dor foi mensurado de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Critérios de Diagnóstico para Disfunção Temporomandibular (DC/TMD, na sigla em inglês) [8]. A diferença relativa entre o grau de abertura bucal sem dor antes e cinco dias após o procedimento cirúrgica foi considerada.

A capacidade de modulação da dor foi estimada da seguinte forma: o estímulo teste (TS, na sigla em inglês) foi o limiar de dor à pressão (PPT, na sigla em inglês) da região anterior do músculo temporal e região tenar do lado dominante, enquanto que o estímulo condicionante (CS, na sigla em inglês) foi 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 foram 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 foram 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 foi determinado como a média aritmética entre 3 medições e a ordem de avaliação dos sítios foi randomizada. O protocolo de avaliação foi do tipo paralelo, i.e., o TS foi repetido simultaneamente à aplicação do CS. Logo, a modulação condicionada da dor foi 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].

O grau de dificuldade cirúrgica foi determinado de acordo com a posição do dente e a necessidade de realização de osteotomia e odontosecção, sendo que o seguinte score foi aplicado: 1 - sem necessidade de osteotomias e sem odontosecção; 2 - necessidade de osteotomias, mas sem odontosecção; 3 - necessidade de osteotomias e odontosecção [12].

2.3 Desenho

Para esse estudo observacional e prospectivo, a capacidade de modulação da dor foi avaliada entre três e sete dias antes (basal) e cinco dias após o a cirurgia de extração dos terceiros molares (pós-cirúrgico). Não houve 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 foi avaliado no basal e pós-cirúrgico. Já o grau de dificuldade cirúrgica foi determinado imediatamente após o procedimento cirúrgico. Ainda, logo após a cirurgia, os participantes receberam um diário de dor, que já haverá 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. Esse projeto de iniciação científica é parte de um estudo mais amplo que aplicará um modelo de regressão linear múltipla para estimar a precisão e a significância de diversas variáveis independentes como preditores da intensidade de dor pós-operatória e grau de abertura bucal. Nesse estudo mais amplo, serão consideradas 5 variáveis independentes, um nível de significância de 5%, um poder do teste de 80%, um tamanho de efeito médio f^2 de 0,15 e uma taxa antecipada de perdas de 20%. Assim, o tamanho da amostra foi estimado em 150 participantes, que foi o mesmo número usado nesse projeto de iniciação científica. 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 da seguinte forma: 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 que 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 [13]. Esse ponto de corte ajuda a estabelecer com maior rigor uma variação na modulação condicionada da dor maior do que o erro de mensuração.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido às restrições impostas pela pandemia da Covid-19, foram coletados os dados de apenas 5 participantes, sendo que no caso de 2 desses participantes foi possível coletar somente os dados iniciais (sessão basal do teste de CPM). Segue abaixo a tabela com os valores da intensidade de dor diária ao longo dos cinco dias após a cirurgia e os valores de CPM.

Tabela 1. Intensidade de dor diária mensurada por meio de uma escala numérica de 11 pontos (0-10 - NRS, sigla em inglês), ao longo dos cinco dias após a cirurgia.

Intensidade de dor			
Tempo	Participante 1	Participante 2	Participante 3
0 s	1	1	0
15 min	3	1	2
30 min	4	2	2
45 min	4	2	2
1 h	4	2	5
2 h	4	2	3
3 h	2	3	3
4 h	1	4	4
5 h	1	2	6
6 h	2	2	3
7 h	2	0	0
8 h	1	0	0
9 h	0	0	0
10 h	0	0	0
11 h	0	0	0
12 h	0	0	0
12/24 h	2	2	0
2° dia	4	2	1
3° dia	5	2	0
4° dia	3	2	0
5° dia	1	1	0

Tabela 2. Média dos valores do limiar de dor à pressão (PPT, na sigla em inglês) antes (basal) e após a aplicação do estímulo condicionante (CS, na sigla em inglês) da região anterior do músculo temporal e o valor da modulação condicionada da dor (CPM, na sigla em inglês).

Estímulo teste (TS)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Antes da cirurgia					
Temporal Anterior					
PPT antes	3,37	4,65	3,63	3,94	5,18
PPT após	3,66	6,12	4,52	-	-
CPM	-0,29	-1,47	-0,89	-	-
Região Tenar					
PPT antes	2,7	6,76	4,83	-	-
PPT após	3,65	4,82	5,04	-	-
CPM	-0,95	1,94	-0,21	-	-
7 dias após a cirurgia					
Temporal Anterior					
PPT antes	-	-	5,39	-	-
PPT após	-	-	5,57	-	-
CPM	-	-	-0,18	-	-

4. CONCLUSÕES:

O presente estudo começou a ser realizado no ano de 2020, porém a coleta de dados foi interrompida ainda em fase muito incipiente, uma vez que as atividades clínicas precisaram ser interrompidas em decorrência dos efeitos da pandemia e das diversas medidas de enfrentamento à COVID-19. Assim, foi possível coletar os dados de apenas 3,33% da amostra total definida inicialmente, o que impossibilita uma análise estatística das variáveis. Entretanto, foi possível observar que a participante 3 teve uma flutuação da modulação da dor que indica um declínio dessa capacidade. Curiosamente, essa foi a participante que relatou a intensidade de dor mais severa nas primeiras horas após a cirurgia. Obviamente, não há como prever se esse padrão será mantido, mas esse é um resultado que está de acordo com as nossas hipóteses.

Desse modo, como os resultados iniciais ainda são insuficientes, uma nova proposta foi apresentada na cota PIBIC 2021-2022, a fim de dar sequência ao projeto de pesquisa, considerando as possibilidades de retomada dos estudos clínicos no ano de 2021. Inclusive, para essa proposta foi adicionada a coleta de características psicossociais, como o estresse, a qualidade do sono e os sintomas de ansiedade e depressão, ampliando as variáveis a serem analisadas e tornando o estudo mais completo e abrangente.

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. Carvalho RW, do Egito Vasconcelos BC. Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(11):2714-2.
13. 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.