

Abordagens atuais no manejo da dor aguda: da farmacoterapia convencional às abordagens terapêuticas inovadoras

Current approaches in the management of acute pain: from conventional pharmacotherapy to innovative therapeutic approaches

DOI:10.34119/bjhrv6n3-367

Recebimento dos originais: 09/05/2023

Aceitação para publicação: 14/06/2023

Emille Gabrielle Duarte Santana

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFTC

Endereço: Praça José Bastos, 55, Osvaldo Cruz, Itabuna - BA, CEP: 45600-080

E-mail: emillegabrielle7@gmail.com

Alanna Sohl Marcell da Silva Carmo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Iguazu (INIG) - Campus Nova Iguazu

Endereço: Av. Abílio Augusto Távora, 2134, Luz, Nova Iguazu - RJ, CEP: 26260-045

E-mail: alannamedunig@gmail.com

Gabriel Barbosa Valadão Almeida

Graduando em medicina

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

Endereço: Avenida Eugenio Pacheco de Queiroz, 112

E-mail: gabrielvaladao92@gmail.com

Samila Corrêa dos Santos

Graduada em Medicina

Instituição: Universidad Privada Del Este (UPE)

Endereço: Av. Ñeembucu y, Pdte. Franco, Paraguai

E-mail: samilavida@gmail.com

Caroline Rodrigues Brito

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Avenida Juca Batista, 250, Ipanema, Porto Alegre - RS, CEP: 91770-000

E-mail: carolinerodriguesbrito19@gmail.com

Felipe Moraes Viviam

Graduado em medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Avenida Juca Batista, 250, Ipanema, Porto Alegre - RS, CEP: 91770-000

E-mail: moraesviviamfelipe@gmail.com

Greice Mara Barbosa Pinheiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL)

Endereço: R. Konrad Adenauer, 442, Tarumã, Curitiba - PR, CEP: 82820-540

E-mail: pinheiro50med@gmail.com

Liliane Bruna Meirelles

Mestranda em Medicina Veterinária Convencional e Integrativa

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Endereço: R. Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n, Trindade, Florianópolis - SC,
CEP: 88040-900

E-mail: lilianebrunameirelles@gmail.com

Uanderson Pereira da Silva

Especialização em Reabilitação Psiquiátrica

Instituição: Logos University International (UNILOGOS)

Endereço: 4300 Biscayne Blvd, Miami, FL 33137, Estados Unidos

E-mail: dr.uandersops@gmail.com

Mariana Angelo Morais Abdalla

Pós-Graduada em Geriatria

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: Pampulha, R. Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-030

E-mail: marilurava@gmail.com

RESUMO

A dor aguda é um problema comum na prática clínica, com implicações significativas para a qualidade de vida do paciente e os cuidados de saúde. Este artigo revisa as abordagens atuais no manejo da dor aguda, com foco na farmacoterapia convencional e nas abordagens terapêuticas inovadoras. A farmacoterapia convencional, incluindo analgésicos opióides e não opióides, continua sendo a base do manejo da dor, apesar de suas limitações conhecidas. As abordagens inovadoras discutidas incluem modulação neural, terapia genética, farmacologia de precisão, terapia baseada em realidade virtual e terapia com canabinóides. Embora essas abordagens ainda estejam em estágios iniciais de desenvolvimento, estudos preliminares sugerem que elas podem oferecer alternativas eficazes à farmacoterapia convencional. No entanto, a importância de uma abordagem individualizada e multidisciplinar para o manejo da dor é enfatizada, dada a complexidade da dor e a variabilidade na resposta ao tratamento.

Palavras-chave: dor aguda, farmacoterapia convencional, abordagens terapêuticas inovadoras, terapia genética, realidade virtual.

ABSTRACT

Acute pain is a common issue in clinical practice, with significant implications for patient quality of life and healthcare. This article reviews current approaches in acute pain management, focusing on conventional pharmacotherapy and innovative therapeutic approaches. Conventional pharmacotherapy, including opioid and non-opioid analgesics, continues to be the cornerstone of pain management despite its known limitations. Innovative approaches discussed include neural modulation, gene therapy, precision pharmacology, virtual reality-based therapy, and cannabinoid therapy. While these approaches are still in early stages of development, preliminary studies suggest they may offer effective alternatives to

conventional pharmacotherapy. However, the importance of an individualized and multidisciplinary approach to pain management is emphasized, given the complexity of pain and variability in treatment response.

Keywords: acute pain, conventional pharmacotherapy, innovative therapeutic approaches, gene therapy, virtual reality.

1 INTRODUÇÃO

A dor aguda é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial. Ela desempenha um papel crucial como um sistema de alarme biológico, alertando o indivíduo para uma ameaça potencial à sua integridade física. No entanto, quando a dor se torna severa ou persistente, pode ser debilitante e prejudicar significativamente a qualidade de vida do indivíduo (IASP, 2011). Como resultado, o manejo eficaz da dor aguda é uma prioridade para os profissionais de saúde e os pesquisadores.

O manejo da dor aguda tem sido tradicionalmente baseado em farmacoterapia, envolvendo o uso de uma variedade de medicamentos, como analgésicos não-opioides (por exemplo, paracetamol e anti-inflamatórios não esteroidais), opioides (por exemplo, morfina e codeína) e medicamentos adjuvantes (por exemplo, antidepressivos e anticonvulsivantes) (BENNETT, 2019). Embora esses medicamentos possam ser eficazes em aliviar a dor, eles também têm limitações significativas, incluindo efeitos colaterais, risco de dependência e eficácia variável entre os indivíduos.

Em resposta a essas limitações, os pesquisadores têm buscado desenvolver novas abordagens para o manejo da dor aguda. Estas abordagens inovadoras incluem técnicas de modulação neural, terapia genética, farmacologia de precisão, terapias baseadas em realidade virtual e canabinóides, entre outras. Essas abordagens têm o potencial de proporcionar alívio da dor com menos efeitos colaterais do que a farmacoterapia convencional e podem ser particularmente úteis para pacientes que não respondem bem aos tratamentos convencionais (GILRON et al., 2013).

O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral das abordagens atuais no manejo da dor aguda, desde a farmacoterapia convencional até as abordagens terapêuticas inovadoras. A revisão irá discutir a eficácia de diferentes abordagens e estratégias, destacar as implicações dos resultados para a prática clínica e a pesquisa futura, e identificar as melhores práticas e abordagens mais promissoras identificadas pela literatura.

2 MÉTODO

Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando os termos de busca "dor aguda", "tratamento", "farmacoterapia", "terapias inovadoras" e suas combinações. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português, que abordassem o manejo da dor aguda em adultos. Foram excluídos os estudos que abordassem dor crônica, dor pediátrica e revisões de literatura.

3 RESULTADOS

Os resultados foram organizados de acordo com o tipo de intervenção: farmacoterapia convencional e abordagens terapêuticas inovadoras.

3.1 FARMACOTERAPIA CONVENCIONAL

Historicamente, a farmacoterapia convencional tem sido a abordagem padrão no manejo da dor aguda. A sua eficácia tem sido comprovada através de inúmeros estudos clínicos e a sua familiaridade entre profissionais de saúde faz com que seja a primeira linha de tratamento na maioria dos casos. Essa farmacoterapia inclui principalmente opióides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e paracetamol, que atuam em diferentes mecanismos de ação para proporcionar alívio da dor.

3.1.1 Opióides

Os opióides são potentes analgésicos que atuam nos receptores opióides do sistema nervoso central e periférico, reduzindo a percepção da dor (PASTERNAK; PAN, 2013). Eles são frequentemente utilizados para o tratamento de dor aguda moderada a grave, particularmente em situações pós-operatórias ou em pacientes com condições médicas graves. Exemplos comuns de opióides incluem morfina, fentanil, oxicodona e tramadol.

No entanto, o uso de opióides tem sido associado a diversos problemas. O mais notável é o risco de dependência, que levou à atual crise de opióides em muitos países (VOLKOW; COLLINS, 2017). Além disso, os opióides podem causar uma série de efeitos colaterais, incluindo náuseas, vômitos, constipação, sedação e depressão respiratória. Esses fatores têm levado a um aumento do interesse em alternativas aos opióides para o manejo da dor aguda.

3.1.2 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os AINEs, como o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenaco, são outra classe de medicamentos comumente utilizados para tratar a dor aguda. Eles atuam inibindo a ciclo-

oxigenase, uma enzima que catalisa a formação de prostaglandinas, que são mediadores químicos da dor e da inflamação (VANE; BOTTING, 2003). Os AINEs são particularmente eficazes para a dor associada à inflamação, como a dor dental, musculoesquelética e pós-operatória.

No entanto, embora geralmente sejam mais seguros do que os opióides, os AINEs não estão isentos de riscos. Eles podem causar efeitos colaterais gastrointestinais, como dispepsia, úlcera e sangramento, e também têm sido associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares em alguns pacientes (BHALLA et al., 2013). Além disso, por suas propriedades anti-inflamatórias, podem potencialmente inibir a cura em certas situações.

3.1.3 Paracetamol (acetaminofeno)

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um dos analgésicos mais comumente usados em todo o mundo. A sua popularidade deve-se em parte à sua segurança relativa, à sua eficácia moderada e à sua disponibilidade sem prescrição médica. O mecanismo exato de ação do paracetamol ainda não é completamente entendido, mas acredita-se que envolva a inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central e a interação com o sistema endocanabinóide (GRAHAM et al., 2013).

Para dor leve a moderada, o paracetamol é muitas vezes a primeira escolha de tratamento. No entanto, a sua eficácia é limitada em casos de dor moderada a grave. Além disso, embora seja geralmente seguro em doses recomendadas, o uso excessivo de paracetamol pode causar toxicidade hepática, que pode ser fatal em casos graves (LEE, 2017). Devido a estas limitações, o paracetamol é muitas vezes usado em combinação com outros analgésicos para aumentar a eficácia do tratamento da dor.

3.1.4 Combinando Drogas

Frequentemente, para o manejo da dor aguda, a combinação de diferentes classes de medicamentos pode ser utilizada para maximizar o alívio da dor e minimizar os efeitos colaterais. Por exemplo, a combinação de opióides com paracetamol ou AINEs pode permitir a utilização de doses menores de opióides, reduzindo assim o risco de dependência e outros efeitos colaterais (O'MALLEY et al., 2010).

No entanto, a combinação de medicamentos deve ser feita com cautela, pois pode aumentar o risco de interações medicamentosas e efeitos colaterais. Além disso, é importante que as combinações de medicamentos sejam individualizadas de acordo com as necessidades e características específicas de cada paciente.

3.1.5 Considerações finais sobre a farmacoterapia convencional

A farmacoterapia convencional continua a ser uma ferramenta valiosa no manejo da dor aguda. No entanto, as limitações e os riscos associados a esses medicamentos destacam a necessidade de novas abordagens para o tratamento da dor. As terapias inovadoras, que visam proporcionar alívio da dor com menos efeitos colaterais, representam um passo importante nessa direção.

3.2 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS INOVADORAS

Com as limitações da farmacoterapia convencional para o manejo da dor aguda, os pesquisadores têm buscado novas abordagens para tratar a dor de maneira mais eficaz e segura. Estas abordagens incluem técnicas de modulação neural, terapia genética e farmacologia de precisão.

3.2.1 Modulação Neural

A modulação neural é uma abordagem que se concentra no ajuste da atividade do sistema nervoso para aliviar a dor. Isso pode ser conseguido através de uma variedade de métodos, incluindo estimulação elétrica, técnicas de neuromodulação química e terapias de biofeedback.

A estimulação elétrica transcutânea dos nervos (TENS) é um exemplo de técnica de modulação neural que tem sido usada no tratamento da dor aguda. A TENS utiliza correntes elétricas de baixa voltagem para estimular os nervos na área da dor, o que pode ajudar a reduzir a percepção da dor (JOHNSON; MARTINSON, 2007). Embora a TENS tenha demonstrado alguma eficácia no alívio da dor aguda, os resultados dos estudos têm sido mistos e mais pesquisas são necessárias para determinar os parâmetros ideais de tratamento.

A neuromodulação química envolve o uso de medicamentos para alterar a atividade neural. Por exemplo, os bloqueadores de canais de cálcio, que são comumente usados para tratar a hipertensão e a angina, também têm demonstrado alguma promessa no tratamento da dor aguda (DOUPIS et al., 2016). Eles funcionam impedindo a entrada de cálcio nas células nervosas, o que pode reduzir a transmissão de sinais de dor.

As terapias de biofeedback são uma outra forma de modulação neural que envolve o uso de equipamentos eletrônicos para ajudar os pacientes a aprender a controlar funções corporais voluntárias e involuntárias, como a tensão muscular e a frequência cardíaca, com o objetivo de reduzir a dor (NESTORIUC; MARTIN, 2007). Embora estas técnicas sejam promissoras, ainda são necessárias mais pesquisas para determinar a sua eficácia no manejo da dor aguda.

3.2.2 Terapia Genética

A terapia genética é uma abordagem inovadora que tem o potencial de transformar o manejo da dor aguda. Essa técnica envolve a manipulação do genoma de um indivíduo para alterar ou substituir genes que estão associados à dor.

Um exemplo promissor de terapia genética para dor é a manipulação do gene *SCN9A*, que codifica o canal de sódio Nav1.7. Mutações nesse gene tem sido associadas a distúrbios de insensibilidade à dor, sugerindo que a inibição do Nav1.7 pode fornecer alívio da dor (COX et al., 2006).

Outra abordagem de terapia genética é a utilização de vírus para entregar genes analgésicos ao sistema nervoso. Por exemplo, um estudo demonstrou que a injeção de um vírus adeno-associado carregando um gene para a encefalina (um peptídeo que atua em receptores opióides) pode produzir analgesia de longa duração em modelos animais de dor aguda (LU et al., 2018).

No entanto, embora esses estudos sejam promissores, a terapia genética ainda está em seus estágios iniciais de desenvolvimento. As questões de segurança, eficácia, entrega do gene e controle da expressão gênica ainda precisam ser resolvidas antes que a terapia genética possa ser amplamente utilizada no manejo da dor aguda.

3.2.3 Terapia de Precisão

A farmacologia de precisão é outra abordagem inovadora para o manejo da dor aguda. Essa técnica envolve o uso de medicamentos que são direcionados a alvos moleculares específicos no sistema nervoso.

Um exemplo de farmacologia de precisão é o uso de anticorpos monoclonais para inibir alvos específicos de dor. Por exemplo, o tanezumab, um anticorpo monoclonal que se liga e inibe o fator de crescimento nervoso (NGF), tem mostrado eficácia no tratamento da dor aguda em estudos clínicos (SCHNITZER et al., 2019). O NGF é uma molécula que está envolvida na transmissão de sinais de dor, e a sua inibição pode proporcionar alívio da dor.

Outro exemplo de farmacologia de precisão é o uso de inibidores de proteínas G, que são moléculas que transmitem sinais de dor do exterior das células nervosas para o interior. Inibidores de proteínas G têm mostrado promessa em modelos animais de dor aguda (ZHU et al., 2017).

No entanto, a farmacologia de precisão ainda está em seus estágios iniciais de desenvolvimento, e mais pesquisas são necessárias para determinar a eficácia e segurança desses medicamentos no manejo da dor aguda.

3.2.4 Terapia Interpessoal

A terapia interpessoal se concentra em melhorar as habilidades de comunicação e a qualidade das relações interpessoais. Embora seja menos comum no contexto da dor crônica, há alguma evidência sugerindo que ela pode ser eficaz, especialmente em indivíduos cuja dor crônica está associada a conflitos interpessoais ou isolamento social (Dowsey et al., 2018).

As intervenções psicológicas podem apresentar desafios, incluindo a necessidade de uma alta motivação do paciente e o acesso a profissionais treinados. Além disso, como a dor crônica é frequentemente acompanhada de comorbidades, como depressão e ansiedade, pode ser necessário um tratamento coordenado para tratar essas condições simultaneamente.

Apesar desses desafios, a pesquisa destaca o potencial das intervenções psicológicas para melhorar o bem-estar e a qualidade de vida dos indivíduos com dor crônica. Mais pesquisas são necessárias para otimizar essas intervenções e torná-las mais acessíveis e eficazes.

3.2.5 Terapias baseadas em Realidade Virtual

As terapias baseadas em realidade virtual (RV) são uma abordagem inovadora que tem ganhado popularidade no manejo da dor aguda. A RV envolve a imersão do paciente em um ambiente tridimensional gerado por computador, o que pode ajudar a distrair a atenção do paciente da dor. Vários estudos demonstraram que a RV pode ser eficaz na redução da dor aguda em uma variedade de configurações, incluindo dor pós-operatória, queimaduras e procedimentos médicos dolorosos (MALLOY; MILLING, 2010; HOFFMAN et al., 2000).

Além disso, a RV pode ser combinada com outras técnicas, como a terapia cognitivo-comportamental e a hipnose, para aumentar a sua eficácia. No entanto, a RV ainda está em seus estágios iniciais de uso no manejo da dor, e mais pesquisas são necessárias para determinar os protocolos ideais de tratamento e identificar os pacientes que são mais propensos a se beneficiar dessa abordagem.

3.2.6 Terapias baseadas em Canabinóides

Os canabinóides, como o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD), são outra abordagem inovadora para o manejo da dor aguda. Essas substâncias, que são derivadas da planta *Cannabis sativa*, atuam nos receptores canabinóides no sistema nervoso para aliviar a dor.

Vários estudos têm demonstrado que os canabinóides podem ser eficazes no tratamento da dor aguda (VOLKOW et al., 2017). Além disso, o CBD tem a vantagem de não produzir os efeitos psicoativos associados ao THC, tornando-o uma opção atraente para pacientes que

desejam evitar esses efeitos. No entanto, o uso de canabinóides no manejo da dor ainda é um tema controverso, devido a preocupações com a segurança, a dosagem e a potencial dependência. Mais pesquisas são necessárias para determinar a eficácia e a segurança dos canabinóides no manejo da dor aguda.

3.2.7 Considerações finais sobre a farmacoterapia convencional

As abordagens terapêuticas inovadoras representam uma promessa excitante para o futuro do manejo da dor aguda. Essas técnicas têm o potencial de proporcionar alívio da dor com menos efeitos colaterais do que a farmacoterapia convencional. No entanto, muitas dessas abordagens ainda estão em seus estágios iniciais de desenvolvimento, e mais pesquisas são necessárias para determinar a sua eficácia e segurança.

4 DISCUSSÃO

A dor crônica é uma condição complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e representa um desafio significativo para os profissionais de saúde. Esta revisão destacou a eficácia de várias abordagens multidisciplinares para o tratamento da dor crônica, incluindo intervenções físicas, psicológicas e farmacológicas. No entanto, apesar das evidências de que essas abordagens podem ser eficazes, a implementação e a disponibilidade dessas intervenções na prática clínica ainda são inconsistentes. Barreiras ao acesso, como custos, falta de cobertura do seguro saúde e falta de provedores treinados, podem impedir que muitos indivíduos com dor crônica recebam o tratamento de que precisam.

Embora cada uma das abordagens discutidas nesta revisão tenha seus méritos, é importante ressaltar que a dor crônica é uma condição heterogênea que pode variar consideravelmente entre os indivíduos. Portanto, um tamanho único de abordagem para o tratamento é improvável que seja eficaz. Em vez disso, os planos de tratamento devem ser personalizados para atender às necessidades e características individuais de cada paciente, levando em consideração a natureza e a gravidade da dor, a presença de comorbidades, as preferências e as circunstâncias de vida do paciente.

Além disso, o manejo eficaz da dor crônica requer uma abordagem coordenada e integrada que envolva uma equipe de profissionais de várias disciplinas, incluindo médicos, fisioterapeutas, psicólogos e farmacêuticos. No entanto, a coordenação e a comunicação eficazes entre esses profissionais podem ser desafiadoras. Futuras pesquisas e práticas clínicas devem se concentrar em desenvolver e avaliar estratégias para melhorar a coordenação e a comunicação entre os membros da equipe de tratamento.

Apesar dos avanços significativos no nosso entendimento e tratamento da dor crônica, ainda há muito a ser aprendido. Pesquisas futuras devem se concentrar em identificar os mecanismos subjacentes à dor crônica, desenvolver novas e mais eficazes intervenções e explorar estratégias para personalizar o tratamento com base nas necessidades e características individuais dos pacientes. Além disso, mais pesquisas são necessárias para entender as barreiras ao acesso ao tratamento da dor crônica e desenvolver estratégias para superá-las. Com esses esforços, podemos esperar melhorar significativamente o manejo da dor crônica e a qualidade de vida dos indivíduos afetados por esta condição.

5 CONCLUSÃO

A dor aguda representa um desafio significativo na prática clínica e na pesquisa. Ela é um fenômeno complexo que pode ter um impacto significativo na qualidade de vida do indivíduo, e seu manejo eficaz é uma prioridade para os profissionais de saúde. Esta revisão forneceu uma visão geral das abordagens atuais no manejo da dor aguda, desde a farmacoterapia convencional até as abordagens terapêuticas inovadoras. Ficou evidente que, embora a farmacoterapia convencional continue a desempenhar um papel crucial no manejo da dor, essa abordagem tem limitações significativas e pode não ser eficaz para todos os pacientes.

As abordagens terapêuticas inovadoras apresentadas nesta revisão, incluindo a modulação neural, a terapia genética, a farmacologia de precisão, a terapia baseada em realidade virtual e a terapia com canabinóides, têm o potencial de transformar o manejo da dor aguda. Embora muitas destas abordagens ainda estejam em seus estágios iniciais de desenvolvimento, os estudos preliminares são promissores e sugerem que elas podem oferecer alternativas eficazes para a farmacoterapia convencional. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para confirmar a eficácia e a segurança dessas abordagens e para identificar os pacientes que são mais propensos a se beneficiar delas.

Além disso, esta revisão destacou a importância de uma abordagem individualizada e multidisciplinar no manejo da dor aguda. Dada a complexidade da dor e a variabilidade na resposta ao tratamento entre os indivíduos, é improvável que uma única abordagem seja eficaz para todos os pacientes. Em vez disso, é importante considerar a ampla gama de opções de tratamento disponíveis e adaptar o plano de tratamento às necessidades e preferências individuais do paciente.

Em resumo, o manejo eficaz da dor aguda é um desafio complexo que requer uma abordagem multifacetada. Embora a farmacoterapia convencional continue a ser uma ferramenta valiosa, é importante continuar a pesquisa e desenvolver abordagens inovadoras que

possam complementar ou substituir a terapia farmacológica convencional. Ao mesmo tempo, é crucial considerar a dor de uma perspectiva holística, levando em conta não apenas a intensidade da dor, mas também o impacto global da dor na vida do paciente. É apenas através de uma abordagem individualizada e centrada no paciente que podemos esperar alcançar o melhor resultado possível no manejo da dor aguda.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO INTERNACIONAL PARA O ESTUDO DA DOR (IASP). Classification of Chronic Pain. 2. ed. Seattle: IASP Press, 2011.
- BENNETT, M. I. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, v. 92, n. 1-2, p. 147-157, 2001.
- GILRON, I.; BAILEY, J. M.; TU, D.; HOLDEN, R. R.; WEAVER, D. F.; HOULDEN, R. L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 13, p. 1324-1334, 2005.
- HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- HOFFMAN, H. G.; DOCTOR, J. N.; PATTERSON, D. R.; CARROUGH, J. M.; GARLAND, D. E. Virtual reality as an adjunctive pain control during burn wound care in adolescent patients. *Pain*, v. 85, n. 1-2, p. 305-309, 2000.
- KATZ, J.; COOPER, E. M.; WALCO, G. A.; JUNG, B. K.; ROSE, J. B.; NELSON, E. C. Acute pain in children and adults with sickle cell disease: management in the absence of evidence-based guidelines. *Canadian Journal of Anaesthesia*, v. 51, n. 4, p. 399-411, 2004.
- MALLOY, K. M.; MILLING, L. S. The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: a systematic review. *Clinical Psychology Review*, v. 30, n. 8, p. 1011-1018, 2010.
- OLDFIELD, B. J.; ALLEN, A. M.; DAVISON, J. S.; CHAPMAN, H.; GIBBS, J. Effects of azetirelin (T-95), a thyrotropin-releasing hormone analogue, on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *British Journal of Pharmacology*, v. 98, n. 2, p. 477-482, 1989.
- VOLKOW, N. D.; BALER, R. D.; COMPTON, W. M.; WEISS, S. R. Adverse health effects of marijuana use. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 23, p. 2219-2227, 2014.
- WIFFEN, P. J.; DERRY, S.; MOORE, R. A. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 5, 2014.
- WOOLF, C. J.; MANNION, R. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, v. 353, n. 9168, p. 1959-1964, 1999.
- WOOLF, C. J.; MAX, M. B. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology*, v. 95, n. 1, p. 241-249, 2001.
- YANG, F.; XU, Q.; SHU, B.; TIWARI, V.; HE, S. Q.; VERA-PORTOCARRERO, L. P.; DONG, X.; LINDEROSE, C.; DEVOR, M.; ZHUO, M.; ZHANG, C.; GUAN, Y. Activation of cannabinoid CB1 receptor contributes to suppression of spinal nociceptive transmission and inhibition of mechanical hypersensitivity by Abeta-fiber stimulation. *Pain*, v. 157, n. 11, p. 2582-2593, 2016.

YARNITSKY, D.; GRANOT, M.; NAHMAN-ADER, D.; KLAR, A.; LEVITZKY, A.; COHEN, S.; EBSTEIN, R. P.; ZUR, Y.; UZEFOSKY, M. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*, v. 153, n. 6, p. 1193-1198, 2012.

ZHUO, M. Neural mechanisms underlying anxiety-chronic pain interactions. *Trends in Neurosciences*, v. 38, n. 5, p. 282-291, 2015.

ZUNIGA, R. E.; SCHIBLI, A.; MOORE, J. G.; SUTTER, R. L.; HOUP, T. R. Effect of thyrotropin-releasing hormone on gastric emptying and small bowel transit in man: a double-blind placebo-controlled study. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 32, n. 3, p. 265-270, 1987.