

Caderno de Divulgação Científica

1. Influências contextuais na decodificação de expressões de dor

O modelo atual utilizado por profissionais da área da saúde para a análise de dor específica que vários fatores contextuais, não relacionados à experiência da dor, influenciam as interpretações dos observadores sobre a ocorrência de dor no indivíduo em análise. A idade do paciente é um dos principais fatores, e em geral, observadores superestimam a dor em idosos se comparados a pessoas mais jovens. As avaliações também variam quando pessoas treinadas, da área da saúde, fazem esta análise em relação a pessoas com formação em outras áreas. Em geral, as primeiras estabelecem índices mais baixos de escala de dor que o segundo grupo. Há ainda outros fatores que podem influenciar no julgamento da dor em outro indivíduo como a possibilidade de obtenção de algum retorno financeiro, ou um afastamento do trabalho por este indivíduo, se comprovada a situação de dor, o que faz com que as avaliações sejam subestimadas.

Assim, um grupo de pesquisadores canadenses, decidiu avaliar como estes aspectos estavam influenciando os diagnósticos de dor comparando diferentes parâmetros como os acima citados, e como eles atuavam na avaliação entre pessoas jovens e idosos. Para isso, 82 profissionais da área da saúde e 83 profissionais de outras áreas foram ambos informados sobre 3 aspectos antes de avaliar o indivíduo: possibilidade de ganho por parte do indivíduo caso comprovada a situação dolorosa; ocorrência de tratamentos anteriores sem sucesso para a resolução da dor no indivíduo avaliado; e informações neutras para os indivíduos controle. Posteriormente, os participantes visualizaram 8 vídeos de idosos e 8 vídeos de adultos jovens submetidos a um exame de fisioterapia para a avaliação da dor. Em seguida eles relatavam sua percepção sobre a dor, empatia, veracidade, e outros parâmetros para se chegar a uma estimativa da dor que o indivíduo estava sentindo.

Os resultados demonstraram que os observadores atribuíram maiores níveis de dor e outros indicadores (por exemplo, simpatia e ajuda) aos idosos, em comparação com os pacientes mais jovens. Uma interação entre o tipo de observador e a idade do paciente demonstrou que os estudantes de enfermagem atribuíram avaliações mais altas da dor dos adultos jovens em comparação com outros estudantes. Como esperado, os observadores atribuíram índices mais elevados de dor aos indivíduos expostos a tratamentos prévios sem sucesso, assim como índices menores a indivíduos com possibilidade de ganho com o diagnóstico. Em resumo, o estudo comprova a influencia do conhecimento prévio sobre o histórico do paciente, além de sua idade, na forma como um profissional faz a avaliação da dor neste indivíduo. Fica evidente assim, a urgência de se encontrar marcadores de diagnóstico para todas as condições dolorosas, principalmente as crônicas.

Referência: Hampton AJD, Hadjistavropoulos T, Gagnon MM. Contextual influences in decoding pain expressions: effects of patient age, informational priming, and observer characteristics. *Pain*. 2018; 159(11):2363-2374.

Alerta submetido em 30/10/2018 e aceito em 30/10/2018.

2. Influências culturais sobre as respostas dos pais à dor das crianças

A cultura tem sido considerada como um fator relevante na experiência da dor em crianças e alguns estudos sugerem a influência dos valores culturais sobre os comportamentos parentais em resposta à dor infantil. Um estudo transversal foi realizado com cuidadores de crianças do Canadá, Islândia e Tailândia com objetivo de examinar a associação entre elementos culturais e os comportamentos parentais em resposta à dor infantil.

De modo geral, contextos culturais individualistas são inclinados a adotar estilos parentais autoritários, enquanto as sociedades coletivistas são propensas a adotar estilos parentais confiáveis.

Os achados demonstraram que em um contexto de dor, os cuidadores orientados pelo coletivismo e individualismo horizontal não competitivo adotaram estilos parentais confiáveis com comportamentos solícitos à dor da criança, enquanto os pais orientados pelo individualismo vertical competitivo adotaram o estilo autoritário com comportamentos predominantemente desencorajadores e algumas vezes solícitos em resposta à dor.

Investigadores da dor pediátrica consideram a solicitude como um comportamento instintivo dos cuidadores, porém este estudo demonstrou que este comportamento é expresso de formas distintas dependendo dos valores culturais e estilos parentais adotados, além disto esclareceu que a solicitude e o desencorajamento não são necessariamente auto excludentes, ou seja, os cuidadores podem responder à dor infantil com comportamentos solícitos e desencorajadores.

Este foi o primeiro estudo a examinar a associação entre estas variáveis utilizando amostras de 3 países, no entanto os resultados encontrados não podem ser generalizados devido às limitações geográficas e metodológicas.

Referências: Kristjansdottir O, McGrath P, Finley G, Kristjansdottir G, Siripul P, Mackinnon S et al. Cultural influences on parental responses to children's pain. *PAIN*. 2018; 159(10):2035-2049.

Alerta submetido em 09/11/2018 e aceito em 09/11/2018.

3. Efeitos da fragmentação do sono na tolerância à dor e sensibilidade à dor em pacientes saudáveis

A duração e qualidade do sono são fisiologicamente importantes, e capazes de modular a dor no sistema nervoso central. Sendo assim, estudos indicam que o sono perturbado ou interrompido, pode levar a alterar a sensibilidade a dor em indivíduos saudáveis. Essas alterações levam a mudança de humor nos indivíduos, mas ainda a relação do humor com o sono e a dor ainda é pouco compreendida.

Indícios indicam que a restrição ao sono leva a redução no bem-estar emocional e induzir hiperalgesia musculares superficiais e profundas, além de aumentar a dor espontânea. Além disso, existe uma relação com o humor/afeto positivo e a redução de dor crônica em pacientes. Indicando que a restrição ao sono e mudanças de humor sejam importantes para a sensibilidade a dor.

Sabendo disso, um grupo de psicologia em parceria com hospital na Noruega, estudaram o efeito da privação de sono e alterações humorais no limiar de dor em 40 pacientes saudáveis durante 14 dias. Onde observaram que a privação ao sono levou ao aumento da intensidade a dor em estímulos frios, e com o passar do tempo a intensidade da dor encontrada nos pacientes aumentou em relação ao primeiro dia de testes. Relata também que adultos saudáveis que foram submetidos a uma noite de fragmentação experimental de sono relataram aumento da sensibilidade à dor muscular profunda e superficial, e essa sensibilidade aumenta conforme aumenta a restrição ao sono.

Concluindo que mesmo uma única noite de sono interrompido tem um impacto negativo na percepção da intensidade da dor, mas não na tolerância à dor ou na inibição da dor. Contudo induzir emoções negativas e positivas não parece moderar a relação entre dor e sono. Os mecanismos pelos quais a interrupção do sono afeta a sensibilidade à dor ainda são amplamente desconhecidos, o que reforça a necessidade de mais pesquisas.

Referência: Rosseland R, Pallesen S, Nordhus IH, Matre D, Blågestad T. Effects of Sleep Fragmentation and Induced Mood on Pain Tolerance and Pain Sensitivity in Young Healthy Adults. *Front Psychol.* 2018; 9:2089.

Alerta submetido em 20/11/2018 e aceito em 20/1/2018.

4. Nova terapia para a fibromialgia

A fibromialgia é uma doença crônica invisível, difusa e os pacientes não apresentam lesão, inflamação ou degeneração dos tecidos, atingindo de 3% a 10% da população mundial, tendo maior ocorrência em mulheres.

O artigo denominado *Could Hands be a New Treatment to Fibromyalgia? A Pilot Study* e publicado no *Journal of Novel Physiotherapies* demonstrou que o uso de um novo equipamento, que permite a emissão conjugada de laser de baixa intensidade e ultrassom terapêutico, tem reduzido consideravelmente a dor de pacientes com fibromialgia.

Nesse estudo foi demonstrado que a aplicação nas palmas das mãos, e não nos pontos de dor espalhados pelo corpo, apresentou maior ação analgésica e anti-inflamatória, contrapondo-se ao tipo de atendimento feito hoje em dia, muito focado nos pontos de dor.

A ideia de testar os efeitos do novo equipamento em aplicações na região das mãos e não nos pontos de dor, surgiu a partir da revisão de literatura científica, cf. esclarece Juliana da Silva Amaral Bruno, fisioterapeuta e primeira autora do estudo: “Estudos anteriores indicaram que pacientes com fibromialgia apresentam quantidade maior de neurorreceptores próximos aos vasos sanguíneos das mãos.

Alguns pacientes chegam a ter até pontos vermelhos nessa região. Por isso, mudamos o foco e testamos a atuação direta nessas células sensoriais das mãos e não só nos chamados pontos de gatilho de dor, como o músculo trapézio, região normalmente de muita dor para pacientes fibromiálgicos”.

Assim, de acordo com o estudo, a regularização do fluxo sanguíneo tanto periférico como cerebral a partir das áreas sensíveis das mãos promove, ao longo das sessões, a normalização do limiar de dor do paciente, levando-se ao alívio da dor e a melhora significativa na qualidade de vida.

Bruno JSA, Franco DM, Ciol H, Zanchin AL, Bagnato VS, et al. (2018) Could Hands be a New Treatment to Fibromyalgia? A Pilot Study. J Nov Physiother 8: 393.

Alerta submetido em 20/11/2008 e aceito em 20/11/2018.

5. Fascite plantar - de atletas a amantes de salto

A fasciíte plantar também é conhecida como fibromatose da fásia plantar ou como síndrome do Esporão do Calcâneo é um distúrbio doloroso comum que afeta o calcanhar e a planta do pé, decorrente de uma inflamação da fásia plantar.

A fásia plantar é um tecido que começa no calcanhar e se estende pela planta do pé, servindo de amortecedor e também de sustentação ao arco plantar, aquela "curva" na sola do pé que, ao pisar, não toca no chão.

Apesar de ser uma doença muito comum que afeta sedentários, usuários de calçados com salto alto e até mesmo atletas, não há estudos sobre o número de pessoas que são acometidas por essa patologia.

A fascite plantar possui as seguintes causas: Trauma repentino, como o provocado pelo início ou intensificação de uma atividade física de alto impacto; Desgaste ao longo dos anos, decorrente, seja da má postura ao caminhar ou da obesidade; O uso de sapatos pouco confortáveis, como os de salto alto; Ganho de peso repentino; Alta carga ou intensidade de exercícios físicos. Desse modo, tendo em vista que a fascite é uma doença comum, podendo-se até ser confundida com algum desconforto esporádico, o diagnóstico médico é de suma importância.

O diagnóstico não é direto, uma vez que exames de imagens não conseguem detectar a fascite plantar e podem ser empregados para descartar outras doenças.

Sendo o paciente diagnosticado com fascite, os médicos entram com terapias para aliviar a dor, com a prescrição de analgésicos, anti-inflamatórios, acupuntura e até mesmo de exercícios de alongamento antes de levantar da cama, porém em caso extremos, prescreve-se o uso de uma órtese noturna.

Em casos extremos, são necessárias infiltrações de glicocorticoides na região da fásia, porém, tal medida é adotada com muita cautela, face as complicações desse procedimento, como a ruptura da fásia. As opções cirúrgicas para liberação da fásia plantar são reservadas para pacientes que não responderam a nenhum tipo de tratamento, entretanto, o pós-operatório, é demorado, dura meses e sem qualquer garantia.

De modo geral, a fascite plantar é uma doença muito comum, de difícil diagnóstico e em alguns casos de tratamento muito oneroso. De modo, que a prevenção ainda

é o melhor remédio, como o uso de sapatos confortáveis, algo que todo mundo deveria fazer, bem como tomar cuidado com a intensidade de exercícios físicos e sempre acompanhado de profissionais especializados.

Referência: Guimarães, K. Fascite plantar, a intensa dor no calcanhar que afeta de sedentários a atletas e amantes do salto alto. BBC News [Internet] Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-41395634>. Acesso em 20/11/2018.

Alerta submetido em 20/11/2008 e aceito em 20/11/2018.

Caderno de Ciência e Tecnologia

6. A inibição seletiva de canais Cav3.2 reverte a hipersensibilidade dos nociceptores periféricos

Os analgésicos opioides constituem a primeira linha no tratamento da dor pós-cirúrgica, entretanto apresentam vários efeitos adversos como constipação, retenção urinária, danos cognitivos, depressão respiratória, tolerância e dependência. Neste sentido, estudos são necessários para identificar novos alvos terapêuticos para o tratamento da dor pós-operatória. Evidências sugerem o envolvimento dos canais de cálcio 3.2 (Cav3.2), uma isoforma dos canais de cálcio do tipo T (canais T) na dor neuropática, entretanto há poucas evidências do papel dos canais T no desenvolvimento e manutenção da dor aguda e hipersensibilidade após a cirurgia. Os canais T nas células do gânglio da raiz dorsal (DRG) estão presentes em nociceptores C polimodais não mielinizados sensíveis a diferentes estímulos nocivos.

Neste estudo, uma incisão plantar na pata traseira de ratos, foi utilizado como modelo de dor pós-operatória, sendo que os animais apresentaram hiperalgesia térmica e mecânica. O estudo demonstrou que a excitabilidade dos neurônios nociceptivos do DRG estava incrementada imediatamente após a cirurgia. Esse aumento na excitabilidade foi devido a uma maior densidade de corrente dos canais T pela desubiquitinação do canal, visto que animais com expressão diminuída da enzima desoxigenadora (USP5), que estabiliza o Cav3.2 canais na membrana, apresentaram um redução da hiperalgesia. A isoforma do canal Cav3.2 foi particularmente crítica para a dor aguda pós-cirúrgica, dado que as respostas hiperalgésicas mecânicas foram reduzidas em camundongos knockout para Cav3.2. Além disso, os resultados in vivo mostraram que a administração i.t. de um inibidor de canais T (TTA-P2) levou a uma redução da hiperalgesia térmica e mecânica, sugerindo que os canais T contribuem para o aumento da excitabilidade dos neurônios sensoriais nociceptivos e da transmissão nociva após a incisão. Portanto, os resultados sugerem que a isoforma CaV3.2 dos canais T pode ser considerada um alvo potencial de drogas para o tratamento da dor pós-cirúrgica.

Referência: Joksimovic SL, Joksimovic SM, Tesic V, García-Caballero A, Feseha S, Zamponi GW, Jevtovic-Todorovic V, et al. Selective inhibition of Cav3.2 channels

reverses hyperexcitability of peripheral nociceptors and alleviates postsurgical pain. *Sci Signal*. 2018;11:545.

Alerta submetido em 07/11/2018 e aceito em 07/11/2018.

7. O sequenciamento de neurônios colônicos revela sete classes neuronais distintas

A integração de eventos nutricionais, microbianos e inflamatórios ao longo do eixo sistema nervoso central-sistema digestivo pode alterar a fisiologia intestinal e o comportamento de um organismo. Neurônios colônicos ativam vias reflexas e geram sensações conscientes, mas a diversidade e divisão de função dentro desta classe neuronal é pouco compreendida. A identificação de vias de sinalização contribuintes para a sensação visceral é dificultada devido a inúmeros marcadores moleculares. Nesse estudo, Hockley et al. avaliaram o perfil transcricional de neurônios do cólon por meio de traceamento retrógrado desse subtipo neuronal isolado de ambos gânglios da raiz dorsal toracolombares e lombossacrais associados com vias espinais pélvicas e esplâncnico, respectivamente. Os subtipos neuronais identificados foram validados por single-cell qRT-PCR, imunohistoquímica e análise de influxo de cálcio. Dentre os principais achados científicos desse estudo, podemos citar que o sequenciamento de RNA de neurônios colônicos de camundongos revelou sete subtipos de neurônios sensoriais distintos apresentando diversidade específica do subtipo neuronal entre as populações de neurônios lombares-esplâncnicos e pélvicos. Ademais, um conjunto de marcadores moleculares para subtipos de neurônios colônicos foram caracterizados, suportando futuras perguntas biológicas sobre o papel dessas vias de sinalização para a função gastrointestinal em um contexto patológico ou fisiológico. A implicância desses achados contribui para o desenvolvimento de fármacos capazes de dirimir patologias gastrointestinais relacionadas, a caracterização molecular dessa classe de neurônios colônicos poderá facilitar a compreensão de efeitos adversos provenientes de abordagens terapêuticas atuais e, por fim, a identificação de marcadores moleculares possibilitará a exploração de modelos transgênicos para acelerar nossa compreensão da fisiologia sensorial dentro do sistema gastrointestinal e os mecanismos moleculares relacionados a patologias clinicamente relevantes.

Referência: Hockley JRF, Taylor TS, Callejo G, Wilbrey AL, Gutteridge A, Bach K, Winchester WJ, Bulmer DC, McMurray G, Smith ESJ. Single-cell RNAseq reveals seven classes of colonic sensory neuron. *Gut*. 2018. pii: gutjnl-2017-315631.

Alerta submetido em 16/11/2018 e aceito em 16/11/2018.

8. Anexina 6 inibe a transdução mecânica somato-sensorial

A anexina 6 é uma proteína de membrana dependente de cálcio que é expressa pela maioria dos neurônios sensoriais e que tem sido apontada por modular a condutância do cálcio em neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD), além de mediar as correntes de mecanotransdução em bicamadas lipídicas. De fato, estudo

publicado na revista Science Signaling pelo grupo liderado por John Wood na Inglaterra, observou que a anexina 6 tem um importante papel na transdução de estímulos mecânicos nos neurônios sensoriais. Raouf e colaboradores observaram que animais deficientes para anexina 6 apresentaram uma sensibilidade aumentada a estímulos mecânicos. Além disso, os neurônios sensoriais destes animais tinham uma atividade aumentada do canal iônico Piezo 2, o qual medeia correntes mecânicas de adaptação rápida, relacionadas a propriocepção e toque. Por outro lado, o aumento na expressão de anexina 6 nos neurônios sensoriais, foi capaz de inibir essas correntes de adaptação rápida, as quais são preferencialmente mediadas pelo Piezo 2. Ainda, os autores demonstraram em modelo animal de osteoartrite (OA), uma doença na qual a dor induzida por estímulos mecânicos é problemática, que a maior expressão de anexina 6 nos neurônios sensoriais levou a uma diminuição da dor mecânica nos animais com OA. Em conjunto, os resultados desse trabalho sugerem que estratégias que levem a um aumento de anexina 6 pode ser uma ferramenta útil para aliviar a dor mecânica crônica osteoarticular.

Referência: Raouf R, Lolignier S, Sexton JE, Millet Q, Santana-Varela S, Biller A, Fuller AM, Pereira V, Choudhary JS, Collins MO, Moss SE, Lewis R, Tordo J, Henckaerts E, Linden M, Wood JN. Inhibition of somatosensory mechanotransduction by annexin A6. *Sci Signal*. 2018; 11(535). pii: eaao2060.

Alerta submetido em 06/09/2018 e aceito em 11/09/2018.

9. A influência do uso de anti-NGF na movimentação de camundongos submetidos à fratura óssea

No contexto atual, a indústria farmacêutica enfrenta uma dificuldade quanto à disponibilidade de tratamentos que atenuem a dor musculo esquelética. Os medicamentos mais utilizados para este tipo de situação englobam basicamente AINEs e opioides, e ainda que melhorando a dor, possuem efeitos indesejados significativos como fatores prejudiciais à cicatrização óssea e dependência, respectivamente.

Se baseando em dados recentes sobre o uso do anti fator de crescimento do nervo (anti NGF – Nerve Grow Factor) como alternativa ao tratamento de determinadas dores musculo esqueléticas. O presente estudo se dedica a investigar se o uso do tratamento anti NGF influencia na atividade física de camundongos idosos, jovens ou com dor musculo esquelética relacionada a fratura óssea.

A partir de experimentos controlados e monitorizados, os pesquisadores observaram a não influência desse fator no aumento de atividade física de camundongos idosos e jovens sem dor de fratura óssea, demonstrando assim que a baixa atividade observada nos animais idosos ao longo do tempo, está relacionada à uma fadiga do sistema nervoso central e não ao acúmulo de NGF sistêmico.

Concomitante a isso, observou-se que o uso desse mesmo tratamento em camundongos submetidos à uma fratura óssea, melhorou a disposição dos roedores para atividade física entre 10 e 27%, auxiliando ainda mais na atenuação da dor músculo esquelética, uma vez que a movimentação ainda é considerada o melhor



Dor On Line

www.dol.inf.br

tratamento não medicamentoso para o alívio de dor e estado funcional musculoesquelético.

Referência: Majuta, L.A; Mitchell, S.A.T; Kuskowsk, M.A.; Mantyh, P.W. Anti-nerve growth factor does not change physical activity in normal young or aging mice but does increase activity in mice with skeletal pain. *Pain*. 2018; 59(11):2285-2295.

Alerta submetido em 28/11/2018 e aceito em 28/11/2018.