

## Aula Passada: A epidemiologia da Dor

*Principal motivo do uso do Sistema Único de Saúde*

*30% dos brasileiros são portadores de dor crônica\**

*85% estão incapacitados\**

\*As informações estatísticas para população brasileira são, em geral, projeções de resultados para outras populações ou para o mundo

A analgesia medicamentosa no Brasil parece ser inadequada ou pouco efetiva

Os cuidados paliativos são pouco difundidos

*Dor músculo esquelética: “maior causa de procura em ambulatório especializado, com maior prevalência entre as mulheres e repercussões funcionais e psicológicas importantes”*

Dores crônicas devem ser consideradas tão urgentes e sérias quanto um episódio agudo de dor, pois ambas podem implicar em risco de sobrevida

---

**RCG1080 - Dor e Cuidados Paliativos**  
**Medidas Conservadoras**  
**Não-Farmacológicas**

**Neurofisiologia e Controle**  
**Endógeno da Nocicepção e Dor**

---

## Tópicos

---

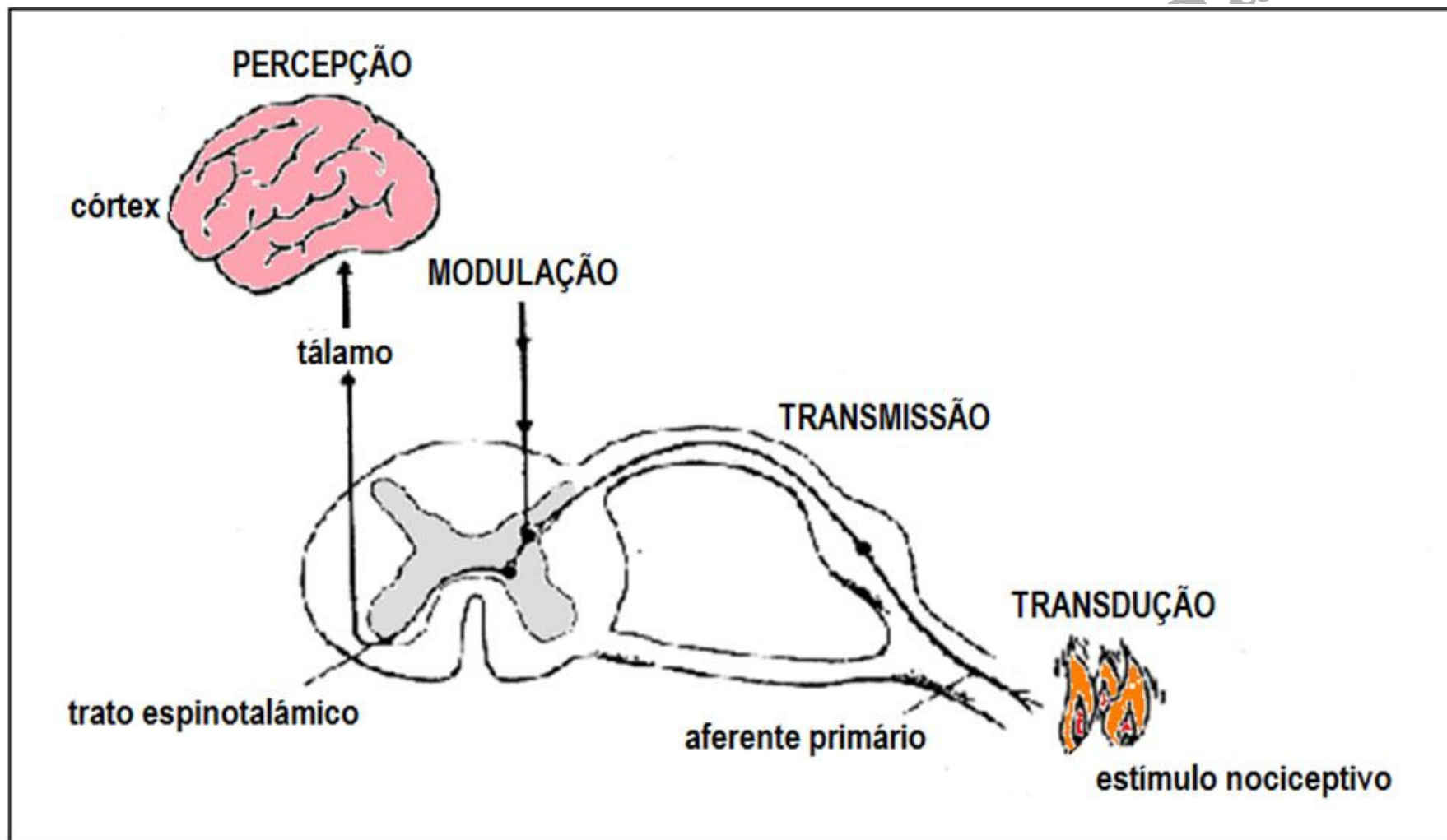
- ✦ Receptores sensoriais e fibras nervosas
- ✦ Neurotransmissores e substâncias facilitatórias e inibitórias
- ✦ Transmissão Neural
  - Neurônios de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> ordem
- ✦ Nocicepção (dor aguda inflamatória e dor crônica)
- ✦ Vias ascendentes e projeções centrais
- ✦ Vias descendentes
- ✦ Sensibilização periférica e central
- ✦ Mecanismos de controle da dor
  - Teoria das Comportas
  - Mecanismos Descendentes
  - Liberação de opióides endógenos

## Concepção Cartesiana de Dor

**Descartes, “Princípios de Filosofia” (1644)**

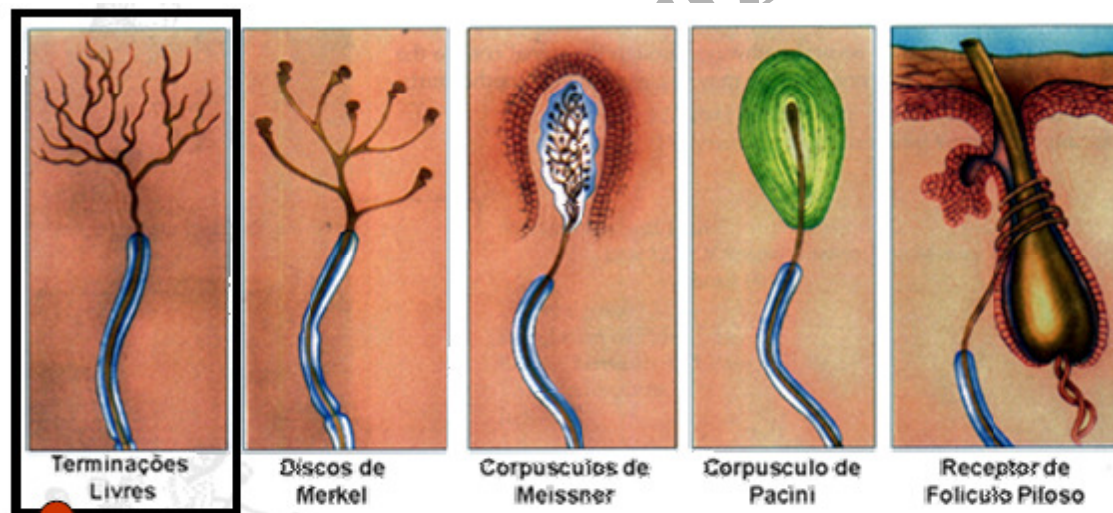
"Se uma fogueira surge perto do pé, as ínfimas partículas lançadas, que como se sabe se movem a grande velocidade, têm o poder de por em movimento a parte da pele do pé que com elas entra em contato e assim puxar o delicado filamento ligado a essa área; simultaneamente abrem o poro onde esse filamento termina, da mesma forma que puxando a extremidade de uma corda se provoca, no mesmo instante, uma pancada num sino suspenso na outra extremidade."

Neurofisiologia da dor



Receptores Sensoriais

- \* Mecanorreceptores
- \* Termorreceptores
- \* Proprioceptores
- \* Nociceptores



Receptores da dor = nociceptores

Amplamente espalhados em todos os tecidos, com a **exceção** do tecido nervoso!!

**Terminações livres**

- Térmicos
- Mecânicos
- Químicos

Neurônios Aferentes de Primeira Ordem

Size	Type	Group	Subgroup	Diameter (Micrometers)	Conduction Velocity	Receptor	Stimulus
Large	A $\alpha$	I	1a	12–20 (22)	70–120	Proprioceptive mechanoreceptor	Muscle velocity and length change, muscle shortening of rapid speed
	A $\alpha$	I	1b	6–12	36–72	Proprioceptive mechanoreceptor	Muscle length information from touch and pacinian corpuscles
	A $\beta$	II	Muscle				
	A $\beta$	II	Skin			Cutaneous receptors	Touch, vibration, hair receptors
A $\delta$	III	Muscle	1–5 (6)	6(12)–36(80)	75% mechanoreceptors and thermoreceptors	Temperature change	
Small	A $\delta$	III	Skin			25% nociceptors, mechanoreceptors and thermoreceptors (hot and cold)	Noxious mechanical and temperature (> 45° C, < 10° C)
	C	IV	Muscle	0.3–1.0	0.4–1.0	50% mechanoreceptors and thermoreceptors	Touch and temperature
	C	IV	Skin			50% nociceptors, 20% mechanoreceptors, and 30% thermoreceptors (hot and cold)	Noxious mechanical and temperature (> 45° C, < 10° C)



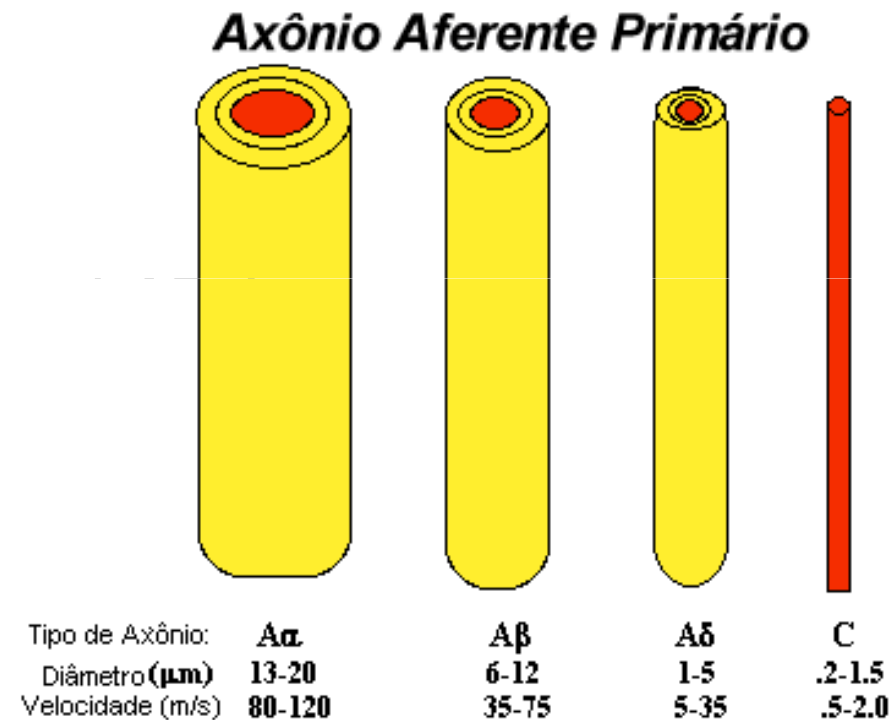
Tipo	Mielina	Modalidades da sensação	Diâmetro(mm)	Condução(m/s)
Aa	++++	Motora	12 - 20	70 - 120
Aa	++++	Propriocepção	12 - 20	70 - 120
Ab	+++	Tacto Propriocepção	5 - 12	30 - 70
Ag	++	Motora	3 - 6	15 - 30
Ad	+	Dor, Frio, Tacto	2 - 5	12 - 30
<b>B</b> (fibras simpáticas pré-ganglionares)	+	Sensibilidade térmica	< 3	3 - 14
<b>C</b> (cordão posterior)	ausente	Dor Sensibilidade térmica Tacto	0,4 - 1,2	0,5 - 2
<b>C</b> (fibras simpáticas pós-ganglionares)	ausente	Dor Pressão	0,3 - 1,3	0,7 - 2,3



## Neurônios de Primeira Ordem

## Quatro Tipos de Neurônios de 1ª Ordem:

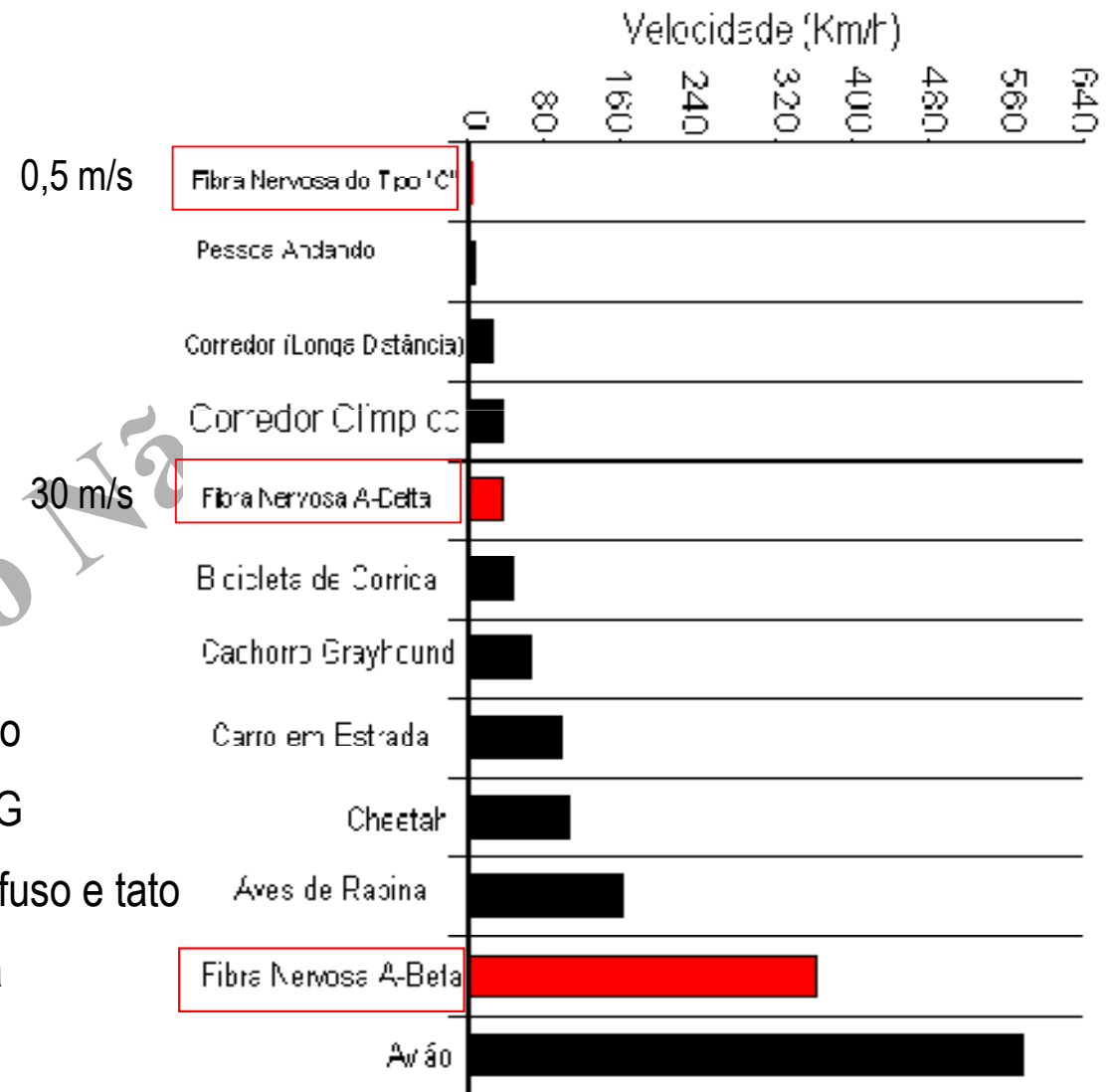
- $A\alpha$
- $A\beta$
- $A\delta$
- C



**Fibras  $A\alpha$  e  $A\beta$  = rápidas, de grande diâmetro**

**Fibras  $A\delta$  e C = lentas, de pequeno diâmetro**

Diâmetro de fibras e velocidade de condução



**Classificação por Grupos**

Grupo Ia – Ø17 micrômetros – Aα fuso

Grupo Ib - Ø16 micrômetros - Aα OTG

Grupo II - Ø8 micrômetros - Aβ e γ – fuso e tato

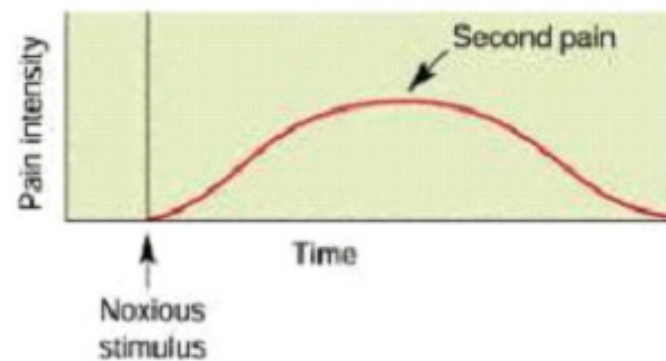
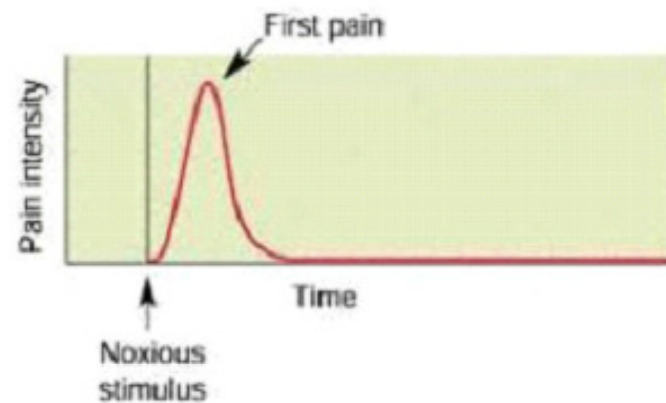
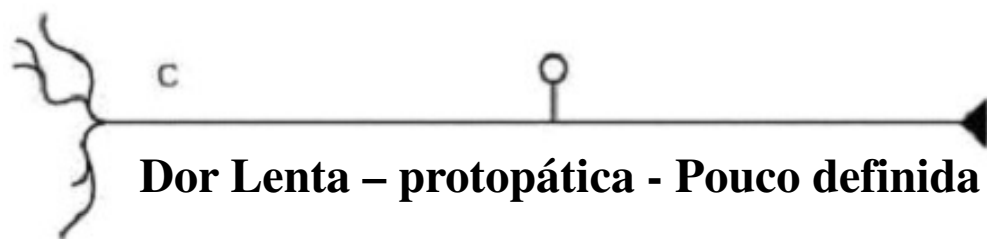
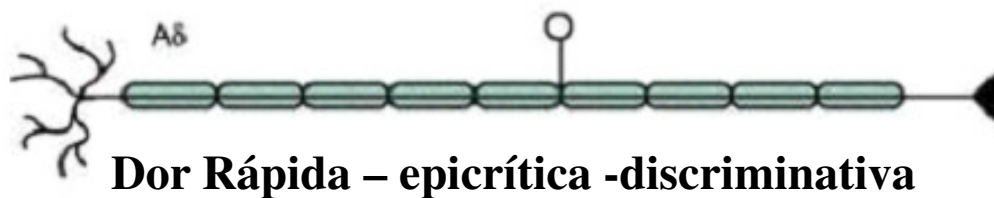
Grupo III – Ø3 micrômetros - Aδ delta

Grupo IV – Ø2 a 0,5 micrômetros - C

## Nocicepção: Dor Rápida &amp; Dor Lenta

- ✦ As fibras A $\delta$  e C transmitem sensações de dor e temperatura e pressão (as fibras A $\delta$  são mais grossas)
- ✦ Os neurônios A $\delta$  originam-se dos receptores localizados na pele e transmitem “dor rápida”
- ✦ Os neurônios C originam-se dos tecidos superficiais (pele) e profundos (ligamentos e músculos) e transmitem “dor lenta”

Dor rápida e dor lenta



Rep

## Neurotransmissores

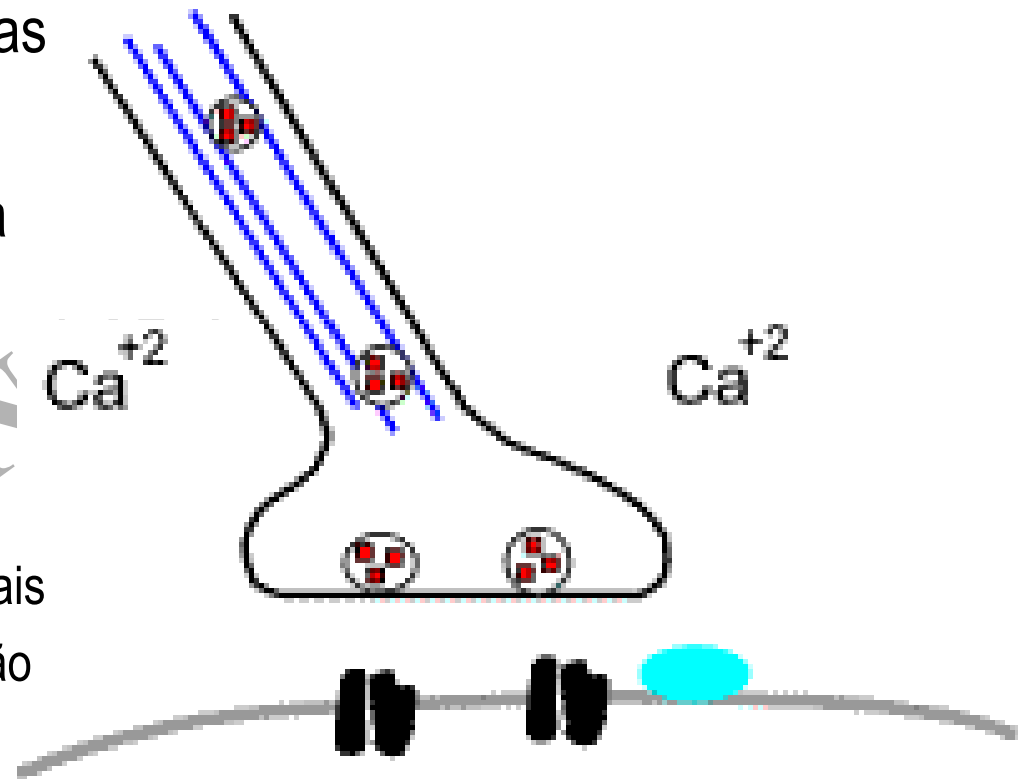
- ✦ São sintetizados pelos neurônios e armazenados neles
- ✦ Armazenados em vesículas
- ✦ Liberados após um estímulo elétrico na fenda sináptica
  - Liberação no sentido drômico e antidrômico
  - *up- and down-regulation*
- ✦ Ligam-se a um receptor ativo sempre que disponível
- ✦ Há uma maneira de desativá-los

## Facilitadores e Inibidores da Transmissão Sináptica

Substâncias transmissoras liberadas na terminação de um neurônio, entram na fenda sináptica e se ligam ao sítio receptor do próximo neurônio: neurotransmissores

Facilitam: fazendo o neurônio seguinte mais responsivo ou reduzindo a ação de inibição neuronal

Inibem: fazendo o neurônio menos responsivo ou ativando neurônios inibitórios



## Neurotransmissores e agentes inibitórios ou facilitatórios não-neurotransmissores

## \* ATP

## \* Monocininas

- Dopamina (DA)
- Serotonina (5HT)
- Norepinefrina (NE)
- Acetilcolina (Ach)

## \* Aminoácidos

- Glutamato
  - (NMDA e non-NMDA)
- GABA

## \* Glicinas

- Abundantes e inibitórias na medula
- Excitatórias no córtex

## \* Peptídeos

- Substância P (pain)
- Encefalinas
- Beta-endorfinas

## Neurotransmissores

**Neurotransmissores excitatórios:**

- Glutamato
  - Ca, Mg, NMDA – alteração do limiar de excitabilidade da célula de transmissão
- Cininas (substância P, neurocinina A e neurocinina B)
  - SP- informa o SNC a ocorrência da lesão, inflamação, modula ações
- Peptídeo gene-relacionado a Calcitonina
- Polipeptídeos vasoativos intestinais
- Somatostatina
  - Inflamação
- Bombesina - neuropeptídeo
  - age na substância gelatinosa

**Neurotransmissores inibitórios:**

- ácido gamma amino butírico (GABA)



## Facilitadores e Inibidores da Transmissão Sináptica

---

- \* Certas substâncias não são verdadeiros neurotransmissores, mas podem facilitar ou inibir a atividade sináptica:
- \* Transmissores amino-biogênicos
  - Serotonina: ativa nas vias descendentes
  - Norepinefrina: inibe a transmissão da dor entre os neurônios de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> ordem
- \* Péptides neuroativos
  - Substância P: dos neurônios primários de pequeno diâmetro
  - Encefalina: opióide ativo nas vias descendentes
  - betaendorfina: opióide endógeno ao SNC

## Nociceção &amp; Substância P: mediadora química universal da dor

- ✦ Um **neurônio nociceptivo** é aquele que transmite sinais de dor
- ✦ A **substância P** inicia os impulsos elétricos que vão das fibras aferentes primárias para a medula espinhal (*down-regulation e liberação antidrômica*)
- ✦ A **substância P** é também a substância transmissora entre as fibras aferentes de 1<sup>a</sup> & 2<sup>a</sup> ordem (*up-regulation é liberação drômica*)

## Receptores pré e pós-sinápticos

- ✦ Receptores pré e pós-sinápticos
- ✦ 5HT (serotonina) família 1, 2 e 3
- ✦ Subgrupos A, B, C e D
  
- ✦ *Up-regulation*
- ✦ *Down-regulation*
  
- ✦ Neurotoxicidade e amplificação

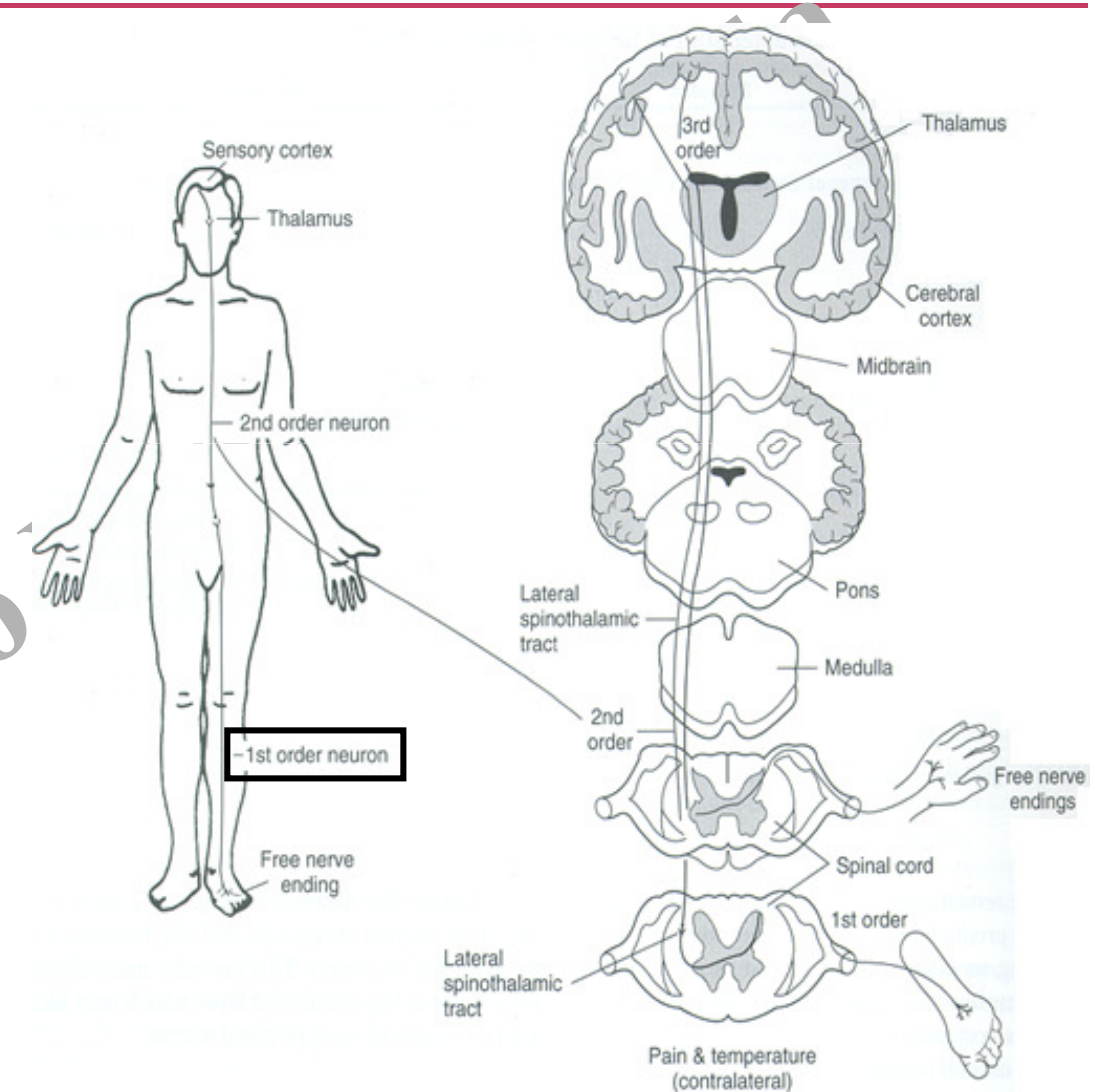
Reprodução Não Autorizada

## Transmissão Neural

- Fibras Aferentes: transmitem impulsos dos receptores sensoriais para o cérebro
  - [Neurônios de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> ordem]
- Fibras Eferentes: como as dos neurônios motores e da via descendente inibitória da dor, transmitem impulsos do cérebro para a periferia

Transmissão Neural (Neurônios de Primeira Ordem)

Neurônios de 1ª ordem ou aferentes primários transmitem impulsos dos receptores sensoriais até o corno dorsal da medula espinal



Reprodução

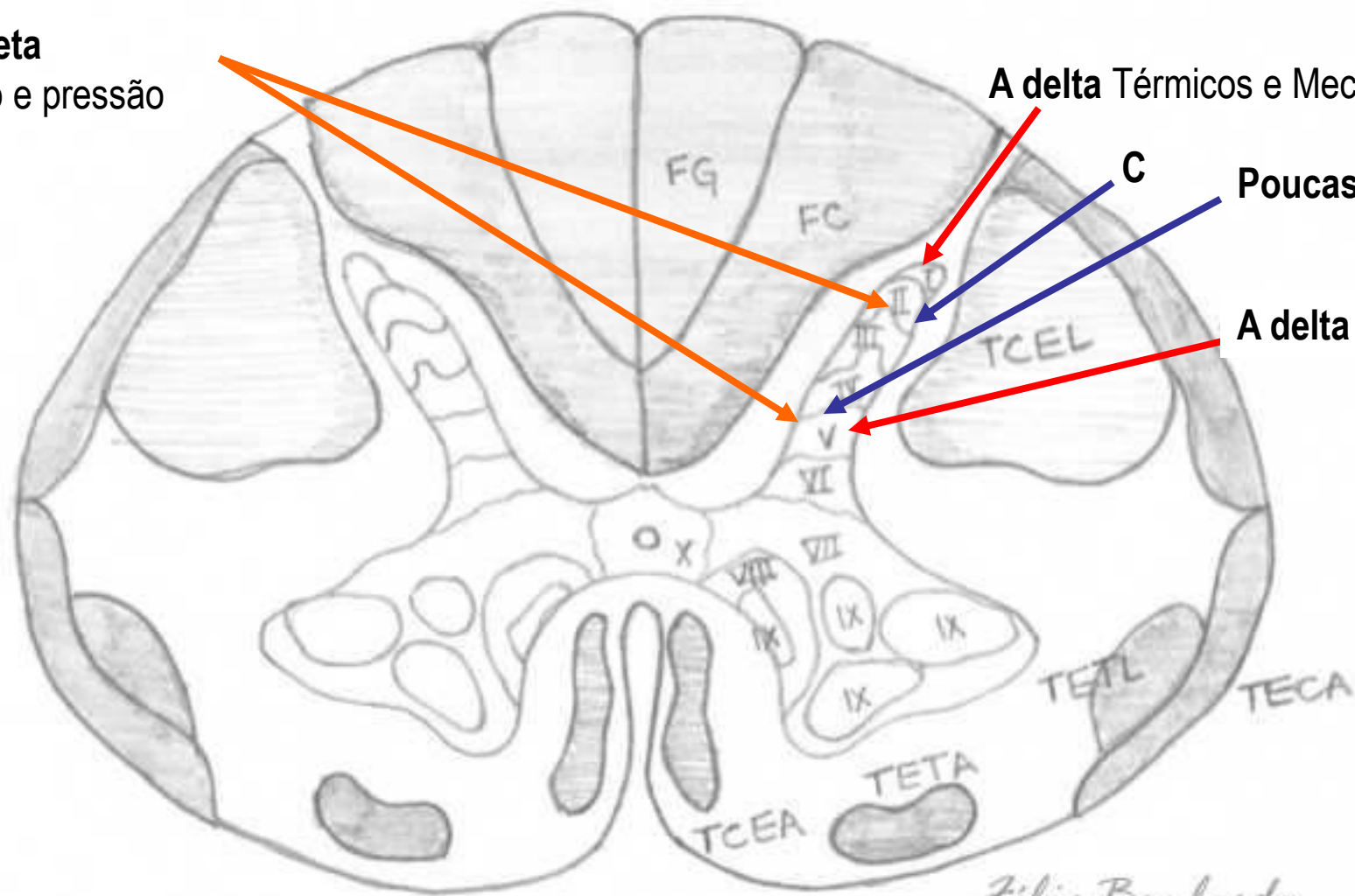
Neurônios de primeira ordem

**A beta**  
Tato e pressão

**A delta** Térmicos e Mecânicos

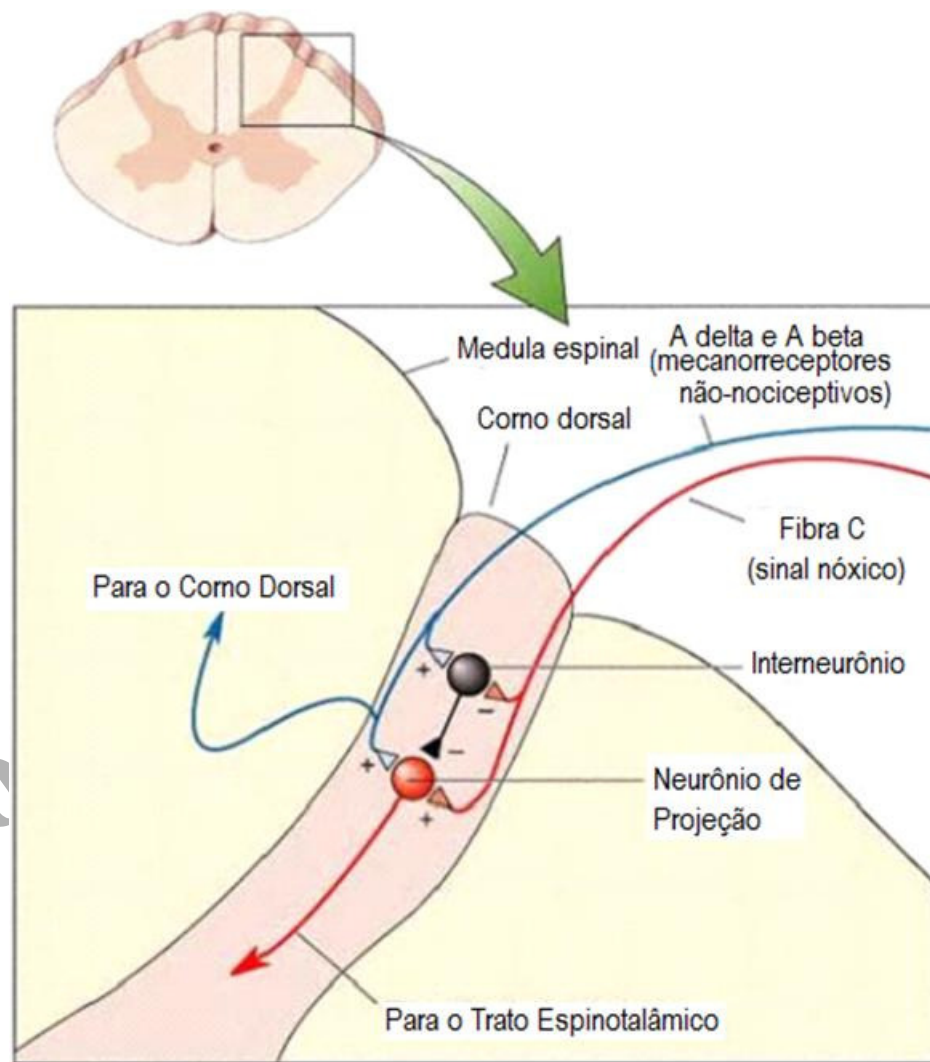
**C** Poucas C

**A delta**



*Fábio Bombarda*

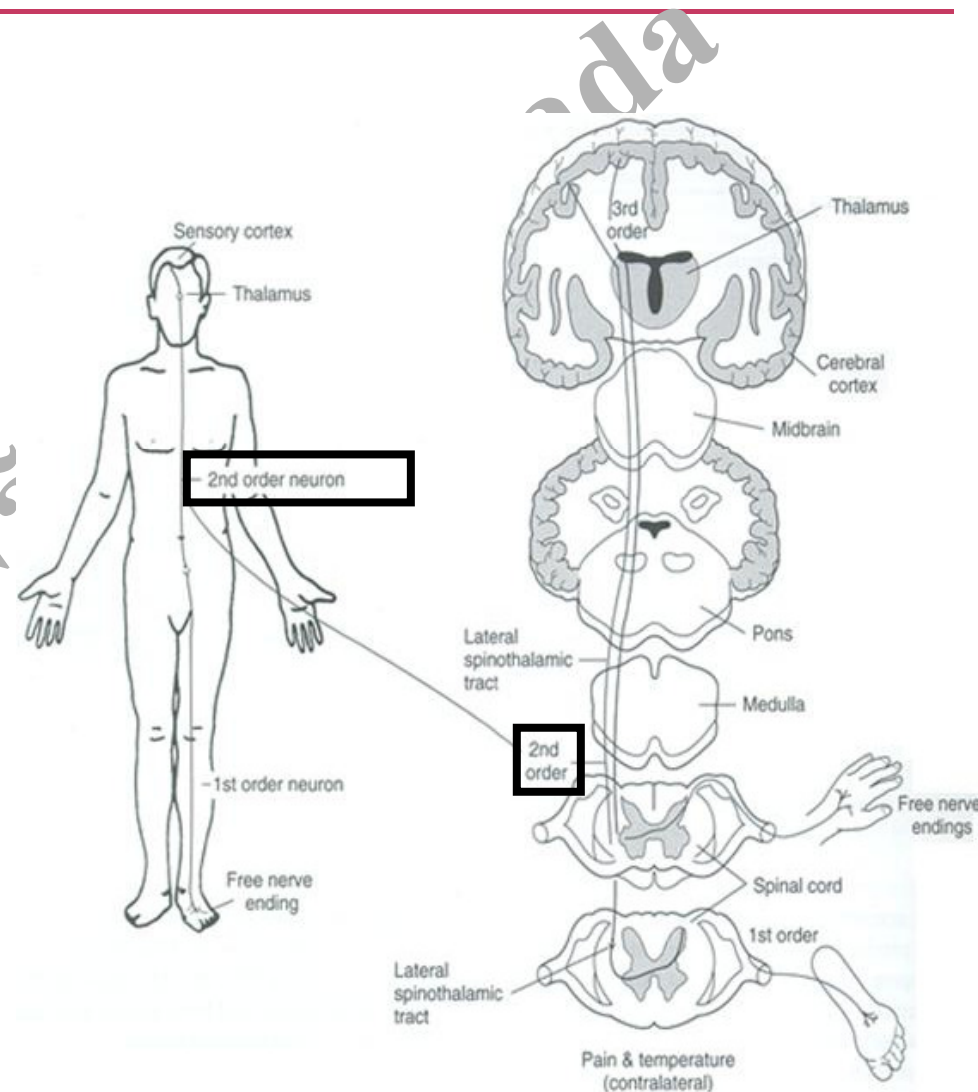
Neurônios de primeira ordem



ada

Transmissão Neural (Neurônios de 2ª Ordem)

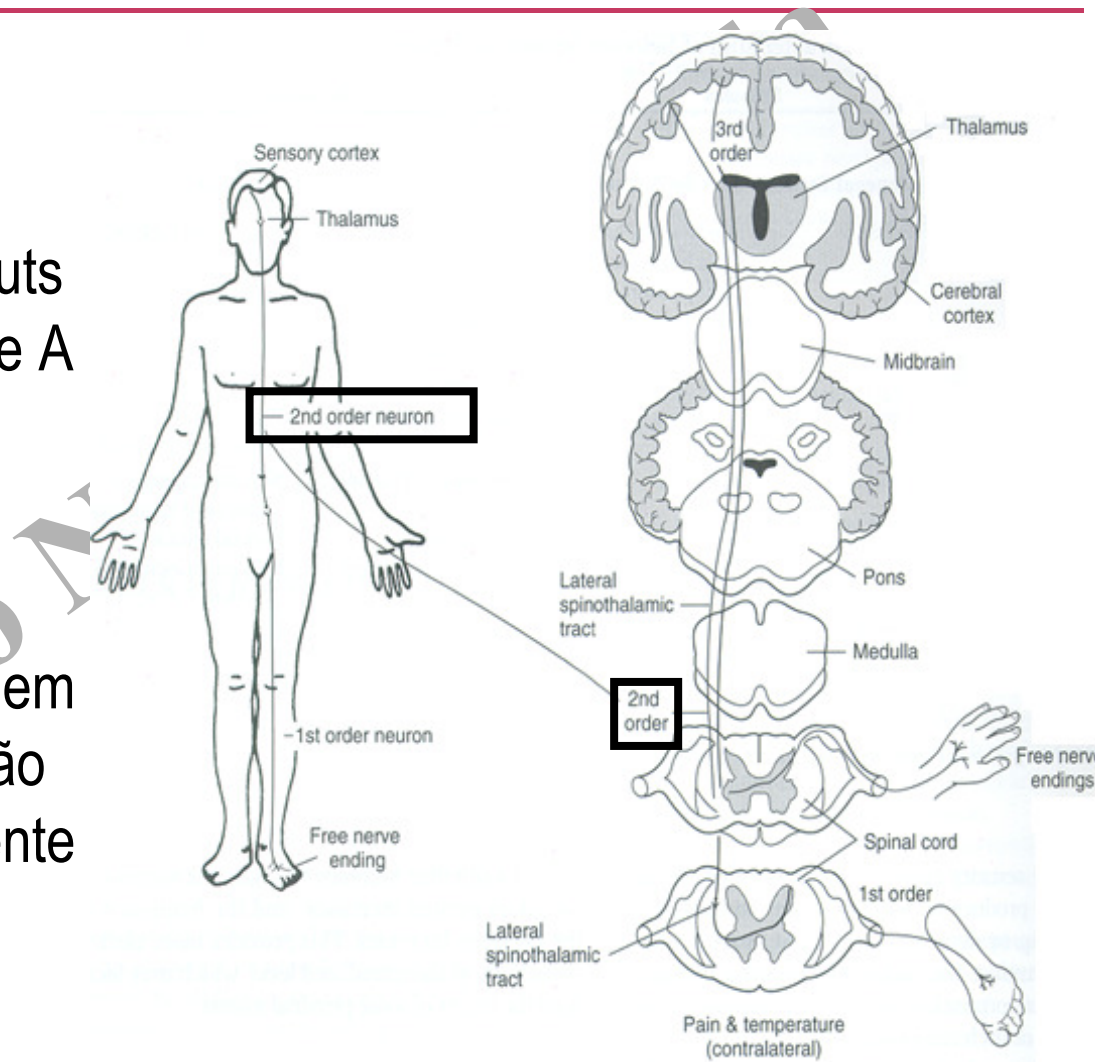
- \* Aferentes de 2ª ordem conduzem mensagens sensoriais do corno dorsal para o cérebro
- \* Aferentes de 2ª ordem são categorizados como:
  - *wide dynamic range/ largo espe*
  - *nociceptive specific/ específicos*



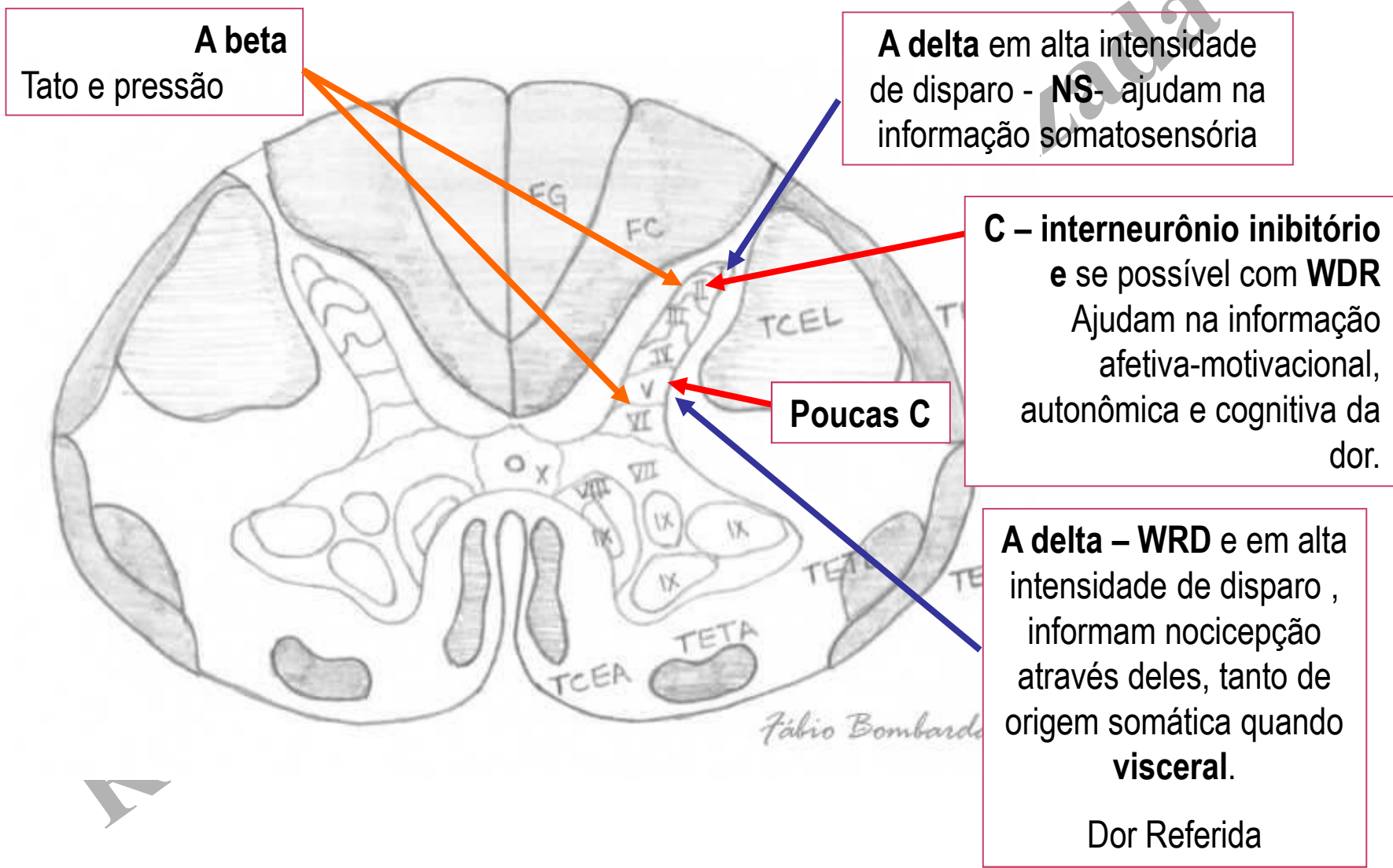


Transmissão Neural (N. de 2ª Ordem)

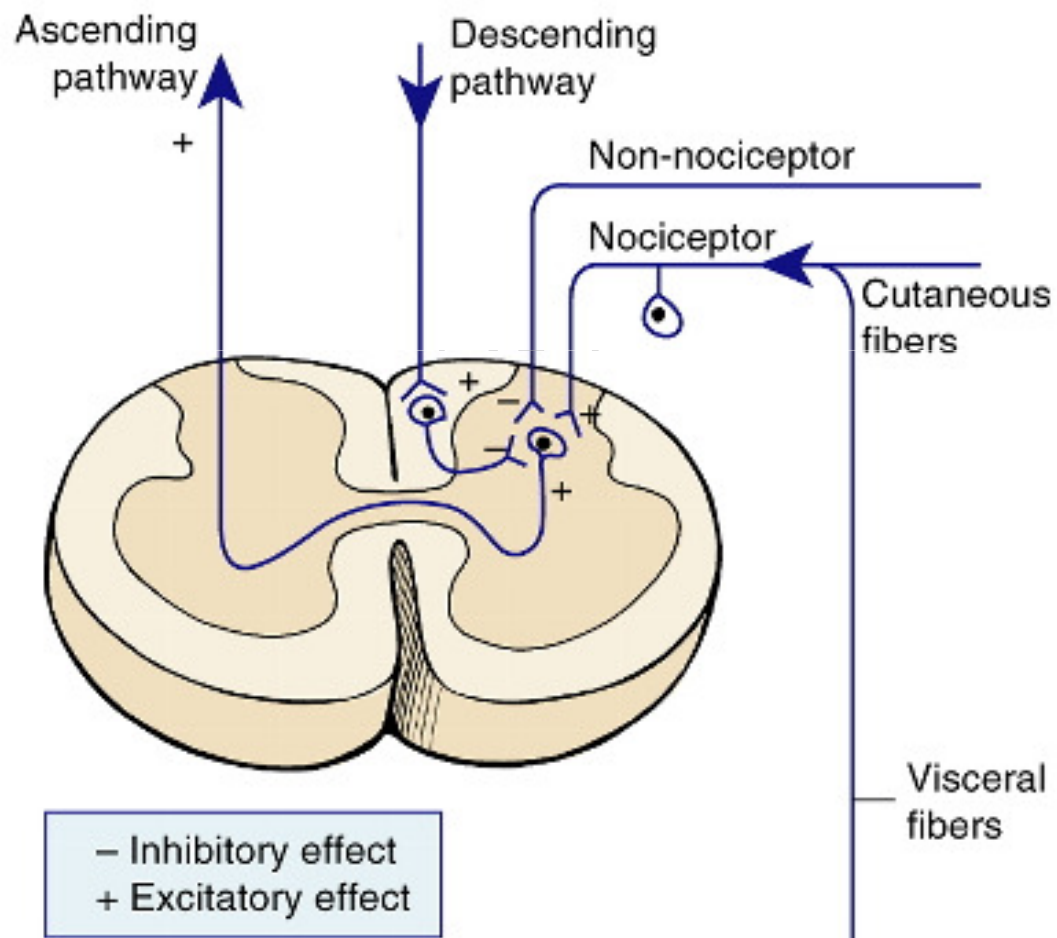
- Aferentes de 2ª ordem *wide dynamic range* recebem inputs das fibras A beta e A gama e A delta
- Aferentes de 2ª ordem *nociceptive specific* respondem exclusivamente à estimulação nóxia recebem inputs somente das fibras C



Neurônios de segunda ordem



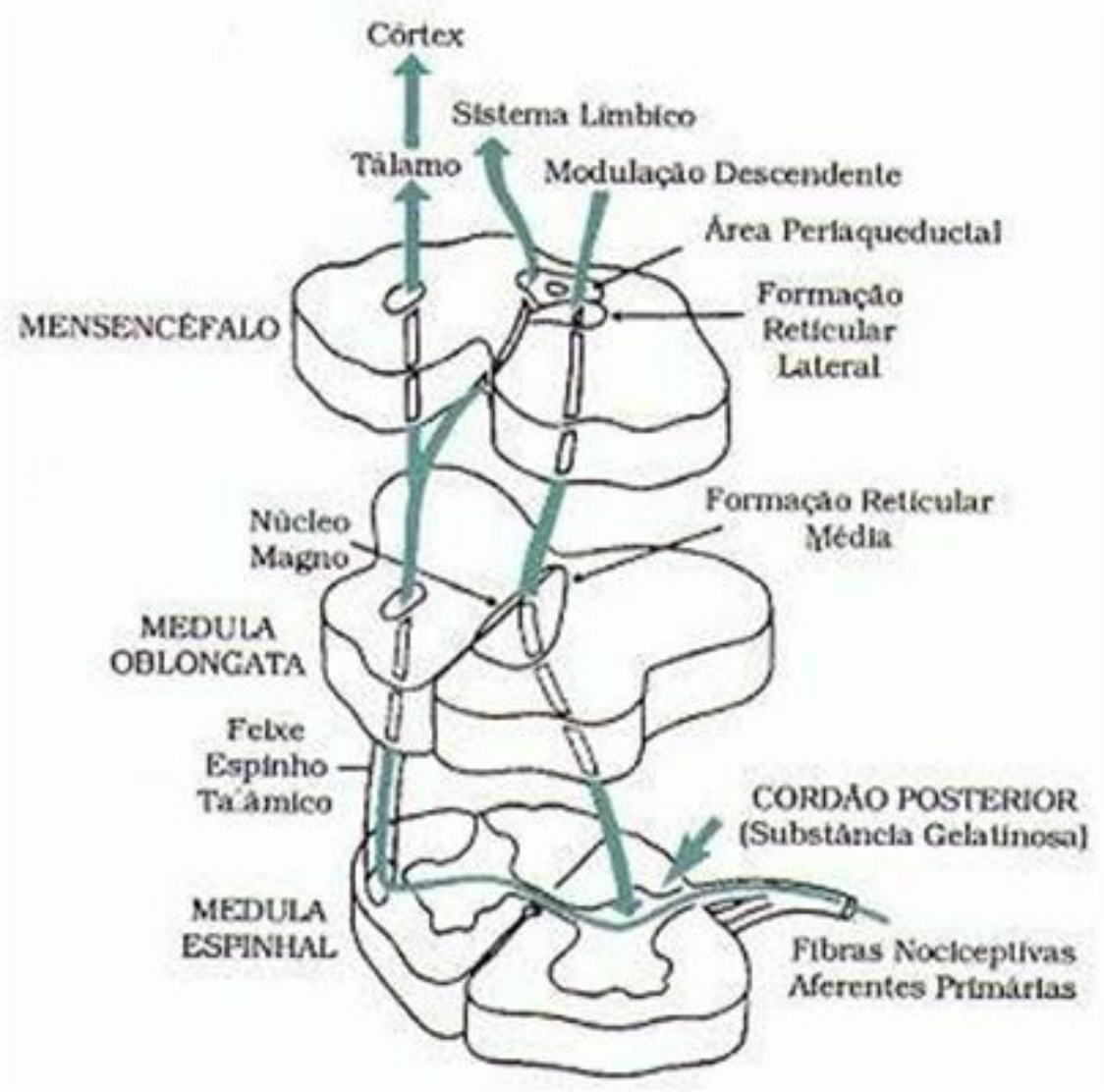
Neurônios de segunda ordem



Repro

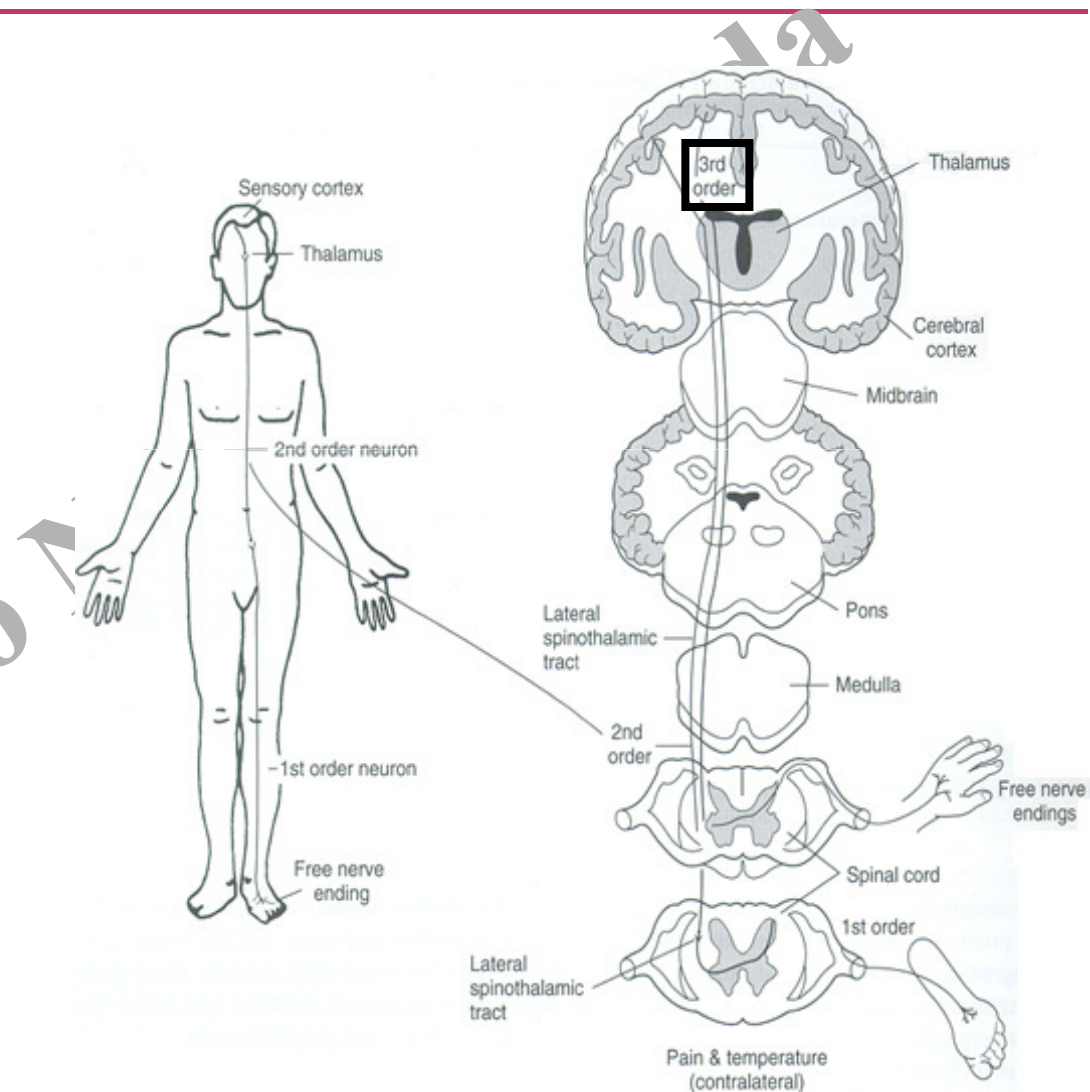
72

Neurônios de segunda ordem



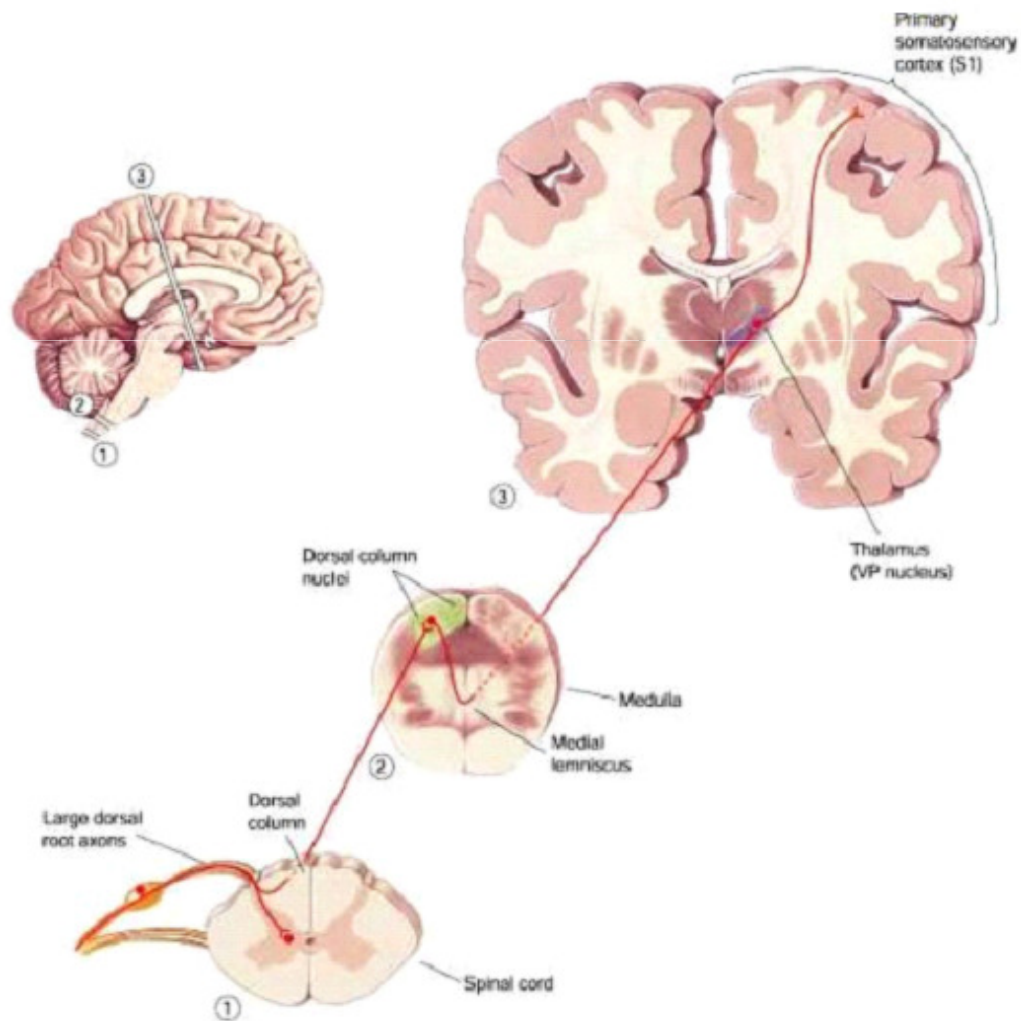
## Transmissão Neural (Neurônios de 3ª Ordem)

Todos esses neurônios fazem sinapse com os neurônios de 3ª ordem, os quais levam as informações aos vários centros cerebrais, nos quais as aferências são integradas, interpretadas e influenciadas



Coluna Dorsal

# Coluna Dorsal - Sistema leminiscal dorsal

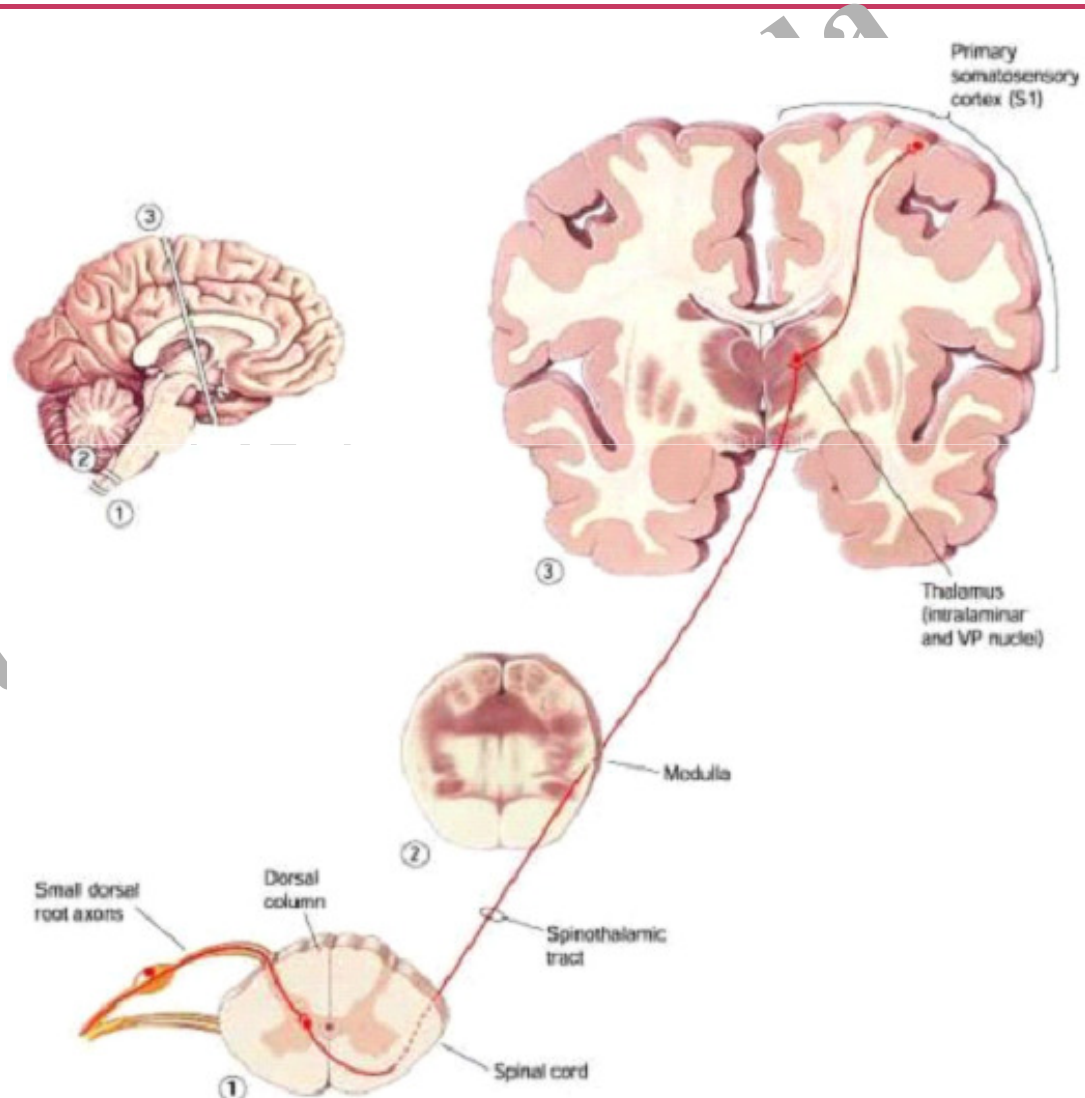


Rep

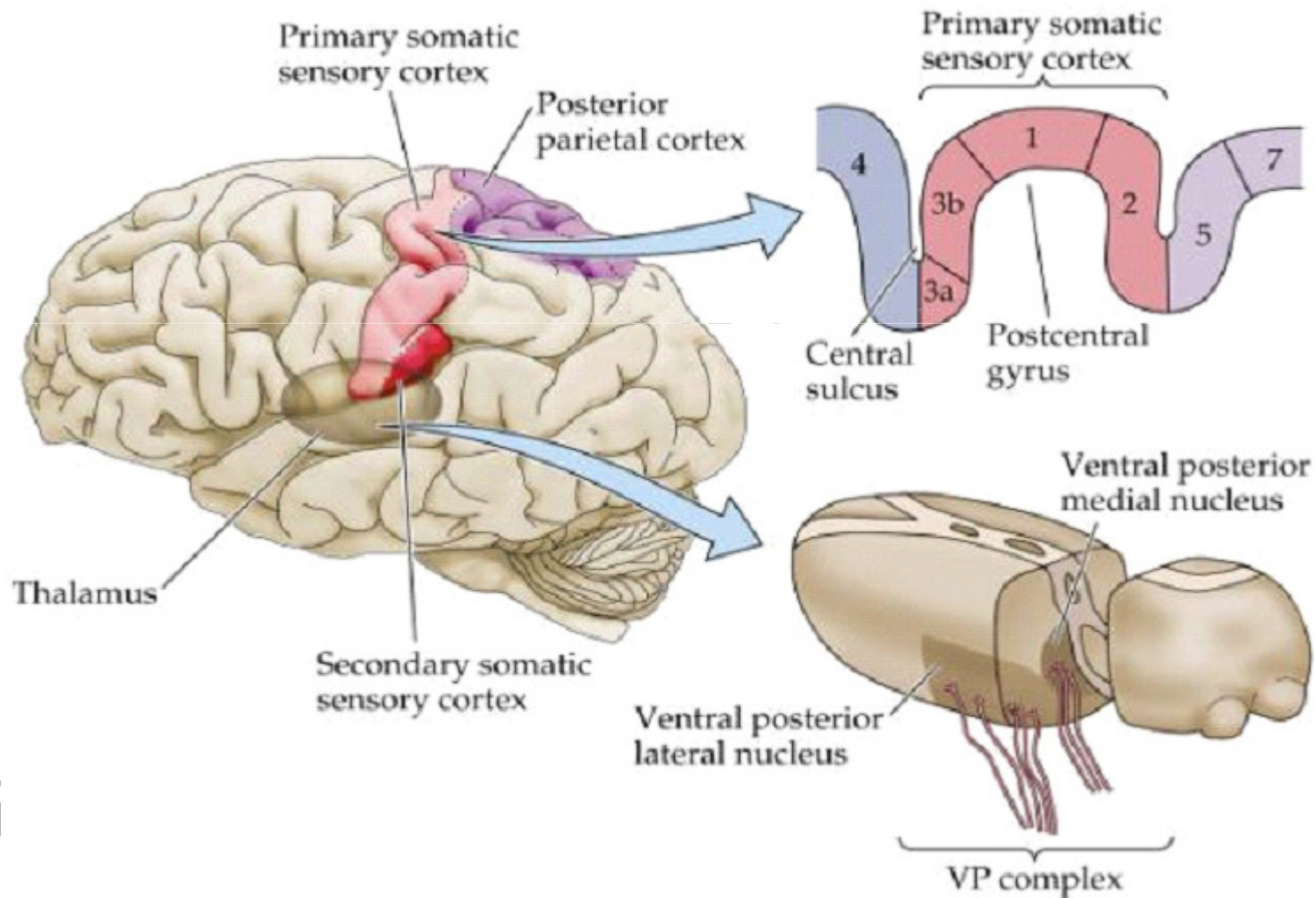
## Sistema Antero-Lateral (SAL) – trato espinoreticulotalâmico e trato espinotalâmico

**Fibras C** – dor lenta – trato espinoreticulotalâmico ou paleoespinotalâmico – núcleo ventro-posterior e núcleo medial – projeções subcorticais não-somatosensorial (formação reticular, sistema límbico, hipotálamo, lobo frontal) (afetivo, cognitivo, autonômico)

**A delta** – dor rápida – trato espinotalâmico lateral ou neoespinotalâmico – núcleo ventro-postero-lateral (sistema lemniscal) – córtex somatosensorial (sensório-discriminativo)

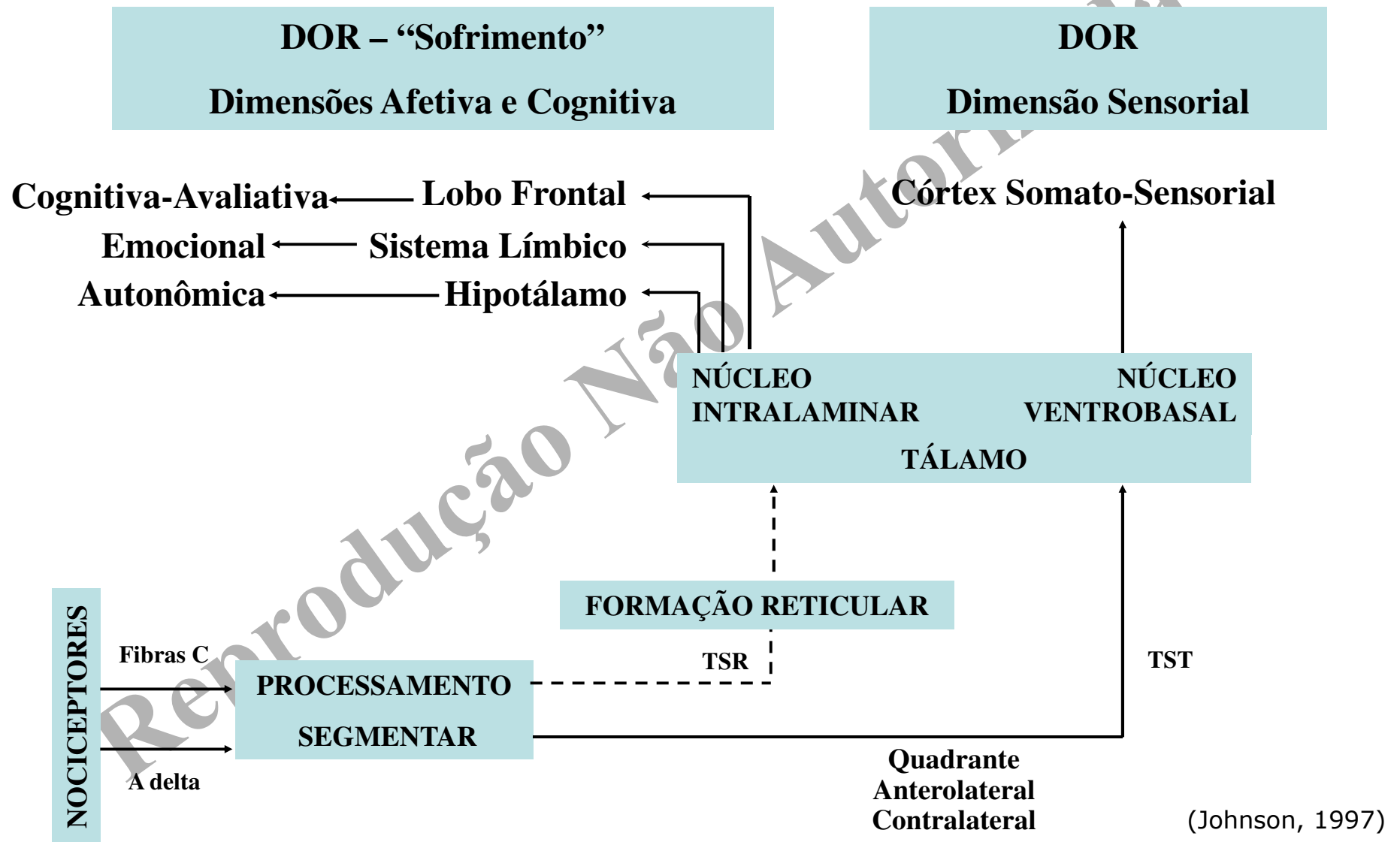


Tálamo somatosensorial (VPL/VPM) e córtex (áreas 3a, 3b, 1 e 2)

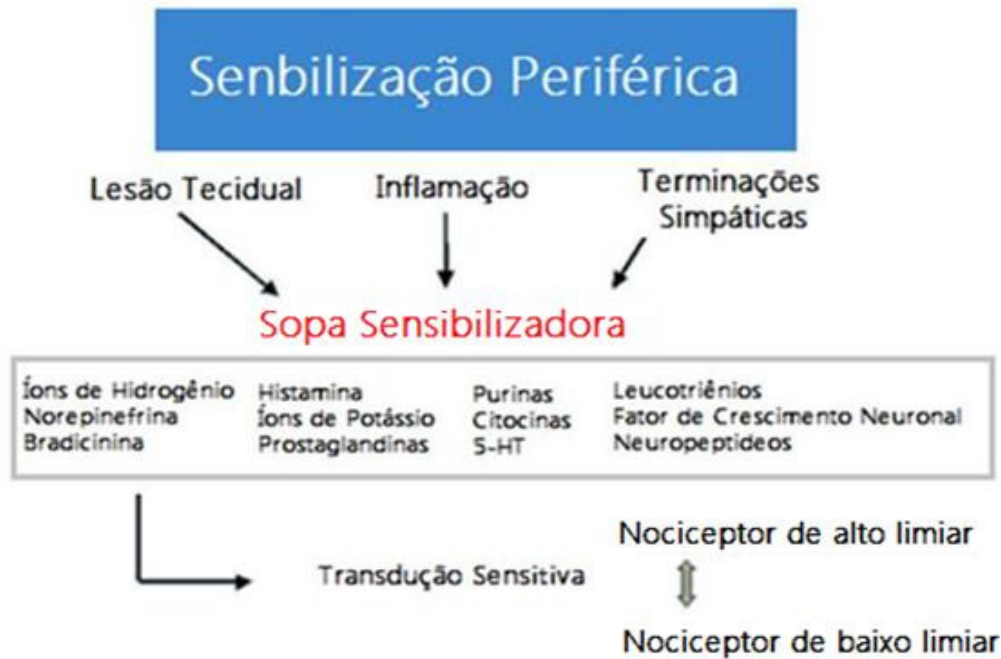




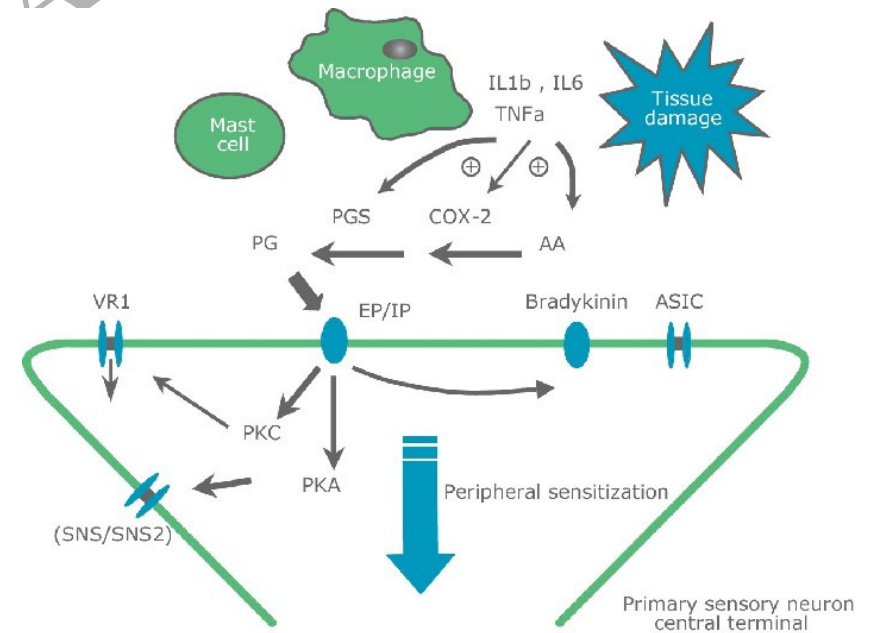
Projeções centrais



Modulação da Dor – Sensibilização periférica e central



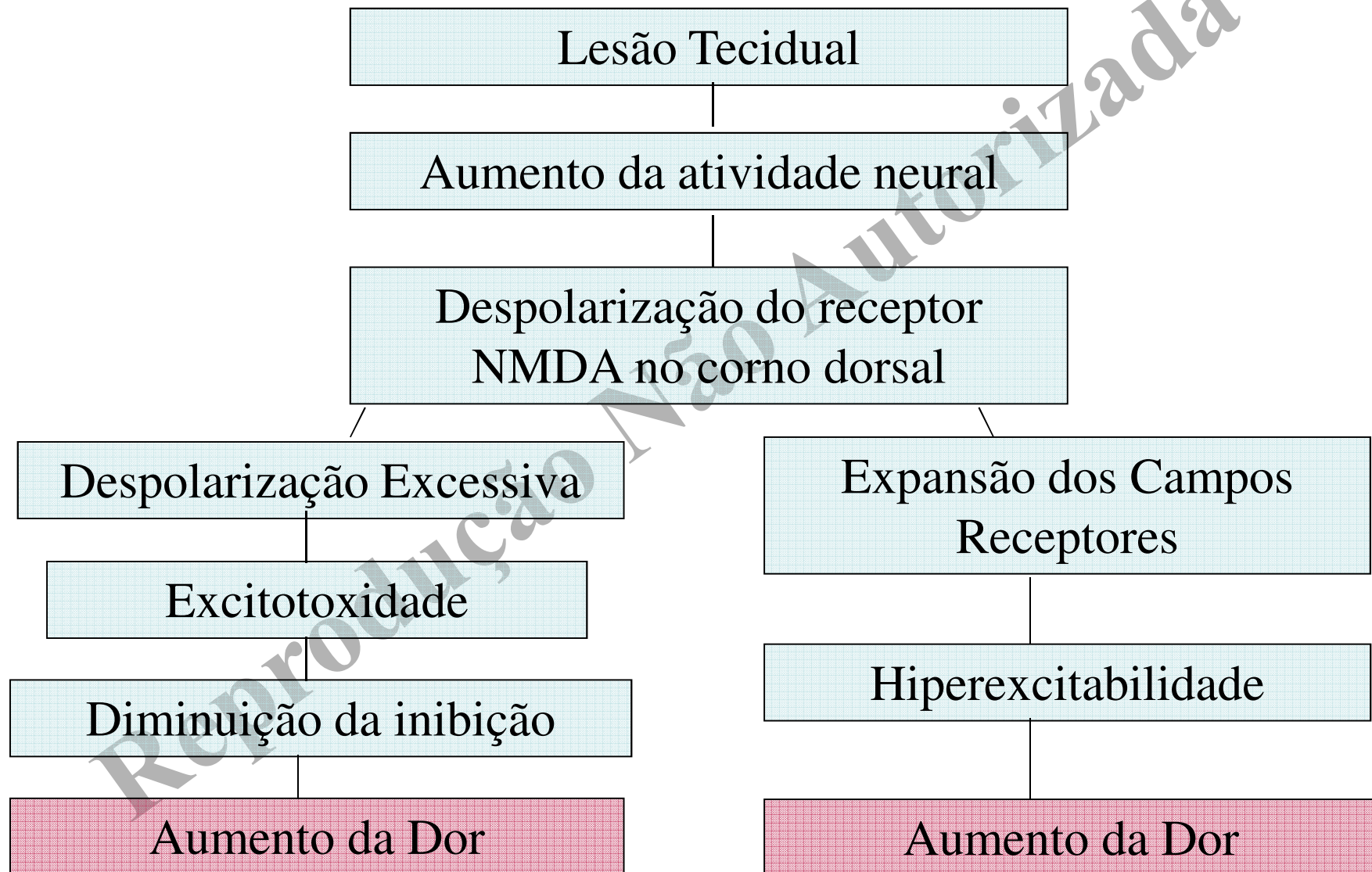
Autorizada



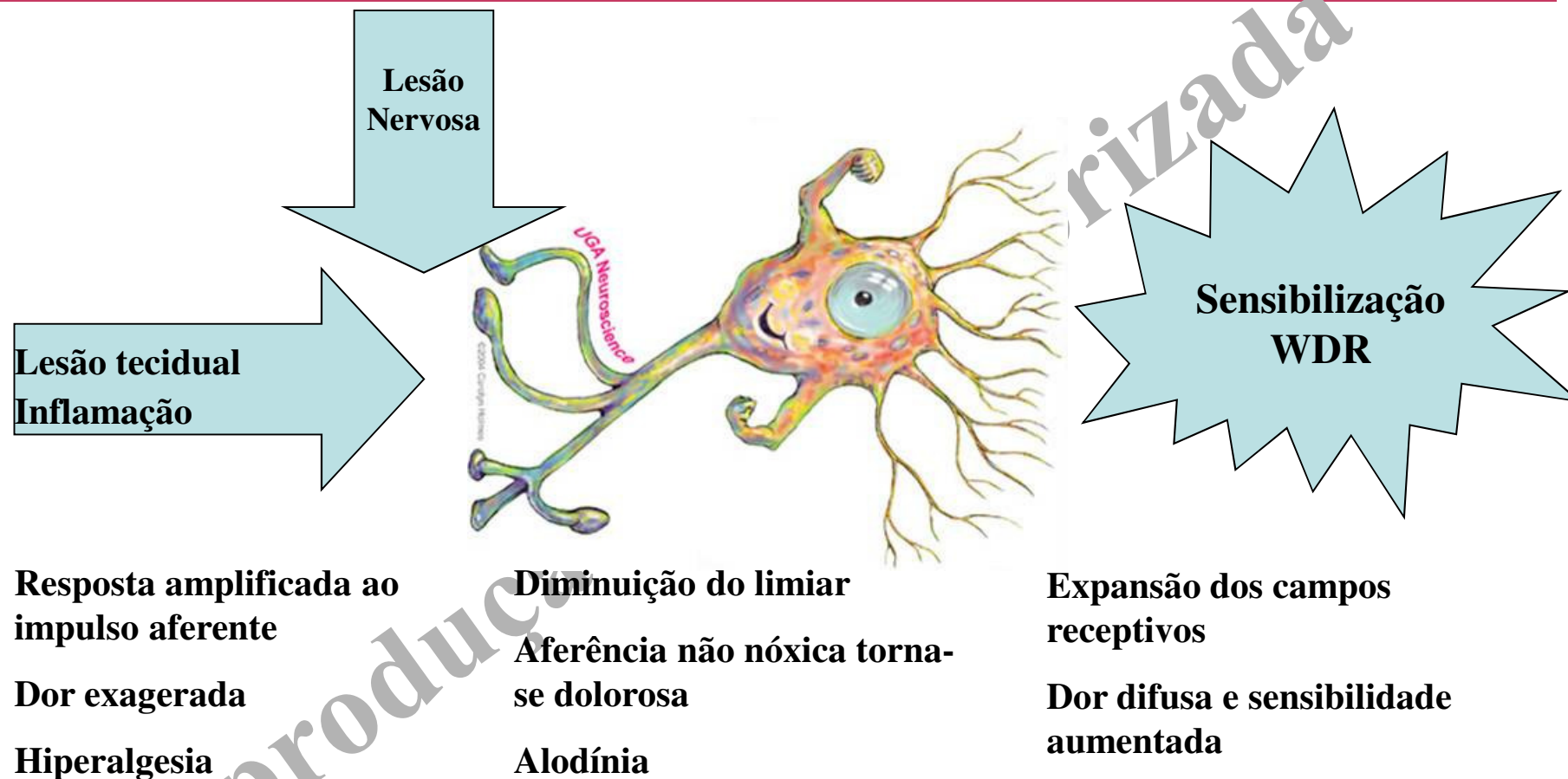
Reprinted with permission from *Trends in Molecular Medicine*.  
Samad TA, et al. *Trends Mol Med* 2002;8:390-6.

Reproduzido

Sensibilização central

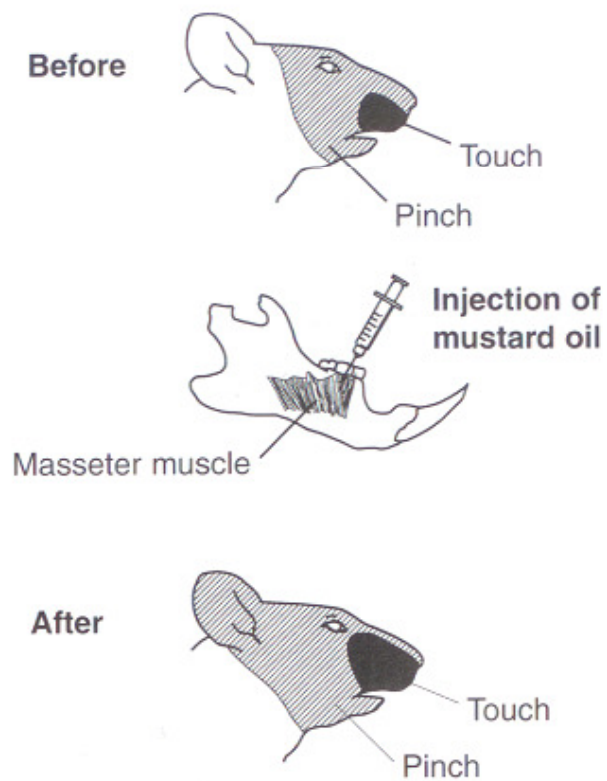


Sensibilização central

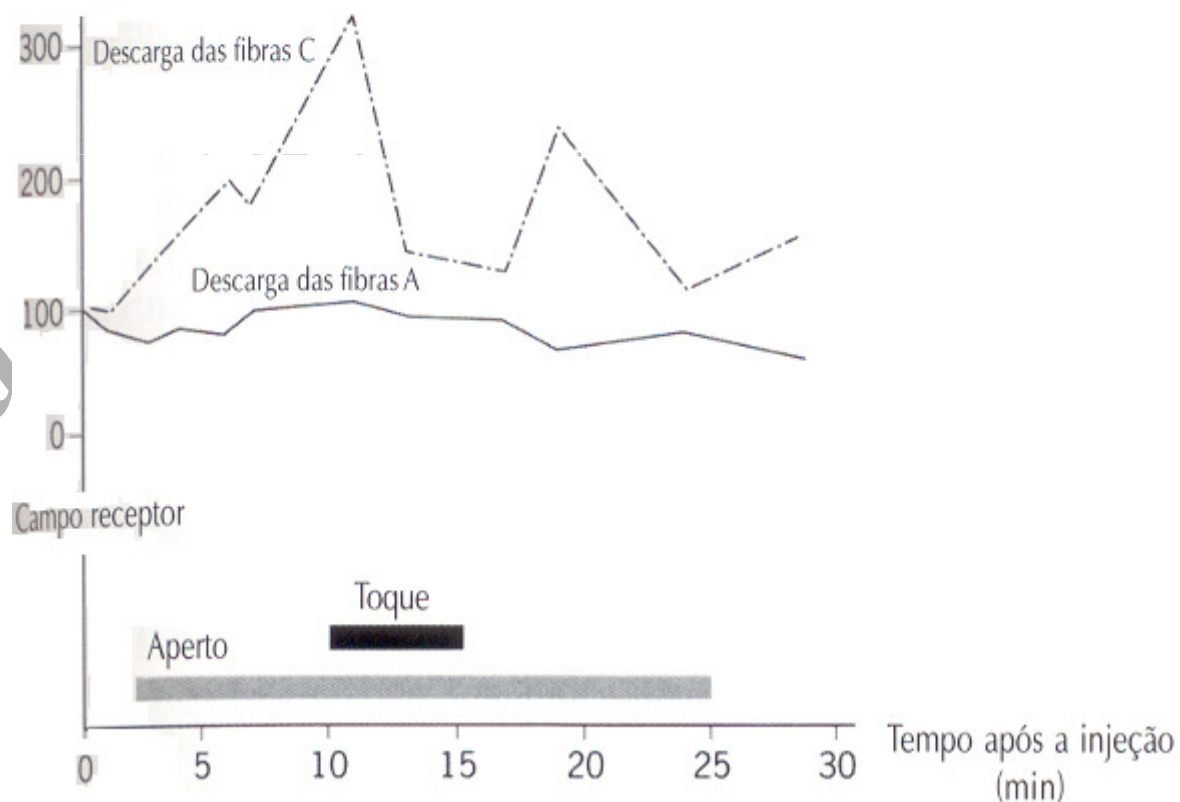


In the spinal cord, repeated stimulation (at constant strength) of dorsal root afferents including nociceptive C fibres can elicit a progressive increase in the number of action potentials generated by motoneurons and interneurons. This phenomenon is termed "action potential windup" and is used as a cellular model of pain sensitization developing at the level of the central nervous system.

Hu JW, Sessle BJ, Raboisson P, Dallel R, Woda A. Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. Pain. 1992 Jan;48(1):53-60.



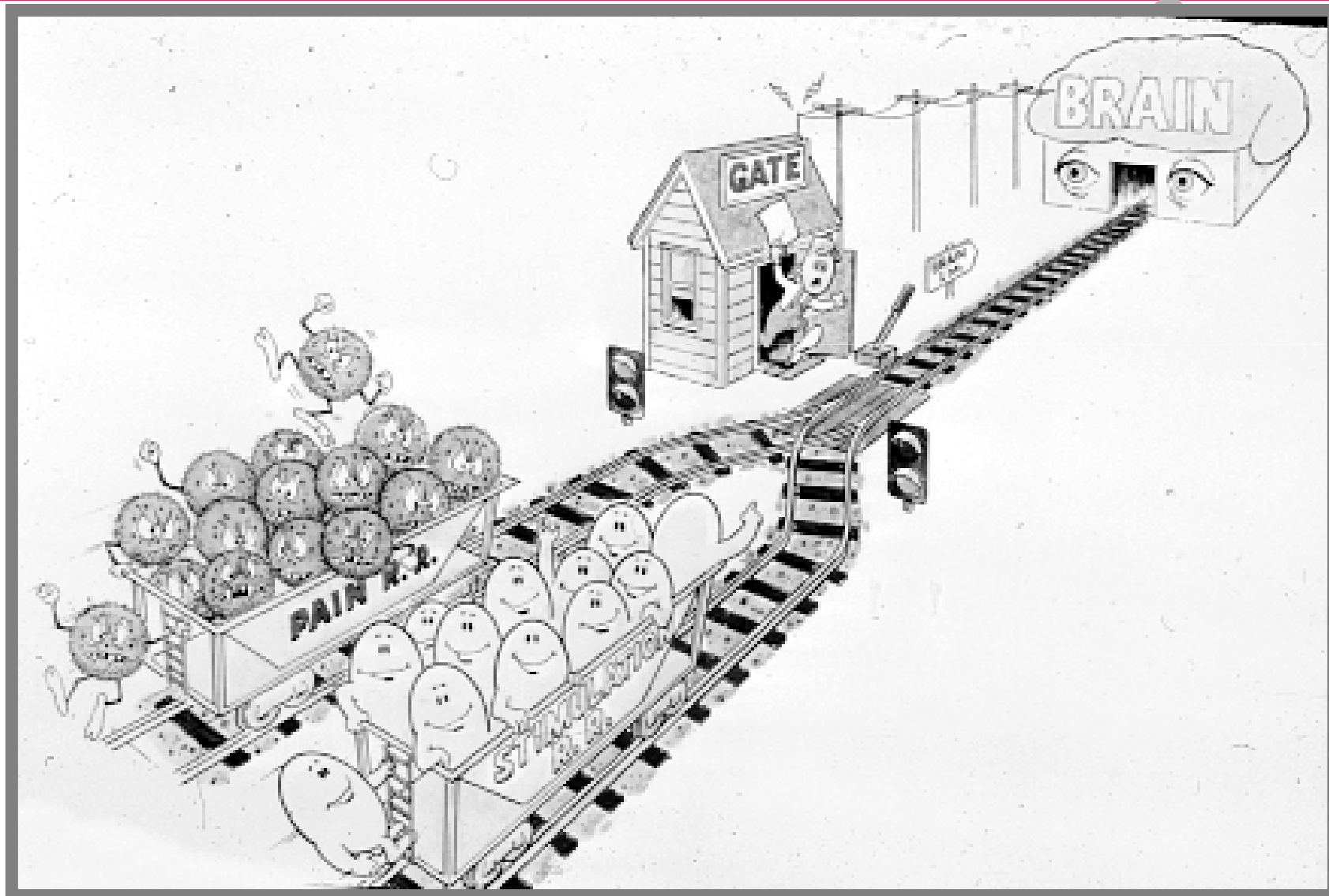
Porcentagem do controle da descarga aferente



## Mecanismos de Controle da Dor

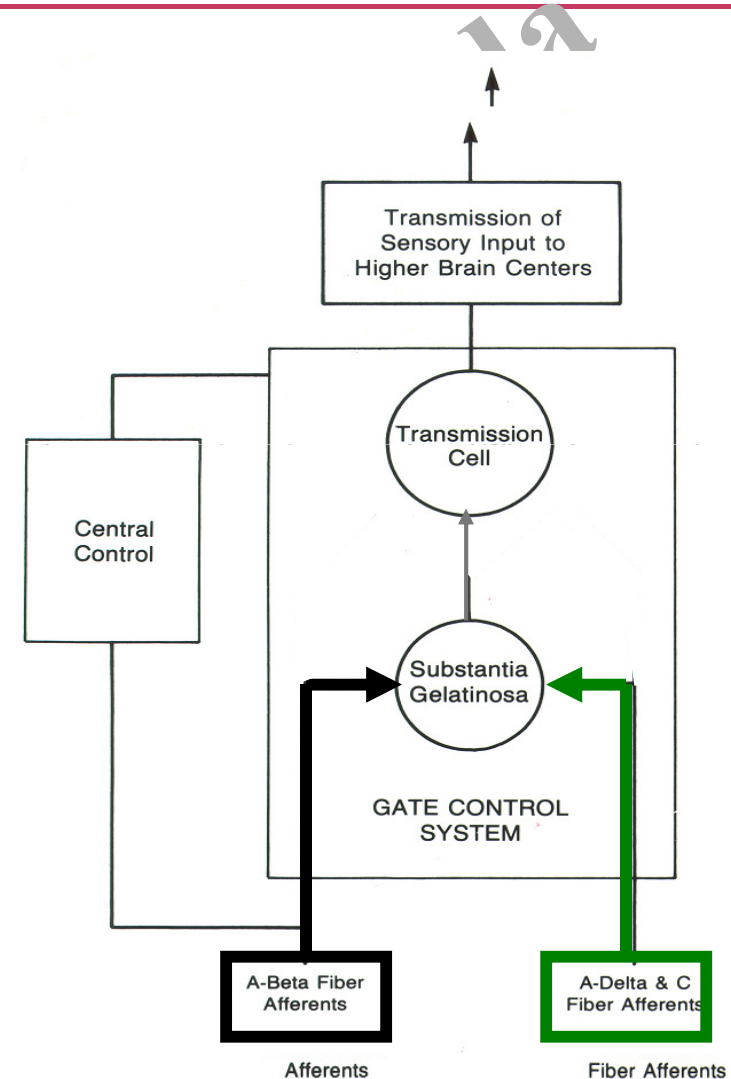
- Teoria das Comportas [Gate control theory]
- Mecanismos Descendentes [Influências Centrais]
- Liberação de opióides endógenos [ $\beta$ -endorfina]
- Influências afetivo-motivacional e cognitivo-avaliativa
- O alívio da dor (analgesia) pode resultar da combinação desses 3 mecanismos

Gate Control Theory (Melzack & Wall, 1965)



## Teoria das Comportas

Informações vindas das fibras aferentes ascendentes A- $\beta$  (toque, vibração) e das A- $\delta$  e C (mensagens de dor) são transmitidas, entram no corno dorsal da medula espinhal, onde competem para ascenderem, via SAL, às regiões supra-segmentares do SNC

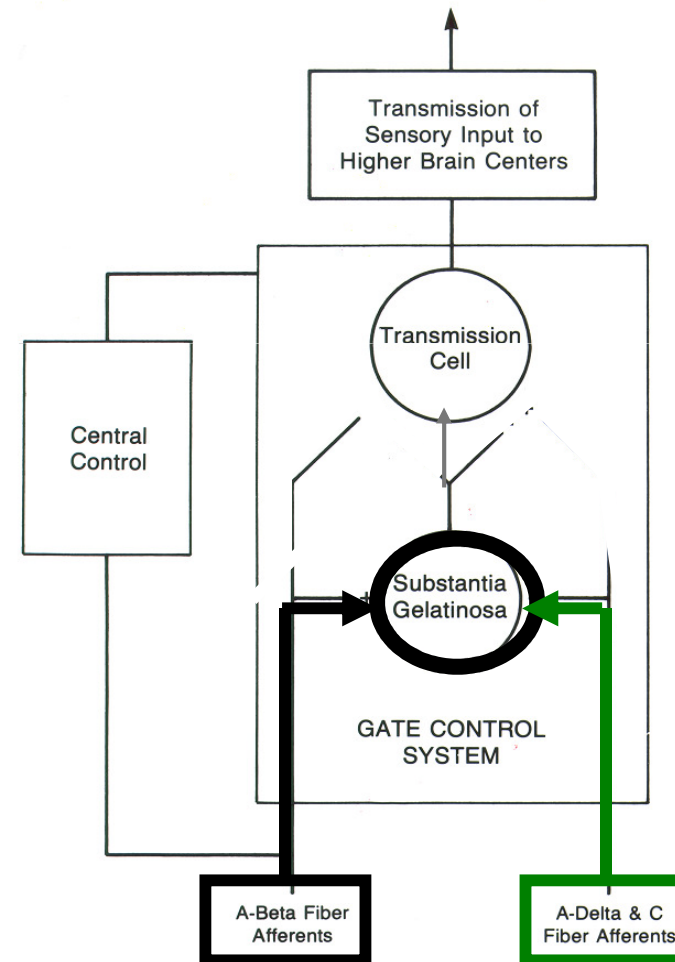




## Teoria das Comportas

Os impulsos estimulam a substância gelatinosa (SG) (lâminas II e III de Rexed), inibindo a transmissão sináptica nas fibras A $\delta$  & C [inibição pré-sináptica?]

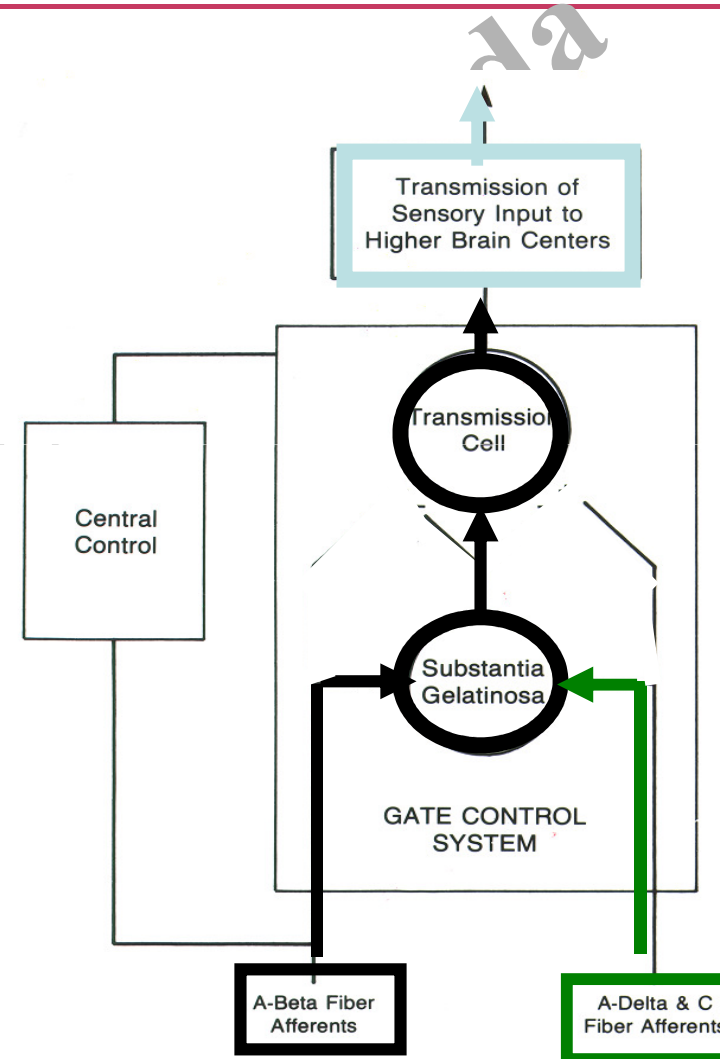
Obs: SG exerce influência inibitória sobre as Células de Transmissão (T) da lâmina V da medula



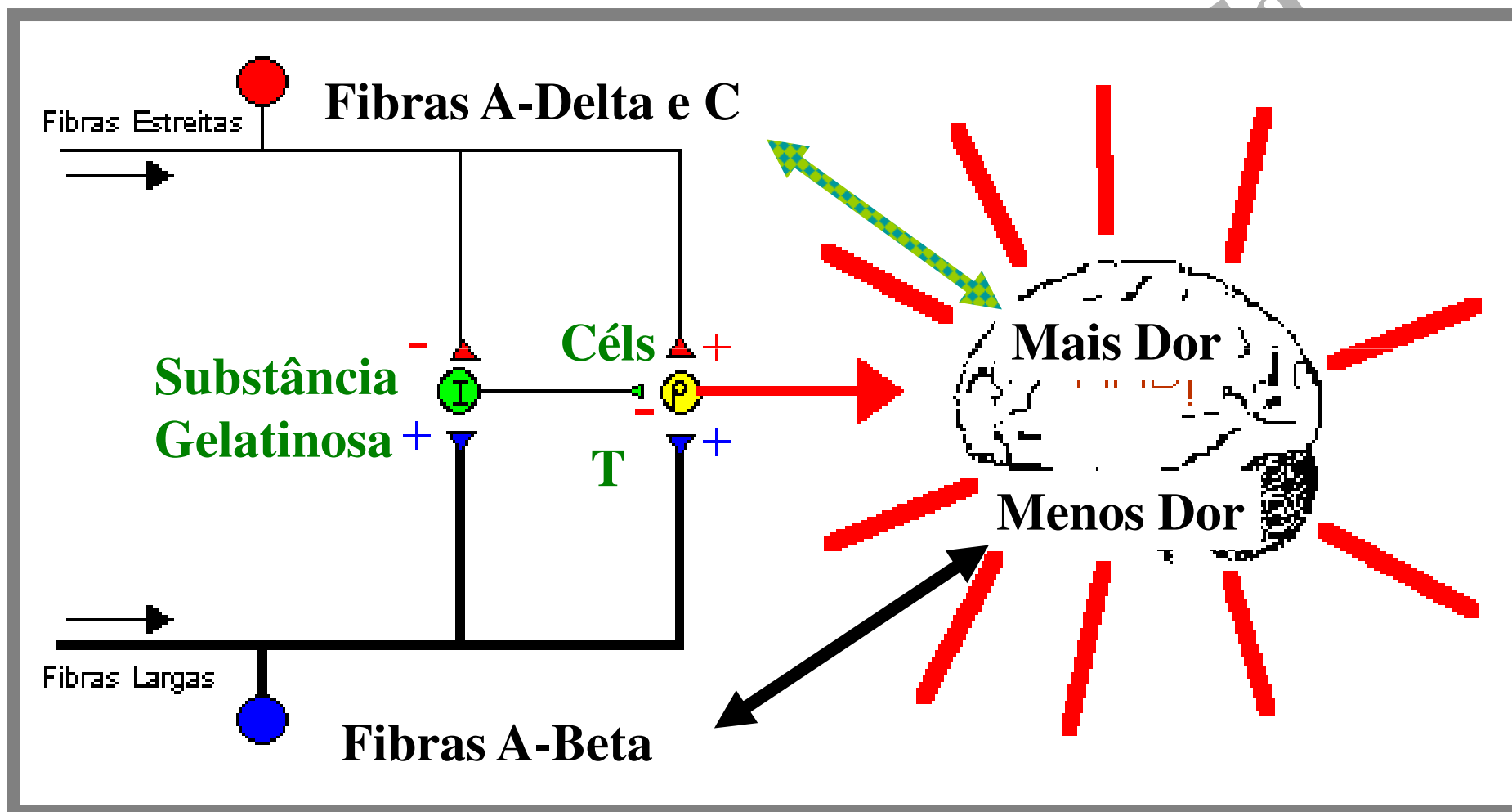
## Teoria das Comportas

As informações sensoriais vindas das fibras A- $\beta$  são transmitidas aos centros cerebrais mais altos

As “mensagens de dor”, vindas via fibras A- $\delta$  & C, não são transmitidas aos neurônios de 2ª ordem e não chegam aos centros sensoriais superiores

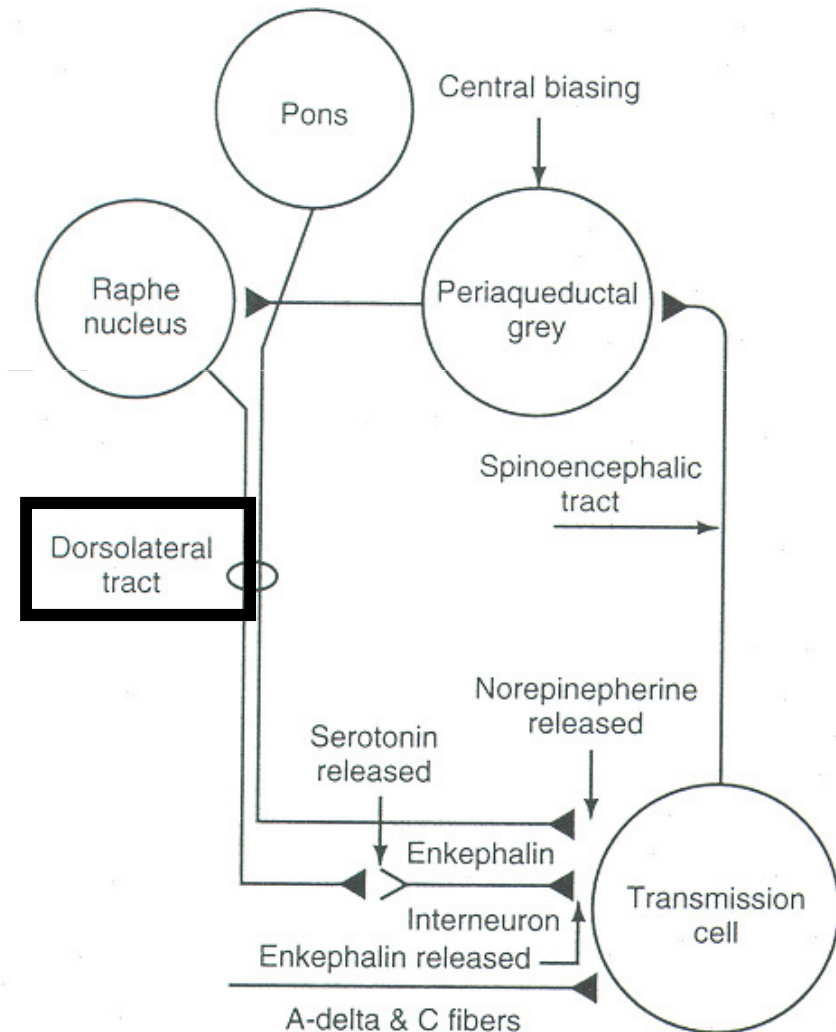


Teoria das Comportas: Resumo



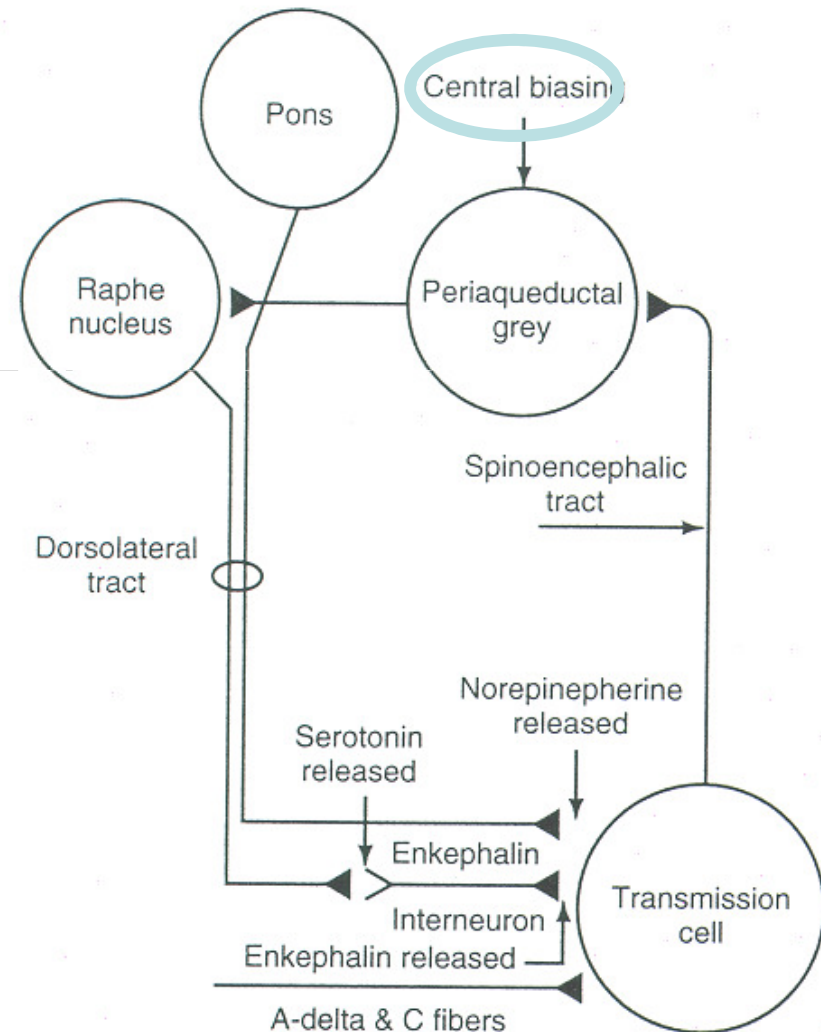
## Mecanismos Descendentes de Controle da Dor

A estimulação das vias descendentes do trato dorso-lateral da medula espinhal pelos inputs das fibras aferentes A- $\beta$  e também A $\delta$  e C, resulta num “reforço químico ao fechamento das comportas” aos impulsos de dor conduzidos pelas fibras aferentes A $\delta$  e C



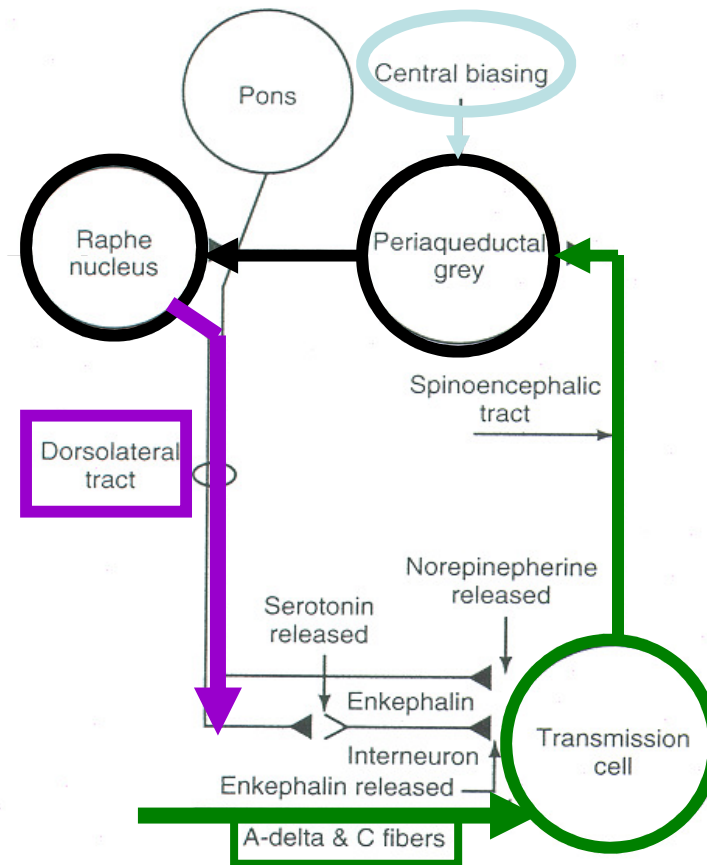
## Mecanismos Descendentes de Controle (Influência Central)

Há indícios de que as experiências prévias, as influências emocionais, a percepção sensorial, entre outros fatores, podem influenciar a transmissão da mensagem e da percepção da dor.



## Controle Descendente Nócio-Inibitório (DNIC ou CDNI)

O input ascendente neural das fibras A $\delta$  e C (e possivelmente a influência central) estimulam a região cinzenta periaquedutal (PAG) no mesencéfalo, a qual estimula os núcleos da rafe, na ponte e medula oblonga, ativando assim mecanismos descendentes no trato dorsolateral da medula.

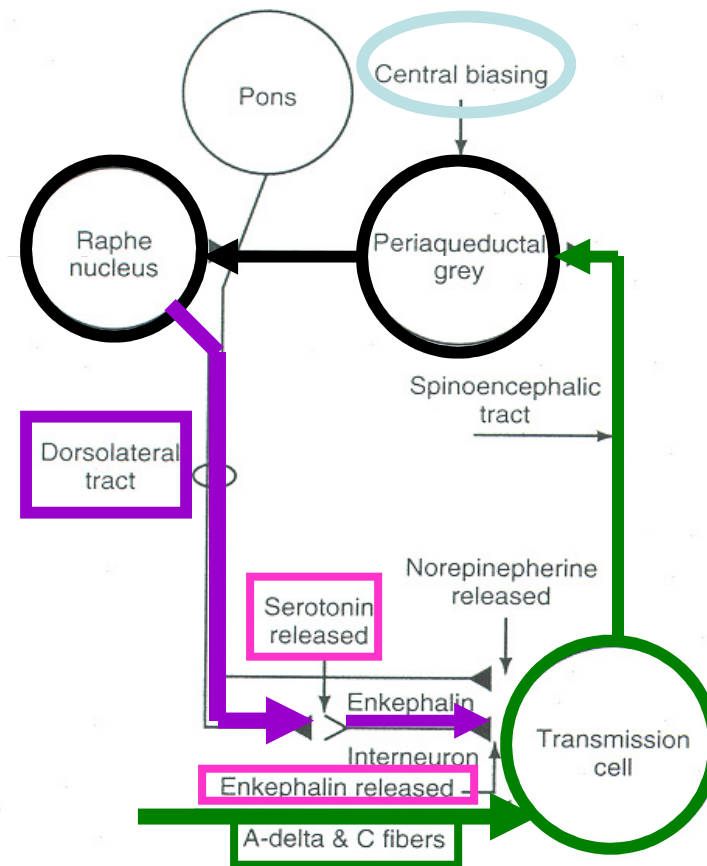


## Controle Descendente Nócio-Inibitório (DNIC ou CDNI)

As fibras eferentes, no trato dorso-lateral, fazem sinapse com interneurônios encefalinérgicos

- A serotonina é um neurotransmissor

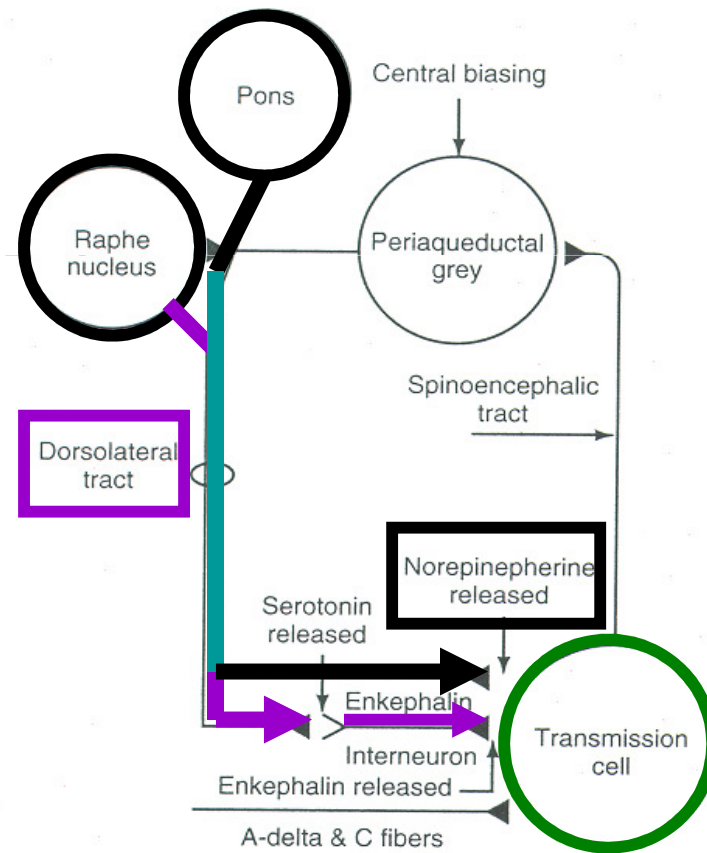
Os interneurônios liberam *encefalinas* no corno dorsal, inibindo a transmissão sináptica dos impulsos aos neurônios aferentes de 2ª ordem



Controle Descendente Nócio-Inibitório (DNIC ou CDNI)

Uma segunda via descendente, que se projeta da ponte para o corno dorsal foi identificada

Inibe a transmissão da dor através de liberação de *norepinefrina*

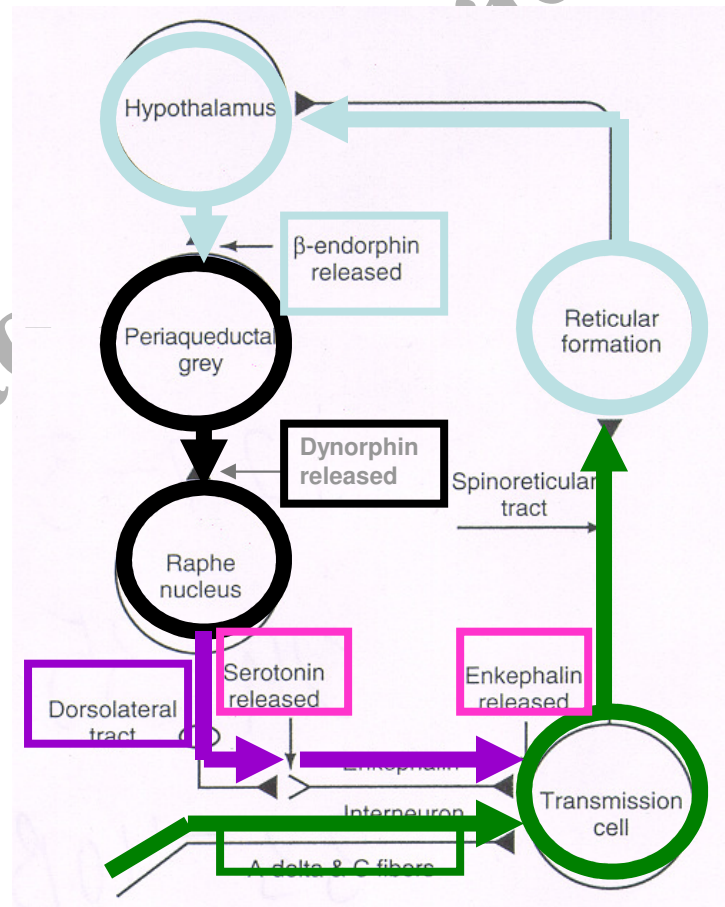




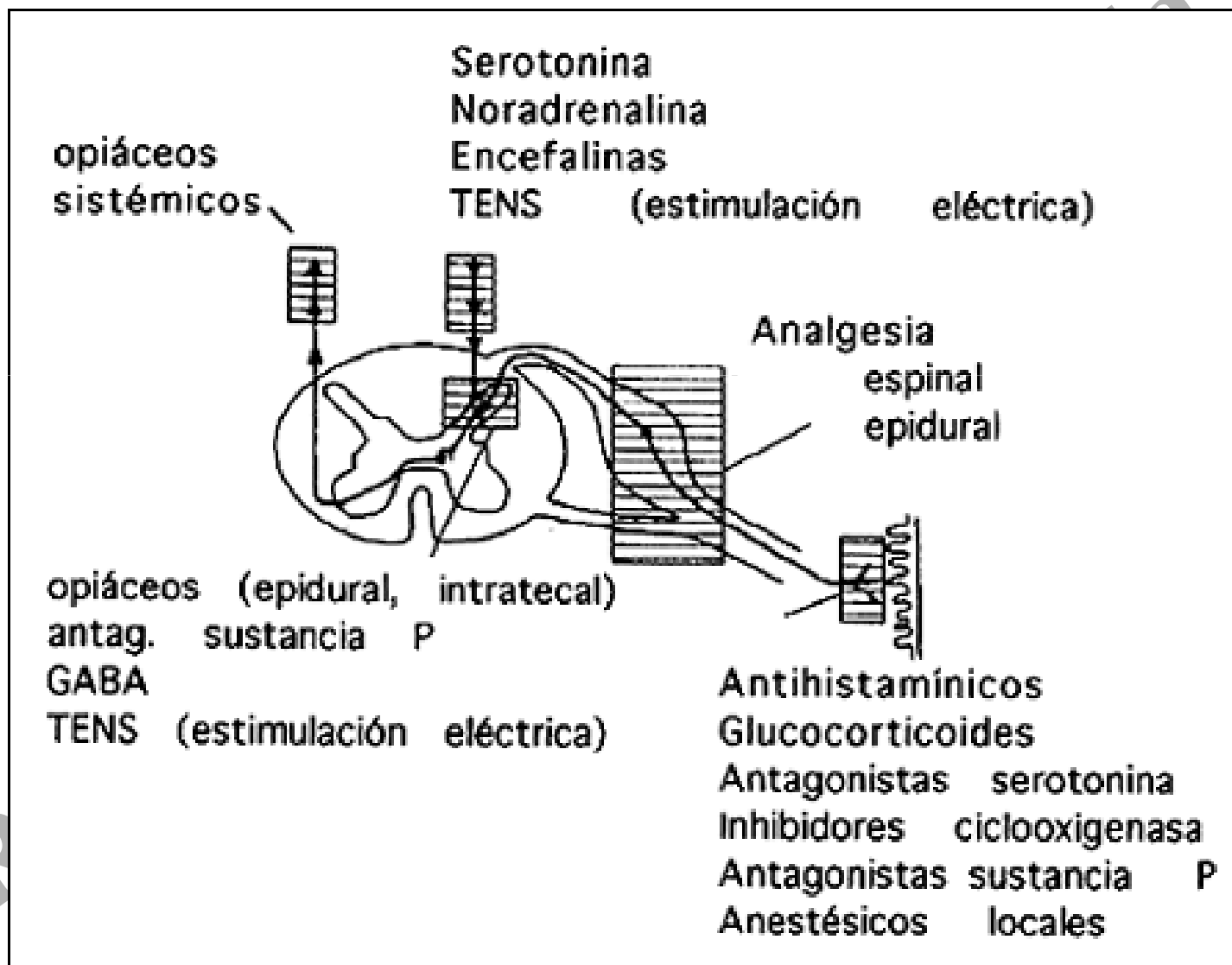
## Beta endorfina e Dinorfina

Os aferentes A $\delta$  e C (e também A- $\beta$ ) podem estimular a liberação de opióides endógenos:

*$\beta$ -endorfina* do hipotálamo e  
*Dinorfina* liberada da PAG



Modulação da dor



## Mecanismos de Controle da Dor

---

As teorias apresentadas aqui:

- ✦ São só modelos, mas úteis para conceituar os mecanismos de percepção e de alívio da dor
- ✦ O controle da dor provavelmente seja resultado de diversos mecanismos que se sobrepõem

Reprodução Não Autorizada

---

Controle da Dor

Exemplo:

**Modalidades Analgésicas  
da Fisioterapia**

---

## Modalidades Analgésicas da Fisioterapia

---

- # Modalidades Físicas: Calor, Frio, Eletricidade
- # Terapia Manual: Massagem, Mobilização, Manipulação
- # Cinesioterapia: Exercícios Terapêuticos

TERMOTERAPIA



## Calor

---

- ✦ Espasmos musculares = dor por local = ativação de nociceptores:  
**reduzir espasmos alivia a dor**
- ✦ Propriedades vasodilatadoras = aumento do metabolismo, fagocitose e fluxo sanguíneo = aumento da remoção de produtos catabólitos e do suprimento de oxigênio tecidual = cura e a reparação dos tecidos lesados = aumento da remoção dos componentes inflamatórios conhecidos por ativar e sensibilizar as fibras aferentes primárias = redução do input inicial que é transmitido à medula espinhal e aos centros cerebrais superiores = diminuição da dor

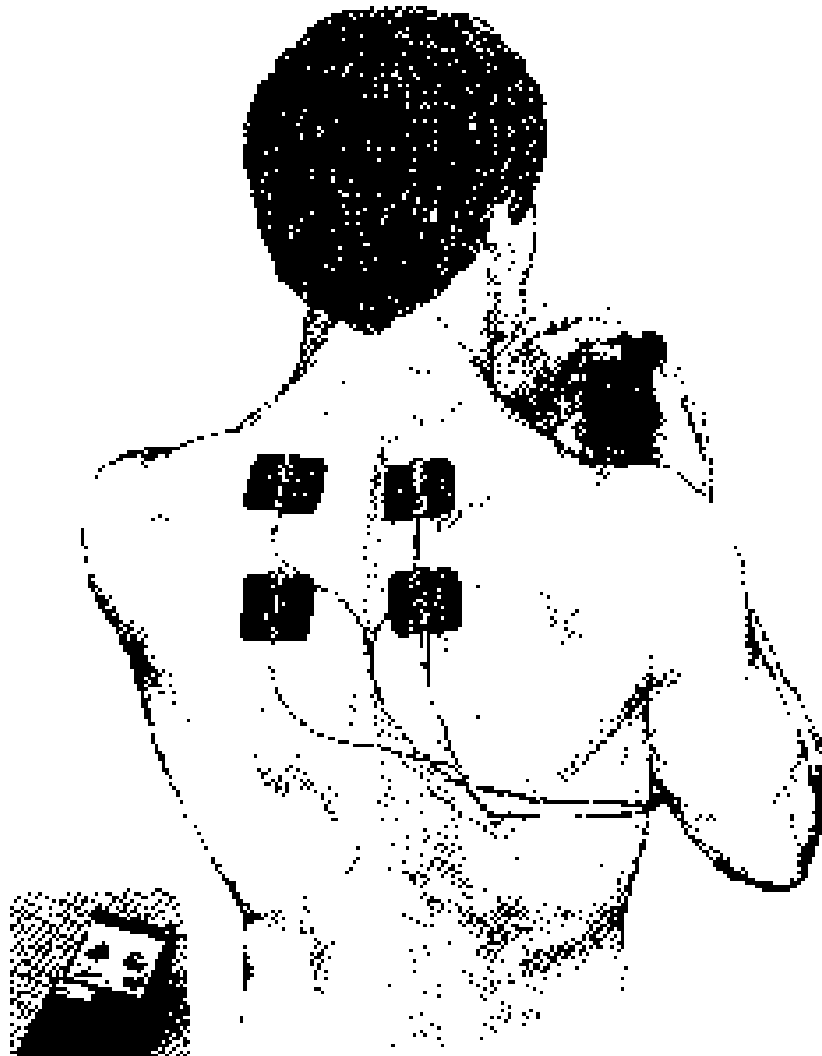
## Frio

- Diminui velocidade de condução dos nervos periféricos; a informação aferente à medula; a atividade dos neurônios da coluna dorsal da medula = redução da transmissão nociceptiva aos centros cerebrais superiores = diminuição da percepção da dor
- Contra-irritação local: bombardeia vias centrais da dor com impulsos frios dolorosos que ativam vias inibitórias descendentes (?)



## Eletro-Estimulação: Mecanismos neurofisiológicos da TENS

---



- \* Dois Mecanismos Principais
- \* Comportas Medulares Ascendentes
- \* TENS AF/BI
- \* Sistemas Opióides Endógenos:
  - TENS AF: dinorfina
  - BF: meta-encefalina

## Terapia Manual

### Ações

- ✦ Melhora condições articulares
- ✦ Reduz espasmo muscular
- ✦ Alivia a dor



## Terapia Manual

---

- ✦ Influências benéficas sobre o ambiente químico articular (facilita processos de reparação dos tecidos)
- ✦ Facilita processos inibitórios segmentares no SNC
- ✦ Comportas: manipulação ativa mecanorreceptores da cápsula articular e dos ligamentos periarticulares = estimulação de fibras de largo diâmetro
- ✦ Vias descendentes inibitórias não opióides: ativação espinal de receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos

## Exercícios

---

- ✦ Aumentam níveis de  $\beta$ -endorfina (exercícios de alta intensidade - 70% da capacidade aeróbica máxima; mais que 60% de consumo máximo de oxigênio)
- ✦ E os portadores de condições dolorosas?
- ✦ Mecanismos não opióides. Os exercícios:
  - apresentam propriedades antidepressivas;
  - aumentam sensação de bem-estar psicológico;
  - programas de exercícios em grupo = socialização e distração.