

Cláudia Maria Brás Varandas

Fisiopatologia da Dor

Universidade Fernando Pessoa

PORTO-2013

Cláudia Maria Brás Varandas

Fisiopatologia da Dor

Universidade Fernando Pessoa

PORTO-2013

Fisiopatologia da Dor

Universidade Fernando Pessoa

Cláudia Maria Brás Varandas

“Dissertação apresentada à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas”

Sumário

A dor constitui uma experiência indissociável do ser humano, experiência essa que afeta a qualidade de vida do Homem, o seu bem-estar e atividades do dia-a-dia, independentemente da sua faixa etária e classe social. A dor pode ser classificada segundo a duração temporal e segundo a sua fisiopatologia, assim sendo existe dor aguda ou crónica, dor nociceptiva, neuropática ou psicogénica. Contudo independentemente do tipo de dor vivenciada, esta assume-se como uma experiência subjetiva, complexa, multidimensional e desagradável. A dor surge fisiologicamente como um sinal de aviso e de sobrevivência. A fisiologia da dor tem sido atualmente um assunto arduamente investigado, pois é um problema de Saúde Pública bastante abrangente e associado a todas as doenças, pois na realidade poucas são as doenças que em algum momento da sua evolução não apresentaram dor. Sabe-se que existem estruturas intimamente relacionadas com a dor como os nociceptores, os diferentes feixes de espinal medula, as fibras sensitivas, o sistema nervoso central e o periférico, células e mediadores químicos e funcionais. O tratamento da dor torna-se algo imprescindível, sendo sobretudo importante o tratamento farmacológico, no entanto os possíveis tratamentos não farmacológicos atualmente disponíveis merecem especial atenção pois complementam a terapêutica farmacológica.

Palavras-Chave: dor, fisiopatologia da dor, nociceptores, espinal medula, células, mediadores, tratamento farmacológico, tratamento não farmacológico.

Abstract

Pain is an experience inseparable from being human, this experience that affects the quality of human life, your well-being and day-to-day, whatever their age. Pain can be classified according to the temporal duration and pathophysiology, therefore there is acute pain, chronic pain, nociceptive pain, neuropathic pain, and psychogenic pain, but regardless of the type of pain experienced, this is assumed as a subjective experience, complex, multidimensional and unpleasant. Pain arises physiologically as a warning sign and survival. The physiology of pain has been an issue currently hard investigated because it is a public health problem rather comprehensive and associated with all diseases, because in reality there are few diseases that at some point in its evolution did not experience pain. It is known that structures are closely related to pain as nociceptors, different bundles of spinal cord, sensory fibers, the central and peripheral nervous system, cells and chemical and functional mediators. The treatment of pain becomes something essential, being especially important pharmacological treatment; however the potential non-pharmacological treatments currently available deserve special attention because they complement drug therapy.

Keywords: pain, pain pathophysiology, nociceptors, spinal cord, cells, mediators, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero deixar o meu sincero agradecimento à Professora Doutora Ana Rita Castro pela sua disponibilidade, atenção e por toda a orientação e apoio prestado na elaboração deste trabalho de dissertação.

Em segundo lugar, quero também agradecer à Professora Doutora Carla Martins Lopes, pelas aulas de projeto que foram muito úteis, pois ficou bem claro quais as fontes que devem ser consultadas e como se elaborar devidamente uma tese.

Gostaria de agradecer aos meus Pais e namorado, pelo esforço que fizeram ao longo destes cinco anos, pelo tempo que disponibilizaram e abdicaram para que o meu sonho se pudesse tornar realidade.

Queria também deixar um fiel agradecimento aos meus amigos de curso, Ana Catarina Gonçalves, Luís Freixo, Margarida Abreu, Ana Melo, que ao longo destes anos constituímos grupos de trabalho passando assim com eles, umas boas horas de estudo.

Por último, queria agradecer a todos os meus Professores da Faculdade Fernando Pessoa, que ao longo desta jornada, me auxiliaram, me prestaram toda a atenção e sobretudo me instruíram para um dia poder exercer a profissão de Ciências Farmacêuticas.

Índice

ÍNDICE DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. Definição de dor	18
1.1 Tipos clínicos de dor	19
1.2 Classificação da dor quanto à duração	20
1.2.1 Dor aguda.....	20
1.2.2 Dor crónica	21
1.3 Classificação da dor quanto à fisiopatologia	24
1.3.1 Dor nociceptiva	24
1.3.2 Dor neuropática	25
1.3.3 Dor psicogénica.....	25
2. Avaliação da dor.....	26
3. Introdução à fisiopatologia da dor	31
3.1 Percepção da dor.....	36
3.2 Nocicepção e os nociceptores.....	38
3.3 Área sensitiva primária.....	40
3.4 Sensibilização central e periférica	42
3.4.1 Sensibilização central.....	44
3.4.2 Sensibilização periférica	46
3.5 Relação celular com a dor	47
3.6 Papel dos mediadores químicos e funcionais na dor	49
3.7 Transmissão supraespinal	52
3.8 Modelação descendente.....	54
4. Tratamento farmacológico destinado ao tratamento da Dor	55
4.1 Opióides e outros analgésicos.....	57
4.2 Anti-inflamatórios.....	58

4.3 <i>Relaxantes musculares</i>	59
4.4 <i>Anticonvulsionantes</i>	59
4.5 <i>Antidepressivos</i>	60
4.6 <i>Outros</i>	61
5. Tratamento não farmacológico empregue na dor	62
5.1 <i>Termoterapia</i>	62
5.2 <i>Bloqueios nervosos</i>	63
5.3 <i>Massagens</i>	64
5.4 <i>Acupuntura</i>	64
5.5 <i>Electroestimulação cutânea</i>	65
III. DISCUSSÃO/CONCLUSÃO	66
IV. BIBLIOGRAFIA	69

Índice de figuras

Figura 1- Escala Visual Analógica	28
Figura 2- Escala Numérica de Avaliação	28
Figura 3- Escala de Descrição Verbal	29
Figura 4- Escala de Faces de Wong-Baker	29
Figura 5- Termómetro de Dor	30
Figura 6- Recetor Sensorial Periférico.	33
Figura 7- Esquema ilustrado da medula espinal.	34
Figura 8- Divisão citoarquitónica da substância cinzenta da medula espinal.	42
Figura 9- Sensibilização Periférica.	45
Figura 10- Sensibilização Central na região dorsal da medula espinal.	47
Figura 11- Escada Analgésica da Organização Mundial de Saúde.	56

Lista de abreviaturas

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides

APED: Associação Portuguesa para o estudo da Dor

ATP: Adenosinatrifosfato

BDNF: Fator neurotrófico derivado do encéfalo, do inglês Brain-Derived Neurotrophic Factor

CGRP: Péptido relacionado com o gene da calcitonina, do inglês Calcitonine Gene-Related Peptide

CYP 450: Citocromo P450

COX: Ciclooxigenase

EDV: Escala de descrição verbal

EDVT: Escala da dor visual e táctil

ENA: Escala numérica de avaliação

EVA: Escala visual analógica

FLACC: Escala comportamental da dor para crianças inferiores a três anos, do inglês Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability

GRD: Gânglio da raiz dorsal

IASP: Associação internacional para o estudo da dor, do inglês International Association for the Study of Pain

IFN- γ : Interferão-gama

IL: Interleucina

MLA: mecanorreceptores de limiar alto

MTC: Medicina tradicional chinesa

NGF: Fator de crescimento nervoso, do inglês Nerve Growth Factor

NMDA: N-metil-D-aspartato

NK: recetores da neuroquinina, do inglês Neurokinin Factor

NO: óxido nítrico, do inglês Nitric Oxid

NT: Neurotrofinas

NPM: Nociceptores C polimodais

RD: Raiz dorsal

RV: Raiz ventral

RVM: região rostral ventromedial da medula

PAG: Substância cinzenta periaquedutal, do inglês Periaqueductal Gray

PAINAD: avaliação da dor em demência avançada, do inglês Pain Assessment in Advanced Dementia

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SMT: Trato espinomesencefálico, do inglês Spinomesencephalic Tract

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SRT: Trato espinoreticular, do inglês Spinoreticular Tract

STT: Trato espinotalâmico, do inglês Spinothalamic Tract

SP: Substância P

TNF: Fator de necrose tumoral, do inglês Tumour Necrosis Factor

WDR: Nociceptores de campo dinâmico amplo, do inglês Nociceptors Wide-Dynamic Range

I. Introdução

Introdução

A dor não constitui uma doença, mas sim um sintoma especial que mesmo sendo comum a muitas doenças, tem a capacidade de provocar uma agressão intensa conduzindo assim a uma série de consequências desagradáveis, atua como um veículo através do qual, a maior parte das afeições se podem manifestar. A forma mais eficaz de abolir a dor consiste na remoção da causa patológica, mas nem sempre isso é possível e por vezes também é um trabalho árduo, conduzindo assim à necessidade de se implantarem medidas terapêuticas que se dirijam para os sintomas. Como quase todas as pessoas sentem ou já sentiram dor e visto que a dor crónica afeta mais de três milhões de Portugueses, torna-se imperioso o desenvolvimento da terapia farmacológica para o tratamento da dor (Tavares, 2006; Teixeira, 2001; APED, 2012).

Como todos os conceitos fisiopatológicos, também este, terá sofrido várias evoluções ao longo da História da Humanidade, que nos seus primórdios considerava a dor um fenómeno cósmico, cujo tratamento era possível recorrendo-se à magia. Com a civilização judaico-cristã entendeu-se a dor como um castigo de Deus que conferia ao Homem que cometesse pecado original, permitindo-lhe assim a purificação da sua alma. Segundo Hipócrates a dor tornara-se um sinal necessário para diagnosticar a doença, nascendo assim a necessidade de conhecer as potenciais origens da dor (Dourado, 2007).

A grande revolução do conceito de dor surgiu com Descartes que pela primeira vez, definiu a dor como sendo um fenómeno nervoso, pois qualquer estímulo que atingisse uma região corporal seria responsável por uma sensação que, sendo conduzida ao cérebro, permitia a libertação dos “espíritos animais” que conduzidos até aos músculos desencadeavam um impulso. Esta reação ficou conhecida como “ puxão de corda”. No século XX o Homem transformou-se num ser mais egocêntrico, permitindo de certa forma, o desenvolvimento de técnicas que permitissem o tratamento da dor, contudo até meados do século XX a dor foi percebida sempre de forma rudimentar (Dourado, 2007).

Na atualidade a dor constitui um dos maiores desafios para a ciência. A manifestação de dor passou a constituir um dos aspetos mais investigados por profissionais de saúde, por meio da contribuição de profissionais provenientes das mais diversas áreas, de forma a

se fazer uma abordagem pluridisciplinar. Sendo a dor uma ligação do corpo à mente, um misto de sensações dolorosas e difíceis de suportar, é uma experiência vivida por toda a humanidade, não será difícil entender o interesse por parte da indústria farmacêutica na sua investigação, bem como no desenvolvimento de novas terapias adequadas ao seu tratamento (Guimarães, 1999).

Segundo Binoche e Martineau (2006) a dor continua a ser responsável por 50% das consultas médicas. Cerca de 15 a 30% da população tem uma lombalgia, onde em 10 casos um pode evoluir para estado crónico. Cerca de 25% da população sofre de enxaquecas de repetição, ou cefaleias e cerca de 70% dos doentes de cancro e de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) sofrem de dores evolutivas. Aproximadamente 50% dos doentes idosos padecem de dores prolongadas e incapacitantes.

A dor constitui uma matéria de muito estudo e pesquisa na área da medicina e o facto de ser um problema global incrementa ainda mais a necessidade de se avaliar de forma eficaz os doentes que padecem deste problema. Nesse sentido a Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde Pública e a Sociedade Americana de dor classificam a dor como o quinto sinal vital, ao qual deve ser dada tanta importância como à temperatura, pulsação, respiração e pressão arterial. Em 1993, Portugal também reconheceu a dor como o quinto sinal vital, à qual em contexto clínico se deve dar extrema importância (Sousa e Silva, 2004).

Tendo em conta o tema proposto para a realização deste trabalho de dissertação o objetivo consistiu numa revisão bibliográfica recente (compreendida na grande maioria entre os anos 2000 e 2013), recorrendo ao Pubmed de modo a se apresentar a fisiopatologia da dor com base numa bibliografia atualizada, bem como os métodos de avaliação da dor, os tipos clínicos de dor e os tratamentos físicos e farmacológicos úteis no tratamento da dor.

II. Desenvolvimento

1. Definição de dor

A dor sempre flagelou os seres humanos, como tal, a busca de soluções que permitissem tratar os estados dolorosos constituíram sempre um desafio imposto à Humanidade (Guimarães, 1999).

Segundo a Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), a dor pode ser entendida como uma experiência subjetiva complexa e multidimensional desagradável, impregnada de motivações pessoais, sociais e culturais que condicionam a forma como a dor é sentida. A dor não se afirma apenas como uma sensação, a sua complexidade envolve mais do que as emoções, devendo ser considerada de forma biopsicossocial. A APED considera a dor subjetiva, pois cada pessoa vive a dor de forma diferente. Atualmente ainda não existem marcadores biológicos que permitam caracterizar objetivamente a dor (APED, 2012).

De acordo com a Direção-Geral de Saúde, a dor (processo fisiológico que contribui para a manutenção da integridade física do ser Humano), é um dos motivos pelos quais a população portuguesa recorre aos cuidados de saúde. A dor não só provoca sofrimento como também tem a capacidade de reduzir a qualidade de vida das pessoas e predispõe o organismo humano a alterações fisiopatológicas que podem culminar em comorbilidades (Direção-Geral de Saúde, 2012).

De acordo com Guimarães (1999) “ a dor é parte integrante da vida, presente ao longo de todo o ciclo desenvolvimental desde o nascimento até à morte”. A dor não surge de forma isolada, surge ligada a doenças, focos inflamatórios, acidentes e também atos médicos e cirúrgicos. Esta pode operar como um sinal de que algo está errado.

Estabelecer uma definição científica sobre a dor foi algo difícil. Segundo a associação internacional para o estudo da dor (IASP), é tão difícil descrever esta sensação como descrever as cores a um cego de nascença, por isso a IASP adotou que a dor pode ser definida como uma “experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual, efetiva ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão”. Segundo Cahana (2007), a difícil definição da dor está relacionada com a difícil explicação dos fenómenos neuronais nela envolvidos, no entanto algo é verdadeiramente sabido, existe

sempre uma razão etiológica para o seu aparecimento e existe sempre uma forma de a sentir. A dor é uma experiência aversiva, pois é algo que causa sofrimento (IASP, 2012; Cahana, 2007).

A dor não se assume fora dos organismos animais e pode ser entendida como um estímulo nódico capaz de lesar a integridade tecidual. A sensação de dor é gerada pelo sistema nervoso central (SNC), não se estabelecendo uma relação direta entre a intensidade do estímulo e a sensação desenvolvida (Tavares, 2006; Patel, 2010; Kazanowski e Laccetti, 2005).

Em cada dor, podemos observar quatro particularidades: a nociceção, que permite detetar o estímulo nódico; percepção, que consiste na forma como o organismo sente o estímulo; o sofrimento; e o comportamento. Estas características surgem sempre na dor mas em proporções diferentes consoante o tipo, no entanto, torna-se necessário saber que existe um limite, abaixo do qual a dor não é sentida sendo conhecido por limiar da percepção e existe também um limite, acima do qual a dor se torna insuportável designado de limiar de tolerância (Tavares, 2006).

Dourado (2007) entende que a dor é um estado mental acoplado à ativação dos circuitos da nociceção, pois esta é constituída por um misto de fatores sensoriais, cognitivos, culturais e comportamentais, bem como um conjunto de fatores fisiológicos.

Sabemos que todos os organismos vivos são vulneráveis de sentirem dor, no entanto segundo a Grunenthal as mulheres são mais frágeis à dor do que os homens devido a fatores hormonais, pois os estrogénios incrementam a sensibilidade à dor, pelo facto de estimularem o sistema nervoso, já a testosterona atenua a sensibilidade à dor (Grunenthal, 2012).

1.1 Tipos clínicos de dor

É ampla a variedade de dores e de sensações dolorosas, esta diversidade é produto das numerosas etiologias de dor, bem como das respostas individuais aos estímulos dolorosos. A dor deve ser classificada de acordo com a fisiopatologia, a duração, a

localização da dor, a etiologia e dependência do sistema nervoso simpático e região afetada (Sakata e Issy, 2008).

A dor pode-se manifestar de forma contínua, descontínua, difusa e até perfurante. A forma como ela se assume vai condicionar o tipo de tratamento a instituir (Grunenthal, 2012).

Quando se pretende classificar a dor em relação à sua fisiopatologia então, esta pode ser de origem nociceptiva, neuropática e psicogénica. Quando a dor é do tipo nociceptivo então esta, ainda pode ser de origem somática ou visceral. A dor neuropática pode ser de origem central ou periférica. Quanto à duração pode ser classificada em crónica ou aguda e subaguda durável. A dor pode ser dependente ou independente do sistema nervoso simpático e pode surgir através de várias etiologias tais como: o cancro, os espasmos ou traumatismos. Existem, síndromes que causam dor, tais como: a lombalgia, a fibromialgia, a lombocotalgia. A região afetada não deixa de ser um método de classificação importante, pois dela muitas vezes depende a avaliação a que o paciente é sujeito, perante isto pode ser uma dor lombar, torácica, cefálica, cervical, abdominal, pélvica, dos membros, entre outras (Sakata e Issy, 2008).

1.2 Classificação da dor quanto à duração

1.2.1 Dor aguda

A dor aguda surge como um indicador de uma possível lesão, ocorrendo de forma súbita, sendo que na maior parte das vezes é acompanhada por mudanças do sistema nervoso autónomo. Frequentemente a pessoa com este tipo de dor apresenta espasmos, sudorese, hipertensão arterial e taquicardia. Apresenta-se como sendo uma dor pontual, resultante de traumas ou associada a patologias e durabilidade inferior a seis meses (Angellotti, 2007).

Para Carr e Goudas (1999) a dor aguda consiste numa resposta fisiológica adversa do organismo a um estímulo químico, mecânico ou térmico. Os métodos para o controlo da dor aguda, têm evoluído ao longo dos tempos e essa evolução está associada ao facto de

se ter reconhecido, que a nocicepção é um fenómeno que controla muitos processos fisiológicos.

De facto, e conforme a Grunenthal, indústria farmacêutica especializada no tratamento da dor, a dor aguda pode ser entendida como uma dor gerada por um estímulo de dor que excita os nociceptores, os quais transmitem estímulos até à medula espinal. O estímulo doloroso pode então ser desviado para um neurónio motor, suscitando uma resposta reflexa como a retirada de um membro. A dor é, depois, transmitida para as estruturas supramedulares envolvidas no processamento da dor e chega até ao cérebro, onde é percecionada como dor. Os reflexos supramedulares também ativam a frequência cardíaca e respiratória e induzem a libertação das hormonas de stress (Grunenthal, 2012).

1.2.2 Dor crónica

Catalano e Hardin (2004) definem a dor crónica como sendo uma dor real, que pode não ser óbvia para as outras pessoas no entanto, para o paciente é bem percecionada. A dor crónica é influenciada pelo ambiente e envolve muito mais do que o dano tecidual e a incapacidade física. Pode ser influenciada adversa ou positivamente por vários fatores nomeadamente pelo ambiente familiar.

Este tipo de dor consiste, numa dor que persiste no tempo. Atualmente considera-se dor crónica, quando esta apresenta uma duração superior a três/seis meses e pode ser manifestada de forma espontânea ou surgir devido a estímulos externos. A resposta do organismo a uma dor crónica é sempre feita de forma “excessiva” quer em duração, amplitude ou as duas em simultâneo. Este tipo de dor é bastante debilitante em alguns pacientes, tendo um impacto grande na vida dos doentes, pois condiciona a sua qualidade de vida, bem como em termos terapêuticos os pacientes podem apresentar uma baixa resposta à terapia implementada (D`arcy, 2011).

O impacto da dor crónica na qualidade de vida dos doentes é devastador e superior ao provocado por muitas outras patologias crónicas, principalmente pelo sofrimento que acarreta e pelas limitações que impõem em múltiplas atividades do dia-a-dia das pessoas. Frequentemente, a dor do doente afeta também de forma muito significativa o

bem-estar e as atividades dos familiares e outros cuidadores. Fator que não pode ser ignorado é a grande prevalência da dor crônica, o que demonstra o grave problema de saúde pública que urge combater com todos os meios disponíveis ao alcance da saúde (Lopes, *et al.*, 2010).

Dourado (2007), afirma que uma grande parte da dor crônica está relacionada com doença oncológica ou a patologias não oncológicas mas que são igualmente graves, como dor lombar, artrítica e osteoartrítica (Koft, *et al.*, 2005). Torna-se uma dor bastante desgastante, mal localizada e por vezes também mal definida pois a sua longa duração pode induzir alterações nos mecanismos homeostáticos, de forma, a que este tipo de dor seja entendida em diagnóstico como sendo uma doença e não um sintoma. Este tipo de dor não se afirma como um prolongamento da dor aguda, pois as estimulações nociceptivas que se repetem conduzem a uma variedade de mudanças no SNC. A dor aguda induz uma resposta simpática, podendo ocorrer taquicardia, hipertensão e alterações das pupilas, a dor crônica permite modelar a ocorrência destes fenómenos (Mirchandani, *et al.*, 2011).

Segundo a Direcção- Geral da Saúde (2001) argumenta-se que este tipo de dor deve ser sujeita a uma intervenção precoce por parte dos profissionais de saúde para que o doente possa retomar a uma atividade produtiva normal. O médico deve encaminhar o seu doente para as unidades de dor, para se avaliar a dor estabelecida e instituir-se a terapêutica mais adequada. Assim o tratamento da dor crônica assenta em três pilares: o doente, o médico e a unidade de dor.

Os pacientes com este tipo de dor têm em comum a experiência do complexo de mudanças biológicas, psicológicas e sociais. É provável que os fatores ambientais e afetivos possam eventualmente interagir com o dano tecidual, contribuindo para a persistência de dor e de determinados comportamentos do doente. Embora não existam sinais universais da expressão da dor, alguns sintomas são evidentes, por exemplo, musculatura apertada, mobilidade limitada, falta de energia, alterações do apetite, depressão, raiva, ansiedade e medo de uma nova lesão, o que pode dificultar o retorno do indivíduo ao trabalho normal ou atividades de lazer. Esses pacientes podem tornar-se pré-ocupados com a dor e com os processos somáticos, o que pode perturbar o sono e causar irritabilidade e retraimento social (Kopf *et al.*, 2005).

É também característico destes doentes as frequentes depressões e ansiedades, sendo importante reconhecer se estas condições são primárias ou surgem como co- morbidade, pois a sua presença irá afetar a resposta a intervenções instituídas para tratar a dor. A depressão pode ser encontrada em cerca de 50% a 87% dos pacientes com dor crónica e estes pacientes tendem a relatar a dor de forma mais intensa e em mais lugares do que pacientes sem depressão. Diagnosticar a depressão em pacientes com dor crónica pode ter desafios únicos em comparação com os pacientes sem dor crónica, no entanto a observação colateral de membros da família pode ser útil para determinar quando há mudanças de humor e nível de função associada ao transtorno de humor contra a própria dor. Uma variedade de tratamentos psicológicos combinados com abordagens farmacológicas pode melhorar esta resposta (Erickson, 2005).

A situação de Portugal em relação à dor crónica foi estudada recentemente através de um estudo epidemiológico transversal a todo o país realizado em uma amostra aleatória da população adulta portuguesa, com o objetivo de descrever a prevalência e o impacto da dor crónica (Azevedo *et al.*, 2012). Neste estudo participaram 5,094 participantes selecionados aleatoriamente, entre janeiro de 2007 e março de 2008, e as estimativas foram devidamente ponderados para a população. A prevalência de dor crónica foi de 36,7% da população estudada. A dor recorrente ou contínua estava presente em 85% dos pacientes com dor crónica moderada a grave. A maior prevalência de dor crónica foi observada entre os idosos, aposentados e desempregados. Cerca de 13% dos indivíduos relataram um diagnóstico de depressão e 49% relataram que a dor causava interferência no seu trabalho. A dor crónica é altamente prevalente e causa mal-estar pessoal e social, e afeta particularmente os grupos mais vulneráveis. Este estudo permitiu verificar que a dor crónica é um problema que afeta consideravelmente a população portuguesa, sobretudo as pessoas mais vulneráveis como idosos, reformados, desempregados e de classes sociais inferiores (Azevedo *et al.*, 2012).

1.3 Classificação da dor quanto à fisiopatologia

1.3.1 Dor nociceptiva

A dor nociceptiva surge quando ocorre uma ativação fisiológica dos recetores ou da via dolorosa, estando associada a lesões de tecidos musculares, ósseos e ligamentos (Schestatsky, 2008).

O sentimento doloroso que, provém dos músculos, ossos, pele e articulações consiste na dor nociceptiva somática, afirma-se como uma dor bastante intensa e cortante e de fácil localização. Quando a dor atinge órgãos mais internos trata-se de dor nociceptiva visceral, dor de carácter vago, persistente e de difícil localização (Grunenthal, 2012). No passado, as vísceras foram encaradas como partes anatómicas insensíveis à dor, isto porque as suas reações não tinham sido testadas com os devidos estímulos, atualmente é evidente que a dor gerada por órgãos internos é sentida por muitos seres humanos e o seu impacto pode exceder o da dor provinda de fontes somáticas (Carr *et al.*, 2005).

O impacto da dor visceral está atualmente bem definido, como vários exemplos o demonstram: a isquemia miocárdica da aterosclerose, a maior causa da dor cardíaca; pedras uretrais e nos rins produzem cólicas descritas como uma das formas mais intensas da dor que qualquer ser humano pode experimentar; síndrome do intestino irritável; ou a dismenorrea que causa dores abdominais e pélvicas intensas em cada ciclo menstrual, que afetam 50% das mulheres menstruadas. Apesar dos sintomas da dor visceral serem comuns por vezes anunciam risco de vida adjacente, sendo então obrigatória uma avaliação rápida e um diagnóstico específico da dor visceral. No entanto, devido à fraca densidade de inervação sensorial da víscera e à extensa divergência de estímulo visceral dentro do SNC, a verdadeira dor visceral é vaga, difusa e de fraca definição sensorial (Carr *et al.*, 2005). Independentemente do órgão de origem é normalmente sentida na linha média ao nível inferior do esterno ou da zona superior do abdómen e a intensidade da dor visceral pode não ter ligação com a extensão da lesão interna. À medida que esta progride podem surgir mais problemas que dificultam o diagnóstico, pois de minutos a algumas horas pode surgir dor de um órgão visceral localizado numa parte do corpo cuja inervação entra na medula espinal ao mesmo nível que a inervação do órgão visceral envolvente. A convergência das fibras

dos aferentes viscerais e somáticos para os mesmos neurónios sensoriais podem levar a uma má interpretação na zona cerebral (Carr *et al.*, 2005), tal como será referido posteriormente.

1.3.2 Dor neuropática

De acordo com Quintal (2004) a dor neuropática surge como efeito de uma lesão ou de uma disfunção do SNC ou sistema nervoso periférico (SNP). Qualquer síndrome de origem aguda ou crónica capaz de despoletar um fenómeno somatosensorial ao nível do SNC ou SNP pode ser designado de dor neuropática.

Para Jackson (*cit. in* Quintal 2004) a dor neuropática pode ser acompanhada por vários fenómenos, tais como: paresia, paralisia, hipoestesia, vasodilatação, anosmia, hipoalgesia, cegueira, mioquimias, fasciculações, distonias, alodinia, vasoconstrição, ereção pilosa.

O conceito de dor neuropática tem sido alvo de investigação pela ciência médica. Dependendo das condições clínicas, este tipo de dor pode ser de origem central ou periférica. Lesões traumáticas, dor pós- amputação, mono ou polineuropatias periféricas dolorosas, neuralgia trigeminal ou aracnoidite originam disfunções a nível periférico; no caso da esclerose múltipla, tumores de origem encefálica, doença de Parkinson ou epilepsia as lesões são de foro central (Costa, 2009).

Schestatsky (2008) afirma ser difícil diagnosticar este tipo de dor, pois a sensação dolorosa não pode ser medida objetivamente. Em muitos casos clínicos ocorre a coexistência da dor neuropática e nociceptiva, é importante que estes casos sejam devidamente identificados pois cada dor pode exigir uma abordagem terapêutica diferente.

1.3.3 Dor psicogénica

Conforme Seixas *et al.* (2009) este tipo de dor pode ser entendida como aquela que surge na ausência de qualquer processo lesional, ou que permanece após a resolução do processo lesivo.

Classificar uma dor como idiopática ou psicogénica acontece geralmente quando ocorre uma negação por parte do doente para se realizar uma avaliação clínica e paraclínica. Tradicionalmente, esta dor é conhecida como sendo uma dor funcional. O processo mais comum para esta dor, resulta geralmente de uma disfunção neuropsíquica com ou sem psicopatologia associada (depressão, distúrbios de personalidade, ansiedade). Muitas vezes a dor psicogénica pode também surgir associada à dor nociceptiva e à dor neuropática podendo alterar a sua apresentação e evolução clínica. Mesmo sendo psicogénica causa desconforto e sofrimento ao doente, em situações em que a semiologia não contém especificidade própria. Geralmente esta dor, demonstra determinadas características, tais como localizações dolorosas frequentemente múltiplas, variáveis no tempo, por vezes dores ditas como sendo muito antigas, o doente geralmente faz descrições muito ricas, de forma imprecisa e sem causa somática, permitindo assim excluir alguns parâmetros do quadro clínico (Binoche e Martineau, 2006).

2. Avaliação da dor

Powell e colaboradores (2010) afirmam que a gestão clínica da dor depende de uma avaliação precisa. Para estes autores a avaliação da dor consiste numa avaliação abrangente dos sintomas, do estado funcional e dos antecedentes clínicos do doente numa série de avaliações, dependendo das necessidades apresentadas pelo doente. Estas avaliações baseiam-se em parte no uso de ferramentas de avaliação, em níveis variados. Em que estas ferramentas tentam localizar e quantificar de forma válida e fíável a gravidade e a duração da experiência de dor subjetiva do doente, a fim de facilitar e normalizar a comunicação da dor entre o doente e profissionais de saúde potencialmente diferentes.

A avaliação é um passo fundamental para que se possa tomar as medidas necessárias para o alívio da dor. Esta é realizada desde o primeiro dia em que o doente se queixa da dor e repete-se ao longo de toda a duração do tratamento. A privacidade é indispensável para o sistema de avaliação, a informação revelada pelo doente ao profissional de saúde é confidencial, pois se o doente não se sentir confortável a sua avaliação pode ser prejudicada (Kazanowski e Laccetti, 2005).

De acordo com Bates (*cit. in Powell et al.*, 2010) no processo avaliativo existem elementos chave aos quais é preciso dar extrema importância, tais como: localização, descrição, intensidade, duração, fatores de alívio e agravamento. No primeiro contacto do paciente com o médico é fundamental uma avaliação mais abrangente, por forma a se conseguir obter o máximo conhecimento sobre a situação.

Quando a dor está presente em doentes idosos a sua avaliação requer cuidados acrescidos pelo facto de estes muitas vezes apresentarem perturbações do foro visual, cognitivo e auditivo. Um outro fator que não se pode descartar é a possibilidade de demência que pode afetar o seu discurso durante a avaliação. As ferramentas que são usadas para se avaliar o doente de dor devem ser ajustadas à faixa etária do doente (Powell *et al.*, 2010; Villegas, 2005).

Existem métodos de avaliação unidimensionais e multidimensionais. As escalas unidimensionais apresentam como objetivo medir a intensidade da dor mediante apenas um valor qualitativo ou numérico, a escala visual analógica, escala numérica de avaliação, escala de descrição verbal e a escala de faces são exemplos de escalas unidimensionais. A avaliação unidimensional é mais prática e realiza-se mais facilmente que uma abordagem multidimensional que avalia múltiplos aspetos, no entanto algumas provas de avaliação multidimensional são muito utilizadas, tais como: questionário da dor de McGill, questionário da dor de Dartmouth, Inventário Multidimensional da Dor de West Haven-Yale, entre outros (Villegas, 2005).

As ferramentas mais empregues na avaliação de adultos e de idosos com perturbações cognitivas são a Escala Visual Analógica (EVA), Escala Numérica de Avaliação (ENA) e a Escala de Descrição Verbal (EDV). A ferramenta que mais se adequa a casos de demência é a escala denominada em inglês “Pain Assessment In Advanced Dementia” (PAINAD). Para as crianças pode-se aplicar as ferramentas anteriores, excetuando a PAINAD, mas de acordo com a faixa etária é possível ainda aplicar a escala comportamental da dor FLACC (do inglês, Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability), Escala da Dor Visual e Táctil (EDVT), escala de faces de Wong-Baker e o termómetro de dor (Powell *et al.*, 2010).

De acordo com Kazanowski e Laccetti (2005) as escalas mais utilizadas quando se pretende avaliar a dor são: a escala visual analógica, escala numérica de avaliação, escala de descrição verbal, escala de faces de Wong-Baker para crianças acima dos três anos de idade e termómetro de dor para as crianças acima dos sete anos de idade.

Na escala EVA utiliza-se uma linha horizontal de 10 cm de comprimento, onde num extremo temos a situação sem dor e no outro extremo temos a pior dor imaginável, os doentes avaliados devem assinalar nesta escala um ponto que represente a intensidade da sua dor, havendo uma equivalência entre a intensidade da dor e a posição assinalada (Villegas, 2005) (Figura 1).

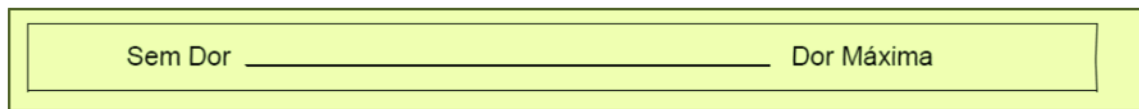


Figura 1. Escala Visual Analógica. (adaptado de Direcção- Geral de Saúde (2003). Circular normativa nº9/DGCG de 14/06/2003)

A escala ENA é muito semelhante à escala anterior mas é numerada de 0 até 10, e o doente deve assinalar o número que mais se identifique com a intensidade do seu estímulo doloroso (Powell *et al.*, 2010) (Figura 2).



Figura 2. Escala Numérica de avaliação. (adaptado de Direcção- Geral de Saúde (2003). Circular normativa nº9/DGCG de 14/06/2003).

Na escala EDV, o profissional de saúde tem por função descrever ao doente o significado da dor, no que respeita os sentimentos, desconforto, sofrimento, assim como a importância da experiência para o paciente. O doente tem de verbalmente e visualmente seleccionar na escala o tipo de situação com o qual mais se identifica (Powell *et al.*, 2010) (Figura 3).



Figura 3. Escala de descrição verbal (adaptado de Powell *et al.*, 2010).

A escala de faces de Wong-Baker é constituída por seis rostos de desenhos animados compostos por diferentes expressões, onde um grande sorrisinho equivale a sem dor e um rosto a chorar representa a pior dor. O profissional de saúde encarregue da avaliação aponta para cada rosto, descrevendo a dor e pede ao paciente que identifique o rosto que se adequa à dor que sente (Powell *et al.*, 2010) (Figura 4).



Figura 4. Escala de Faces de Wong-Baker (adaptado de Wilson e Hockberry, 2008, *cit. in* Powell *et al.*, 2010).

O termómetro de dor é um utensílio que associa o termómetro a uma série de palavras que descrevem vários níveis de intensidade de dor. Esta escala foi desenhada para pacientes com limitações cognitivas moderadas a graves, ou com dificuldade na comunicação. A ferramenta é mostrada aos pacientes sendo-lhe explicado que, tal como a temperatura aumenta no termómetro, a dor também aumenta à medida que nos deslocamos em direção ao topo da escala, o doente deve conseguir indicar no termómetro a descrição que mais coincide com a sua dor (Powell *et al.*, 2010) (Figura 5).

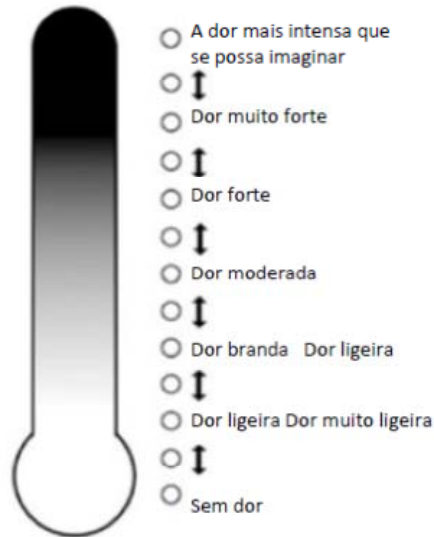


Figura 5. Termómetro de dor (Dr. Herr, K., 2008, *cit. in* Powell *et al.*, 2010).

Quando se procede à avaliação da dor não se deve negligenciar a explicação do paciente sobre o padrão, intensidade e natureza da mesma, pois devido ao seu carácter subjetivo só o paciente consegue descrever a verdadeira forma como ela é sentida. As escalas existentes para a avaliação da dor, tais como as citadas anteriormente, podem ajudar na eficácia da intervenção pelos profissionais de saúde. Manifestações tais como o choro, resmungos, gritos e proteção de partes específicas do corpo também devem ser tidas em conta durante o processo avaliativo (Bottega e Fontana, 2010).

De acordo com depoimentos citados por Bottega e Fontana (2010), a aplicação das escalas da dor consiste numa forma de humanizar o atendimento onde o interesse é depositado não em equipamentos mas sim no paciente, o que ele relata e sente é de extrema importância, dá-se ao paciente voz ativa e direito de expressão. Este método é de grande valia no desempenho e planeamento assistencial para que se possa atribuir um cuidado mais expressivo em relação à patologia e ao paciente como um todo, tentando com isso minimizar o sofrimento e dor do paciente.

Independentemente do método de avaliação, torna-se também útil recorrer-se a uma avaliação física da dor, mais propriamente a realização de um exame neurológico, sendo que o grande objetivo da realização deste exame se centra na identificação da existência ou não de uma anomalia do sistema nervoso e assim conseguir-se separar as lesões

centrais de lesões periféricas. Realizam-se também frequentemente exames neurológicos quando se suspeitam de lesões da espinal medula (Kioy e Kopf, 2010).

Em contexto clínico realizam-se também muitas vezes exames músculo-esqueléticos, pois a dor é o sinal usado para limitar as atividades do paciente, que quando continuada pode causar danos nas mais diversas estruturas desde músculos, tendões, vasos sanguíneos e cartilagem articular. Este tipo de exame deve ser realizado através de uma análise dos diferentes tecidos, mas por ordem de importância. Avalia-se a pele (presença de rubor, induração, lesões abertas), sistema vascular, faz-se uma avaliação nervosa (sensibilidade da pele, função muscular, reflexo dos tendões profundos), avaliação da função articular (nível de tumefação, nível de efusão, amplitude de movimentos, tensão) e ossos (analisa-se o alinhamento, pontos sensíveis localizados e tumefação) (Fisher, 2010).

3. Introdução à fisiopatologia da dor

A dor é um mecanismo de sobrevivência e proteção de extrema importância que permite alertar o Homem e restantes animais do perigo associado a estímulos. O sistema nervoso somatosensorial é responsável por processar fisiologicamente os estímulos dolorosos, topograficamente e funcionalmente organizados. Embora este sistema opere de um conjunto de neurónios sensoriais específicos, este é ativado exclusivamente por estímulos nocivos através de mecanismos de transdução periférica (Lee e Spanswich, 2006).

Segundo Woolf (2000) e Costanzo (2011) após a observação dos mecanismos moleculares envolvidos na dor, os neurónios sensoriais primários são o local para o início da experiência dolorosa. Estes neurónios, também designados nociceptores, são especializados em conduzir a informação desde a periferia, onde o estímulo é detetado até ao SNC, particularmente para a medula espinal. Os axónios longos, encontrados nos nervos periféricos, estendem-se desde o seu corpo celular até às estruturas conhecidas por gânglios da raiz dorsal. Quando estes neurónios são ativados, enviam um sinal através das suas longas fibras até à medula espinal e em seguida para o cérebro, onde a dor é experienciada.

A fisiopatologia da dor não é um assunto que interesse apenas a investigadores atuais. Já desde 1965 Melzack- Wall fundaram a Teoria do Portão como um modelo explicativo de como a dor se processava. Segundo esta teoria, a modulação da experiência da dor efetua-se a três níveis: periferia, medula espinal e no cérebro, sendo estes os principais “portões de controlo”. O controlo é executado no sentido ascendente de forma a inibir ou facilitar a condução do estímulo da periferia para o cérebro e descendente, do cérebro até aos cornos posteriores da medula. A abertura e o fecho do portão que traduz a passagem ou não da informação dolorosa ao longo das vias nervosas são controlados por mediadores químicos produzidos pelo sistema nervoso, os neurotransmissores. Estes, produzidos após a lesão, atuam abrindo o portão se a sua acção não for bloqueada por neurotransmissores de inibição como é o caso da serotonina e as encefalinas (Bastos, 2005).

A propagação da informação no sentido ascendente é condicionada pelo tipo de fibras nervosas que predominam na condução dos estímulos, também na regulação descendente o influxo sensitivo ligado a processos cognitivos, emocionais e à estimulação auditiva e visual das estruturas cerebrais promove o encerramento do portão (Bastos, 2005).

A teoria do Portão proporcionou um mecanismo esclarecedor para o controlo endógeno da dor e recebeu um apoio bioquímico com a descoberta das endorfinas por Huges e Kosterlitz em 1975 (Ver revisão: Vale, 2000). A descoberta de novos mediadores bioquímicos, avanços da biologia molecular e farmacologia molecular permitiram a caracterização dos recetores e dos canais iónicos e o desenvolvimento de modelos experimentais de dor neuropática, que facultaram um entendimento melhorado dos fenómenos de memória celular, abrindo novas perspectivas no conhecimento e intervenção terapêutica dos estados de hiperexcitabilidade do SNC, os quais podem ser a razão de dor crónica e neuropática.

Os nociceptores são células nervosas localizadas na pele, nos músculos, nas vísceras e também no tecido conjuntivo. Estas células respondem ao estímulo que pode ser térmico, mecânico ou químico. Estes neurónios apresentam uma distribuição livre e são constituídos por um corpo celular localizado nos gânglios das raízes dorsais da medula espinal, do qual surge um prolongamento que se bifurca originando um processo central que termina no corno dorsal da medula espinal e um ramo periférico que constitui a

fibra sensitiva (Figura 6) (Kazanowski e Laccetti, 2005; Diamond e Coniam, 1999; Lopes, 2003; Moffat e Rae, 2010).

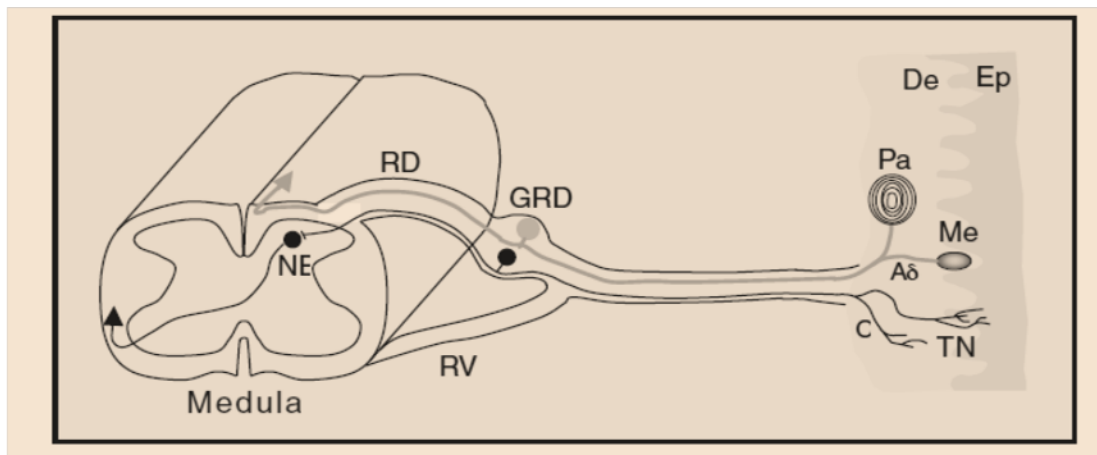


Figura 6. Esquema ilustrado da medula espinal. Onde RV representa a raiz ventral, RD a raiz dorsal e GRD representa o gânglio da raiz dorsal. O símbolo (•) representa neurónios com sensibilidade a estímulos inócuos (•) e outro sensível a estímulos nocivos (•). Os neurónios inócuos são mielinizados com fibras A β , terminando assim em corpúsculos sensitivos, como por exemplo os corpúsculos de Vater-Pacini (Pa) e corpúsculos de Meissner (Me). Os neurónios nociceptivos possuem fibras amielínicas (fibras C), que terminam nas terminações nervosas livres (TN). Os prolongamentos nociceptivos terminam no corno dorsal da medula espinal, criando sinapses com os neurónios espinais (NE), cujos axónios atravessam a linha média e ascendem na substância branca para diversos núcleos supraespinais (adaptado de Lopes, 2003).

A maior parte dos casos clínicos de dor estão relacionados com uma ativação de neurónios aferentes primários específicos, estimulação dos nociceptores, lesão ou disfunção dos nociceptores bem como uma ativação do SNC (Lopes, 2003).

Após a deteção de um estímulo nociceptivo, ocorre uma série de eventos tanto elétricos como químicos. A primeira etapa é a transdução, onde a energia do estímulo externo é convertida em atividade eletrofisiológica. Qualquer que seja a natureza do estímulo, este provoca de imediato uma mudança no potencial de membrana. Por consequência vai ocorrer uma alteração membranar à permeabilidade de iões surgindo uma onda de despolarização/ repolarização, que é transmitida unidireccionalmente ao longo da membrana da célula nervosa, desde a periferia até ao SNC (Figura 7). Na segunda fase, ocorre a transmissão, onde a informação codificada é transmitida através da via medula espinal para o tronco encefálico e tálamo. Finalmente, as ligações entre o tálamo e

centros corticais superiores procedem ao controlo da perceção e da resposta de integração afetiva à dor (Dourado, 2007; Moffat e Rae, 2010).

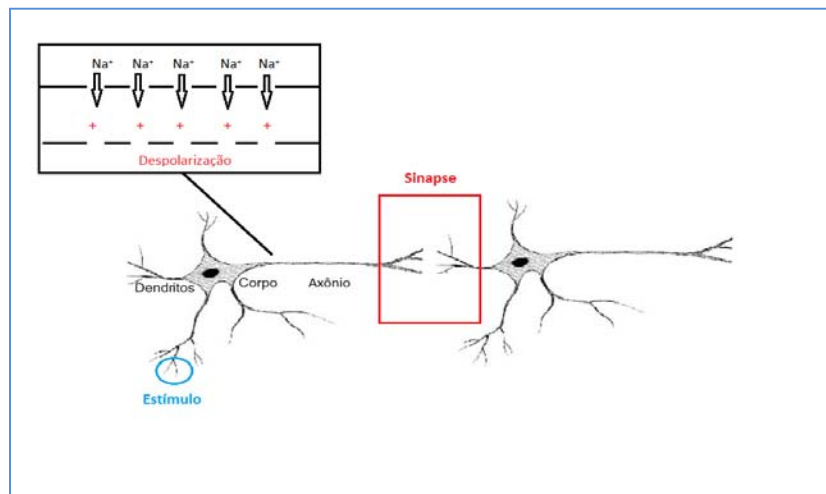


Figura 7. Recetor sensorial periférico (adaptado de <http://odontoup.files.wordpress.com/2011/10/transduc3a7c30.png>).

Os nociceptores podem ser classificados em quatro classes: mecânicos, térmicos, polimodais e silenciosos. Os nociceptores mecânicos respondem a situações de pressão intensa enquanto os nociceptores térmicos respondem a temperaturas extremas, que podem ser quentes ou frias ($> 45^\circ\text{C}$ ou $<5^\circ\text{C}$) constituídos por fibras A mielinizadas, que conduzem os impulsos a uma velocidade de 3 a 40 m/s. Em conjunto, estes nociceptores de fibra A (β - δ) são denominados de nociceptores mecano-térmicos. Os nociceptores do tipo polimodal respondem a estímulos nocivos que podem ser do tipo: mecânico, térmico ou químico. Contêm pequenas fibras C amielinizadas que conduzem impulsos a velocidade menor que 3 m/s. As fibras A (β - δ) mielinizadas suportam a informação nociceptiva responsável pela sensação dolorosa acentuada do tipo “cortante” e as pequenas fibras C amielinizadas suportam a informação responsável pela sensação fraca, mas ardente. Os nociceptores silenciosos são ativados por estímulos químicos ou mediadores inflamatórios. Respondem também a estímulos mecânicos e térmicos, mas somente depois de já terem sido ativados. Estes nociceptores também possuem pequenas fibras C amielinizadas que conduzem impulsos a velocidade menor que 3 m/s. Os nociceptores, que respondem às temperaturas nocivas, podem ser divididos em: unimodais, quando são ativados por um estímulo térmico exclusivo e os polimodais, que detetam estímulos nocivos de foro químico, mecânico e térmico (Fein, 2012; Diamond e Coniam, 1999; Lopes, 2003; Moffat e Rae, 2010).

Segundo Rexed (*cit. in* Galea 2012), a substância cinzenta da medula espinal contem os corpos de células nervosas dos neurónios espinais e a substância branca contem os axónios que ascendem ou descendem do cérebro (Galea, 2002).

Rexed subdividiu a substância cinzenta da medula espinal em dez lâminas. Da lâmina I-VI, encontram-se as lâminas que fazem parte do corno dorsal da medula espinal. As fibras C e A δ terminam na zona marginal da lâmina I e na zona superficial da substância gelatinosa da lâmina II, contudo algumas fibras A δ terminam na lâmina V. Os interneurónios excitatórios ou inibitórios que regulam o fluxo de informação nociceptiva estão localizados nas lâminas V e VI. As células que respondem a estímulos inócuos, mas que não são nocivos estão localizadas nas lâminas III e IV, sendo reconhecidas como os neurónios de baixo limiar. Em relação à nociceção e aos neurónios de baixo limiar, a dinâmica destas células estende-se até alcançarem a lâmina V. Esta lâmina recebe sinais provenientes de uma gama diversificada de neurónios, apresentando um grande campo recetivo. Tanto os estímulos inócuos como os nocivos são excitatórios, no entanto, na região das fibras A δ são inibitórios, isto permite explicar os efeitos da estimulação elétrica do nervo por via transcutânea, no alívio da dor devido à analgesia produzida quando se promove esta técnica na região afetada. A informação nociceptiva é retransmitida para centros superiores do cérebro através de vias ascendentes (Moffat e Rae, 2010).

Das vias ascendentes o trato espinotalâmico (STT) é considerado a maior via envolvida na dor, proveniente de neurónios da lâmina I e lâminas V-VII. A lâmina I contém células que são projetadas para a parte ventromedial do tálamo, permitindo perceber de forma autónoma e emocional a desagradável experiência dolorosa. O trato espinomesencefálico termina na substância cinzenta periaquedutal (PAG), ativando as vias descendentes da dor, envolvidas nos aspetos autónomos e somatomotores presentes nas reações de proteção. O sistema amígdala espinoparabraquial, provindo dos neurónios da lâmina I expressa vários recetores, destacando-se os NK1, este sistema está envolvido nos componentes emocionais ou afetivos da dor (Moffat e Rae, 2010).

Quanto à perceção, dados anatómicos e fisiológicos demonstraram que vários núcleos nociceptivos próximos ao tálamo estão projetados para uma série de áreas corticais.

Estudos recentes, utilizando tomografia por emissão de positrões e ressonância magnética funcional mostraram alterações na oxigenação sanguínea nas áreas subjacentes à função nociceptiva. Esta atividade cerebral amplamente distribuída reflete a complexidade da natureza da dor (Moffat e Rae, 2010).

3.1 Percepção da dor

Quando se aborda a palavra dor, no contexto biomédico ela é entendida primariamente sob duas construções diferentes: a dor pode ser entendida como uma unidade de percepção e como um sistema sensorial, ou então dor como um sofrimento e doença (Zimmermann, 2004). O seu estudo abrange, a sua compreensão de um ponto de vista fisiopatológico, o conhecimento dos estímulos, os tipos de recetores nociceptivos existentes, bem como, a sua distribuição no Ser Humano. Para se perceber a dor torna-se útil saber como se organizam funcionalmente e anatomicamente os circuitos neuronais envolvidos na transmissão da mensagem captada pelos nociceptores, a natureza dos mediadores químicos que codificam e transmitem as mensagens. Torna-se igualmente útil perceber os mecanismos de controlo da dor e os sistemas analgésicos endógenos (Dourado, 2007).

A dor é uma sensação intrinsecamente "má" e tem enorme capacidade de captar a atenção, interferir com qualquer atividade em curso e mobilizar os nossos recursos e estratégias de defesa. Alguns consideram-na também como um indicador da existência de uma necessidade do corpo (como fome, sede), que prepara a ação para remover a causa, e organizar a reparação para ocorrer a recuperação de uma lesão possível. A dor distingue-se de outros sistemas sensoriais pelo desenvolvimento de uma percepção que está intimamente relacionada com sensação, emoção e cognição (Le Bars e Willer, 2004).

A percepção da dor, tal como a maior parte das restantes perceções ocorre no córtex cerebral, sendo este o final da transmissão do estímulo doloroso. Desde o início, num nociceptor periférico, segue o seu trajeto através da medula até atingir o tálamo. Através das vias talamicocorticais a informação avaliada e processada atinge a consciência e a percepção. O sintoma de dor pode ser desencadeado em qualquer ponto deste trajeto (Diamond e Coniam, 1999).

Um estímulo com intensidade suficiente para produzir uma lesão tecidual intensa, estimula recetores nociceptivos. Durante algum tempo aceitou-se que uma sensação era dolorosa quando determinados estímulos atingiam o SNC, através de recetores e trajetos inespecíficos, onde o SNC avaliando a intensidade, espaço e tempo, era entendido como dor se a natureza do estímulo tivesse a capacidade de provocar lesão tecidual (Diamond e Coniam, 1999). No entanto, a clareza atual de que os impulsos de estímulos lesivos são conduzidos centralmente através de axónios específicos que não conduzem estímulos sem capacidade lesiva, veio esclarecer que os terminais destes axónios funcionam como detetores específicos.

Ao contrário de outras modalidades sensoriais, a sensação de dor é acompanhada de respostas comportamentais (como retirada ou defesa), bem como reações emocionais (tais como choro ou medo). Além disso, ao contrário de outras sensações, a percepção da dor é subjetiva podendo ser influenciada por experiências passadas ou presentes. Devido ao seu valor para a sobrevivência, os nociceptores não se adaptam a estímulos constantes ou repetitivos (Sherwood, 2010).

O sistema nervoso é íntegro, sobretudo no que enfatiza a sensação dolorosa. A modulação de impulsos aferentes para controlar o que é percebido na consciência é função de todo o sistema nervoso sensorial e não apenas de uma parte em específico. Torna-se mais simples estudar isoladamente as estruturas do SNC por onde ocorre a passagem do impulso, mas não esquecendo que ocorre interação entre as demais partes do sistema sensorial. Clinicamente, isto é muito importante pois muitas vezes a terapêutica é instituída para o alívio da dor tendo em conta apenas uma parte do sistema sensorial e por consequência a eficácia terapêutica é baixa (Diamond e Coniam, 1999).

Segundo Cole (2005) no cérebro existem sete centros que parecem estar envolvidos no processamento da dor. O tálamo é considerado uma estrutura fundamental para a percepção da dor pois transmite mensagens desde o corno dorsal onde se encontram os neurónios de segunda ordem para neurónios de diferentes partes do cérebro envolvidos no processamento da dor. Uma terceira ordem de neurónios conduz a mensagem do tálamo ao córtex somatosensorial, estando este relacionado com a localização da dor numa área específica do corpo. O córtex pré-frontal está envolvido com os estímulos

dolorosos e estímulos agradáveis, mas não com os neutros, este também está envolvido no processamento dos aspectos afetivos da estimulação sensorial. O córtex insular produz um contexto emocionalmente relevante para experiências sensoriais, enquanto o cíngulo anterior exerce múltiplas funções, estando mais associado com a componente afetiva da dor, apresentando também a função de antecipação da dor e permite o desenvolvimento de respostas cognitivo-atencionais e motoras da dor. A amígdala desempenha um papel importante no processamento, memória e na elaboração de respostas emocionais à dor. Há muitas influências corticais e subcorticais no processamento da dor. O hipocampo participa também no desenvolvimento das respostas emocionais da dor.

3.2 Nociceptores e nocicepção

O termo nociceptor foi criado por Sherrington para descrever recetores que reagem a estímulos, que podem causar danos potenciais ou reais. As terminações nervosas livres parecem ser os únicos recetores presentes na vida fetal, enquanto os recetores encapsulados (incluindo algumas fibras A δ), surgem apenas após o nascimento (Brainer-Lima *cit. in* Sila e Valença, 2004).

Uma característica importante dos nociceptores é a capacidade de sensibilização. A sensibilização desenvolve-se como consequência da agressão e inflamação do tecido. Esta é reconhecida como uma redução do limiar e um aumento na magnitude da resposta à estimulação nociva. Apesar, da sensibilidade ser uma propriedade dos nociceptores, esta não é necessariamente única dos nociceptores, pois os aferentes que codificam outras modalidades sensoriais também podem ser sensibilizados (Gold e Gebhart, 2010).

Percepções significativas da base celular e molecular do nociceptor cutâneo têm surgido através de estudos em seres humanos conscientes e em animais, no entanto, ainda se está longe de entender a biologia da célula da percepção da dor. Os avanços são dificultados pelas dificuldades inerentes aos estudos de processos neuronais em seres humanos, alterações celulares induzidas em nociceptores por métodos invasivos, a inabilidade de gravar diretamente as pequenas estruturas onde a transdução de estímulos nocivos ocorre e a incerteza em sistemas de que o comportamento de um animal é

devido à sua percepção de dor. Apesar da morfologia das terminações nervosas sensoriais do nociceptor serem extremamente conservadas em animais roedores, em humanos os nociceptores cutâneos são grupos de neurónios extremamente heterogêneos alojados no gânglio sensorial periférico localizado fora do SNC que faz a transdução do estímulo externo nocivo para uma zona distante das suas células corporais (Dubin e Patapoutian, 2010).

Os nociceptores não são aferentes homogêneos, além da heterogeneidade anatômica, bioquímica e fisiológica, eles também apresentam heterogeneidade funcional. Esta heterogeneidade nociceptiva tem dificultado a identificação de novos agentes terapêuticos, provavelmente a heterogeneidade dos nociceptores também está relacionada com alguns fracassos de dados pré-clínicos para constituir intervenções clínicas eficazes (Gold e Gebhart, 2010).

Quanto aos nociceptores presentes nos músculos, articulações e vísceras, estes possuem recetores polimodais do tipo A δ e C podendo assim responder especificamente a estímulos nociceptivos mecânicos, térmicos e químicos, mas o seu caráter nociceptivo ainda não foi totalmente demonstrado. No músculo existem fibras finas que são ativadas durante a contração muscular sob condições fisiológicas, estas fibras não estão provavelmente envolvidas na nocicepção, mas sim em reajustes cardiovasculares e respiratórios durante o exercício muscular. As fibras viscerais são constituídas sobretudo por fibras C. Na ausência de fenómenos inflamatórios modificadores da sensibilidade, as vísceras são insensíveis a estímulos mecânicos ou térmicos, no entanto, a dor pode ser desencadeada por tração ou distensão. Por isso a dor difusa e irradiante é muitas vezes referida em estruturas somáticas. A dor difusa e irradiante consiste numa sensação dolorosa numa região do corpo que não é a origem do estímulo doloroso. É mais frequente este tipo de dor ser sentida na pele ou outras estruturas superficiais quando os órgãos internos estão lesados e/ou inflamados. Esta dor habitualmente ocorre porque tanto a região onde a dor é sentida, como a região onde de fato ocorreu a lesão, são inervadas por neurónios do mesmo segmento medular (Le Bars e Willer, 2004; Seeley *et al.*, 2003).

Durante as lesões cutâneas diversos mediadores químicos são libertados, tais como, a

bradicinina, prostaglandinas, substância P (SP), K^+ , H^+ , que desencadeiam a resposta inflamatória. Os vasos sanguíneos tornam-se mais permeáveis, ocorrendo edema e eritema cutâneo. Os mastócitos próximos do local lesado libertam histamina, ativando diretamente os nociceptores, muitas vezes os próprios axónios dos nociceptores libertam substâncias que sensibilizam esses recetores a estímulos que anteriormente, não eram nocivos ou dolorosos, este processo de sensibilização é designado de hiperalgesia, sendo esta a base de muitos processos incluindo a redução do limiar da dor (Costanzo, 2011).

A função dos nociceptores consiste em transmitir informações aos neurónios de ordem superior sobre uma lesão tecidual ocasionada por estímulos nocivos. Os recetores individuais podem ser considerados como centros, que transformam o estímulo numa mensagem apropriada para as células nervosas posteriores. Um dos conceitos centrais da neurobiologia considera que os neurónios comunicam uns com outros através do estabelecimento de sinapses. É através da libertação de transmissores que a célula é capaz de comunicar com seus adjacentes pós-sinápticos em que o sinal, o estímulo nóxico é codificado pela libertação de neurotransmissores (Fein, 2012).

Em termos neuroquímicos, os nociceptores são classificados em três categorias: tipo C peptidérgicos, tipo C não peptidérgicos e A δ . A maior parte dos nociceptores contém glutamato (neurotransmissor mais abundante do sistema nervoso), no entanto os nociceptores C peptidérgicos (dependentes do fator de crescimento neuronal) contém neuropeptídeos, tais como a SP, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Os nociceptores tipo C não peptidérgicos contém peptídeos dependentes do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), podendo-se identificar pela presença de isolectinas específicas, recetores purinérgicos e enzimas. Os nociceptores A δ dependem da neurotrofina-3 e do BDNF, podendo ser identificados por neurofilamentos específicos, tais como a presença do anticorpo RT97 (Lopes, 2003).

3.3 Área sensitiva primária

O corno dorsal da espinal medula e o seu homólogo bulbar ou medula oblongata formam a área sensitiva primária. É na área sensitiva primária que terminam os prolongamentos centrais dos neurónios aferentes primários, que têm por função

transmitir a informação sensitiva provinda da periferia, estabelecendo-se sinapses com os interneurónios locais que modelam a informação e com os neurónios espinais que são de projeção, transmitindo a informação para níveis superiores do SNC (Lopes, 2003).

O corno dorsal da medula espinal é o primeiro sítio de integração e processamento da informação sensorial recebida e tem sido ao longo do tempo dividido em três grandes regiões: a zona marginal, a zona da substância gelatinosa e o núcleo proprius. Tal como foi referido anteriormente Rexed dividiu a substância cinzenta em dez lâminas tendo por base as suas características citoarquitónicas, sendo a lâmina I a mais dorsal (Wright, 2002).

Estudos anatómicos e fisiológicos confirmaram as diferenças funcionais dos neurónios do corno dorsal nas diferentes lâminas, bem como diferenças nos padrões da projeção destes respectivos neurónios. Além disso, as células e os terminais axoniais nas diferentes lâminas do corno dorsal apresentam um perfil neuroquímico distinto. De acordo com a função das fibras aferentes primárias, estas vão terminar em lâminas diferentes. A lâmina I tem uma elevada densidade de projeção de neurónios, que processam a informação nociceptiva, pois contêm neurónios nociceptivos específicos que são unicamente excitados por nociceptores. A lâmina II, ou substância gelatinosa, contém umas estruturas importantes, conhecidas por glomérulos, através dos quais um terminal aferente primário pode estabelecer contacto sináptico com várias dendrites periféricas, terminais axoniais e corpos celulares. Os glomérulos são estruturas importantes, pois muitas vezes estão na base da modulação pré-sináptica e pós-sináptica da informação recebida pelos neurónios aferentes primários. Além disso eles compreendem um terminal central primário aferente que contacta com um grupo de quatro a oito dendrites circundantes e outros terminais axoniais periféricos, sendo separados do tecido circundante por células gliais (Wright, 2002).

As células da lâmina III são semelhantes às da lâmina II embora um pouco maiores e mielinizadas. As lâminas IV e V são caracterizadas por conterem neurónios de diferentes tamanhos, a lâmina IV contém células grandes e proeminentes, enquanto a V é distinguida por estar orientada longitudinalmente e conter axónios mielinizados. As lâminas III, IV e a parte superior da lâmina V constituem a maior parte do núcleo proprius. A população de neurónios que respondem a estímulos nocivos mecânicos e

térmicos atualmente tem sido relacionada com a lâmina X na proximidade do canal central da medula espinal, embora a lâmina I e II assumam um papel importante neste contexto (Wright, 2002).

Os neurónios espinais são classificados em três classes: neurónios não nociceptivos, nociceptivos específicos e wide-dynamic range (WDR) (Figura 8). Os neurónios não nociceptivos respondem a estímulos inócuos, no entanto podem também responder a estímulos nódicos, mas o tipo de resposta desencadeada é igual à resposta fornecida a um estímulo inócuo, estão presentes sobretudo nas lâminas II-IV. Os neurónios nociceptivos específicos são ativados, apenas por estímulos nódicos, estando localizados sobretudo nas lâminas I e II. Os neurónios WDR respondem a estímulos inócuos e nódicos, no entanto a intensidade de resposta é diretamente proporcional à intensidade do estímulo, estão localizados em maior número na lâmina V (Ver Revisão: Lopes, 2003).

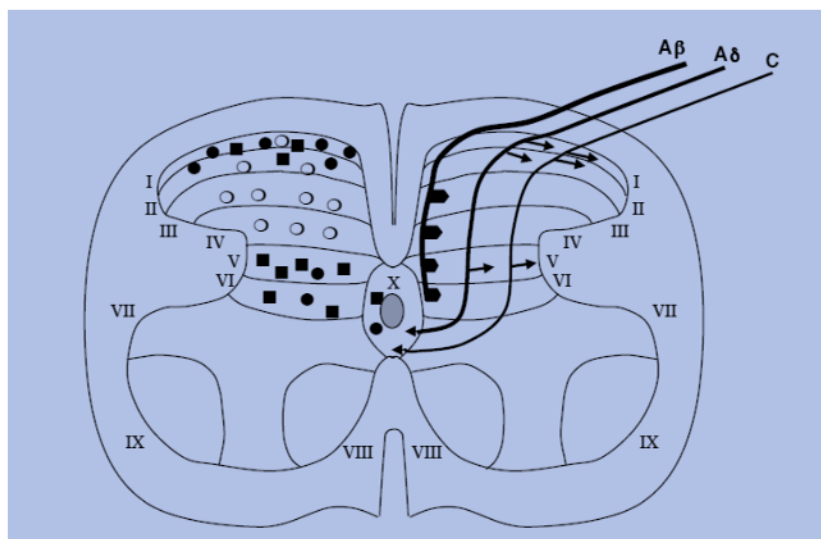


Figura 8. Divisão citoarquitectónica da substância cinzenta da medula espinal. ○ Representa os neurónios espinais não nociceptivos, ● representa os neurónios espinais nociceptivos específicos e ■ Representa os neurónios WDR. Na parte direita da imagem é possível visualizar os terminais centrais aferentes primários do tipo Aβ, Aδ e C (adaptado de Lopes, 2003).

3.4 Sensibilização central e periférica

Antes da descoberta da sensibilização central, a visão predominante no processamento da dor no sistema nervoso central foi largamente entendida como uma parte neural

passiva transmitida por potenciais de ação codificados, permitindo informações sobre o início, duração, intensidade, localização e qualidade de estímulos periféricos nocivos. Mais especificamente a via de transmissão foi entendida como uma via que possibilita determinadas ligações anatómicas entre a medula espinal, tronco cerebral, tálamo e córtex. A teoria do portão proposto por Melzack e Wall em 1965 realçou que este sistema de transmissão sensorial poderia ser modulado na medula espinal por controles inibitórios. Um outro progresso considerável decorreu na década de 80, com a identificação dos circuitos inibitórios, bem como a descoberta das encefalinas e endorfinas. A sensibilização periférica foi descoberta ainda nos anos 70, graças a um trabalho realizado por Iggo e Perl (Ver Woolf, 2011) que identificaram um alto limiar de neurónios sensoriais específicos, sintonizados de forma a responder apenas aos estímulos nócicos. Inicialmente Perl e posteriormente outros investigadores, demonstraram que os nociceptores periféricos terminais poderiam ser "sensibilizados" após ocorrer a lesão, reduzindo o seu limiar, principalmente a estímulos térmicos, apenas no interior do local da lesão e onde o nociceptor terminal fora exposto a moduladores inflamatórios. Esta zona foi designada de hiperalgesia primária. Embora este fenómeno seja um importante fator para a dor inflamatória de hipersensibilidade, não explica ainda a alodinia e hiperalgesia secundária, conceitos que se explicarão mais à frente (Woolf, 2011).

As propriedades fisiológicas dos nociceptores, considerados até agora, foram explicadas principalmente a partir de estudos de tecido não lesado, no entanto, os estímulos nócicos intensos que conduzem a lesão tecidual frequentemente geram um aumento da resposta a estímulos subsequentes, denominado hiperalgesia, ou seja, uma sensibilidade excessiva ou sensibilidade à dor. A hiperalgesia compreende: a hiperalgesia primária, uma sensibilidade aumentada na área afetada predominantemente devido à sensibilização periférica do nociceptor e a hiperalgesia secundária, uma sensibilidade aumentada em redor da área não afetada, mediada centralmente. A alodínia consiste numa sensação dolorosa causada por um estímulo normalmente não doloroso (Fein, 2012; Woolf, 2011).

A hiperalgesia é um sinal importante, pelo que uma parte integrante do exame de diagnóstico físico de um paciente com suspeitas de patologia visceral é a procura de hiperalgesia na região somática onde se encontra a dor, de tal modo que a ausência ou

presença deste sinal permite classificar a dor visceral como dor visceral sem hiperalgesia ou dor visceral com hiperalgesia, respetivamente. A hiperalgesia visceral, caracterizada pelo aumento da sensibilidade de um órgão interno, no entanto existe um outro fenómeno não menos importante a hiperalgesia viscero-visceral, sendo esta oriunda de uma interação sensorial entre dois órgãos internos diferentes que partilham pelo menos parte do circuito aferente (Carr *et al.*, 2005).

3.4.1. Sensibilização central

O termo sensibilização central é usado para descrever o fenómeno de potenciação *wind up*, a longo prazo e a hiperalgesia secundária. O *wind up* ocorre em resposta a estímulos nócicos repetidos dos nociceptores periféricos. Refere-se a um processo que envolve uma grande variedade de neurónios em níveis mais fundos do corno dorsal, sendo produzido no decorrer da ativação repetida de baixa frequência de fibras C que causam um aumento progressivo da resposta eletrofisiológica nos neurónios pré-sinápticos do corno dorsal (Moffat e Rae, 2010).

Quando chega o sinal aumentado a partir da periferia, ocorre um aumento da libertação de glutamato, que se liga a recetores específicos, designados de recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), e mais tardiamente liga-se ao recetor metabotrópico de glutamato. Estes recetores não são expressos em situações de dor aguda, mas quando ativados contribuem não só para despolarizar o neurónio pós-sináptico, como também para gerar uma série de alterações intracelulares como expressão de oncogenes, síntese de proteínas, ativação enzimática (proteína-cinases, COX, etc.) e ativação de numerosas vias de sinalização celular, que aumentam o sinal nociceptivo. Em resposta à sensibilização periférica, as vias aferentes primárias também libertam a SP e CGRP que se ligam a recetores específicos, que são os recetores da neuroquinina, conhecidos por recetores NK1 e CGRP1, respetivamente. Esta descoberta permitiu que, durante algum tempo, investigadores pensassem que o bloqueio farmacológico destes recetores servisse para controlar seletivamente as manifestações de dor crónica, no entanto, testes realizados em animais experimentais mostraram que os antagonistas dos recetores NK1 tiveram um efeito antinociceptivo significativo, mas os ensaios realizados em seres humanos não têm permitido, no entanto o seu uso generalizado, devido aos efeitos adversos que decorre da sua administração (Figura 9) (Goicoechea e Martín, 2006).

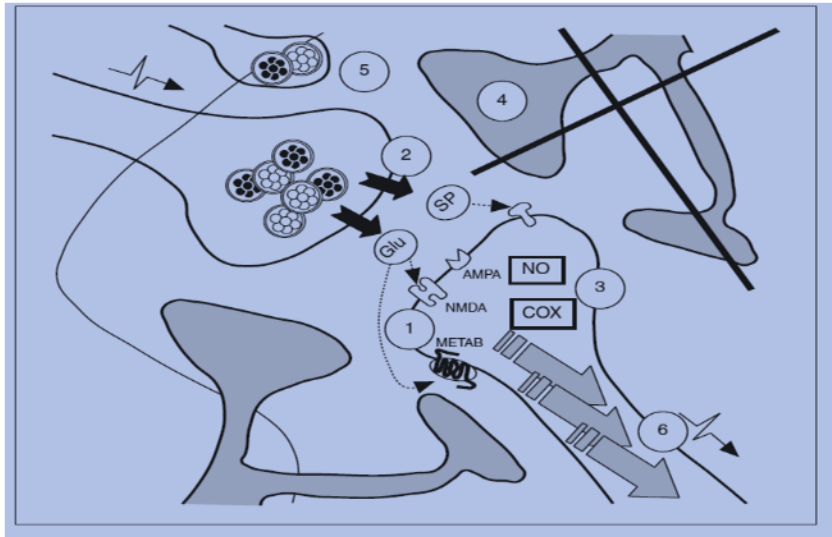


Figura 9. Sensibilização central na região dorsal da medula espinal. As setas brancas representam liberação enquanto, as setas pretas representam ligação a um recetor. COX: ciclooxigenase; NO: óxido nítrico; SP: substância P; Glu: glutamato; NMDA: recetor de glutamato; METAB: recetor de glutamato. 1: liberação de glutamato e ligação aos recetores específicos (NMDA e METAB); 2: liberação da substância P; 3: liberação das substâncias pronociceptivas (NO, COX); 4: inibição das vias centrais de modulação; 5: desenvolvimento de novos axónios colaterais; 6: transmissão do sinal amplificado ao sistema nervoso central (adaptado de Goicoechea e Martín, 2006).

Como consequência da amplificação do sinal ocorrem vários fenómenos, aumento da síntese de ciclooxigenase (COX), bradicinina e do óxido nítrico (NO). Estas substâncias são capazes de se difundir para o neurónio pré-sináptico, provocando um aumento da excitabilidade dos neurónios espinais. Em situações de dor crónica para além, da reorganização da estrutura neuronal surgem ramificações de axónios colaterais que aumentam a quantidade de sinal nociceptivo aferente que por sua vez aumenta a liberação de glutamato no espaço intersináptico. Por outro lado, ocorre uma perda da eficácia da inibição produzida pelas vias descendentes com diminuição da liberação de opióides endógenos, incluindo também a degeneração celular destes neurónios, o que indiretamente aumenta o sinal nociceptivo que é enviado para os centros superiores. Todas estas mudanças amplificam e mantêm de forma muito importante o sinal nociceptivo que ocorre no corno dorsal da medula espinal, originando a hiperalgesia e alodínia (Goicoechea e Martín, 2006).

3.4.2. Sensibilização periférica

A sensibilização periférica caracteriza a forma como o estímulo vai evocar a função de plasticidade do nociceptor. O estímulo nesta situação é um conjunto de mediadores inflamatórios libertados a partir de células lesadas e inflamatórias que sensibilizam o nociceptor, reduzindo o limiar e conseqüentemente aumentando a capacidade de resposta, essencialmente no local da lesão e inflamação. Como resultado da alteração do ambiente químico produzido pela rutura das células, desgranulação dos mastócitos, secreção de mediadores pelas células inflamatórias e na indução da produção de enzimas como a COX-2, os nociceptores sofrem uma mudança de detetores exclusivos de estímulos nódicos passando também a poder detetar estímulos inócuos. Como resultado, a baixa intensidade dos estímulos ganha acesso à via nociceptiva começando a produzir dor, este mecanismo é acompanhado por uma ampla gama de sensibilizadores, incluindo cininas, aminas, prostanóides, fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas, que com protões e ATP originam uma inflamação (Woolf e Ma, 2007).

Numa situação de dor crónica, seja de origem inflamatória ou neuropática, os neurónios sensibilizados, libertam substância P e CGRP a partir de vesículas. Estas duas substâncias quando libertadas na periferia vão estabelecer uma ligação com recetores localizados em diferentes células relacionadas com o processo inflamatório, tais como os neutrófilos, mastócitos e basófilos. Como consequência, desta ligação uma série de substâncias pro-inflamatórias como a citocina, bradicinina e histamina são libertadas, promovendo a síntese de outros mediadores como a COX que, por sua vez, promove a síntese de prostaglandinas e eicosanóides (Figura 10) (Goicoechea e Martín, 2006).

Também são libertados fatores tróficos (Figura 10), como o fator de crescimento nervoso (NGF).

Mesmo estando descrito que os neutrófilos podem libertar pequenas quantidades de opióides endógenos, na tentativa de modular a resposta nociceptiva que decorre na periferia, toda esta "sopa inflamatória" produz alterações no pH, ocorre também a libertação de ATP a partir de células lesionadas, síntese e libertação de óxido nítrico (NO), entre outros, induzindo assim a amplificação do sinal da medula espinal para os

centros superiores e ocorre então a sensibilização periférica, que contribui de forma importante para a manutenção da dor crónica (Goicoechea e Martín, 2006).

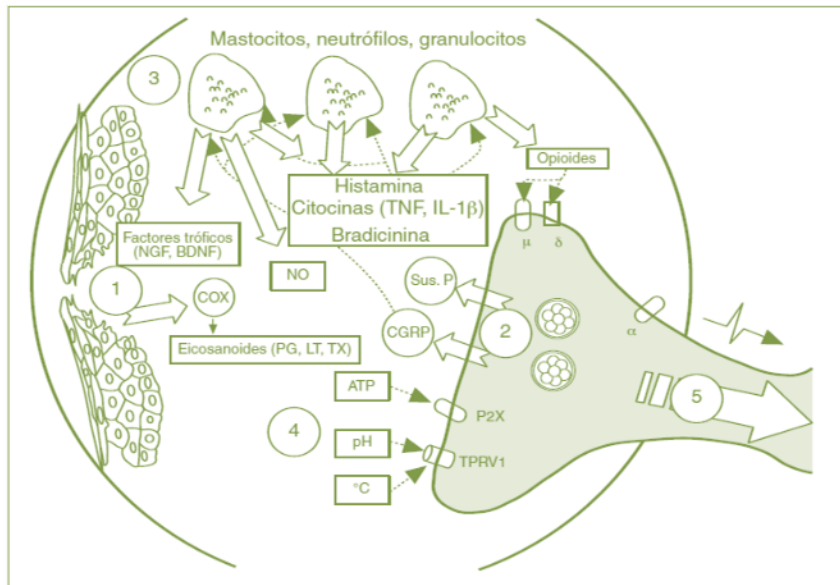


Figura 10: Sensibilização periférica. Nesta imagem as setas brancas representam libertação enquanto as setas pretas significam ligação a um recetor. NGF: Fator de crescimento nervoso; BDNF: Fator nervoso derivado do cérebro, COX: ciclooxygenase; NO: óxido nítrico; Sust. P: substância P; CGRP: péptido relacionado com o gene da calcitonina; TNF: fator de necrose tumoral; IL-1β: interleucina 1β; ATP: adenosintrifosfato; μ, δ: recetores de opióides; PG: prostaglandinas; LT: leucotrienos; TX: tromboxanos; P2X: recetor de ATP; TPRV1: recetor vaniloide. O número 1 da figura representa a lesão e envio da informação para a região dorsal; o número 2 representa a libertação da substância P e CGRP. O número 3 refere-se à libertação de substâncias pronociceptivas e inflamatórias desde os mastócitos e neutrófilos; o 4 representa a ativação dos recetores vaniloides e sensíveis ao ATP, por último o número 5 representa a transmissão do sinal amplificado ao sistema nervoso central (adaptado Goicoechea e Martín, 2006).

3.5 Relação celular com a dor

São vários os tipos de células envolvidas na modelação da dor. Além dos neurónios, os principais responsáveis e que têm sido referidos durante este trabalho, também outros tipos celulares têm sido mencionados. Destes destacam-se alguns tipos de células de glia, células endoteliais, fibroblastos, mastócitos, linfócitos e macrófagos. Contudo, a ausência de bons marcadores para algumas células tem dificultado o seu estudo (Ver Revisão: Afonso e Neto, 2012).

Algumas células do sistema imunológico produzem moléculas analgésicas, compostos tanto pró-inflamatórios como anti-inflamatórios e moléculas lipídicas, que promovem a modulação da resposta à dor (Guillot *et al.*, 2012).

Os mastócitos estão localizados nos tecidos e a sua ação pode ser estimulada pela libertação de adenosina e bradicinina no tecido lesionado (situações de trauma), provocando a libertação de grânulos de histamina, proteases, citocinas e NGF capazes de excitarem diretamente os nociceptores e as células do DRG. Ocorre também a síntese de prostaglandinas e quimiocinas no local da lesão chamando para esse mesmo local neutrófilos que apresentam a capacidade de adesão ao endotélio vascular. A migração dos neutrófilos para a região inflamada, induz por sua vez a libertação de mais citocinas que atuam diretamente no recetor da dor. Estas últimas têm ainda também a capacidade de libertar outras substâncias como quimiotáticas e defensinas que promovem a migração de monócitos e linfócitos para o local (Kraychete *et al.*, 2008).

Os macrófagos, células fagocitárias e apresentadoras de antigénio, são responsáveis pela fagocitose de patogéneos e de células mortas, como os neurónios e células de Schwann, libertando prostaglandinas e citocinas, bem como, radicais superóxido que estão envolvidos na dor neuropática (Kraychete *et al.*, 2008). Quer os macrófagos residentes quer os macrófagos desenvolvidos a partir de monócitos circulantes desempenham um papel predominante na resposta imune inicial. Aumentam nos sítios das lesões nervosas e pensa-se estarem envolvidos no desenvolvimento de alodínia. O recrutamento e a ativação de macrófagos é orquestrado por interações entre as quimiocinas e os seus recetores e pelo contacto com o próprio antigénio. Algumas citocinas tais como TNF- α , estimula a ativação de macrófagos contribuindo para a sensibilização do nociceptor (Guillot *et al.*, 2012).

Os linfócitos T são as células responsáveis pela imunidade celular e podem ser subdivididas no subtipo “ helper” ou CD4⁺, citotóxico ou CD8⁺ e reguladores ou supressores. Dependendo da lesão, podem ocorrer respostas T específicas, tais como a secreção de citocinas pelos linfócitos T helper que podem originar pro ou anti-inflamatórios. Os linfócitos Th1 ou pro-inflamatórios libertam, por exemplo, interferão-gama (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), estando relacionados com a resposta imunitária celular – ativação T e de macrófagos. Os linfócitos Th2 ou anti-inflamatórios libertam as citocinas tais como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, estando associados com a resposta

imunitária humoral- produção de anticorpos e inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias. É possível que estas respostas possuam, também, efeitos opostos na evolução da dor (Kraychete *et al*, 2008).

As células gliais representam cerca de 70% da população celular constituinte da medula espinal e do encéfalo, estas podem ser subdivididas em cinco subtipos, no entanto no SNC são encontrados apenas os astrócitos, os oligodendrócitos e a microglia. Sabe-se que os astrócitos e a microglia apresentam funções neuromoduladoras, neutróficas e neuroimunes importantes. Os neurónios quando lesados libertam substâncias (SP, CGRP, ATP, prostaglandinas) que estimulam os astrócitos e microglia, que por sua vez estimulam neurónios e células de glia vizinhas, potenciando assim a resposta à dor (Afonso e Neto, 2012).

3.6 Papel dos mediadores químicos e funcionais na dor

A libertação dos mediadores está relacionada com o mecanismo de percepção da dor após a interpretação central de um estímulo periférico. A libertação exagerada de mediadores pode provocar hipersensibilização do nociceptor, inflamações causadas por mudanças a nível celular e da matriz extracelular, por isso mediadores caracteristicamente diferentes irão condicionar a dor de forma diferente consoante as condições patológicas (Widgerow e Kalaria, 2012).

A função quimiorrecetora dos nociceptores é crucial para gerar dor inflamatória e a maior parte dos mediadores estão envolvidos nessa dor. As terminações das fibras nervosas sensoriais são protegidas por uma barreira designada de perineuro, que isola o tecido endoneuronal impedindo a passagem de moléculas grandes e moléculas hidrófilas, para lá dessa barreira, mas durante a inflamação, a quebra desta barreira facilita a difusão das moléculas e, por conseguinte, os seus efeitos sobre as respectivas substâncias alvo. A sua acção surge facilitada devido à frequente contiguidade das terminações nervosas com arteríolas e vénulas (Le Bars e Willer, 2004).

A libertação de mediadores da dor envolve uma série de respostas bem orquestradas, resultantes da mudança do fluxo sanguíneo no local lesado com conseqüente alteração

da permeabilidade vascular, da ativação e migração de células do sistema imunológico e da libertação de fatores de crescimento a partir dos tecidos circundantes (Widgerow e Kalaria, 2012).

De acordo com Dray (*cit. in* Moalem e Tracey, 2006), os mediadores libertados pelas células do sistema imunitário e inflamatórias podem atuar diretamente nos neurónios sensibilizando-os e ativando-os (geralmente nociceptores periféricos ou os neurónios do corno dorsal da medula espinal). Em alternativa, podem atuar sobre uma célula não-neuronal, a qual liberta e ativa outro mediador que atua diretamente no neurónio. Existem vários mediadores numa lista longa e crescente: que inclui a bradicinina, ATP e adenosina, serotonina, eicosanóides, SP, citocinas, neurotrofinas e histamina.

No que respeita a bradicinina e a calidina para Regoli (*cit. in* Moalem e Tracey, 2006), são peptídeos que são formados a partir de precursores sanguíneos e outros tecidos. No sangue, a bradicinina é formada a partir de quinínogénios de elevado peso molecular como parte da cascata de coagulação, enquanto noutros tecidos a calidina é formada a partir de um quinínogénio de baixo peso molecular. São conhecidos dois subtipos de recetores da bradicinina, o recetor B1 e o B2, que foram caracterizados tendo por base estudos funcionais tanto *in vivo* como *in vitro*, usando-se agonistas e antagonistas específicos para esses respectivos recetores (Moalem e Tracey, 2006).

Conforme Wang, 2005 (*cit. in* Moalem e Tracey, 2006), a bradicinina está na base da produção da hipersensibilidade à dor, pois promove a sensibilização dos terminais periféricos dos nociceptores e potencia a transmissão sináptica glutamatérgica na medula espinal. Este mediador também estimula os macrófagos a libertarem TNF e IL-1, bem como fatores que induzem a quimiotaxia de neutrófilos e monócitos. A bradicinina também induz a libertação de histamina a partir de mastócitos, mas fá-lo por uma ligação não específica à superfície da célula em vez de a ligação se estabelecer pelos recetores B1 ou B2. De facto, os antagonistas peptídicos dos recetores B1 ou B2 podem também ligar-se em locais não-específicos da superfície celular e induzir a desgranulação (Reissmann *et al.*, 2000 *cit. in* Moalem e Tracey, 2006).

As purinas como ATP e adenosina são bem conhecidas pela sua intervenção no metabolismo de energia, mas também pelos seus efeitos disseminados em neurónios e células do sistema imunitário. O ATP é um clássico neurotransmissor, sendo também libertado por células não-neuronais e de células danificadas no tecido lesado (Cook e

McCleskey, 2002). A acção do ATP é feita conjuntamente com a acetilcolina. Este neurotransmissor é reconhecido como o transmissor que está presente na junção neuromuscular da ligação dos nervos motores para os músculos, assim o ATP é libertado juntamente com a acetilcolina para permitir (entre outras funções) a retração da parte anatómica envolvida na resposta à dor (Widgerow e Kalaria, 2012).

A serotonina (5-HT) é uma monoamina neurotransmissora produzida e encontrada maioritariamente no intestino, sendo que a restante parte de 5-HT se encontra nos neurónios centrais do sistema nervoso. São várias as suas funções desde, a regulação do apetite, o sono, a memória, a aprendizagem, a temperatura, o humor, o comportamento, a contração muscular, bem como funções no sistema cardiovascular e sistema endócrino. A 5-HT tem um efeito sobre a intensidade de dor que um paciente pode sentir, normalmente esta monoamina reduz a intensidade dos sinais de dor enviados para o cérebro (Widgerow e Kalaria, 2012).

A 5-HT bloqueia a percepção de dor no cérebro, por neutralização dos efeitos da substância P. Para além da sua acção central desempenha um papel crucial na modelação descendente da dor, o que se reflete na grande projecção dos neurónios serotoninérgicos até à lâmina I e II da medula espinal (Millan, 2002).

A substância P (SP) é um mediador inflamatório com uma acção muito relevante sobre a dor. A SP está envolvida na transmissão da dor a partir de neurónios sensoriais do sistema nervoso central e na conversão da mensagem recebida numa sensação dolorosa. Exerce também um efeito mitogénico em células endoteliais e fibroblastos, induz vasodilatação e neovascularização, estimulando a libertação de histamina a partir de mastócitos e leucócitos e induz a libertação de citocinas por macrófagos e NO pelas células endoteliais (Widgerow e Kalaria, 2012).

Quanto aos eicosanóides, estes derivam do ácido araquidónico (ácido gordo polinsaturado), que se encontra na membrana celular. Este é libertado da membrana da celular através da acção de uma fosfolipase, sendo convertido por enzimas da cascata do araquidonato em compostos como as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. O ácido araquidónico é metabolizado em prostanóides pela via da ciclooxigenase e em leucotrienos pela via da lipooxigenase, também pode ser convertido em isoprostanos por peroxidação, estes compostos são mediadores inflamatórios que aumentam a nocicepção (Moalem e Tracey, 2006).

As citocinas ocupam um lugar muito importante no mecanismo da dor. São polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares hidrossolúveis, que podem ser formadas por diferentes células (incluindo células do sistema imunitário), no local da lesão. Algumas citocinas apresentam ação pró-inflamatória como a IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e outras têm uma ação anti-inflamatória, tais como: IL-4, IL-10 e a IL-13. A dor e o sistema imunitário condicionam-se, de forma que o bloqueio da nocicepção conduz a uma redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, por consequência a dor é menos intensa (Oliveira *et al.*, 2011).

Para vários investigadores (cit. *in* Oliveira, *et al.*, 2011) as citocinas pró-inflamatórias que interferem no processo nócico podem ser oriundas de células do sistema imunitário, células neuronais mas também de células da glia, daí poderem responder a curto ou a longo prazo, podendo desencadear hiperexcitabilidade crónica, alterações fenotípicas dos nociceptores e poderem exacerbar os processos da dor.

Por último as neurotrofinas são proteínas diméricas, que são essenciais para o desenvolvimento normal do sistema nervoso nos vertebrados. Esta família inclui o NGF, o BDNF e outras neurotrofinas (NT). É hoje reconhecido que alguns neurotrofinas, nomeadamente o NGF em particular BDNF desempenham um papel significativo na nocicepção, de modo que o NGF sensibiliza os nociceptores na periferia, enquanto o BDNF aumenta a capacidade de resposta dos neurónios do corno dorsal da medula espinal. O BDNF também contribui para a dor neuropática, sendo co-expressado com a substância P, em cerca de 20-30% dos neurónios sensoriais do DRG, principalmente nos neurónios sensoriais peptidérgicos (Moalem e Tracey, 2006).

3.7 Transmissão supraespinal

Os neurónios presentes na medula espinal transmitem a mensagem nociceptiva para os demais núcleos supraespinais, através de dois grupos de vias: a via lemniscal ou via dorsolemniscal média e a via extralemniscal ou via anterolateral. A via lemniscal é formada por fibras grossas e mielinizadas de forma a transmitirem o impulso nervoso ao longo das colunas dorsais da medula espinal em direção ao tálamo de forma rápida. Esta via envia sobretudo informação sensorial discriminativa que tem necessidade de ser transmitida de forma rápida e rigorosa com elevado grau de orientação espacial e temporal (Almeida, *et al.*, 2004; Dourado, 2007).

A via extralemniscal é composta por fibras que cruzam a linha média do cordão medular, ascendendo no cordão anterolateral do lado oposto até ao tálamo (núcleos intralaminares), transmite informação discriminativa a baixa velocidade. Os diferentes feixes ascendentes formam dois sistemas filogenéticos diferentes. O primeiro feixe surge da região média do tronco cerebral, sendo constituída pelo trato espinotalâmico, espinorreticular, espinomesencefálico, espinoparabraquial e por último o feixe espinohipotálamico. Atualmente outros feixes estão a ser abordados como implicados na dor, ocupando a região lateral do tronco cerebral. São os feixes neoespinotalâmico, espinocervical e o feixe pós-sináptico do corno dorsal (Almeida, *et al.*, 2004; Dourado, 2007;).

Relativamente ao trato espinotalâmico (STT), este é proveniente de neurónios situados ao longo do comprimento da coluna vertebral, com uma concentração particularmente elevada de células espinotalâmicas, nos segmentos cervicais superiores, incluindo um grande grupo ipsilateral de neurónios do corno ventral. Nos primatas, os neurónios do STT estão localizados em três regiões principais, nas lâminas I, V e VII-VIII sendo os neurónios predominantes, os neurónios nociceptivos específicos e os neurónios WDR. Alguns neurónios do STT encontram-se também nas lâminas II e X. A linha transversal média dos axónios na comissura ventral branca, surge a um nível próximo do corpo celular e ascende para o tálamo no funículo lateral pelo lado contralateral. Enquanto a maioria da matéria branca espinal e alguns axónios especialmente os originários de células presentes na lâmina I, sobem pelo funículo lateral apresentando uma organização somatotópica, os axónios da região caudal da espinal medula ocupam a posição mais caudal da espinal medula dorsolateral, com axónios de níveis progressivamente mais rostrais juntando o trato em posições mais ventromediais. No tronco cerebral, o STT dorsolateral passa para o núcleo olivar inferior na medula, em seguida, sobe para o lemnisco dorsolateral medial, através de níveis mais elevados do tronco cerebral para o tálamo. O trato espinotalâmico transmite informação nociceptiva e térmica, bem como a sensação de toque (Galea, 2002).

O trato espinorreticular (SRT) é constituído pelos axónios dos neurónios presentes nas lâminas VII e VIII apresentando uma terminação reticular, que ascendem rapidamente ao tálamo. Alguns axónios, deste trato acendem ao tálamo sem cruzar a linha média da espinal medula. O SRT não tem organização somatotópica óbvia, e termina no núcleo

seguinte da formação reticular. Este trato é o responsável pela componente afetiva que a dor encerra e permite desenvolver comportamentos de defesa (Le Bars e Willer, 2004).

No que respeita o trato espinomesencefálico (SMT), é um conjunto de várias vias da espinal medula apresentando uma composição rica em neurónios de projeção das lâminas I, V, VIII e X, projetando-se contralateralmente até ao retículo mesencefálico e a substância cinzenta periaquedutal (contêm neurónios que fazem parte da modelação descendente da transmissão da dor) aos núcleos parabraqueais de formação reticular. O SMT tem uma estrutura aproximadamente somatotópica. O trato espinoparabraquial é formado por neurónios parabraquiais que se estendem até à amígdala (importante componente do sistema límbico), já o trato espinohipotálâmico é constituído por axónios dos neurónios provenientes das lâminas I, V e VIII que se estendem diretamente até ao hipotálamo, participando nas respostas neuroendócrinas induzidas pela dor (Steeds, 2009; Galea, 2002).

3.8 Modelação descendente

Atualmente são considerados três mecanismos que desempenham um papel importante na modulação da percepção da dor, sendo eles: a inibição segmentar, sistema opióide endógeno e a modelação descendente. A inibição segmentar já foi referida anteriormente, pois trata-se da teoria do portão proposta por Melzack e Wall, ainda hoje considerada válida. Para estes autores a transmissão da informação por sinapses entre as fibras nervosas A δ e C e as células do corno dorsal da medula espinal pode ser reduzida ou bloqueada, havendo assim uma diminuição da percepção da dor (Patel, 2010).

O sistema opióide endógeno é constituído por mediadores químicos, tais como as encefalinas, endorfinas e dinorfina que se conseguem ligar aos recetores opióides endógenos presentes, sobretudo nas células nervosas da substância cinzenta periaquedutal e no bulbo raquidiano ventral, assim como em vários pontos da espinal medula. Os peptídeos opióides e drogas opiáceas são poderosos agentes analgésicos. Produzem analgesia por ação direta sobre os recetores específicos na membrana celular dos neurónios (Patel, 2010; Noback *et al.*, 2005).

No caso da modulação descendente, esta envolve múltiplas áreas do cérebro e várias vias que se estendem desde o córtex cerebral até a região caudal da medula espinal. A via que tem sido alvo de uma melhor caracterização é a via que liga a região cinzenta periaquedutal (PAG) no mesencéfalo à região rostral ventromedial da medula (RVM) e medula espinal. Uma grande quantidade de transmissores está envolvida no controlo descendente da dor, incluindo peptídeos opióides e as monoaminas. As vias descendentes podem ser ativadas para se conseguir um alívio da dor através da estimulação elétrica, da intervenção farmacológica e manipulações psicológicas (Ren e Dubner, 2008).

A dor pode ser modulada por influências transmitidas a partir de centros superiores através de vias descendentes, conhecidas como vias de feedback refletido ou caminhos de modulação da dor para os níveis mais baixos das vias ascendentes. Através destas ligações, a sensibilidade dos recetores e centros de processamento pode ser aumentada ou suprimida de maneira análoga às modificações dos neurónios motores gama. As influências descendentes da maior parte dos centros de modulação da dor são organizados de duas formas: a saída do córtex frontal e do hipotálamo ativa os centros das áreas PAG e restante área adjacente do mesencéfalo, os quais têm ligação com os núcleos do tegumento da medula rostromedial, a outra área envolvida com a modulação da dor está localizada no tegumento da ponte dorsal e dorsolateral. Muitos dos neurónios presentes nesta área são adrenérgicos e os da medula são serotoninérgicos (Noback *et al.*, 2005).

A via descendente de modulação da dor atua usando duas vias descendentes paralelas, numa delas usando mediadores como a β -endorfina, serotonina e a encefalina, a outra via parece exercer o seu efeito analgésico recorrendo a um mecanismo alfa-adrenérgico (Dourado, 2007).

4. Tratamento farmacológico destinado ao tratamento da dor

Após a realização da avaliação do paciente e após o diagnóstico do tipo específico de dor, a sua causa, bem como características do paciente (idade, patologias associadas, existência ou não de medicação, entre outros fatores), deve ser instituído um tratamento eficaz para a dor. A terapia farmacológica continua a ser o método de eleição, envolve o

uso de analgésicos, analgésicos opióides, relaxantes musculares, anestésicos e anti-inflamatórios. Atualmente existe uma grande oferta de medicamentos disponíveis comercialmente para o tratamento da dor. Existem tanto medicamentos que minimizam os fatores responsáveis, como medicamentos que tratam a causa da dor. Ambos são extremamente importantes e complementam-se (Kazanowski e Laccetti, 2005).

O controlo da dor tornou-se uma área cada vez mais estudada na medicina nos últimos anos, o que se reflete pelos números artigos publicados diariamente nesta área. As técnicas farmacológicas mais conservadoras envolvem essencialmente o uso de analgésicos, dos quais os opióides continuam a ser uma parte integrante das estratégias de gestão da dor. Atualmente uma grande ênfase está a surgir sobre o uso de fármacos adjuvantes, como os analgésicos antipiréticos (como o paracetamol) e anti-inflamatórios, que através do sinergismo fisiológico ou farmacológico, permitem melhorar o controlo da dor e reduzir o uso de opióides. No que respeita ao tratamento da dor neuropática, continua a ser um grande desafio sendo necessário recorrer a anticonvulsivos e antidepressivos. Outra área de interesse tem sido o desenvolvimento de formas de administração de opiáceos diferentes das formas tradicionais (oral e parenteral) (MacPherson, 2000).

A OMS desenvolveu uma escala de degraus de forma a ser mais fácil a organização dos métodos de controlo farmacológico a instituir (Figura 11).

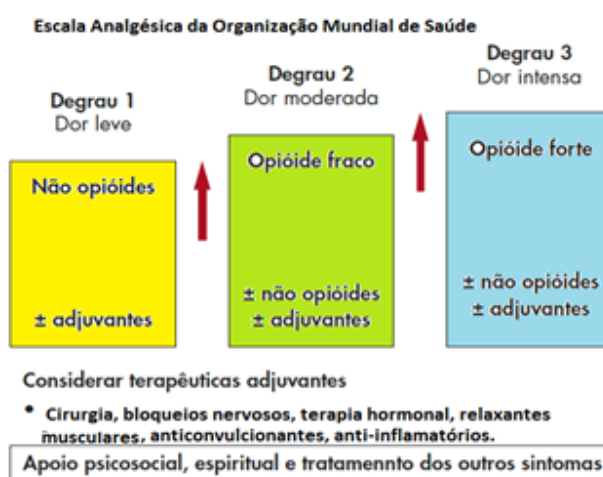


Figura 11. Escada Analgésica da OMS (adaptado de Gonçalves, *et al.*, 2007).

Os medicamentos de primeiro grau são usados no tratamento de dor leve, geralmente graduada de 1 a 3 numa escala de 10 pontos. Aqui são sobretudo usados os anti-inflamatórios não esteroides (AINES). No segundo grau são utilizados medicamentos para dor moderada, geralmente graduada entre 4 a 6, sendo associados os fármacos do primeiro grau a opióides, por último no terceiro grau são usados fármacos para dor intensa, graduada entre 7 a 10, usando-se os opióides como opção terapêutica (Thomas e Gunten, 2009).

4.1 Opióides

Os opióides têm sido um pilar no alívio da dor durante séculos e ainda hoje são frequentemente usados como tratamento de primeira escolha em doentes de dor aguda, pós-cirúrgica ou derivada de neoplasia, contudo têm ocorrido mudanças na forma como eles são utilizados, prescritos e até administrados. Quando se pretende instituir a terapêutica opiácea existem três parâmetros a ter em conta: se a sua utilização é mesmo necessária, a escolha do opióide a partir da gama disponível e o meio mais indicado para a sua administração. É importante reconhecer que nem todos os tipos de dor são igualmente sensíveis aos opiáceos e a falha no reconhecimento da existência de pacientes com dor insensível a esta classe de fármacos faz com que estes doentes estejam a ser submetidos a doses crescentes do fármaco potenciando assim a ocorrência de efeitos secundários (MacPherson, 2000).

Existem opióides de origem natural e de origem sintética. Os opióides exógenos, atuam de forma idêntica aos opióides endógenos, isto é, ligam-se a recetores específicos, os recetores opióides κ , σ , δ , μ . Esta classe terapêutica pode agir a nível espinal, supraespinal e a nível periférico, provocando uma diminuição na libertação de neurotransmissores pelas terminações das fibras C, inibindo os neurónios medulares pós-sinápticos, ou ativam as vias de modulação descendente. Os efeitos ao nível supraespinal e medular são sinérgicos. A ligação dos opióides aos recetores induz a alteração da permeabilidade das membranas neuronais aos iões potássio, sódio e cálcio o que induz a diminuição da libertação de neurotransmissores por parte das terminações nervosas, pois ocorre a diminuição da libertação da SP, diminuindo a transmissão do estímulo doloroso, fecho dos canais de cálcio reduzindo-se os fenómenos de excitabilidade de neurónios bem como, a transmissão da dor, abertura dos canais de

potássio, libertando-se potássio hiperpolarizado reduzindo a transmissão neuronal. Os opióides conseguem também promover alterações de reação emocional à dor, tal efeito está associado à ligação destas moléculas ao sistema límbico. Os opióides estão indicados na terapêutica de vários tipos de dores, desde dor pós-operatória, dor músculo-esquelética, dor neuropática e dor oncológica. Existem várias substâncias ativas pertencentes ao grupo dos opiáceos, destacando-se as mais usadas como analgésicos: morfina, codeína, tramadol, metadona, oxicodona, meperidina, fentanil, buprenorfina, nalbufina e naloxona (Sakata *et al.*, 2008).

Quando se institui a terapêutica opiácea deve-se iniciar com doses baixas e fazer a sua titulação. A titulação consiste numa pesquisa empírica da posologia eficaz de opióides administrando em intervalos de tempo constantes e moderados uma dose moderada e constante de opiáceo até ocorrer o desaparecimento da dor. A titulação é importante pois os opióides quando administrados em doses adequadas e titulados raramente causam o principal efeito secundário a depressão respiratória. No início da terapêutica devem-se usar opióides de libertação normal (fármaco cedido mais rapidamente para um controlo rápido da dor), no entanto quando a dor estiver controlada devem ser substituídos por opióides de libertação prolongada, onde o fármaco é libertado gradualmente, reduzindo-se o número de administrações. Deve-se prevenir outros possíveis efeitos secundários tais como as náuseas e obstipação, deve-se usar um tipo de opióide de cada vez, ponderar o uso de adjuvantes e avaliar diariamente o doente (Gonçalves *et al.*, 2007).

4.2 Anti-inflamatórios

Os tradicionais anti-inflamatórios não esteroides (AINES) atuam inibindo a COX, impedindo a síntese de eicosanóides pela via metabólica da cascata do ácido araquidónico. Estes anti-inflamatórios apresentam atividades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Constituem uma classe terapêutica muito utilizada no tratamento de leve ou moderada, dor aguda e crónica, no entanto em situações de dor intensa não são usados isoladamente, mas apresentam uma resposta bastante eficaz quando associados aos opióides (MacPherson, 2000).

Estudos efetuados por vários autores demonstraram que o uso dos AINES permitia uma redução cerca de 20% a 30% de uso de opióides (Kehlet *et al.*, 1996 e Picard *et al.*, 1997 *cit. in* MacPherson, 2000).

De acordo com Binoche e Martineau (2006) os AINES clássicos podem ser divididos em cinco subtipos, os pirazolados, os indólicos, os derivados aril-carboxílicos, os oxicams e os fenamatos. Os AINES específicos da COX-2 são atualmente os eleitos pois estão associados a menos efeitos secundários ao nível da mucosa gástrica e apresentam uma eficácia terapêutica tão boa como os clássicos. A escolha do AINE está dependente da rapidez de ação, tempo de semi-vida e tolerância individual. Quando administrados em doentes com dor aguda inflamatória deve-se iniciar a terapêutica com a posologia máxima e posteriormente deve-se reduzir para a dose mínima efetiva.

4.3 Relaxantes musculares

Os relaxantes musculares são empregues essencialmente no tratamento de síndromes dolorosas, no entanto, também podem ser usados em circunstâncias de dor aguda. Estes fármacos são úteis em doentes que com a presença da dor sofrem perturbações de sono e contraturas musculares. A sua ação deve-se à estimulação dos neurónios gabaérgicos, que inibem os impulsos tónicos a partir da zona supraespinal para os neurónios motores situados na medula. Atuam sob o SNC provocando uma depressão sob o reflexo polissináptico, no entanto não alteram a transmissão neuromuscular. O seu mecanismo de ação pode, no entanto, estar relacionado com um abaixamento dos níveis de prostaglandinas, hiperpolarização das fibras aferentes, redução dos níveis de SP, glutamato e aspartato medular (Sakata, 2008 1).

4.4 Anticonvulsionantes

Os anticonvulsionantes são uma classe terapêutica usados fundamentalmente para o alívio de dor neuropática de diversas etiologias. A sua eficácia no controlo da dor neuropática central está relacionada com a sua acção sob os agentes bloqueadores não seletivos dos canais de sódio. Numa recente revisão, conduzida por Hill, novos canais iónicos foram identificados. Hill indicou que existem, pelo menos, dez alfa-subunidades dos canais de Na⁺ que são encontradas numa grande variedade de tecidos, contudo três canais iónicos, em particular (PN1, PN3, e NAN), parecem ser encontrados apenas em neurónios sensoriais e destes, os dois últimos são de grande interesse como mediadores da nocicepção. Encontram-se principalmente em fibras não mielinizadas, e a sua densidade aumenta após lesão neuronal (MacPherson, 2000).

Os anticonvulsivos representam um grupo heterogêneo de agentes no tratamento da dor neuropática, com variações consideráveis entre os membros desta classe terapêutica. Existem sobretudo quatro possíveis mecanismos de ação para os anticonvulsivos: uns potenciam a ação inibitória do neurotransmissor GABA, ou promovem a diminuição do glutamato, outros modulam a permeabilidade da membrana a íons sódio, cálcio e potássio e por fim podem bloquear a atividade anormal de fibras simpáticas pós-ganglionares. A carbamazepina, embora eficaz, é associada com uma gama de efeitos adversos, tais como defeitos de condução e leucopenia. Além disso, a sua utilização pode resultar num certo número de interações medicamentosas clinicamente significativas, uma vez que é um indutor potente de uma variedade de sistemas enzimáticos, incluindo citocromo P450, epóxido hidrolase e uridina difosfato glucuronosil-transferase. O risco de tais interações é importante para o paciente de dor crónica, em que a terapia é muitas vezes realizada recorrendo a vários fármacos de classes terapêuticas distintas (Takayanagi *et al.*, 1998 *cit. in* MacPherson, 2000; Portenoy, 1999 e Riva *et al.*, 1996 *cit. in* MacPherson, 2000).

Existem, no entanto outros anticonvulsivos tais como a fenitoína, clonazepam, lamotrigina, felbamato, ácido valpróico e oxcarbazepina (MacPherson, 2000) que podem ser usados no alívio da dor.

4.5 Antidepressivos

Os antidepressivos em conjunto com os anticonvulsivos são considerados os fármacos de primeira linha para o tratamento da dor neuropática. Os antidepressivos causam analgesia em pacientes com dor crónica e sem depressão concomitante, indicando que o efeito analgésico e o efeito antidepressivo ocorrem independentemente. A analgesia induzida por estes fármacos, parece ser mediada centralmente mas também há evidências que indicam que possam também ocorrer mecanismos periféricos. Vários mecanismos farmacológicos contribuem para o seu efeito antinociceptivo, mas a inibição dos transportadores da monoamina e consequentemente, a facilitação dos mecanismos de modulação descendente da dor está implicada na base mecanicista do seu efeito antinociceptivo. No entanto, a dor é um sintoma comum da depressão, e a depressão está presente frequente em pacientes com dor crónica, apoiando a hipótese de que a dor e depressão possam partilhar alguns mecanismos bioquímicos idênticos. O uso de antidepressivos pode no entanto, criar confusões ao paciente e levá-lo a

questionar o porquê do seu uso. Atualmente muitos fármacos não específicos para a dor são utilizados pois são capazes de modular os sistemas periféricos e centrais que estão implicados na deteção, transmissão, modulação e integração de processos nociceptivos, proporcionando um efeito analgésico eficaz em diferentes situações dolorosas (Micó *et al.*, 2006)

Parte superior do formulário

Os antidepressivos são, talvez a classe terapêutica menos conhecida em termos de mecanismo de acção analgésica, apesar da sua extensa utilização no tratamento da dor. De acordo com uma recente pesquisa realizada em 15 países europeus, os antidepressivos representam 3% de todas as prescrições de analgésicos usados atualmente no tratamento da dor crónica (Breivik *et al.*, 2006 *cit. in* Micó *et al.*, 2006).

Em contraste, os opióides fracos e fortes representam 28% e o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides representam 62%. Num grande estudo observacional transversal Europeu centrado na dor neuropática, 29% dos pacientes foram medicados com medicamentos antidepressivos (McDermott *et al.*, 2006 *cit. in* Micó *et al.*, 2006). Durante muito tempo, esta classe terapêutica não foi considerada como analgésica, mas, devido à sua acção sobre os circuitos neuronais que regulam a emoção (um componente essencial da dor), foram considerados para tratar a dor por conseguirem uma redução dessa mesma dor, em outras palavras, os antidepressivos não foram pensados para serem analgésicos, apenas antidepressivo, no entanto, embora possam atuar como antidepressivos em algumas circunstâncias e em certos pacientes com dor crónica, têm uma acção analgésica (Fishbein *et al.*, 2000 *cit. in* Micó *et al.*, 2006).

Geralmente a dose necessária para se obter uma boa resposta analgésica é geralmente menor do que a necessária para atingir um efeito antidepressivo (Goldstein *et al.*, 2005 *cit. in* Micó *et al.*, 2006), no entanto, os antidepressivos têm aparecido em praticamente todas as orientações terapêuticas para o tratamento da dor, em doenças crónicas e também no tratamento da dor tumoral (McMahon e Koltzenburg, 2006 *cit. in* Micó *et al.*, 2006).

4.6 Outros

Existem outras classes de analgésicos tais como os neurolépticos que apresentam efeitos ansiolíticos, antieméticos e sedativos, contudo não são a escolha de primeira linha para

o tratamento da dor, podendo ser usados quando outros analgésicos não atuam. Os benzodiazepínicos constituem uma classe terapêutica utilizada como adjuvante no tratamento da dor apresentam uma ação ansiolítica, anticonvulsionantes e miorrelaxante. São importantes no tratamento da dor neuropática pois agem sobretudo no sistema límbico e córtex cerebral. Os corticosteróides são também utilizados no tratamento da dor pois fomentam a estabilização da membrana neuronal, apresentam uma ação anti-inflamatória conduzindo assim, a uma diminuição dos mediadores que estimulam os nociceptores e são também responsáveis por uma ação ectópica sobre o edema e lesão neuronal. Frequentemente são também utilizados os anestésicos locais, atuando nas terminações cutâneas dos nervos sensoriais afetados, diminuindo o impulso doloroso (Sakata, 2008 2).

5. Tratamento não farmacológico empregue na dor

Os tratamentos não farmacológicos mais utilizados na dor são os tratamentos da medicina física e de reabilitação, estes tratamentos são amplamente utilizados com o objetivo de restabelecer e melhorar a qualidade de vida dos doentes (Aoki, 2008).

Segundo Binoche e Martineau (2006) os tratamentos físicos são eficazes quando são empregues repetidamente e de forma prolongada, são sobretudo úteis no tratamento de dores crónicas e particularmente em dores neuropáticas. Estes tratamentos têm em comum o mecanismo de ação baseado em métodos físicos tais como processos mecânicos, térmicos e elétricos. O tratamento não farmacológico não deve ser usado sem avaliação prévia do doente, nem deve substituir a terapia farmacológica, no entanto muitas vezes a associação da terapêutica medicamentosa com a medicina física potencia o efeito analgésico permitindo uma melhoria significativa da qualidade de vida do paciente.

5.1 Termoterapia

A termoterapia é a terapia gerada pela ação da aplicação de calor ou de frio (crioterapia). A termoterapia pela aplicação de calor pode ser realizada recorrendo a diferentes metodologias sendo as mais frequentes a aplicação de calor por condução (água quente, uso de parafina, bolsas térmicas), calor por raios infravermelhos, calor

usando ultra-sons, e calor usando correntes de alta frequência (Binoche e Martineau, 2006).

O calor pode exercer vários efeitos fisiológicos desde criar um aumento da extensibilidade do tecido colagénico, diminuição dos espasmos musculares, aumento do fluxo sanguíneo como redução da inflamação e edema, exercendo deste modo, efeito analgésico. A termoterapia pode ser usada em situações de dor associadas a contratura muscular, rigidez articular, mialgias, resolução de hematomas, bursites, fibrosites, fibromialgia, tromboflebitis superficiais, artrite e lombalgias, contudo a aplicação de calor não é livre de contra-indicações que têm de ser tidas em conta, tais como neoplasias, traumatismos agudos, pacientes portadores de doença cardiovascular, sensibilidade aumentada ao calor, bem como pacientes com circulação comprometida (Aoki, 2008).

A crioterapia consiste na aplicação de frio durante um período de tempo curto e com limitação de área. Pode ser aplicado sob a forma de gel, spray refrigerante ou bolsas térmicas. Quando esta técnica é devidamente aplicada consegue-se ter um efeito analgésico e anti-inflamatório (Binoche e Martineau, 2006). Segundo Kazanowski e Laccetti (2005) o frio quando aplicado na zona dolorosa causa uma ligeira dormência, o frio perçecionado funciona como uma mensagem que é enviada ao SNC, exercendo-se um efeito modelador da dor. A diminuição da temperatura no local onde a técnica foi aplicada conduz a uma leve vasoconstrição, reduzindo a circulação sanguínea local, ocorrendo também uma limitação do líquido extracelular reduzindo-se o edema.

É sobretudo usada quando em situações de dor associada a crises agudas de determinadas patologias tais como o reumatismo inflamatório, gota ou entorses (Binoche e Martineau, 2006).

5.2 Bloqueios nervosos

Quando um paciente sofre de uma dor crónica, frequentemente também sofre de uma tensão muscular, como um mecanismo de defesa do organismo. O paciente entra então num ciclo de dor e espasmo, por consequência o fluxo sanguíneo no músculo vai-se tornando deficiente podendo originar uma inflexibilidade muscular. Atualmente recorre-

se aos bloqueios nervosos para interromper o ciclo referido anteriormente. Este procedimento deve ser realizado por um anestesiológico especializado no tratamento da dor que injeta uma solução anestésica na região afetada, anestesiando as fibras nervosas para que estas não enviem sinais dolorosos, conseqüentemente diminuindo-se a dor (Catalano e Hardin, 2004).

5.3 Massagens

Conforme Catalano e Hardin (2004) as massagens são uma técnica muito relaxante e revitalizante podendo ser usada para controlar a dor, permitem acalmar as tensões musculares e incrementam o bem-estar do paciente, melhorando as suas emoções. Estudos recentes afirmam que as massagens podem ter efeitos muito positivos quer no tratamento de dores crónicas como nas agudas. Dependendo da massagem estas podem melhorar o fluxo sanguíneo, libertar toxinas do tecido lesado, pode melhorar os espasmos, melhora o fluxo de oxigénio e de nutrientes para o local doloroso e permite melhorar a amplitude de movimentos quando a dor é sentida a nível músculo-esquelético. A massagem consiste numa técnica que melhora o carácter emocional vivido pelo doente, podendo assim ajudar o doente a aceitar a dor, pode ajudar a dar confiança e segurança ao doente.

5.4 Acupuntura

A acupuntura tem sido usada para tratar problemas de saúde, incluindo a dor, há mais de 3000 anos, mas foi somente na última metade do século passado que os avanços da bioquímica e de imagem neural têm permitido a compreensão científica dos seus mecanismos fisiológicos. Para a medicina tradicional chinesa (MTC), a dor surge quando o fluxo cíclico normal do sangue e / ou a energia (qi) num ponto meridiano é interrompido. A dor pode ser sentida localmente ou também ao longo do meridiano. As agulhas acupunturistas não são apenas aplicadas no local da dor, mas também em pontos distais do meridiano envolvido para tentar restaurar a circulação normal do sangue e qi no meridiano. A acupuntura é um tratamento seguro e de baixo custo em comparação com medicação e terapias cirúrgicas. No cenário de envelhecimento da população em países com poucos recursos financeiros, a acupuntura oferece uma eficaz, e segura intervenção custo-efetiva para melhorar a dor, função e qualidade de vida para uma grande variedade de situações de dor crónica. A acupuntura depende do sistema opióide endógeno e do SNP para se verificar a sua ação antálgica,

pois a acupuntura está associada à libertação de endorfinas. Esta técnica ativa o sistema modelador da dor devido a uma hiperestimulação das terminações nervosas das fibras mielínicas A δ , responsáveis pela condução do estímulo até à medula espinal, aqui ocorre a modelação do estímulo nociceptivo por inibição pré-sináptica devido à libertação dos opióides endógenos, tais como as encefalinas (Dorsher, 2011).

5.5 Electroestimulação cutânea

Segundo Binoche e Martineau (2006) a electroestimulação cutânea assenta na inibição da transmissão dos estímulos nociceptivos realizada pelas grandes fibras que recebem este tipo de estímulos. Esta técnica foi formalizada por Melzack e Wall, tendo por base a sua teoria do portão. Esta técnica física permite um efeito antálgico utilizando as características das fibras nervosas. Procede-se a uma excitação com corrente fraca nas fibras grossas e mais intensa nas fibras finas, em que os elétrodos são colocados ao longo dos troncos nervosos que se localizam na zona de dor. Esta técnica é sobretudo usada devido ao efeito antálgico produzido que geralmente é obtido entre dez a vinte minutos de estimulação.

III. Discussão/ Conclusão

Discussão/ Conclusão

Nesta monografia baseada numa revisão bibliográfica, definiu-se a dor e os seus diferentes tipos clínicos, como se realiza a sua avaliação, os fundamentos fisiopatológicos envolvidos na dor e conseguiu-se fazer uma abordagem aos possíveis tratamentos a implantar aquando da sua presença.

A dor é uma interação complexa que envolve fatores sensoriais, emocionais e comportamentais, e portanto, a sua definição e tratamento deve incluir todos esses aspetos. Os estímulos podem ativar o sistema nociceptivo, mas estes apenas podem ser percebidos como dolorosos quando o estímulo atinge o córtex cerebral. A dor é um componente essencial de resposta ao stress decorrente de uma lesão e por isso, deve ser gerida de forma adequada para otimizar a recuperação do paciente e minimizar as complicações (Serpell, 2005; Steeds, 2009).

A avaliação precisa da dor aguda e crónica é um desafio. A avaliação deve ser abordada recorrendo à história clínica do doente, deve-se examinar o paciente e fazer as investigações adequadas. As escalas de dor facilitam a avaliação inicial do paciente e podem ajudar a selecionar quais as intervenções mais adequadas para o seu alívio. Uma história clínica abrangente deve avaliar tanto a dor (localização, tipo de dor, história de tratamento) como o paciente (presença de ansiedade e depressão). Os objetivos do exame e investigação são sinais de referência para documentar e procurar possíveis causas subjacentes da dor (Searle e Bennett, 2007).

O tratamento ideal da dor requer uma abordagem multidimensional (física, psicológica, farmacológica) da pessoa que sente dor. No que respeita ao tratamento farmacológico, este requer um entendimento da fisiopatologia básica da dor, no entanto a classe farmacológica dos opióides são a base do tratamento farmacológico da dor intensa, independentemente da causa. Frequentemente são fundamentais medicamentos adjuvantes, bem como técnicas não farmacológicas alternativas para otimizar o tratamento da dor (Thomas e Gunten, 2009).

O tratamento da dor obriga uma arbitragem cuidada entre os efeitos analgésicos e efeitos secundários indesejáveis. Independentemente do que se faz dentro do foro

psicológico o ideal seria otimizar o efeito terapêutico diminuindo-se os efeitos indesejáveis, para isso, a forma como é ajustada a posologia e a adaptação da cronologia de prescrição à farmacocinética da molécula e aos horários de maior dor podem fazer toda a diferença entre um tratamento eficaz e um tratamento insuficiente. Muitos medicamentos usados no tratamento da dor crónica exigem uma excelente adaptação para que possam exibir a sua máxima eficácia (Binoche e Martineau, 2006).

Atualmente atribui-se uma grande importância aos tratamentos físicos (massagem, termoterapia, bloqueios nervosos, entre outros) que se demonstram eficazes quando empregados de forma repetida e prolongada, os princípios e as técnicas a adotar devem ser explicadas ao paciente para que este participe maximizando os efeitos. Estes tratamentos são importantes no tratamento da dor crónica, como tratamentos auxiliares da terapia farmacológica (Binoche e Martineau, 2006).

Sendo a dor uma sensação desagradável e que pode condicionar a qualidade de vida das pessoas, o interesse no seu estudo surgiu à muitos anos e o progresso das técnicas de neurofisiologia, biologia molecular e imagiologia têm permitido grandes avanços no seu conhecimento, no entanto muito ainda haverá para descobrir e assim encontrar novas formas terapêuticas mais eficazes.

IV. Bibliografia

Bibliografia

A

Afonso, M. e Neto, F. (2012). As células gliais da medula espinhal e a dor neuropática. *Dor*, 20 (3), p. 20.

Almeida, T., Roizenblatt, S. e Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, 1000, p. 43.

Angellotti, G. (2007). *Terapia cognitiva-comportamental no tratamento da dor*. São Paulo, Casa do Psicólogo, p. 37.

Aoki, S. (2008) Medicina Física e de Reabilitação no Tratamento da Dor. *In: Sakata, R. e Issy, A. (Ed.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFEST-EPM: dor*. São Paulo, Manole, pp. 225-241.

APED. [Em linha]. Disponível em <<http://www.aped-dor.com/index.php?lop=conteudo&op=d67d8ab4f4c10bf22aa353e27879133c>> [Consultado em 12/10/2012].

Azevedo, L., *et al.* (2012). Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. *The Journal of Pain*, 13(8), pp. 773-774.

B

Bastos, Z. (2005). Teoria do Portão. *In: Bastos, Z. (Ed.) Multidisciplinaridade e Organização das Unidades de Dor Crónica*. Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 13-17.

Binoche, T. e Martineau, C. (2006). *Guia prático do tratamento das dores*. São Paulo, Andrei Editora, pp. 22, 27, 76, 77, 78, 79, 123, 124, 129.

Brainer-Lima, P. (2004). Dor. *In: Silva, G. e Valença, M. (Ed.). Neurologia Clínica*. Pernambuco, Editora Universitária UFPE, pp. 474-494.

Bottega, F. e Fontana, R. (2010). A dor como o quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. *Texto Contexto Enfermagem*, 19(2), pp. 283-290.

C

Cahana, A. (2007). Pain and philosophy of the mind. *Pain*, 15, p. 4.

Carr, D. e Goudas, L. (1999). Acute pain. *The Lancet*, 353, p. 2051.

Carr, D., *et al.* (2005). Visceral pain. *Pain clinical updates: international association for the study of pain*, 13(6), pp. 1-3.

Catalano, E. e Hardin, K. (2004). *Dores crônicas: um guia para tratar e prevenir*. São Paulo, Summus editorial, p. 32; p. 38; p. 39.

Cook, S. e McCleskey, E. (2002). Cell damage excites nociceptors through release of cytosolic ATP. *Pain*, 95, pp. 41-43.

Cole, B. (2010). *Clinical Pain Management*. 1ª Edição. United States of America, A medical Publishing Company, p. 16.

Costa, C. (2009). Dor neuropática: novos conceitos, expressão clínica e desafios terapêuticos. *Práctica Hospitalar*, 11 (66), pp. 109-110.

Costanzo, L. (2011). *Fisiologia*. 4ª Edição. Rio de Janeiro, Elsevier, pp. 31-32.

D

D`arcy, Y. (2011). The problem of chronic pain. In: D`arcy, Y. (Ed.). *Compact clinical guide to chronic pain management*. New York, Springer publishing company, pp. 4-16.

Diamond, A. e Coniam, S. (1999). *Controlo da Dor Crónica*. Lisboa, Climepsi Editores, pp. 23-29.

Direcção-Geral de Saúde. (2003) [Em linha]. Disponível em <www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/6861126B.../ControlodaDor.pdf>. [Consultado em 12/10/2012].

Direcção-Geral da Saúde (2001): Plano Nacional de Luta Contra a Dor. [Em linha]. Disponível em http://www.academia.edu/350728/Plano_Nacional_de_Luta_Contra_a_Dor_National_Plan_for_the_Fight_Against_Pain_. [Consultado em 07/10/2012].

Dorsher, P. (2011). Acupuncture for chronic pain. *Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management*, 15, pp. 55-63.

Dourado, M. (2007). Fisiopatologia da Dor. In: Pinto, A. (Ed.). *Fisiopatologia: Fundamentos e aplicações*. Lisboa, Lidel edições, pp. 261-279.

Dubin, A. e Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), pp. 3760-3769.

E

Erickson, B. (2005). Depression, anxiety, and substance use disorder in chronic pain. *Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management*, 9(4), pp. 200-202.

F

Fein, A. (2012). *Nociceptors: the cells that sense pain*. Farmington, University of Connecticut Health Center, p. 5.

Fisher, R. (2010). Exame Físico Músculo-Esquelético. In: Kopf, A. e Patel, N. (Ed.). *Guia para o Tratamento da dor em contextos de poucos recursos*. Seattle, IASP Press, pp. 91-92.

G

Galea, M. (2002). Neuroanatomy of nociceptive system. *In: Strong, J. et al. (Ed.). Pain: A textbook for therapists.* China. Churchill Livingstone, pp. 18-25.

Grunenthal. [Em linha]. Disponível em <http://www.grunenthal.pt/grt-web/Grunenthal_Portugal_Ltda/Tratamento_da_Dor/Sobr_a_Dor/Diferencas_entre_sexos/167000136.jsp>. [Consultado em 14/10/2012].

Goicoechea, C. e Martín, M. (2006). Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatología Clínica*, 2(1), pp. 6-8.

Gold, M. e Gebhart, G. (2010). Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature Medicine*, 16(11), pp.1248-1255.

Gonçalves, E., Melo, G., Costa, I., *et al.* (2007). Núcleo de estudos de cuidados paliativos, associação portuguesa de médicos de clínica geral: recomendações para o tratamento da dor. *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 23, pp. 457-460.

Guillot, X., Semerano, L., Decker, P. *et al.* (2012). Pain and immunity. *Joint Bone Spine*, 79, pp. 228-232.

Guimarães, S. (1999). Introdução ao estudo da dor. *In: Carvalho, M. (Ed.). Dor um estudo multidisciplinar.* São Paulo, Summus editorial, pp.13-18

I

IASP. [Em linha]. Disponível em <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Clinical_Updates#date> [Consultado em 14/10/2012].

K

Kazanowski, M. e Laccetti, M. (2005). *Dor: Fundamentos, Abordagem Clínica, Tratamento*. Rio de Janeiro, Editora LAB, pp.5-6; pp. 23-32; p.42; p. 53.

Kioy, P. e Kopf, A. (2010). Exame Físico: Neurologia. *In: Kopf, A. e Patel, N. (Ed.). Guia para o tratamento da dor em contextos de poucos recursos*. Seattle, IASP Press, pp. 81-82.

Kopf, A., Banzhaf, A. e Stein, C. (2005). Perioperative management of the chronic pain patient. *Best Practice & Research*, 19(1), pp. 59-61.

Kraychete, D., Gozzani, J., e Kraychete, A. (2008). Neuropathic Pain- Neurochemical Aspects. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 58(5), pp. 494-497.

L

Le Bars, D. e Willer, J. (2004). Physiologie de la douleur. *EMC- Anesthésie Réanimation*, 1(4), pp. 230-252.

Lee, K. e Spanswick, D. (2006). Introduction: Pain. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 17, pp. 541-543.

Lopes, J. (2003). *Biblioteca da Dor: Fisiopatologia da Dor*. Lisboa. Permanyer Portugal, pp. 2-17.

Lopes, J., Saramago, P., Romão, J., *et al.* (2010). Pain Proposal: A dor crónica em Portugal. [Em linha]. Disponível em https://www.pfizer.pt/Files/Billeder/Pfizer%20P%C3%BAblico/Not%C3%ADcias/Portugal_Country%20Snapshot.pdf. [Consultado em 06/10/2012]

M

MacPherson, R. (2000). The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology & Therapeutics*, 88, pp.163-175.

Micó, J., Ardid, D., Berrocoso, E., *et al.* (2006). Antidepressan and pain. *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 27(7), pp. 348-349.

Millen, M. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66(6), p. 378.

Mirchandani, A., Saleeb, M. e Sinatra, R. (2011). Acute and Chronic Mechanisms of Pain. *In: Vaidivalu, N., Urman, R. e Hines, R. (Ed.). Essentials of Pain Management.* New York, Springer, pp. 49-50.

Moalem, G. e Tracey, D. (2006). Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Research Reviews*, 51, pp. 249-254.

Moffat, R. e Rae, C. (2010). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anesthesia and Intensive Care Medicine*, 12(1), pp.12-15.

N

Noback, C., *et al.* (2005). *The Human Nervous System: Structure and function.* 6^a edição. New Jersey, Humana Press, pp. 171-172.

O

Oliveira, C., Sakata, R., Issy, A., *et al.* (2011). Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61(2), pp. 255-262.

P

Patel, N. (2010). Fisiopatologia da Dor. *In: Kopf, A. e Patel, N. (Ed.). Guia para o tratamento da dor em contextos de poucos recursos.* Seattle, IASP Press, pp. 9-13.

Powell, R., Downing, J., Ddungu, H. *et al.* (2010). Antecedente de dor e avaliação da dor. *In: Kopf, A. e Patel, N. (Ed.). Guia para o tratamento da dor em contextos de poucos recursos.* Seattle, IASP Press, pp. 65-77.

Princípios gerais do tratamento da dor. [Em linha]. Disponível em <http://odontoup.files.wordpress.com/2011/10/transduc3a7c3a3o.png>. [Consultado em 10/11/2012].

Q

Quintal, M. (2004). *Biblioteca da Dor: Dor Neuropática.* Lisboa, Permanyer Portugal, pp. 2-3.

R

Recetor sensorial periférico. [Em linha]. Disponível em <<http://odontoup.files.wordpress.com/2011/10/transduc3a7c30.png>> [Consultado em 13/11/2012].

Ren , K. e Dubner, R. (2008). Descending Control Mechanisms. *Pain*, 5, p. 723.

S

Sakata, R. (2008 1). Relaxantes Musculares. *In: Sakata, R. e Issy, A. (Ed.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFEST-EPM: dor.* São Paulo, Manole, pp. 193-194.

Sakata, R. (2008 2). Outros analgésicos. *In: Sakata, R. e Issy, A. (Ed.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFEST-EPM: dor.* São Paulo, Manole, pp. 199-204.

Sakata, R. e Issy, A. (2008). Nomenclatura e Classificação da Dor. *In: Sakata, R. e Issy, A. (Ed.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFEST-EPM: dor.* São Paulo, Manole, pp. 2-4.

Sakata, R., Issy, A. e Vlainich, R. (2008). Opióides. *In: Sakata, R. e Issy, A. (Ed.). Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFEST-EPM: dor.* São Paulo, Manole, pp. 163-168.

Schestatsky, P. (2008). Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. *HCPA*, 28(3), pp. 177-179.

Searle, R. e Bennett, M. (2008). Pain assessment. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 9(1), pp. 13-14.

Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2005). Anatomia & Fisiologia. 6ª Edição. Loures, Lusociência, pp. 486-487.

Seixas, D., Galhardo, V., Guimarães, M. *et al.* (2009). Dor na esclerose múltipla: caracterização de uma população portuguesa de 85 doentes. *Acta Médica Portuguesa*, 22(3), p. 234.

Serpell, M. (2005). Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 6(1), pp. 7-8.

Sherwood, L. (2010). *Human physiology: from cells to systems.* 7ª Edição. Canada, Books/Cole, pp. 191-192.

Sousa, F. e Silva, J. (2004). Avaliação e mensuração da dor em contextos clínicos e de pesquisa. *Revista da sociedade brasileira para estudo da dor*, 5 (4), pp. 410-411.

Steeds, C. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 27(12), pp. 507-509.

T

Tavares, J. (2006). Medicamentos da dor e seus mecanismos de acção. *In: Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. (Ed.). Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas.* Porto, Porto Editora, pp. 120-127.

Teixeira, M. (2001). Physiopathology of nociception and pain suppression. *Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e dor Orofacial*, 1(4), pp. 329-334.

Thomas, J. e Gunten, C. (2009). Tratamento farmacológico da dor. *In: Roenn, J., Paice, J. e Preodor, M. (Ed.). Current. Diagnóstico e tratamento da dor.* São Paulo, McGraw-Hill, pp. 21-28.

V

Vale, F. (2000). Dor. Novos aspectos fisiopatológicos e consequentes estratégias farmacológicas. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa*, 5(5), pp. 291-304.

Villegas, M. (2005). Evaluación y Diagnóstico del Dolor. *In: Vélez, H., et al. (Ed.). Fundamentos de Medicina: Dolor y Cuidados Paliativos.* 1ª Edição. Medellín, Colombia, Corporación para Investigaciones Biológicas, pp. 25-31.

W

Widgerow, A. e Kalaria, S. (2012). Pain mediators and wound healing-establishing the connection. *Burns*, 38, pp. 951-959.

Woolf, C. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3), p.3.

Woolf, C. (2000). Pain. *Neurobiology of Disease*, 7, pp. 504-510.

Woolf, C e Ma, Q. (2007). Nociceptors: Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*, 55(3), pp.357-358.

Wright, A. (2002). Neurophysiology of pain and pain modulation. *In: Strong, J. et al. (Ed.). Pain: A textbook for therapists.* China, Churchill Livingstone, pp. 43-49.

Z

Zimmermann, M. (2004). Basic Physiology of Pain Perception. *In*: Lautenbacher, S. e Fillingim, R. (Ed.). *Pathophysiology of Pain Percetion*. New York, Kluwer Academic: Plenum Publishers, pp. 1-3.