



Equipe de Controle de Dor



**Programa de Educação Continuada em Fisiopatologia e
Terapêutica da Dor - 2019**

Introdução à Fisiopatologia da Dor. Histórico, Circuitos da Dor e Conceitos

Hazem Adel Ashmawi

03-04-2019

Definições de dor

- “Sensação e experiência emocional desagradável associada à lesão tecidual, real ou potencial, ou descrita em termos desta lesão”.

IASP, Merskey et al. Pain 1979; 6:247-52.

- “Dor é tudo que a pessoa experimentando diz que é e existindo quando ela disser que existe”.

McCaffery M, Beebe A. Pain: clinical manual for nursing practice, C.V. Mosby, St. Louis, 1989.

- Ambas as definições destacam que a experiência dolorosa é mais do que apenas a lesão dolorosa gerando resposta do Sistema Nervoso.
- O tratamento da dor envolve mais do que simplesmente o tratamento da lesão tecidual.

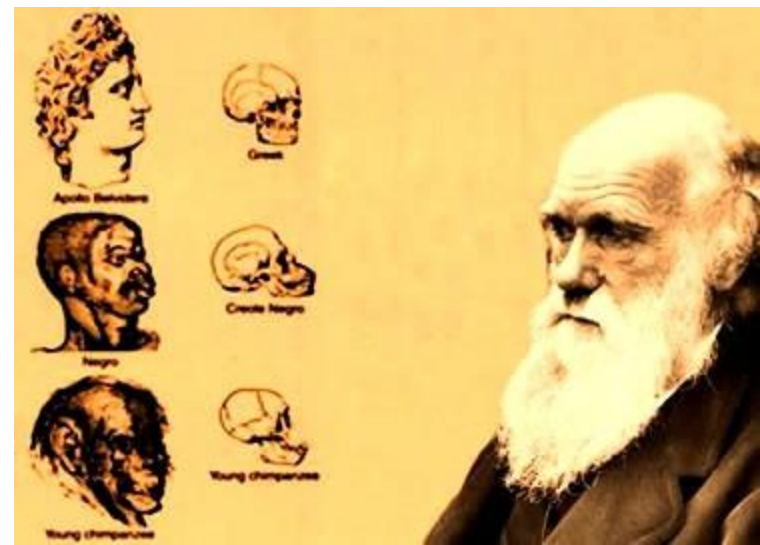
Significado evolutivo da dor

- A dor é uma qualidade sensitiva fundamental que alerta os indivíduos para a ocorrência de lesões teciduais, permitindo que mecanismos de defesa ou fuga sejam adotados.
- É sinal de alarme de que algum dano ou lesão está ocorrendo.



Significado evolutivo da dor

- A dor é uma experiência presente ao longo do mundo animal
- Mecanismo de defesa
- Alerta contra agressões que vêm do meio ambiente que coloquem em risco
 - Integridade do organismo
 - Sobrevivência
 - Possibilidade de reprodução
 - Preservação da espécie

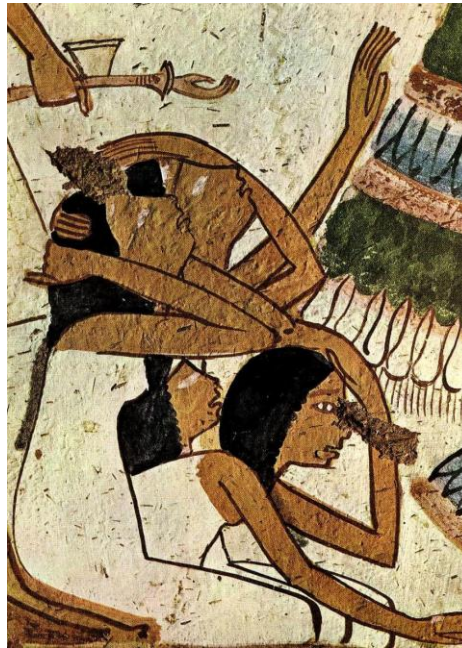


Aspectos históricos

- **Dor**
 - **Punição por pecados e atividades maléficas**
 - **Prenúncio da morte**
 - **Medicina exercida por sacerdotes**

Aspectos históricos

- Suméria (3.500 a.C.)
 - Dor punição dos deuses
- Egito Antigo (1.700 a.C.)
 - Dor por condições não internas – punição dos deuses ou espíritos
- Adão e Eva
 - Sofrimento como algo natural e que leva à elevação espiritual



Aspectos históricos

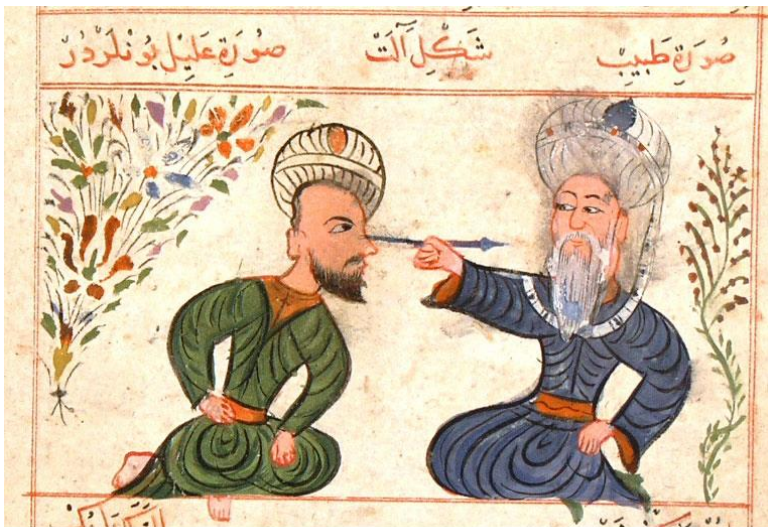
- **Idade Média**
 - Oriente
 - Ocidente

Aspectos históricos

- Oriente

- Medicina árabe/islâmica

- Doenças com enfoque científico
- Médicos recebendo sua formação em centros
- Avicena (Ibn Sina) – sugeriu que a dor era uma qualidade sensitiva distintas das demais e localizada no cérebro
- Uso de remédios para o tratamento de doenças



Operacion de cataratas. (s.XV)



Canon de Medicina de Avicena

Aspectos históricos

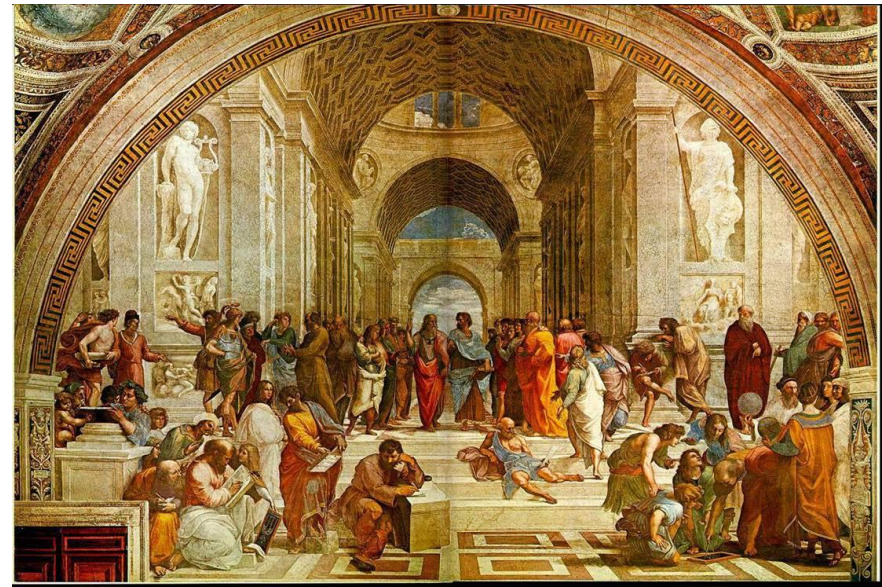
- **Ocidente**

- Ainda se via a dor como expiação que levaria à recompensa
- Cura pela fé mais importante que por remédios



Aspectos históricos

- **Ocidente**
 - **No final da Idade Média**
 - **Eclosão de universidades**
 - **Renascimento**
 - **Separação gradual entre ciência e religião**
 - **Geração de conhecimento científico**



Aspectos históricos

- **Teorias da detecção do estímulo doloroso**
 - **Como o aferente primário age ao ser ativado?**
 - **Duas teorias:**
 - **Teoria de padrão**
 - » **Um estímulo doloroso é produzido quando um estímulo é suficientemente intenso para elicitar um padrão de atividade funcional indistinto na fibra nervosa.**
 - » **O padrão é dado no SNC – medula ou cérebro, onde representações específicas são atribuídas aos estímulos térmicos, mecânicos ou químicos do campo receptivo periférico.**

Melzack R, Wall PD. 1965. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971–79

- **Teoria da especificidade**
 - » **A dor é produzida pela ativação de subtipos de neurônios sensitivos que sintonizados para detecção de qualidades específicas ou intensidade (calor ou frio).**

Sherrington CS. Qualitative difference of spinal reflex corresponding with qualitative difference of cutaneous stimulus. *J. Physiol.* 1903, 30:39–46

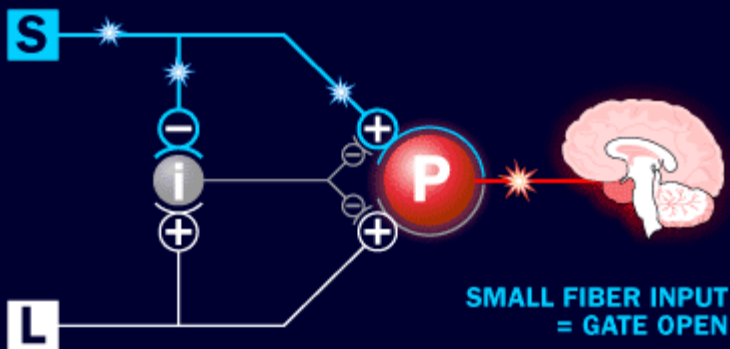
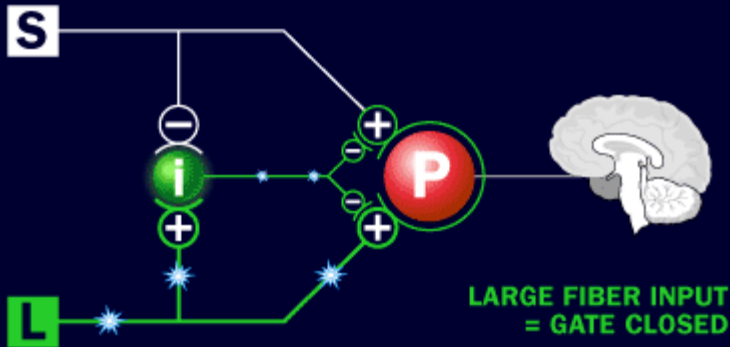
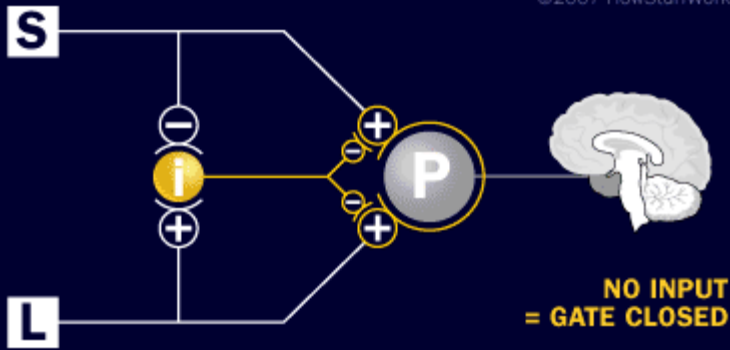
Perl ER. 2007. Ideas about pain, a historical view. *Nat. Rev. Neurosci.* 8:71–80

Aspectos históricos

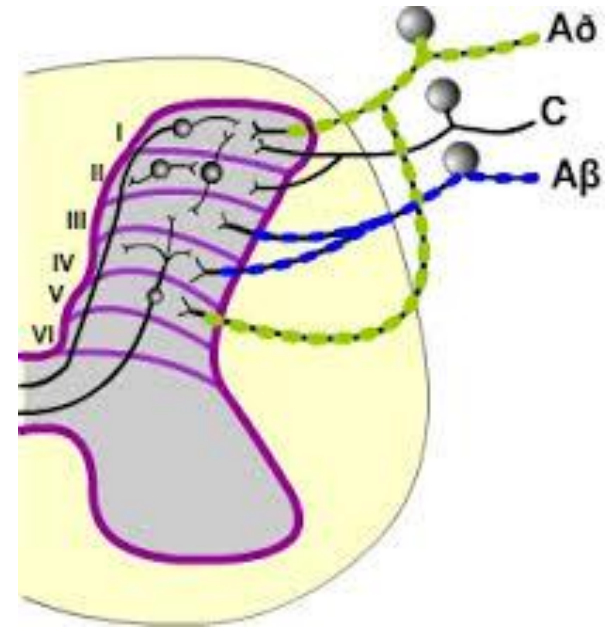
- **Teoria da modulação da dor – 1911 (Head e Fabritus)**
 - Modulação no córtex de estímulos que vinham do tálamo.
- **Teoria do Portão, 1965**
 - Melzack e Wall

How Pain Works The Melzack-Wall Pain Gate

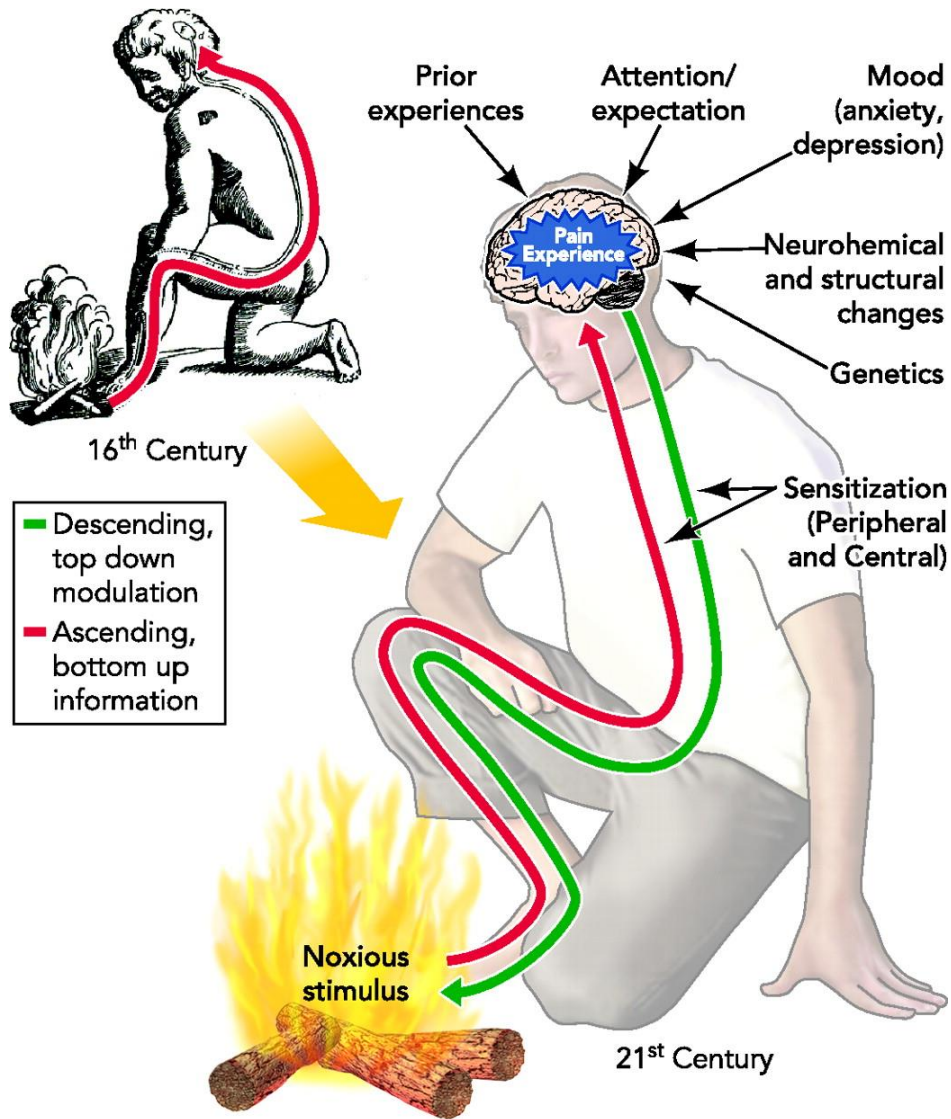
©2007 HowStuffWorks



S Small Nerve Fibers **i** Inhibitory Neuron
L Large Nerve Fibers **P** Projection Cells



- **Teoria do portão**
 - Padrão de estímulos
 - Especialização fisiológicas
 - Modulação de potenciais
 - Aspectos psíquicos na dor



Classificação da dor

- **Mecanismo**

- Dor por nocicepção - dor causada por lesão de tecidos não nervosos e por ativação de nociceptores.
- Dor neuropática – dor causada por lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo.
- Dor nociplástica - dor causada por alteração da nocicepção, sem evidências de lesão tecidual causando ativação de nociceptores ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensitivo causando dor.

- **Temporal**

- Dor aguda
- Dor crônica

- **Classificação topográfica**
 - Dor em segmento cefálico
 - Dor em região torácica
 - Dor em região abdominal
 - Dor em membros superiores
 - Dor em membros inferiores
- **Dor somática - visceral**
 - Dor somática
 - Dor visceral

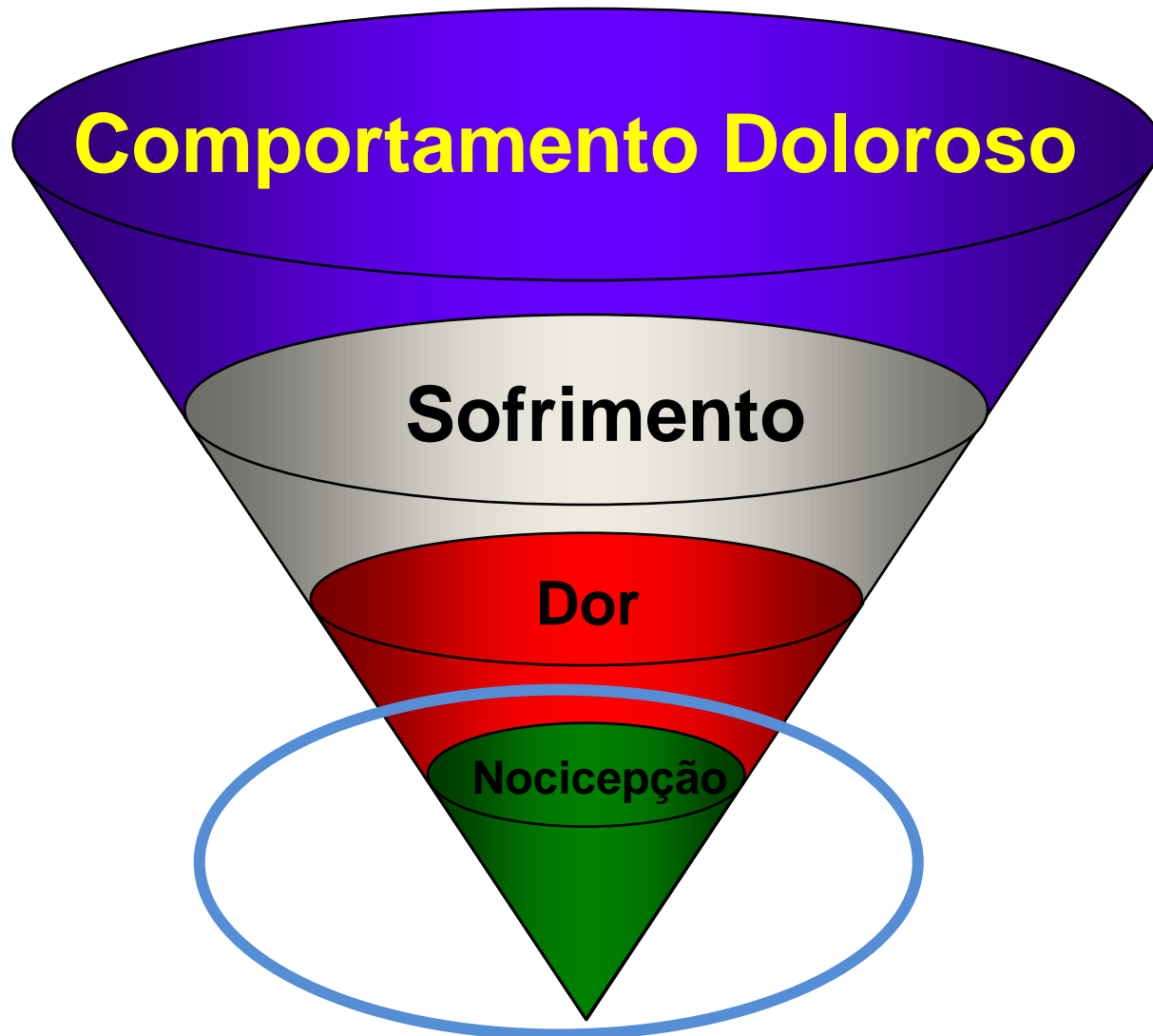
Taxonomia da dor

- **Hiperestesia** – sensibilidade aumentada à estimulação.
- **Hiperalgisia** – dor aumentada por estímulo normalmente doloroso.
- **Hipoalgisia** – diminuição da dor em resposta a um estímulo normalmente doloroso.
- **Hiperpatia** - resposta anormal a um estímulo doloroso, principalmente um estímulo repetitivo, assim como um limiar aumentado.
- **Alodinia** – dor provocada por um estímulo que normalmente não provoca dor.
 - Toque/Pressão leve
 - Calor ou frio leves

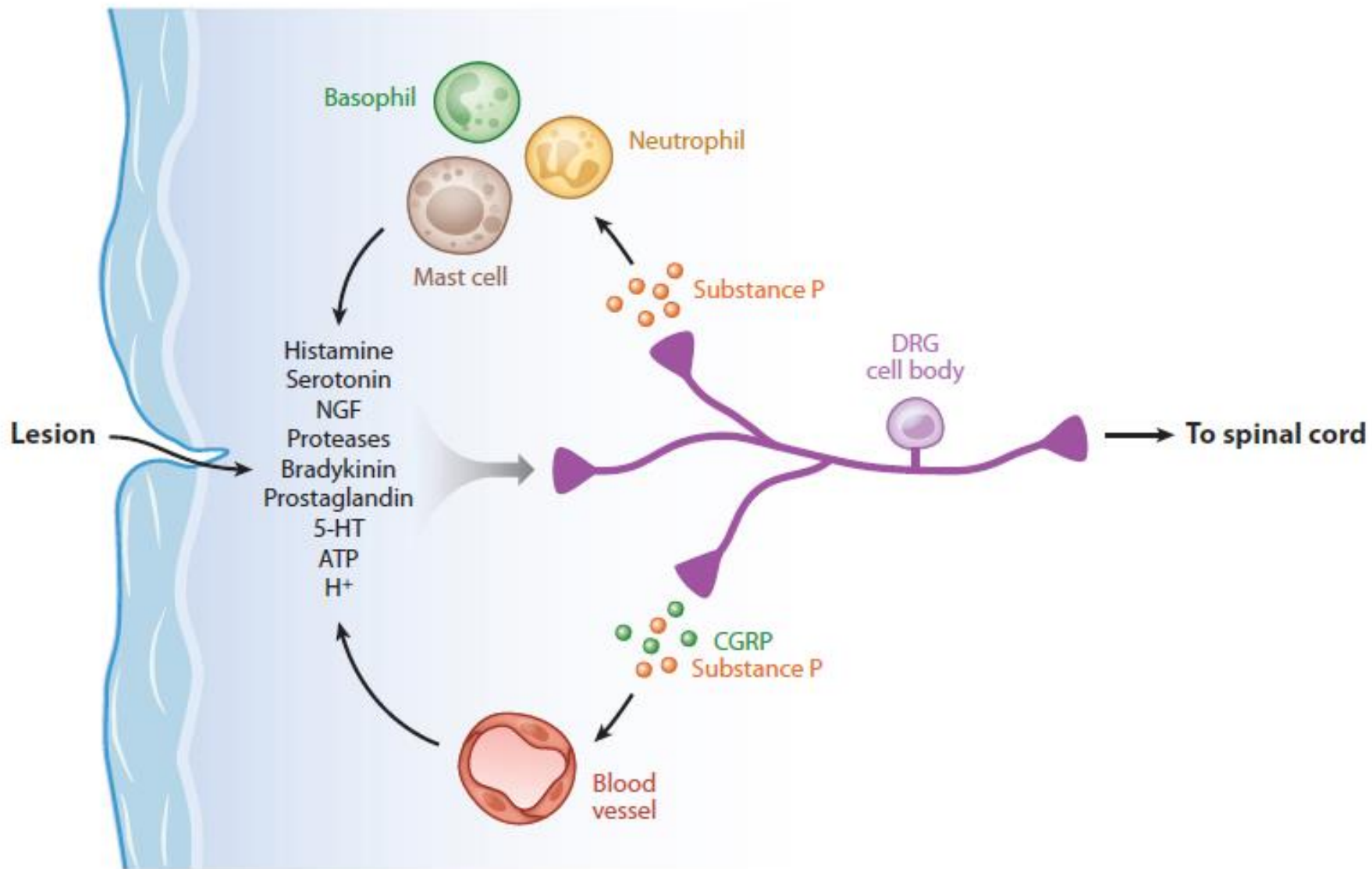
Taxonomia da dor

- **Nociceptor:** neurônio sensitivo do sistema nervoso somatossensitivo que é capaz de transduzir e codificar um estímulo nociceptivo.
- **Sensibilização:** aumento da responsividade dos neurônios sensitivos a estímulos normais e/ou aumento da resposta a estímulos normalmente sublimiães.

Modelo Multidimensional de Dor



Fisiopatologia



PERCEÇÃO



Projeções
Tálamocorticais

Tálamo

MODULAÇÃO

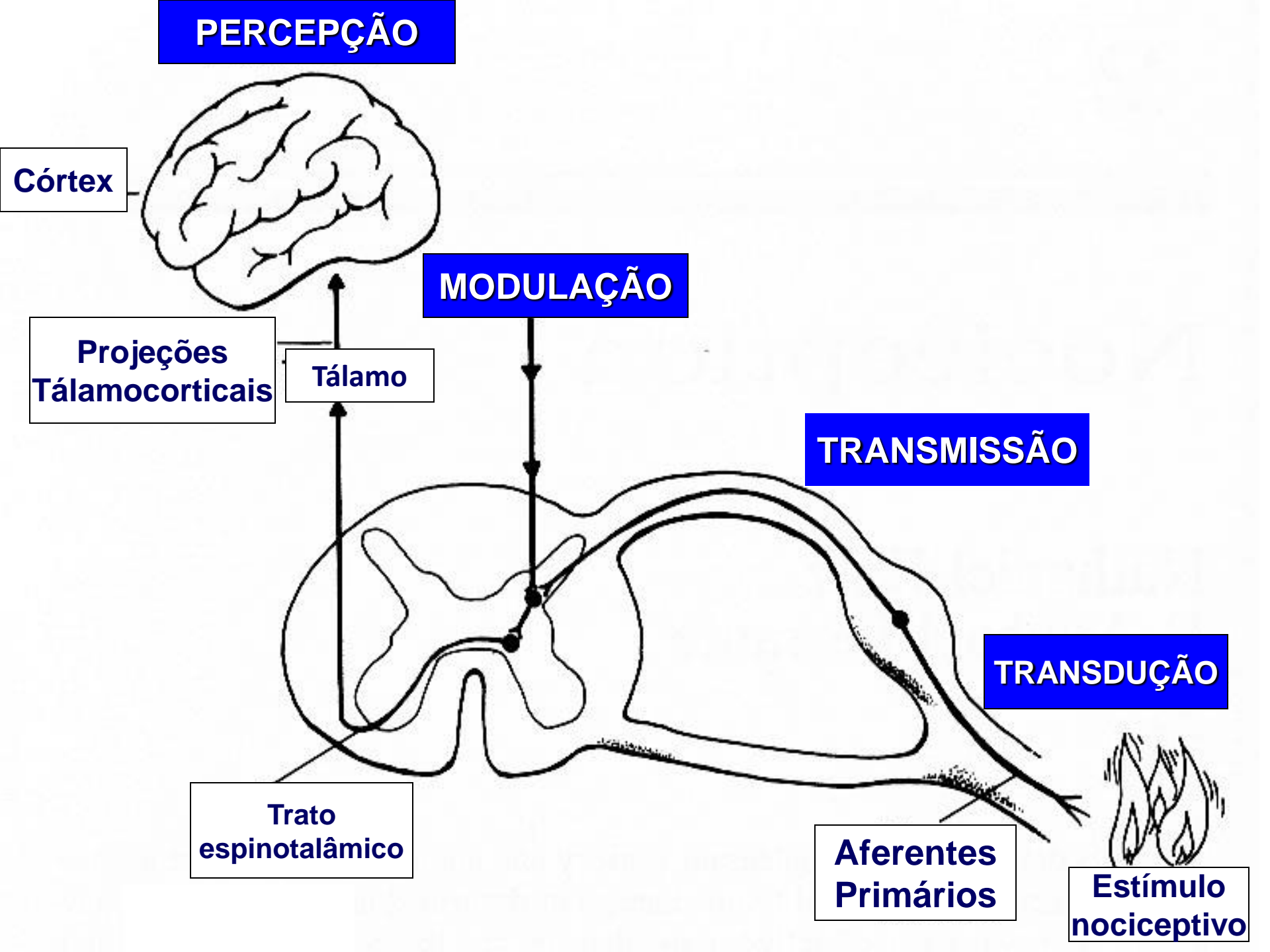
TRANSMISSÃO

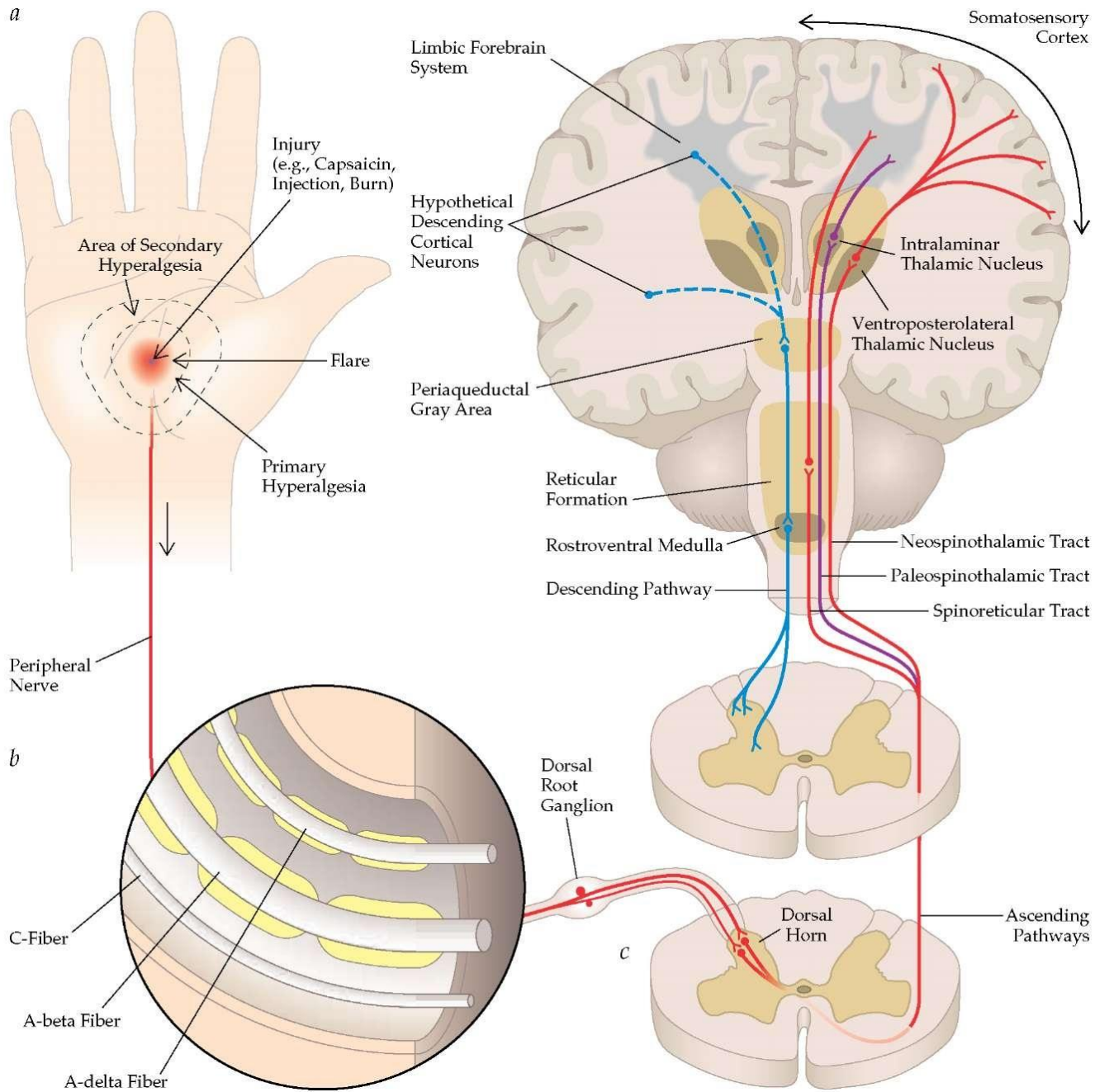
TRANSDUÇÃO

Trato
espinotalâmico

Aferentes
Primários

Estímulo
nociceptivo





Tipos de sensibilidades

- **Sensibilidade mecânica**
 - Estímulo mecânico leve
 - Propriocepção
 - Estímulo mecânico profundo

- **Sensação térmica**
 - Frio
 - Calor

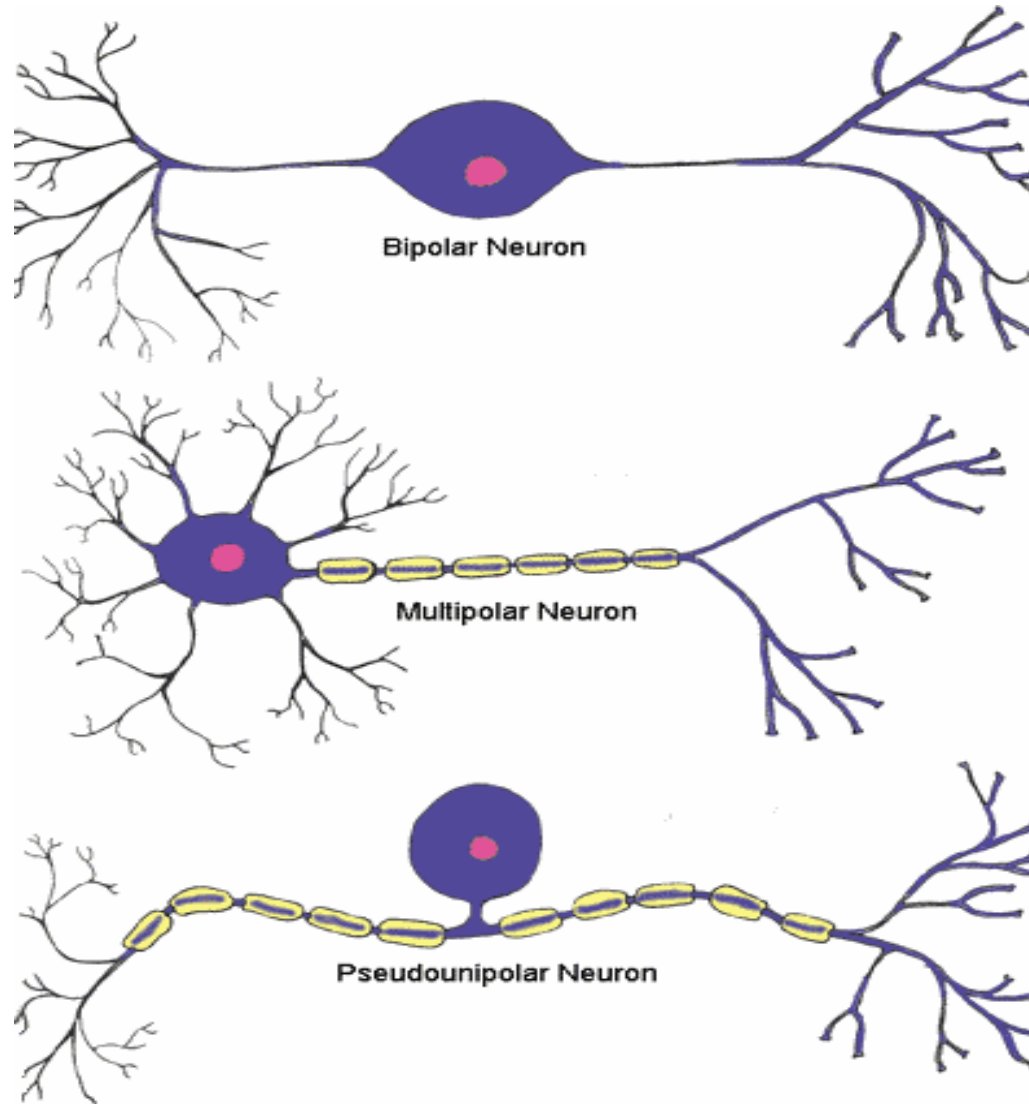
- **Nocicepção**

- Estímulo mecânico
- Térmico
- Químico



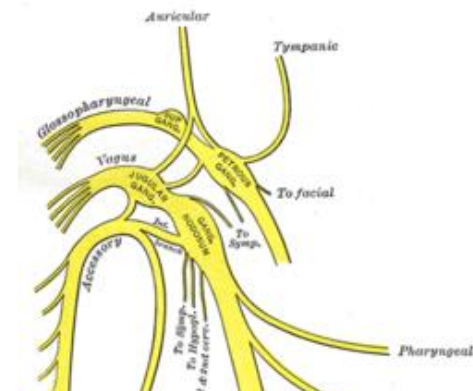
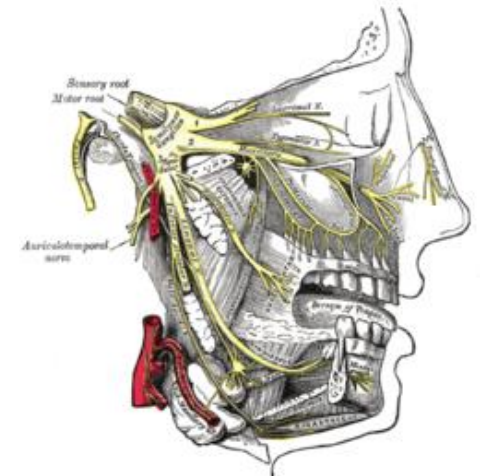
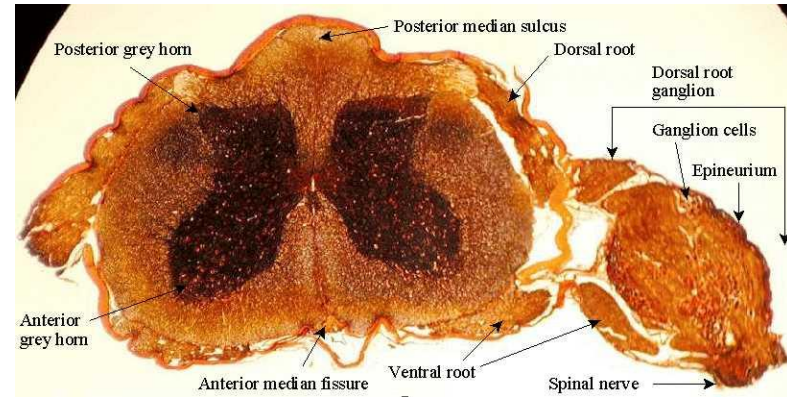
Maior intensidade

Aferente primário (nociceptor)



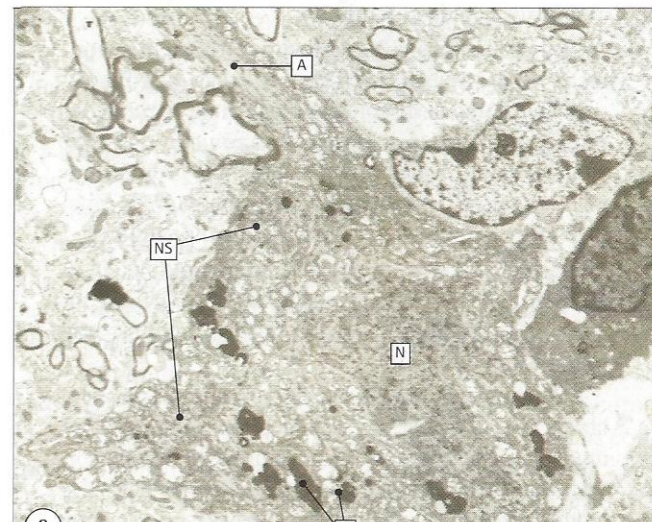
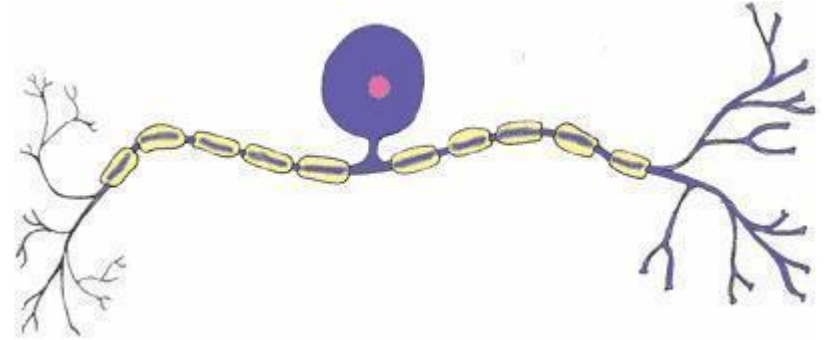
Aferente Primário

- **Corpos celulares presentes:**
 - **Gânglio da raiz dorsal (GRD)**
 - Tronco
 - Membros
 - Vísceras
 - **Gânglio trigeminal**
 - Cabeça
 - Cavidade oral
 - **Gânglio nodoso**
 - Vísceras

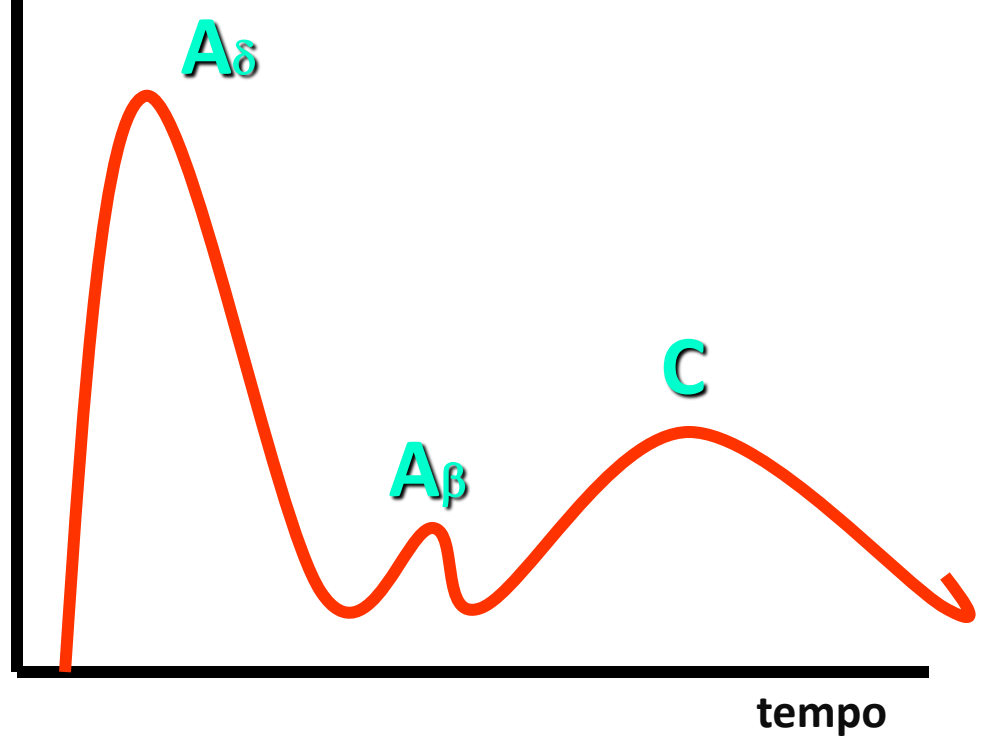


Aferente primário

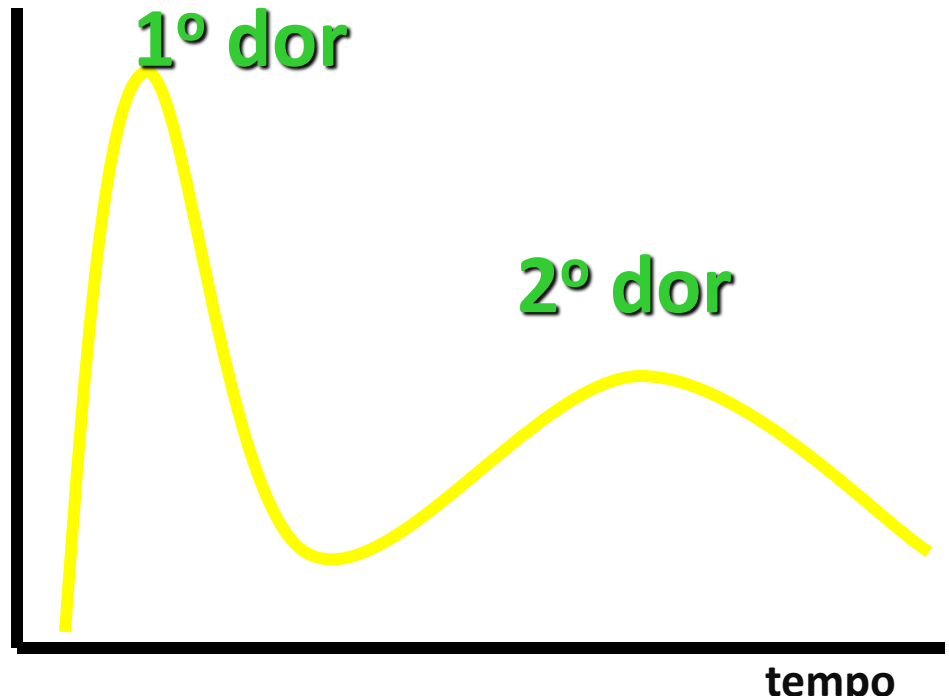
- **Nociceptores**
 - Fibras C
 - Fibras A δ



Condução pelas fibras



Sensação dolorosa



Aferente primário

- **Fibras C**
 - Não mielinizadas
 - Pequeno diâmetro
 - Baixa velocidade de condução

Aferente primário

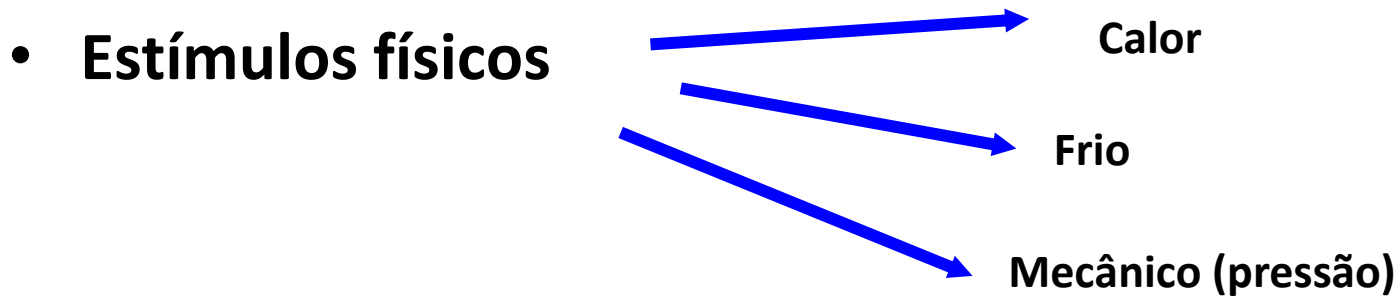
- **Fibra C**
 - **Neurônios polimodais**
 - **Térmico**
 - **Químico**
 - **Mecânico**
 - **Neurônios estímulo específicos**

Aferente primário

- **Fibras A δ**
 - **Mielinizadas**
 - **Diâmetro médio**
 - **velocidade de condução intermediária (fibra A β e C)**

Transdução

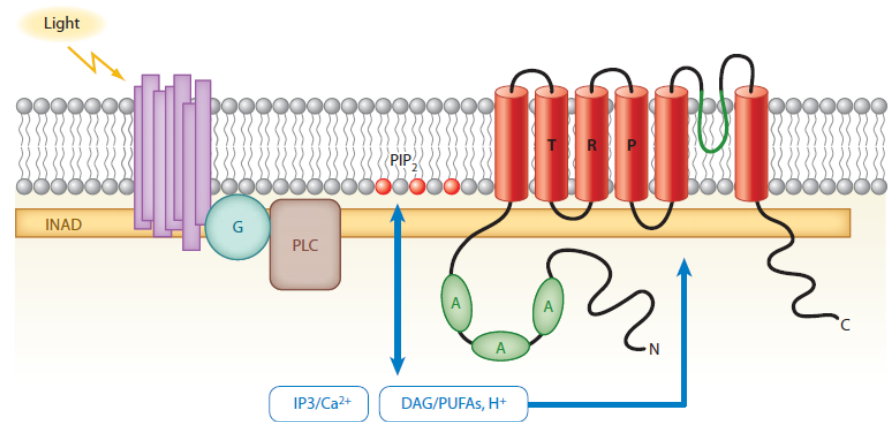
- Transformação do estímulo nociceptivo em linguagem ou sinal neuronal.



- Estímulos químicos 
 - Ácido

TRP

- Canal de receptor de potencial transitório
- Presente na membrana plasmática
- Canal catiônico – mono ou divalente
 - Ca^{++}
 - Na^+
 - Mg^{++}



TRPV1

- Canal permeável a cátions (permeabilidade ao Ca^{++} / Na^{+} = 10x)
- Ativação pela capsaicina
- Sensor de calor → ativação por $T > 43^{\circ}\text{C}$
- Ativação direta do receptor por H^{+} (em $\text{pH} \leq 6,0$)
- Potencialização da resposta à capsaicina e calor ($\text{pH}=6,4$)



TRPV1

- **Distribuição**
 - gânglio da raiz dorsal
 - gânglio trigeminal
 - Terminações nervosas dos aferentes primários
 - Pâncreas
 - Trato gastrointestinal (fibras vagais e aferentes primários)

TRPM

- **TRPM (melastatina)**
 - Canais permeáveis ao Ca^{++} e Mg^{++}
 - Subdivididos em quatro subgrupos
 - M1/3
 - **M2/8**
 - M4/5
 - M6/7

TRPM8



- **Fibras C e menos em fibras A δ**
 - (Expresso em próstata)
 - (Bexiga)
- **Ativação**
 - Temperaturas baixas (0 - 28°C)
 - Mentol e icilina

TRPM8

- **Papel principal**

- **Sensor térmico para frio em neurônios sensitivos**

- **Existem populações neuronais diferentes para cada temperatura**

- 20 a 30°C

- 15 a 20°C

- 4 a 15°C

- $T < 0^{\circ}\text{C}$

} TRPM8

- **TRPM8 parece participar na detecção do frio e da nocicepção ao frio.**

TRPA1

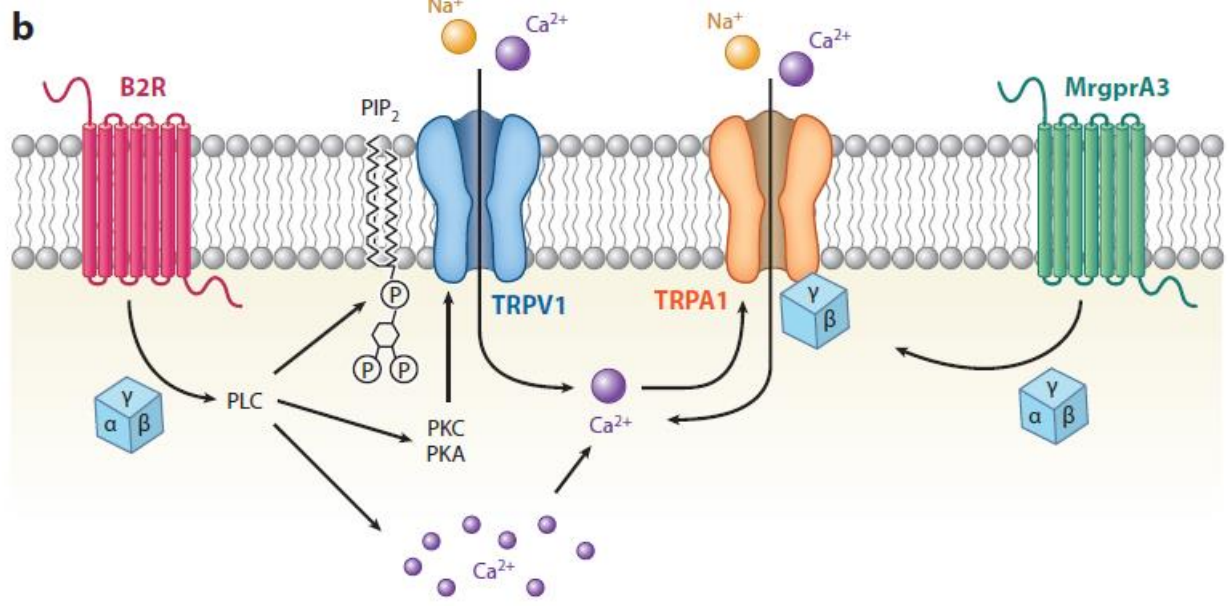
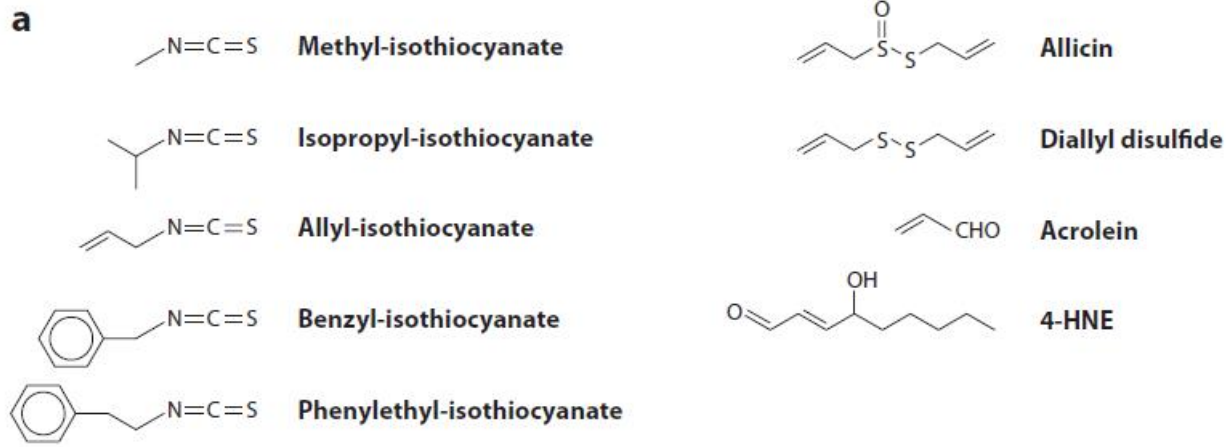


– Ativação

- **Compostos naturais pungentes**
 - Mostarda
 - Wasabi
 - Alho
 - » Sensação de queimação e picada - agulhada
- **Estímulos mecânicos**
- **Frio**
- **É considerado um sensor geral para reagentes químicos**



Macpherson LJ Nature. 2007 ;445(7127):



ASIC (Acid Sensing Ionic Channels)

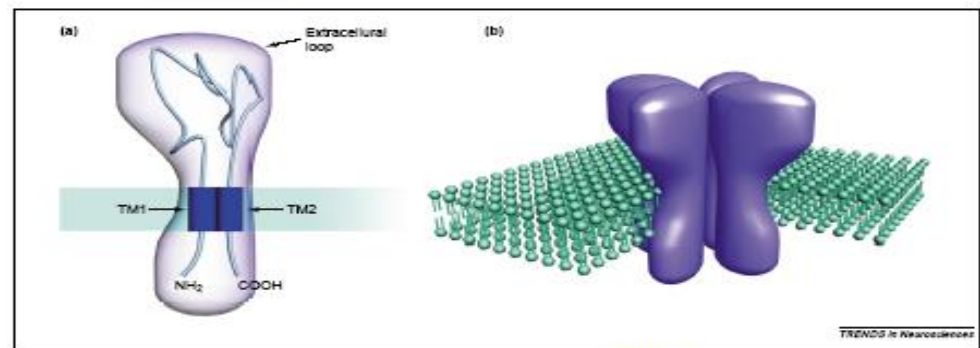
Praticamente todas as modificações no organismo (microambiente) são acompanhadas por alterações no equilíbrio ácido-básico



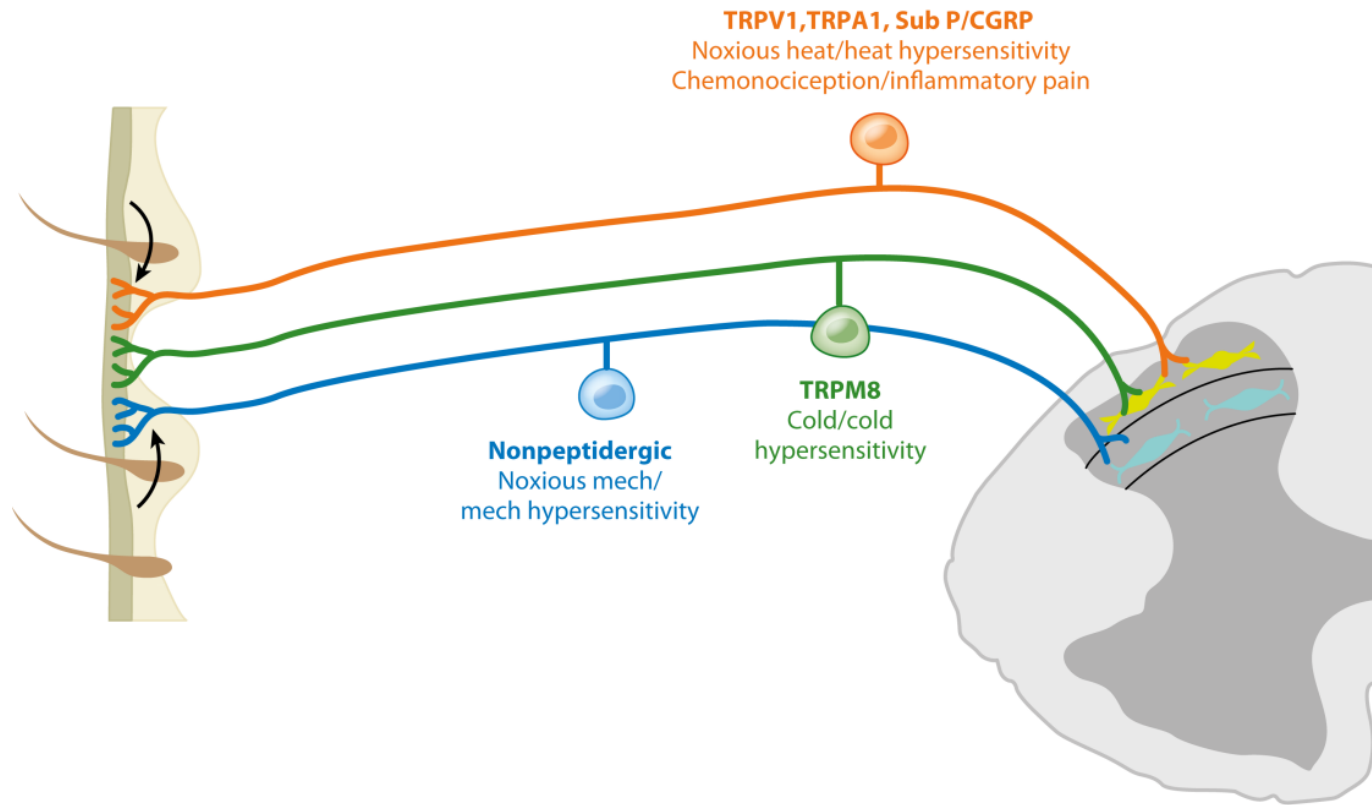
Sensores de H⁺

ASIC

- Expressos em tecidos nervosos
 - Estruturas cerebrais
 - GRD
 - Sistema nervoso periférico
 - Pele
 - Coração
 - Músculo
 - Terminações do SNA



Teoria do tipo de estímulos

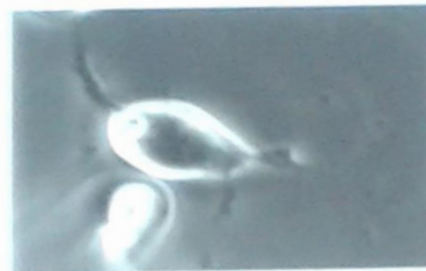
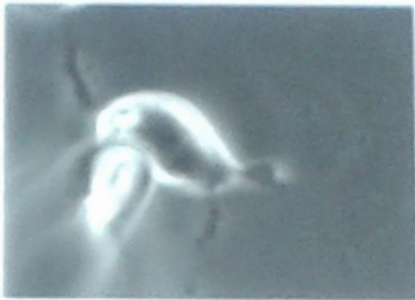
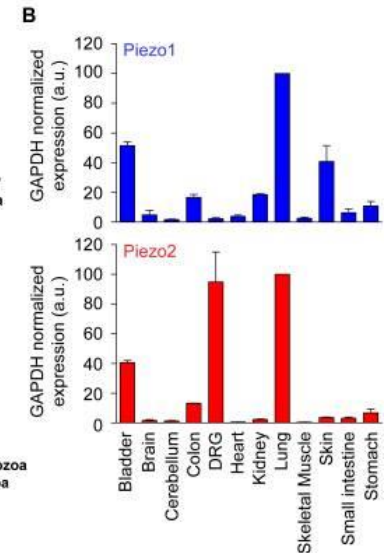
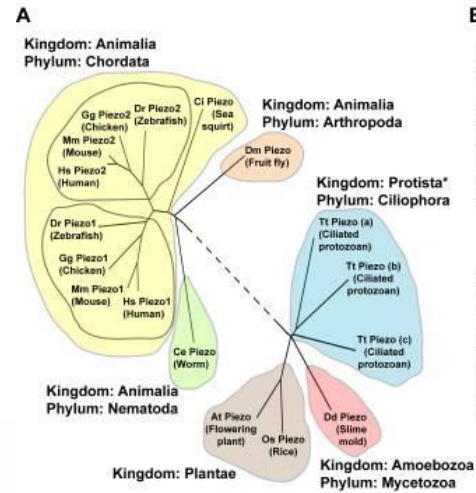


AR Julius D. 2013.
Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 29:355–84

Annual Reviews

Mecanotransdução

- Piezo1 e Piezo2
 - Nova família de mecanotransdutores
 - Presentes em invertebrados
 - Plantas
 - Peixe zebra
 - Roedores



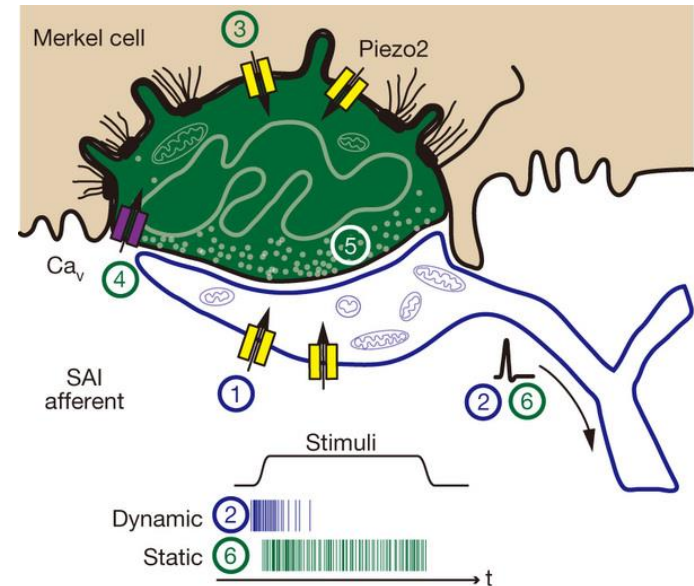
Piezo 1 e Piezo 2

- **Transdutores de baixo limiar**

- **Piezo 2**

- **Locais onde o estímulo mecânico é muito importante**

- **Ouvido interno**
- **Vasos sanguíneos**
- **Rim**
- **Pulmões**
- **Olho**



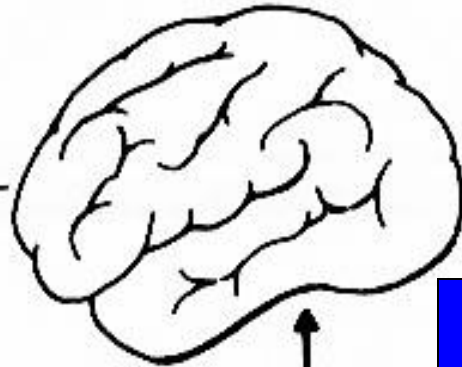
Maksimovic S et al. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature*, 2014;509:617-21.

Woo SH, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*. 2014;509:622-6.

Ikeda R, Gu JG. Piezo2 channel conductance and localization domains in Merkel cells of rat whisker hair follicles. *Neurosci Lett*. 2014 Jun 6. pii: S0304-3940(14)00152-4.

PERCEÇÃO

Córtex



Projeções
Tálamocorticais

Tálamo

MODULAÇÃO

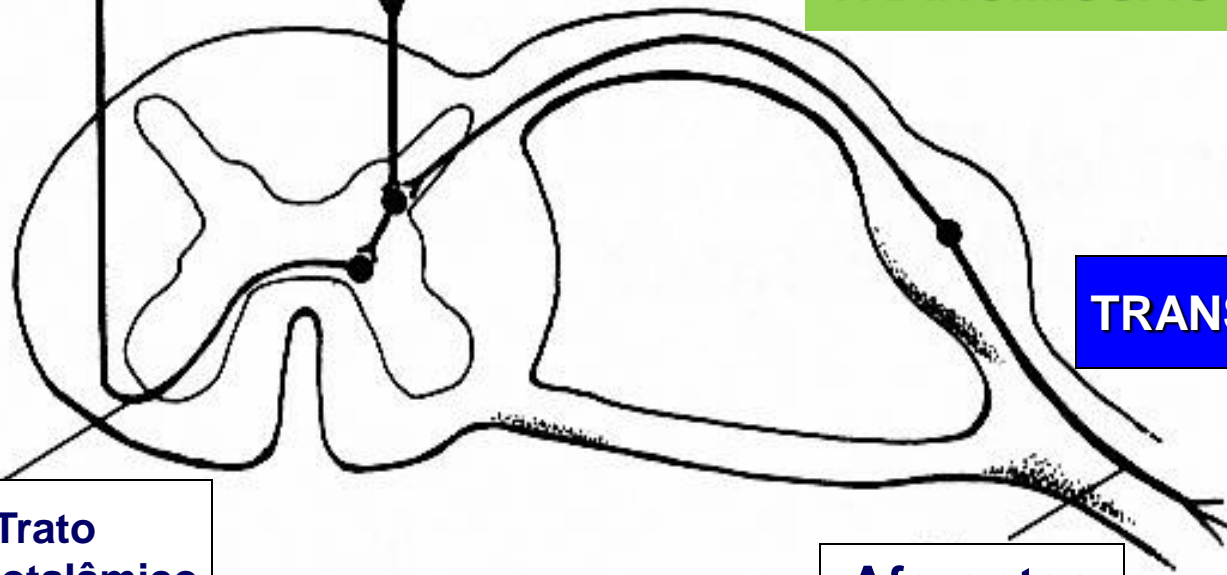
TRANSMISSÃO

TRANSDUÇÃO

Trato
espinotalâmico

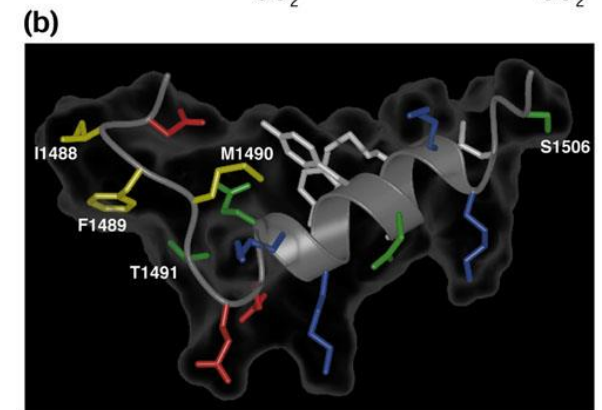
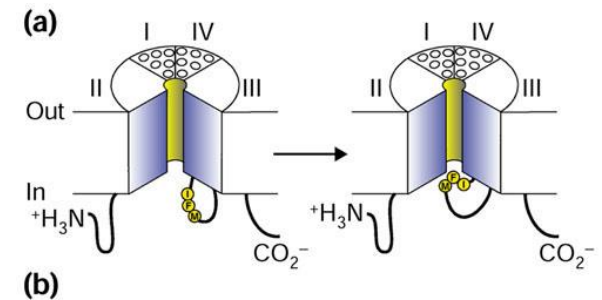
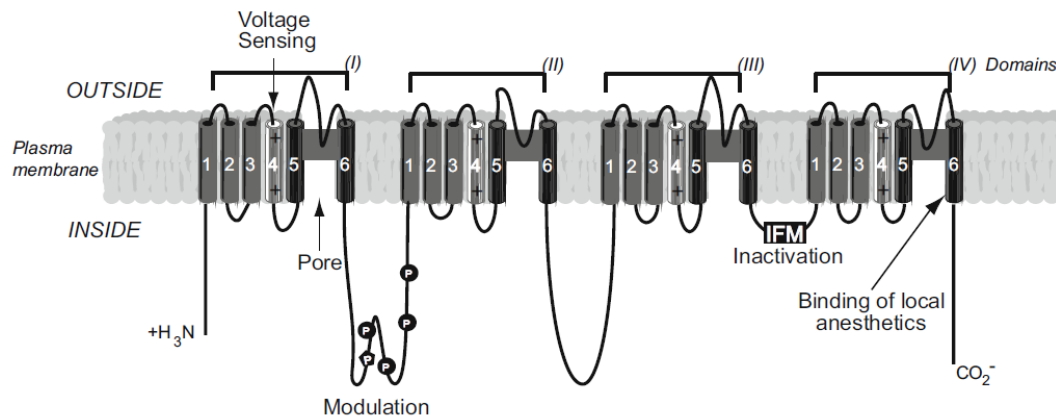
Aferentes
Primários

Estímulo
nociceptivo



Canais de sódio voltagem dependentes

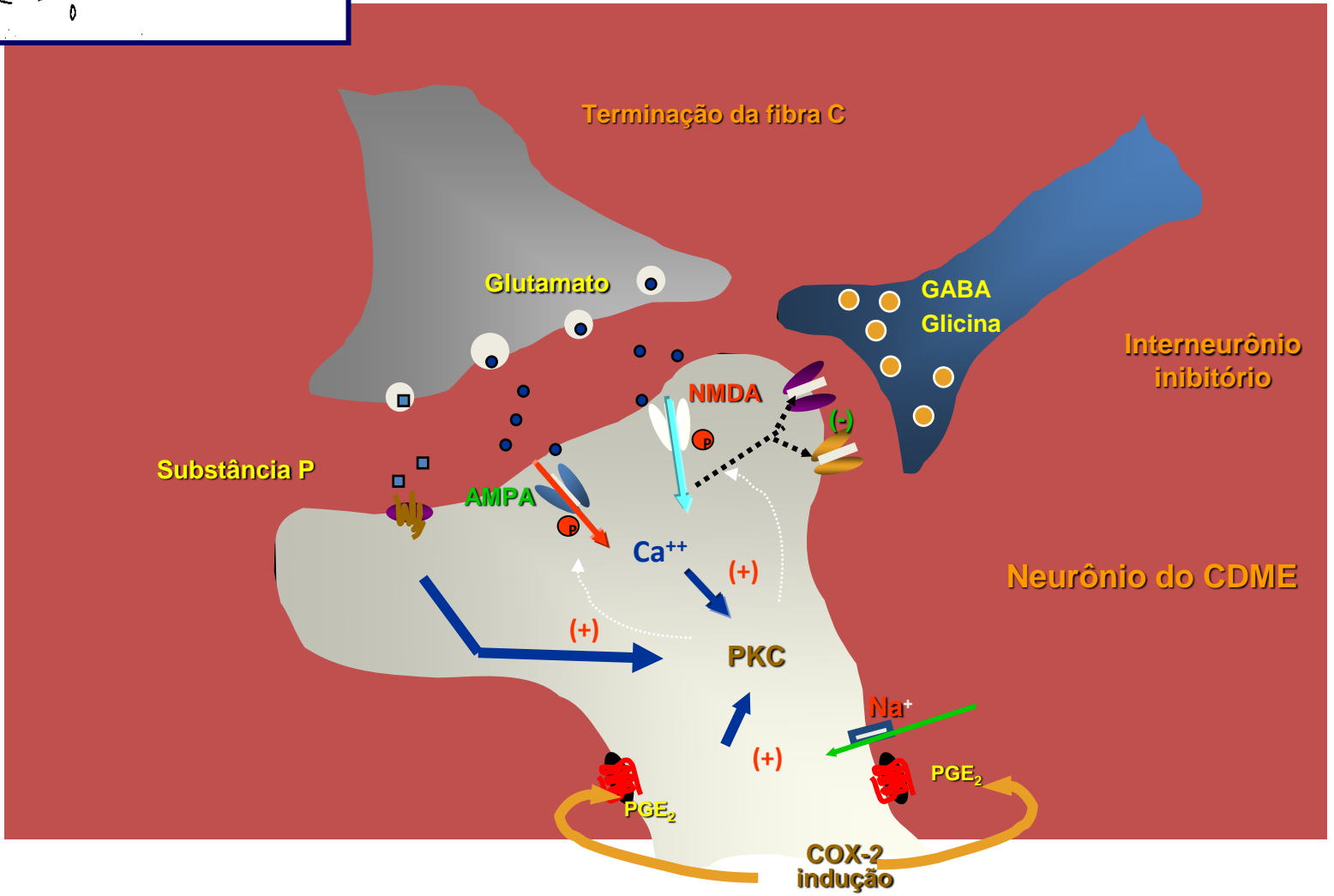
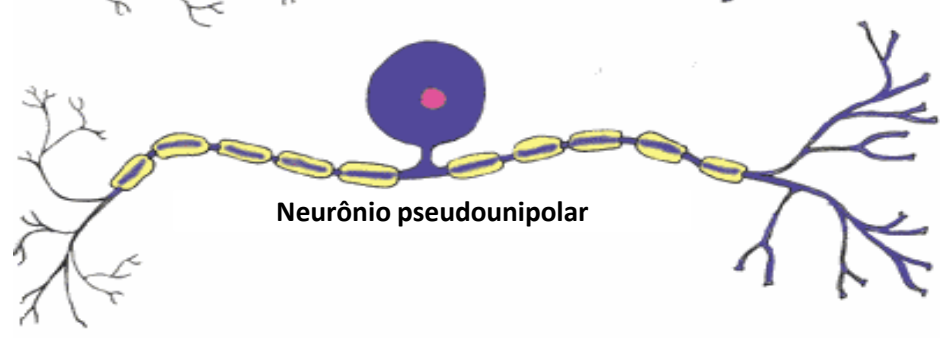
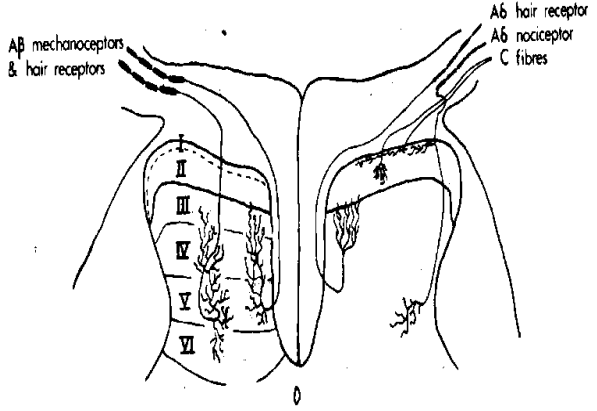
- São proteínas transmembrana
- Críticos para a atividade elétrica da célula
- São ativados por despolarização de membrana



Tipos de Nav

Table 1 Mammalian voltage-gated sodium channels

Protein	Gene	Human chromosome	Distribution	Tetrodotoxin sensitive
Na _v 1.1	<i>SCN1A</i>	2q24.3	CNS; heart	+
Na _v 1.2	<i>SCN2A</i>	2q24.3	CNS	+
Na _v 1.3	<i>SCN3A</i>	2q24.3	Foetal DRG	+
Na _v 1.4	<i>SCN4A</i>	17q23.3	Muscle	+
Na _v 1.5	<i>SCN5A</i>	3p22.2	Heart	—
Na _v 1.6	<i>SCN8A</i>	12q13.13	DRG; CNS	+
Na _v 1.7	<i>SCN9A</i>	2q24.3	DRG; SCG	+
Na _v 1.8	<i>SCN10A</i>	3p22.2	DRG	—
Na _v 1.9	<i>SCN11A</i>	3p22.2	DRG	—
Na _x	<i>SCN7A</i>	2q24.3	Lung nerve	+





Equipe de Controle de Dor



Obrigado



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO