

## As teorias da dor

### Introdução

A dor acompanha a humanidade desde sempre e é um tema de debate desde a antiguidade. Foram desenvolvidas várias teorias sobre a dor ao longo do tempo para interpretar e compreender os seus mecanismos. Essas teorias continuam em evolução.

A palavra inglesa para dor, *pain*, provém do latim *poena* que significa castigo ou punição [1]. Ainda hoje a dor é muitas vezes vista como tal. Na mitologia romana, Poena é a personificação da vingança e do castigo e figura entre as divindades infernais [2]. A dor foi ligada à religião e era muitas vezes vista como um castigo. Ainda hoje, é assim vista por muitos.

As teorias da antiguidade e da Idade Média tinham uma base filosófica e reflectiam o pensamento, a cultura e as concepções do mundo da civilização desses tempos [3]. As teorias mais recentes reflectem as concepções estruturais e funcionais da dor, do nociceptor ao sistema nervoso central.

### Antiguidade

As teorias da dor desenvolveram-se no oriente e no ocidente de forma independente.

#### No oriente

Na medicina tradicional chinesa (MTC) o termo para dor apareceu pela primeira vez no livro de medicina *Huang De Nei Jing* há mais de 3 000 anos, traduzido como *The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine* por Veith em 1966 e como *The Medical Classic of the Yellow Emperor* por Zhu em 2001 [4]. Na MTC, crê-se que a dor é o resultado do desequilíbrio entre o *yin* e *yang*. A predominância do *yin* resulta em *han* (frio), o que causa dano ao *xing* (forma de uma substância), conhecida agora como dano dos tecidos que leva a edema [4]. A predominância do *yan* resulta em *re* (calor), que causa dano ao *qi* (antes designado *chi*, o conceito da energia circulando nos 12

canais) e leva à dor [4]. Há aqui uma primeira descrição da dor inflamatória na literatura médica. Com base neste princípio, qualquer tratamento da MTC, farmacológico ou não farmacológico, tem como finalidade restaurar o equilíbrio entre o *yin* e o *yang* [4].

### **No ocidente**

A dor nos poemas de Homero (entre os séculos 12º ao 8º AEC – Antes da Era Comum, antes designada por Antes de Cristo), autor da *Iliada* e da *Odisseia*, é uma questão debatida e interpretada de modos diferentes. A dor aparece sobretudo no campo de batalha, não associada aos que morrem, mas aos sobreviventes feridos e associada ao sangue da ferida [5]. Mas na ferida de Agamémnon a dor mantém-se depois do sangue parar e da ferida fechar, representando provavelmente a dor não física. Relacionada com a dor de Agamémnon há ainda uma menção à dor associada ao parto.

Hipócrates de Cós (460-370 AEC), é uma figura muito relevante na história da medicina – o pai da medicina. Ainda hoje, os finalistas de medicina fazem o juramento de Hipócrates, embora este juramento possa não ter nada a ver com Hipócrates. Há quem o atribua à escola pitagórica, mas há muita incerteza sobre a sua origem [6]. Segundo Hipócrates, a dor era causada pelo distúrbio dos quatro humores – sangue, fleuma, bÍlis amarela e bÍlis negra.

Platão (460-347 AEC), posto em termos simples, considerava que o prazer, a dor e um estado intermédio neutro eram estados da alma. O prazer e a dor são estados opostos e o estado neutro era uma espécie de calma da alma [7]. O estado neutro pode ser confundido com um estado de prazer quando se vem de um estado doloroso e a dor cessa, mas na verdade são estados diferentes. Tanto o prazer como a dor, quando emergem da alma, são uma espécie de movimento, enquanto o estado intermédio entre eles é um estado de calma que não envolve movimento.

Aristóteles (384-322 AEC) considerava o coração como o centro dos sentidos e das emoções. Não considerava a dor como um sentido especial, mas como uma emoção [3,8]. A sua opinião não era consensual entre os filósofos gregos da antiguidade, mas a sua influência dominante como filósofo impôs a sua visão [8].

Galeno de Bérqamo (130-201 EC) introduziu a experimentação animal e, pela primeira vez na história, foi introduzida a ideia de que a dor não era apenas do domínio do humano. Galeno discriminava nervos motores e sensoriais. A dor era uma componente do tacto, era assim uma sensação. A dor era causada por perturbação interna e agressão externa [1]. O cérebro era o órgão dos sentidos.

Para o muçulmano persa Ibn Sīnā ((980-1037 EC), mais conhecido pelo seu nome latinizado Avicena, a dor é independente do tacto ou do reconhecimento da temperatura, pelo que propôs a dor como uma sensação independente [8].

**Figura 1. Representação do sistema da dor segundo Descartes**



Partículas de calor (A) activam um local da pele (B) ligado por uma fina linha (cc) a uma válvula no cérebro (de) onde esta actividade abre a válvula, permitindo os espíritos animais fluir de uma cavidade (F) para os músculos fazendo-os recuar do estímulo, voltar a cabeça e os olhos para a parte do corpo afectada, mover a mão e virar o corpo de forma protectora.

Descartes (1596-1650 EC) descreveu a dor como como uma percepção que existe no cérebro. Distingue entre o fenómeno neural de transdução sensorial (nocicepção) e a percepção da dor [9]. Descartes descreve os nervos como tubos ocos que transmitem a informação sensorial e motora.

Uma entrada sensorial seria transmitida através do tubo para o cérebro. O tubo (o nervo) atingiria o cérebro passando pela medula (figura 1). Descartes comparava o nervo a uma corda ligada a um sino - puxando pela ponta da corda o sino toca [9]. Segundo Descarte este processo não é exclusivo para a dor.

## **Tempos modernos**

A compreensão da dor está em evolução. Os estudos sobre dor, como o dos outros fenómenos, estão em evolução e, sobretudo a partir do século XIX, com o desenvolvimento das ciências experimentais, têm produzido uma melhor compreensão da dor. No entanto, a dor e o sistema nervoso são muito complexos e nenhuma das teorias entretanto formuladas, tendentes a explicar a dor, foi geralmente aceite como correcta por si só.

No início do século XIX, Charles Bell e François Magendie descobriram que as raízes dorsais e as ventrais dos nervos espinais têm funções diferentes, sendo as ventrais motoras e as dorsais sensitivas. Entre estes dois homens houve uma rivalidade e disputa contínua sobre quem foi o primeiro descobridor [4]. Finalmente, o facto de as raízes anteriores dos nervos espinais conterem apenas fibras motoras e as raízes posteriores apenas fibras sensoriais foi referida como a lei de Bell-Magendie [4]. Estas descobertas forneceram uma base fundamental para os estudos científicos da dor.

Estas teorias, agora com uma base experimental, podem já vislumbrar-se no que atrás foi dito, embora a maioria resultasse sobretudo da reflexão e não propriamente de experiências científicas.

## **Teoria da especificidade**

O princípio fundamental da teoria da especificidade é o de que cada modalidade somatossensorial tem um receptor específico e uma fibra sensorial associada (aferente primário) que é sensível a um estímulo específico. Segundo esta teoria, estímulos mecânicos inócuos são codificados por

mecanorreceptores de baixo limiar, os quais estão associados com aferentes primários que projectam para neurónios de segunda ordem “mecanorreceptivos” na medula espinal ou no tronco cerebral (dependendo da origem). Esses neurónios de segunda ordem projectam para mecanorreceptores no cérebro [9]. Do mesmo modo, estímulos nocivos activariam nociceptores que projectariam para centros superiores da dor.

### **Teoria da intensidade**

Segundo esta teoria, a dor não é uma experiência sensorial específica, mas provocada por um estímulo com uma intensidade superior à normal. Esta teoria perdeu suporte devido ao reconhecimento de que existem receptores específicos para a dor, os nociceptores.

### **Teoria do padrão**

Numa tentativa de rever as teorias da somestesia, incluindo a dor, Nafe, em 1927, postulou que qualquer sensação somestésica ocorria devido a um padrão específico e particular de disparo neural [9]. O perfil espacial e temporal do disparo dos nervos periféricos codificaria o tipo e a intensidade do estímulo. Outros acrescentaram que as fibras nervosas sensoriais cutâneas, com a excepção dos que enervam as células capilares, são as mesmas. Além disso, a estimulação intensa de qualquer dessas fibras nervosas poderia causar dor.

### **Teoria do portão**

Em 1965 Melzack e Wall publicaram um artigo [10] muito importante e que influenciou muito a compreensão sobre a dor e que é considerada de relevo, tanto que os desenvolvimentos subsequentes neste campo foram avaliados com referência à teoria aí defendida - a teoria do portão [11].

O trabalho realizado até então tinha esboçado a via da dor desde a periferia até ao córtex através da medula espinal, tronco cerebral e tálamo. Apesar deste conhecimento, não é possível abolir permanentemente a dor farmacológica ou cirurgicamente.

Melzack e Wall refutaram a teoria da especificidade que implicava um receptor especializado da dor e uma ligação até ao cérebro, de modo que a estimulação do receptor deveria causar sempre dor e apenas dor [10]. As várias razões para a refutação baseavam-se no facto de haver dores como a causalgia, a dor dos membros fantasmas, as neuropatias que tinham características que não se podiam explicar pela existência de receptores específicos:

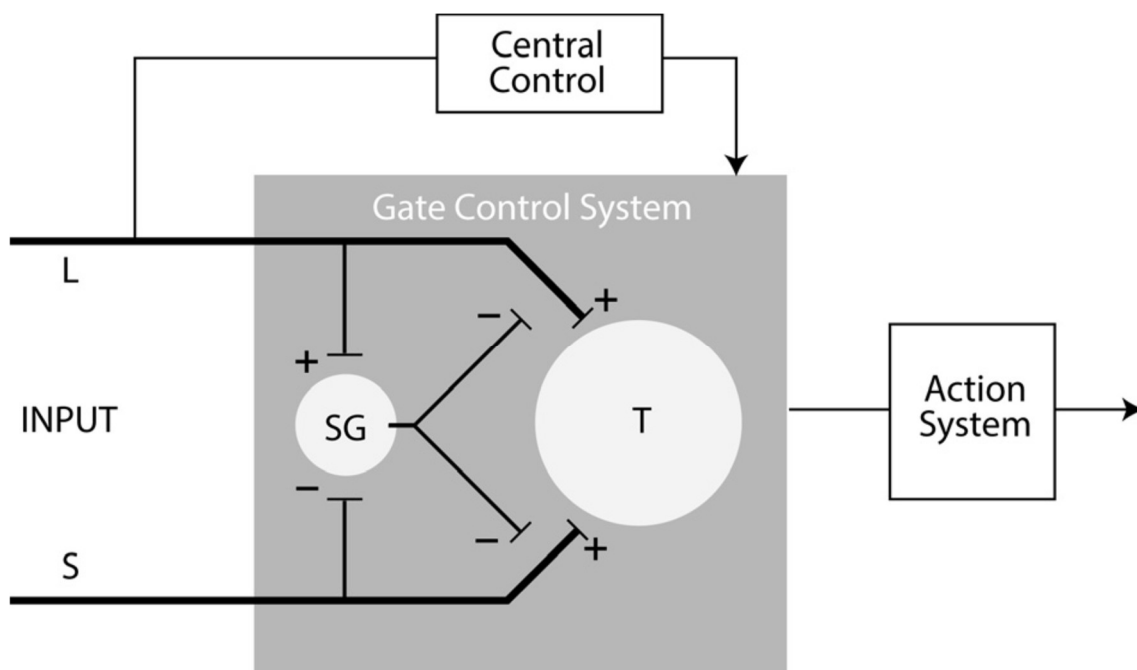
- As lesões cirúrgicas do sistema nervoso central e periférico não são eficazes no controlo dessas dores, podendo mesmo agravá-las;
- A dor pode ser causada por estímulos inócuos como o toque suave ou ser mesmo espontânea;
- A dor em áreas da pele hiperalgésicas ocorre muitas vezes após atrasos longos e continuam após remoção do estímulo;
- Há variáveis psicológicas que influenciam a quantidade e a qualidade da dor percebida.

Melzack e Wall admitiam que há especialização no sistema somestético e que possa haver receptores que respondam apenas a estímulos intensos, mas isso não significa que sejam fibras de dor que produzam sempre dor e só dor [10].

Em 1965 Melzack e Wall apresentaram a sua teoria que está esquematicamente representada na figura 2 [4,11]. Segundo esta teoria, o espectro dos neurónios aferentes primários têm uma grande amplitude de limiares e não existem nociceptores especializados nem vias centrais dedicadas. As fibras sensoriais grandes (fibras A; L na figura 2) e pequenas (fibras C; S na figura 2) excitam as células T (transmissão) no corno dorsal, onde accionam o sistema. No entanto, diferem nas suas projecções para as células da substância gelatinosa (SG). As fibras aferentes grandes excitam as células da SG e provocam a inibição das entradas sensoriais que chegam tanto das fibras grandes

como das pequenas. As fibras aferentes pequenas inibem as células da SG e removem a inibição pré-sináptica de que resulta facilitação pré-sináptica. Assim o portão abre-se ou fecha-se dependendo do equilíbrio entre as entradas das fibras A e das fibras C ao nível pré-sináptico na SG: quando a entrada nas fibras C ultrapassa o das fibras A, o portão abre-se, permitindo a activação dos neurónios de projecção; quando a entrada das fibras A se sobrepõe, o portão fecha-se e o cérebro não recebe a informação que vem da periferia. O controlo central é concebido como um sistema descendente activado pelas projecções das fibras grandes via coluna dorsal.

**Figura 2. Modelo da teoria da dor do portão**



A teoria do portão permite explicar porque o esfregar de uma área dolorosa diminui a dor. Ao esfregar a área estamos a estimular as fibras grandes –  $A\beta$  - que transmitem estímulos inócuos e que segundo a teoria fechariam o portão na SG. Este fenómeno é também a explicação para o efeito da estimulação nervosa eléctrica transcutânea (TENS) no alívio da dor.

A teoria do portão inclui os mecanismos de controlo cerebrais e foi das primeiras a reconhecer que factores psicológicos contribuem também para a dor. O estado psicológico, por exemplo a

depressão, pode resultar numa abertura mais frequente do portão e em dores desproporcionadas em relação ao estímulo.

A teoria do portão foi das primeiras a reconhecer a importância dos mecanismos cerebrais no fenómeno da dor, como um sistema activo que filtra, selecciona e modula os estímulos [1]. Também os cornos dorsais da medula espinal, não são apenas locais de transmissão passiva, mas locais onde ocorrem actividades dinâmicas de inibição, excitação e modulação.

No entanto, como explicar dores num membro que já não existe. Com certeza essas dores não têm origem periférica. É também conhecido o facto de a dor se correlacionar pouco com a extensão do dano tecidual. Estes factos parecem indicar que há muito mais para além do dano tecidual a explicar o fenómeno da dor.

## **A neuromatriz**

Melzack, um dos proponentes da teoria do portão [10], analisando o fenómeno da dor fantasma chegou a quatro conclusões:

- Como o membro fantasma é sentido como sendo real, é razoável concluir que o corpo que sentimos normalmente é facilitado pelos mesmos processos neurais no cérebro. Esses processos cerebrais são activados e modulados normalmente por estímulos no corpo, mas podem actuar na sua ausência.
- Todas as qualidades do corpo que normalmente sentimos, incluindo a dor, são também sentidas na ausência de estímulos do corpo. Daqui se pode concluir que a origem dos padrões que subjazem às qualidades da experiência residem nas redes neurais do cérebro, isto é, os estímulos podem desencadear os padrões, mas não produzi-los.



- O corpo é percebido como uma unidade e é identificado como o “eu”, distinto de outras pessoas e do mundo circundante. A experiência dessa unidade é produzida por processos neurais centrais, não pode resultar do sistema nervoso periférico ou da medula espinal.
- Os processos cerebrais que subjazem ao eu-corpo são incorporados por especificação genética, embora modificados pela experiência.

Estas considerações constituíram a base para um novo modelo conceptual – a neuromatriz (figura 1).

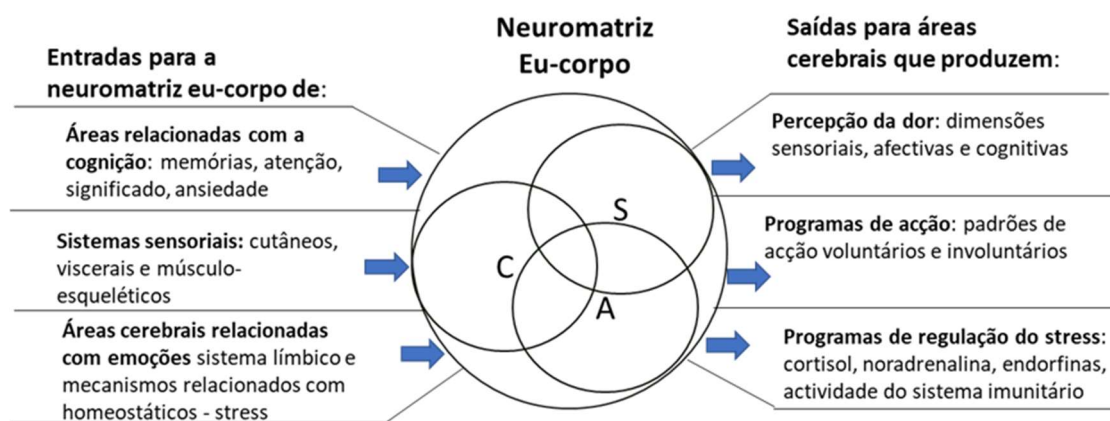
As considerações referidas indicavam que o sistema nervoso central teria um papel muito relevante. As áreas envolvidas seriam o córtex e o tálamo sensorial, mas também o sistema límbico e projecções somato-sensoriais. Como as nossas percepções do corpo incluem mecanismos visuais e vestibulares, conclui-se que áreas disseminadas no cérebro devem estar também envolvidas na dor [13].

O substrato anatómico do eu-corpo seria uma grande rede difusa de neurónios, que consistiria em ligações entre o tálamo e o córtex e também entre o córtex e o sistema límbico. A essa rede inteira, cuja distribuição espacial e ligações sinápticas seriam inicialmente determinadas geneticamente e, mais tarde, esculpida pelos estímulos sensoriais, chamou Melzack a neuromatriz (figura 1) [12].

O processamento cíclico e a síntese repetida de impulsos nervosos através da neuromatriz determina o aparecimento de um padrão característico: a neuroassinatura [12]. A neuroassinatura da neuromatriz revela-se em todos os padrões de impulsos nervosos que fluem através dela. Partes da neuromatriz são especializadas no processamento de informação relacionada com eventos sensoriais relevantes, como lesões, alterações de temperatura e estimulação de tecidos erógenos, e podem ser rotuladas neuromódulos que imprimem subassinaturas na neuroassinatura maior [13].

A neuroassinatura, que seria um fluxo contínuo da neuromatriz eu-corpo, seria projectada para áreas no cérebro – a central neural consciente – onde a corrente de impulsos nervosos é convertida numa corrente de conhecimento em mudança contínua [13]. Além disso, os padrões da neuroassinatura podem também activar redes neurais para produzir movimento. Isto é, os padrões bifurcam-se, de modo que um padrão segue para a central neural consciente (onde é convertido na experiência do movimento), e um padrão semelhante segue através das redes neurais, as quais activam eventualmente os neurónios da medula espinal para produzir padrões musculares e acções complexas [13].

**Figura 1. A neuromatriz**



A – Afectivo motivacional; C – Cognitivo avaliativo; S – Sensorial discriminativo

A experiência da dor é também influenciada pela memória de experiências passadas, pelo significado da dor, pela atenção, pela ansiedade e pelo humor.

Uma lesão não produz apenas dor, perturba também os sistemas de regulação homeostática do cérebro, produzindo *stress* e desencadeando mecanismos complexos para restabelecer a homeostasia [13]. O *stress* psicológico também tem importância aqui. O reconhecimento desta realidade proporciona um caminho para a compreensão da dor crónica.

A perturbação da homeostasia por lesão desencadeia actividade neural, hormonal, imunológica e comportamental para restaurar a homeostasia. Portanto, a teoria da neuromatriz considera a dor como uma experiência pessoal que resulta não apenas dos estímulos externos, mas de mecanismos muito complexos que envolvem todo o organismo e que pode ocorrer mesmo sem estímulo externo. Esses mecanismos estão esquematicamente representados na figura 1.

### **Para além da neuromatriz**

O organismo é um todo e, embora, cada estrutura e função possa ser estudada e apresentada individualmente, tudo está ligado a tudo, funcionando como um todo [3]. Cada teoria explica apenas uma parte do *puzzle*.

Descobriram-se conexões do olfacto e da visão com a neuromatriz e possivelmente haverá outras como a audição, o paladar e o tacto. Estas são questões que no futuro se esclarecerão.

### **A microbiota e a dor**

A microbiota intestinal consiste no conjunto de bactérias, bacteriófagos, vírus, fungos e protozoários. Calcula-se que a relação entre células humanas e células bacterianas que habitam o tracto gastrointestinal seja de cerca de 1:1. Nos últimos anos, descobriu-se uma rede funcional de ligações entre a microbiota intestinal, o metabolismo do corpo e o sistema imune [14].

A hipóteses de uma interacção entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso apoia-se numa serie de dados *in vitro* e *in vivo* – o eixo intestino-cérebro. A comunicação intestino-cérebro ocorre através de mecanismos directos e indirectos. As células entero-endócrinas conectam-se com neurónios vagais que convertem sinais com o glutamato como neurotransmissor. Além disso, a microbiota intestinal produz substâncias neuroactivas incluindo GABA, o triptofano e os seus metabolitos, serotonina e catecolaminas, que podem sinalizar o hospedeiro por receptores nas células intestinais ou por vias neurócrinas (aférente vagal ou espinal) [14]. Como evidência de

comunicação indirecta, as células entero-endócrinas são o sensor primário dos nutrientes ingeridos e são responsáveis por uma série de hormonas intestinais que modulam a motilidade intestinal, a homeostasia da glicose e o apetite

Dados recentes sugerem que a microbiota intestinal modula não só a dor visceral, mas também as dores crónicas, inflamatórias e neuropática e as cefaleias [14]. Em condições de dor crónica, a microbiota intestinal pode modular directa ou indirectamente a excitabilidade neuronal do sistema nervoso periférico. No sistema nervoso central, a microbiota intestinal pode modular a indução e a manutenção da sensibilização central regulando a neuroinflamação, o que implica a activação de células na barreira hemato-encefálica, da micróglia e de células imunológicas infiltrantes.

Os antibióticos favorecem um meio pró-inflamatório e um estado hiperálgico pela alteração do conteúdo bacteriano, eliminando bactérias com propriedade contra-inflamatórias (bacterióides, enterecocos e lactobacilos) [14]. Também o tratamento com *Lactobacillus farciminis* suprime a hipersensibilidade visceral induzida pelo *stress*.

No caso da dor inflamatória, a administração de antibióticos parece reduzir a hipersensibilidade, apoiando o papel central da microbiota intestinal no desenvolvimento da dor inflamatória.

A tolerância aos opióides resulta de uma série complexa de eventos que envolve a microbiota intestinal. Estudos *in vitro* e *in vivo* revelaram que a administração de vancomicina oral, que elimina selectivamente as bactérias gram-positivas, ou outros antibióticos, podem prevenir a tolerância aos opióides [14].

### **Insuficiências das teorias da dor**

As teorias principais da dor, brevemente explicadas atrás, descrevem adequadamente uma série de observações sobre o sistema nociceptivo e a percepção da dor. No entanto, nenhuma explica adequadamente a complexidade do sistema da dor [9]. Por exemplo, as teorias focam-se na dor

cutânea, não abordando as questões relativas aos tecidos profundos, à dor visceral ou à dor muscular. Outra questão é a de se focarem na dor aguda e não focarem os aspectos da dor persistente.

A dor envolve sem dúvida um conjunto complexo de mecanismos também muito complexos e, na realidade, as teorias da dor são simplificações de uma realidade muito complexa. No entanto, são esforços importantes no caminho da compreensão deste importante fenómeno e que nos vão aproximando do entendimento dos mecanismos da dor. Um longo caminho foi percorrido para a sua compreensão, mas falta ainda muito para andar. Neste percurso, muitas surpresas têm surgido, como o papel da microbiota intestinal, e muitas outras poderão surgir. O caminho é longo, quanto não se sabe, mas interessante.

## Referências

1. Germossa GN. History of pain and pain management. *Res Med Eng Sci* 2018;3:247-249.
2. Grimal P. Em Dicionário da mitologia grega e romana. Antígona Editores Refractários. 1ª ed. portuguesa. Lisboa 2020.
3. Burmistr I. Theories of pain, up to Descartes and after neuromatrix: what role do they have to develop future paradigms? *Pain Med J* 2018;3:6-12.
4. Chen J. History of pain theories. *Neuroci Bull* 2011;27:343-350.
5. Holmes B. The Iliad's economy of pain. *Transactions of the American Philological Association* 2007;137:45-84.
6. Bailey I. Who wrote the Hippocratic Oath? *West Engl Med J* 1991;106:91-92.
7. Erginel MM. Plato on the psychology of pleasure and pain. *Phoenix* 2011;65:288-314.
8. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Neuroscience* 2007;8:71-80.
9. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 2013;109:5-12.

10. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971–979.
11. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *PAIN* 2014;155:210-216.
12. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999 (Suppl 6): S121 -S126.
13. Melzack R. Pain and the Neuromatrix in the Brain. *J Dent Edu* 2001;65:1378-1382.
14. Santoni M, Miccini F, Battelli N. Gut microbiota, immunity and pain. *Immunol Lett* 2021;229:44-47.