

A fisiologia da dor

Introdução

A dor aguda tem um papel muito importante e indispensável à sobrevivência. Sem dor não evitaríamos o que nos poderia ferir e não procuraríamos ajuda se nos feríssemos. Se fossemos acometidos por uma doença tratável que se manifestasse inicialmente sobretudo por dor, como um enfarte do miocárdio ou uma apendicite aguda. Assim, a dor aguda resulta numa resposta adaptativa que assinala a presença de situações que causam dano ou põem em perigo a vida, com comportamento de escape, redução do uso da zona lesada e evicção de situações perigosas. Tem um papel fundamental porque é através da dor aguda que vamos aprendendo o que nos pode prejudicar fisicamente de modo a evitá-lo, resultando numa vantagem para a sobrevivência. A incapacidade de experimentar dor, como acontece na insensibilidade congénita para a dor com anidrose ou neuropatia sensorial e autonómica hereditária tipo IV, pode resultar em automutilação e autoamputação [1] e, conseqüentemente, na morte precoce. Mas, enquanto a dor aguda tem este papel fundamental para a sobrevivência, a dor crónica é mal-adaptativa, causa sofrimento e diminuição da esperança de vida.

Dor e nocicepção

É necessário distinguir dois termos dor e nocicepção. O termo nocicepção (do latim *nocere* – doer) refere-se aos sinais que chegam ao sistema nervoso central como resultado da activação de receptores sensoriais especializados, os nociceptores, que fornecem informação sobre o dano dos tecidos, enquanto dor é a experiência emocional desagradável que geralmente acompanha a nocicepção [2]. A nocicepção compreende quatro fases: transdução, transmissão, modulação e percepção [3]. Na transdução um estímulo físico ou químico é convertido num sinal eléctrico. A transmissão é o movimento desse sinal eléctrico através do sistema nervoso. A modulação é a alteração da actividade neuronal durante a transmissão: A percepção ocorre quando a transmissão somatossensorial resulta na experiência subjectiva de dor.

Os nociceptores são terminações nervosas amielínicas que convertem uma variedade de estímulos em impulsos nervosos. Os nociceptores estão presentes na pele, nos músculos, nas articulações e nas vísceras em densidades variadas. É nessa densidade que reside a capacidade discriminativa diferente entre várias partes do corpo como a ponta dos dedos e o tórax, por exemplo. A sua classificação baseia-se na classificação da fibra nervosa da qual o nociceptor é o extremo. Todas as fibras podem transmitir estímulos inócuos, mas no que diz respeito à nocicepção só dois tipos de fibras nervosas a podem transmitir: as fibras C, de pequeno diâmetro, são nervos amielínicos que conduzem os impulsos nervosos lentamente (2m/segundo); as fibras A δ , de diâmetro maior, são nervos ligeiramente mielinizados que conduzem os impulsos nervosos mais rapidamente (20m/segundo) [2]. O inverso, porém, não é verdadeiro, nem todas as fibras C e A δ transmitem estímulos nocivos, também podem transmitir sinais de estímulos inócuos mecânicos, de calor e de frio [4]. Os receptores das fibras C são polimodais, respondendo a estímulos térmicos, mecânicos e químicos e as fibras A δ respondem de modo mais especializado a estímulos mecânicos, térmicos e termomecânicos. Dada a diferença de velocidades de propagação dos impulsos entre as diferentes fibras, a sensação de dor tem duas fases, uma inicial rápida, fina (epicrítica) e outra mais tardia, mais difusa, e mais duradoura (protopática) [2]. No entanto, essas duas dores muitas vezes não são sentidas como tal, talvez porque, sendo as fibras activadas simultaneamente em condições normais, é difícil identificar cada uma delas [4]. Os órgãos viscerais têm só nervos com fibras nociceptivas C. Em condições normais, as fibras grandes mielinizadas A α e A β conduzem rapidamente sinais inócuos, como a vibração e o toque. Mas durante uma inflamação ou no processo de reparação dos tecidos traumatizados essas fibras podem alterar-se e causar sensações aberrantes de dor [5].

As fibras sensoriais nociceptivas transformam os estímulos e geram um potencial de membrana o qual, se o limiar for atingido, gera um impulso. Se o potencial de acção é atingido ou não, depende da intensidade do estímulo. Os nociceptores têm um limiar alto em comparação com outros receptores e só um estímulo forte, potencialmente perigoso, os activa.

A activação dos nociceptores é modulada por substâncias libertadas quando há dano tecidual – substâncias algogénicas endógenas. Exemplos dessas substâncias são: potássio, prostaglandinas e leucotrienos provenientes das células danificadas; serotonina proveniente das plaquetas; bradicinina do plasma; histamina dos mastócitos; substância P dos nervos aferentes. Estes mediadores influenciam o grau de actividade dos nervos e consequentemente a intensidade da dor. Estímulos repetidos causam sensibilização das fibras nervosas periféricas, com diminuição do limiar da dor e dor espontânea [2]. A substância P e a histamina causam vasodilatação e edema. A inflamação leva a um comportamento de protecção da área lesada e promove a cura, tendo assim a dor um efeito protector.

Os impulsos são transmitidos pelos neurónios aferentes primários cujos corpos celulares se situam nos gânglios das raízes nervosas dorsais. Esses neurónios formam sinapses com os interneurónios e os neurónios secundários nos cornos dorsais. As sinapses são os locais de comunicação entre os neurónios. Nas sinapses, os neurónios comunicam libertando químicos, os transmissores sinápticos.

Canais iónicos

O potencial dos receptores sensoriais e o potencial sináptico resultam de alterações da permeabilidade iónica da membrana plasmática. Resultam do fluxo de iões através de proteínas da membrana chamados canais iónicos [4]. As forças que levam ao fluxo iónico são de dois tipos: o campo eléctrico através da membrana celular, que se manifesta como um potencial eléctrico através da membrana, e o gradiente de concentração de cada ião.

Em geral, as células não estimuladas mantêm o citoplasma negativo em relação ao exterior – potencial de repouso. O potencial de repouso depende da concentração de iões nos dois lados da membrana plasmática e da permeabilidade de repouso das células a esses iões. Dado haver alguma permeabilidade passiva da membrana aos iões com uma saída de potássio (k) e uma entrada de sódio (Na), para manter o potencial é necessário que haja uma compensação no sentido contrário o que é realizado por enzimas, ditas bombas. A molécula $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ catalisa os movimentos de

compensação destes dois iões [4]. Os iões de cálcio também desempenham um papel importante e as células têm bombas e trocadores de cálcio que mantêm o cálcio dentro da célula numa concentração muito mais baixa do que fora [4].

Há proteínas com sequências de aminoácidos que se estendem através da camada dupla lipídica da membrana plasmática do interior para o exterior da célula. Contêm uma região especializada, designada por P ou poro que forma um canal ou poro que fornece um caminho através do qual iões, como o Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- podem passar através da membrana [4]. Os canais iónicos sofrem uma transição de um estado fechado para aberto que é regulado por alterações do canal que resultam do estímulo sensorial ou do transmissor sináptico.

Vias centrais da dor

Os tractos espinotalâmico e trigeminal são as vias principais de transmissão da dor e da temperatura do corpo e face para o cérebro.

A medula espinhal é constituída por uma zona interna cinzenta envolta numa substância branca. A substância cinzenta da medula espinhal é constituída por 10 lâminas com características citoarquitetónicas distintas. O corno dorsal compreende as lâminas I a VI, sendo a lâmina I a região mais superficial do corno dorsal (zona marginal); a lâmina II designa-se também como substância gelatinosa. O corno ventral compreende as lâminas VII a IX e o canal central é rodeado pela lâmina X [6].

Nos cornos dorsais, os neurónios primários formam sinapses com neurónios secundários e interneurónios localizados em várias lâminas do corno dorsal; os neurónios secundários cruzam a linha média antes de ascenderem para os núcleos supraespinhais. As fibras $\text{A}\delta$ inervam as células da zona marginal e as fibras C inervam sobretudo as células da substância gelatinosa. Os neurónios secundários com corpos celulares com origem nas lâminas I e II são específicas para os estímulos

dolorosos de origem mecânica ou térmica e formam o tracto neoespinotalâmico que transmite a informação para o córtex [5]. Os neurónios secundários cujos corpos celulares se localizam na lâmina V são polimodais ou inespecíficos, transmitindo estímulos dolorosos de origem tátil, muscular ou visceral e também estímulos inócuos; formam o tracto paleoespinotalâmico que envia a informação mais vaga para a formação reticular, a protuberância, o sistema límbico e o mesencéfalo [5,7]. As qualidades afectivas aversivas da dor são percebidas depois do processamento dos sinais recebidos através do tracto paleoespinotalâmico [5].

As informações ascendentes interligam-se com áreas do cérebro responsáveis pela memória e com áreas que modulam os cornos dorsais através das vias descendentes [5].

Via trigeminal

Os estímulos dolorosos a nível da face são transmitidos pelas fibras nervosas cujos corpos celulares têm origem no gânglio trigeminal e nos núcleos cranianos VII, IX e X [2]. As fibras nervosas entram no tronco cerebral e descem para a medula onde inervam uma subdivisão do complexo nuclear trigeminal. Daí as fibras nervosas dessas células atravessam a linha média neural e sobem para inervar as células do tálamo no lado contralateral [2]. Do tálamo partem fibras nervosas para o córtex cerebral.

Modulação da percepção da dor

Existem três mecanismos de modelação da dor: a inibição segmentar, o sistema opióide endógeno e o sistema inibitório descendente.

A teoria da inibição segmentar (teoria do portão) propõe que a transmissão dos estímulos através das sinapses entre as fibras A δ e C e as células dos cornos dorsais da medula pode ser atenuada ou bloqueada. As fibras A α e A β que transmitem estímulos inócuos, como o toque, estimulam interneurónios que inibem a transmissão sináptica [2]. Este mecanismo explicaria porque o esfregar a

área lesada reduz a dor. Também a acção da estimulação eléctrica transcutânea dos nervos, conhecida pela sigla TENS, poderá ser explicada por este mecanismo.

Os opióides endógenos, encefalinas, endorfinas e dinorfina podem inibir a dor ligando-se aos receptores opióides a nível da medula. São péptidos segregados do SNC em momentos de dor intensa, de *stress* ou de ambos.

O sistema inibitório descendente é outro dos mecanismos de modulação da dor. Uma das vias deste sistema tem origem na substância cinzenta periaqueductal no mesencéfalo, com sinapses no núcleo magno da rafe, de onde se projectam fibras para a medula espinal, cujo neurotransmissor é a serotonina [8]. A outra tem origem no núcleo cerúleo na protuberância que tem projecções para a medula espinal, cujo neurotransmissor é a noradrenalina [8]. A activação do sistema descendente da dor inibe a transmissão dos estímulos dolorosos nas sinapses no corno dorsal da medula pela acção dos opióides endógenos.

Hipersensibilidade

Os estímulos nocivos intensos que resultem em dano tecidual levam com frequência a um aumento da resposta a estímulos dolorosos subsequentes - hipersensibilidade. Esse aumento pode ser na área lesionada – hipersensibilidade primária – devido à sensibilização dos nociceptores periféricos e nas áreas não afectadas que rodeiam a área lesionada – hipersensibilidade secundária – mediada centralmente [4].

Este aumento da sensibilidade à dor designado hiperalgesia e alodinia são importantes para a protecção dos tecidos lesionados durante o processo de cura. No entanto, a hipersensibilidade pode persistir para além da cura deixando então de ser útil e passando a ser uma doença por si só.

A sensibilização é caracterizada por uma diminuição do limiar e um aumento na magnitude da resposta a estímulos [4]. A sensibilização pode assumir dois aspectos: alodinia – dor resultante de um estímulo

inócuo; hiperalgesia – aumento da resposta a um estímulo normalmente doloroso. Este fenómeno de sensibilização dos nociceptores quando expostos a estímulos intensos, contrasta com outros tipos de receptores sensoriais que dessensibilizam quando expostos a estímulos intensos (ex., quando entramos num lugar com um cheiro desagradável intenso, com o tempo, a intensidade com que percebemos o mesmo cheiro vai diminuindo)

Dor referida

Os órgãos viscerais não têm fibras A δ , só têm fibras C, mas, ao convergirem na mesma área da medula onde fibras A δ da periferia também convergem, o cérebro interpreta a sensação de dor como se tivesse origem nesses locais periféricos em vez de ter origem nos órgãos viscerais. Então, a dor dos órgãos internos é percebida numa localização que não é a origem da dor – dor referida [2].

Dor neuropática

A dor neuropática resulta de disfunção ou lesão do sistema nervoso periférico ou central.

No caso das neuropatias periféricas, há a geração de impulsos ectópicos, ao contrário do que acontece em condições normais em que só os impulsos gerados nas terminações nervosas são transmitidos. Aqui têm um papel relevante os canais iónicos dos quais se destacam os canais de sódio dependentes da voltagem (CSDV). Nas lesões traumáticas que causem secção do nervo, o segmento distal degenera, enquanto a parte proximal prolifera, mas não encontrando o caminho certo vai formar uma espécie de novelo de fibras, um neuroma, onde se vão acumular os CSDV sintetizados no corpo celular ou pericário. Estes neuromas são sensíveis aos estímulos externos, aos estímulos do sistema nervoso simpático e podem gerar impulsos espontaneamente. No próprio corpo celular, os CSDV também se acumulam podendo desencadear potenciais de acção espontâneos, o que pode contribuir para que em alguns casos a anestesia local ao nível do neuroma não seja totalmente eficaz [7].

Quando ocorrem lesões em fibras nervosas podem estabelecer-se interacções com outras fibras do mesmo nervo, ao contrário do que acontece normalmente. Assim, estímulos inócuos em fibras não

nociceptivas podem activar fibras nociceptivas produzindo alodinia, ou um estímulo ectópico pode-se propagar às fibras vizinhas ampliando o seu efeito.

A dor neuropática pode também ser causada pelos fenómenos inflamatórios que podem ocorrer a nível dos nervos nas neuropatias.

Os mecanismos da dor neuropática central não estão bem esclarecidos. Pode ocorrer após lesão medular ou encefálica. Pode ocorrer em consequência de traumatismos ou isquemia ou associada a esclerose múltipla ou à doença de Parkinson.

A transformação da dor aguda em dor crónica

Os mecanismos que levam à dor crónica são complexos e multifactoriais, envolvendo processos inflamatórios e neuropáticos sobre os quais há ainda muito a esclarecer.

Em condições normais, à medida que os tecidos vão sendo reparados, os estímulos dolorosos e a sensação de dor diminui até eventualmente desaparecer. Mas, se a dor intensa persistir produzem-se alterações com origem na periferia com a supra-regulação da ciclo-oxigenase-2 e a interleucina-1 β nos neurónios de primeira ordem. Estes, por sua vez, podem sensibilizar os neurónios de segunda ordem pela activação dos canais do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) e sinalizar a micróglia para alterar a citoarquitECTURA neuronal [9]. Estes mecanismos secundários na periferia e no sistema nervoso central provocam alodinia, hiperalgesia e hiperpatia com impacto no funcionamento normal. Nestes processos as prostaglandinas, os endocanabinóides, canais iónicos específicos e fagócitos desempenham um papel na transformação da dor aguda em crónica [9].

Receptores do NMDA

O neurotransmissor excitatório principal do sistema nervoso central é o glutamato e a activação prolongada dos nociceptores das fibras C causa a sua libertação que actua nos receptores ionotrópicos

pós-sinápticos [NMDA e ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)], e na família de receptores metabotrópicos acoplados à proteína G e o cainato que é um receptor pré-sináptico [9].

A libertação de glutamato pelos aferentes sensoriais actuam no receptor AMPA se o impulso for agudo e breve. Mas se os estímulos pelas fibras C forem repetitivos e de alta frequência há uma amplificação e prolongamento da resposta num processo conhecido como *wind-up* por activação do receptor NMDA. Este receptor está normalmente bloqueado por Mg^{++} , mas com estimulação contínua este é removido [9]. O aumento da activação deste receptor desempenha um papel nos estados dolorosos inflamatórios e neuropáticos e resulta na activação e na exacerbação da hiperalgesia secundária. Os receptores NMDA também iniciam alterações translacionais nos neurónios de segunda ordem que desempenham um papel fundamental na patogénese da dor crónica. Estes receptores estão também envolvidos nas vias descendentes inibitórias na lâmina II.

Dado o papel relevante dos receptores do NMDA na dor crónica, os inibidores destes receptores podem desempenhar um papel no seu controlo. No entanto, os inibidores actualmente existentes, como a cetamina, têm índices terapêuticos baixos e são pouco específicos para os receptores NMDA dos cornos posteriores (subtipo NR2B), de modo que não é possível atingir um alívio completo da dor na maioria dos doentes com estes fármacos. Contudo, integrados num tratamento analgésico multimodal podem ter utilidade.

Células gliais

As células da micróglia, funcionalmente equivalentes aos macrófagos, são activadas por substâncias libertadas pelos terminais dos aferentes primários, como a substância P, e dos neurónios de segunda ordem, como o óxido nítrico e as prostaglandinas. As células microgliais activadas supra-regulam a cicloxigenase-2 (COX-2) para produzir a prostaglandina E_2 e libertam outras substâncias neuroactivas, como a interleucina-1, a interleucina-6 e o factor de necrose tumoral- α que aumentam a excitabilidade dos neurónios de segunda ordem [9]. Estes mediadores inflamatórios têm um papel na manutenção de vários estados de dor.

Ciclo-oxigenase-2

A Inflamação e as lesões nervosas induzem várias alterações incluindo a indução da COX-2. A supra-regulação da COX-2 a nível central é induzida sobretudo pela interleucina-1 β . Esta supra-regulação leva a um aumento da sensibilização central e à hipersensibilidade à dor. Ligados à expressão da COX-2, estão os efeitos a nível do SNC da prostaglandina E₂ que leva à redução do limiar para a activação dos neurónios sensoriais, aumento da excitabilidade neuronal e activação da interleucina-1 β [9]. Este mecanismo indica que os AINE e em particular os inibidores da COX-2, sobretudo os que atravessam melhor a barreira hemato-encefálica, como o rofecoxib e o etoricoxib, podem ser analgésicos eficazes [9].

Canabinóides

Os endocanabinóides são derivados do ácido araquidónico. Os receptores canabinóides CB1 e CB2 estão expressos em todas as vias nociceptivas do sistema nervoso central e periférico. A estes receptores ligam-se os endocanabinóides. A activação dos receptores reduz a libertação de neurotransmissores como o glutamato dos neurónios pré-sinápticos. Estão envolvidos na modulação inibitória supra-espinal descendente.

Os canabinóides têm propriedades antinociceptivas na dor aguda e na dor neuropática suprimindo a hiperalgesia e a alodinia em modelos animais [9].

Os endocanabinóides são a anandamida (receptores CB1 e CB2), o 2-araquidonoilglicerol (CB1 e CB2) e a palmitoiletanolamida (CB2). Estes não são armazenados em vesículas, mas são sintetizados rapidamente dos percursores lipídicos da membrana pós-sináptica. São produzidos mais intensamente nas células microgliais em situações em que há neuroinflamação. Canabinóides não endógenos incluem o δ -9-tetra-hidrocanabinol (CB1 e CB2), o canabinol (CB1 e CB2) e o canabidiol (CB2). Os canabinóides mostraram-se eficazes na redução da espasticidade e da dor na esclerose múltipla. Há

também sinergismo entre os canabinóides e os sistemas opióides, pelo que podem vir a ser úteis integrados em regimes multimodais.

Porém, a via do ácido araquidónico pode metabolizar os endocanabinóides, produzindo prostanóides que potenciam a bradicinina para sensibilizar as fibras C e a COX-2. Portanto, em estados inflamatórios em que a COX-2 está supra-regulada os efeitos antinociceptivos dos endocanabinóides podem perder-se, mas também os seus metabolitos podem produzir um efeito pró-nociceptivo. Os inibidores da COX-2, podendo impedir essa conversão, podem ter um papel no tratamento da dor crónica.

O metabolito do paracetamol N-araquidonoil-4-aminofenol (AM404) bloqueia o metabolismo dos endocanabinóides prolongando a sua acção analgésica.

Outros factores

Vários outros factores podem contribuir para a transformação de uma dor aguda em dor crónica. Entre estes estão factores genéticos e factores psicossociais.

Dada a variação individual na sensibilidade e na resposta à dor, tem sido atribuído um papel a factores genéticos. No entanto, o papel dos factores genéticos na dor crónica está longe de ser bem compreendido atendendo à enorme complexidade da questão e ao número enorme de genes potencialmente implicados.

Os factores psicossociais associados à dor crónica nos doentes em cuidados paliativos, e mesmo noutros contextos, estão sintetizados no conceito de dor total. Segundo este conceito a experiência da dor é composta, não só pelos factores físicos, mas também por outros aspectos de ordem psicológica, social e mesmo espiritual, a ter em conta no contexto de uma situação ameaçadora da vida que muda radicalmente a perspectiva da vida dos doentes e das suas famílias.

Referências

1. Axelrod FB, Hilz MJ. Inherited autonomic neuropathies. *Semin Neurol.* 2003;23:381-390.

2. Patel NB. Physiology of pain. Em Guide to pain management in low-resource settings. Kopf A, Patel NB eds. International Association for the Study of Pain. Seattle 2010:13-17.
3. Karcz M, Abd-Elseyed A, Chakravarthy K, Aman MM, Strand N, Malinowski MN, Latif U, Dickerson D, Suvar T, Lubenow T, Peskin E, D'Souza R, Cornidez E, Dudas A, Lam C, Farrell li M, Sim GY, Sebai M, Garcia R, Bracero L, Ibrahim Y, Mahmood SJ, Lawandy M, Jimenez D, Shahgholi L, Sochacki K, Ramadan ME, Tieppo Francio V, Sayed D, Deer T. Pathophysiology of Pain and Mechanisms of Neuromodulation: A Narrative Review (A Neuron Project). J Pain Res. 2024 Nov 16;17:3757-3790. doi: 10.2147/JPR.S475351
4. Fein A. Introduction. Em Fein A, Nociceptors and the perception of pain. 2012:1-13. http://cell.uchc.edu/pdf/fein/nociceptors_fein_2012.pdf (acedido em 13/02/2014).
5. Babos MB, Grady B, Wisnoff W, McGhee C, Pathophysiology of pain. Disease-a-Month 2013;59:330–358.
6. Almeida L. Introdução. Em Determinação do potencial efeito anti- ou pró-nociceptivo da anilina num modelo animal de dor neuropática. 2013:17-34. <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/70050/2/9182.pdf> (acedido em 07/03/2014).
7. Lopes JMC. Fisiopatologia da dor. Permanyer Portugal 2003.
8. Kaye K, Theaker N. Tramadol: a position statement of the NSW Therapeutic Assessment Group Inc. September 2001.
9. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? Br J Anaesth 2010 105 (S1): i69–i85.