

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
1. Introdução.....	4
2. Metodologia.....	9
3. Anatomia e Fisiologia da dor.....	9
3.1 Via ascendente da dor	10
3.2 Via descendente da dor - Mecanismos de inibição da dor.....	11
4. Comunicação inter-neuronal	16
4.1. Neurotransmissores.....	16
4.1.1. Neurotransmissores pronocicetivos	16
4.1.2. Neurotransmissores anti-nocicetivos.....	17
4.2. Neuropeptídeos.....	19
5. Mecanismos de Sensibilização da dor.....	20
5.1. Sensibilização periférica.....	21
5.2. Sensibilização central	23
6. Classificação da Dor	24
7. Dor Aguda.....	24
8. Dor Crónica.....	25
8.1. A Inflamação	25
8.2. Sistema Endócrino	26
9. Tipos de dor Crónica.....	27
9.1. Cefaleias Crónicas.....	27
9.2. Dor inflamatória.....	28
9.3. Dor neuropática	29
9.4. Lombalgia Aguda e Crónica.....	32
10. Estudo da dor - limitação de modelos animais.....	33
11. Avaliação da dor.....	34
11.1. Avaliação médica da dor.....	34
12. População de risco / Fatores de risco	36
13. Tratamento	37
13.1. Proposta de plano terapêutico da dor crónica de origem inflamatória.....	39
13.2 Proposta de plano terapêutico da dor crónica de origem neuropática.....	40
13.3. Proposta de plano terapêutico da fibromialgia	41
13.4. Proposta de plano terapêutico na lombalgia crónica comum.....	41
13.5. Outras modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento de patologias com dor crónica	41
13.6. Terapêuticas sob investigação	44
14. Discussão	45
15. Conclusão.....	48
16. Bibliografia.....	49
17. Acrónimos.....	53

Resumo

A dor aguda pode ser provocada por uma lesão externa ou interna e a sua intensidade correlaciona-se com o estímulo desencadeante. É uma dor que pode ser claramente localizada e tem uma função específica de advertência e proteção, permitindo que nos afastemos de estímulos dolorosos. A dor crónica, que apresenta uma duração superior a 3-6 meses é uma dor inútil e destruidora, torna-se, por direito próprio, uma doença, a sua intensidade deixa de estar correlacionada com um estímulo causal e perde a sua função de advertência e proteção.

Os síndromes de dor crónica são patologias bastante prevalentes, tendo um grande impacto social e na economia da saúde, afastando as pessoas da sua atividade laboral, da sua rede social e familiar e diminuindo a sua autoestima. Nestas síndromes englobam-se a dor crónica somática, a dor neuropática e a fibromialgia.

Sabe-se que, por exemplo uma dor aguda ou subaguda continuada, sem que o estímulo nóstico seja removido, pode dar origem a uma dor crónica. A dor crónica envolve, alterações moleculares e estruturais irreversíveis e o seu tratamento é um desafio terapêutico, independentemente de haver ou não um estímulo causal. Um exemplo desta situação é o caso da lombalgia crónica, que afeta inúmeras pessoas sendo uma causa recorrente de ausência laboral, tornando-se por isso num problema de saúde pública. Para além do tratamento da dor crónica recorrer muitas vezes à utilização de medicamentos com diversos efeitos secundários, ainda demonstra uma grande ineficácia, tornando-se relevante o conhecimento de fatores / populações de risco para que se possam criar estratégias de prevenção.

Neste trabalho, realizamos uma revisão de alguns agentes que podem conduzir à dor crónica, desde a etiologia aos mecanismos fisiopatológicos, e definimos alguns dos seus fatores de risco. Identificamos um plano de atuação terapêutica que permite minimizar as consequências nefastas destas patologias da forma mais eficaz e apresentamos alguns dos avanços recentes nesta área.

Abstract

Acute pain can be caused by an external or internal lesion and its intensity is related to the spark stimuli. This pain can be easily identified and it has the specific function of warning and protection, allowing the avoidance of painful stimuli. Chronic pain is defined by a period superior to 3-6 months and it's a useless and destructive pain. This turns chronic pain into a disease and its intensity is no longer related with the trigger stimuli losing its function of warning and protection.

Chronic pain syndromes have a big impact in society and health economy. These syndromes are very prevalent and unfortunately they can keep people away from their professional activity, social and family networks and also diminishing people's self-esteem. Examples of these syndromes are: somatic and neuropathic chronic pains as well as fibromyalgia.

It is known that, for example and acute or sub-acute pain that is continuous, without withdraw of the noxious stimuli, can provoke chronic pain. Chronic pain leads to molecular and structural changes and its treatment is a challenge, regardless having or not a provoking stimuli. Chronic low back pain is an example of this situation which affects many people, being a recurrent cause of labor absence, becoming for this reason a public health problem. Moreover chronic pain treatment makes use of drugs with many side effects, it also shows a big inefficacy, becoming relevant the knowledge of factors / risk populations with the objective of creating prevention strategies.

In this work some of the risk factors were reviewed as well as the etiology and pathophysiological mechanisms. We identify a therapeutic plan that allows minimizing the hazard consequences of these pathologies in the most effective way and it is also presented some of the recent research in this area.

1. Introdução

A dor segundo a definição da International Association for the Study of Pain (IASP) é “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita pelo doente em termos de tal lesão” (1) sendo também definida pela European Federation of IASP Chapters (*EFIC*) como “Uma percepção privada que chega a um

cérebro consciente, tipicamente em resposta a um estímulo nódico, mas por vezes também na ausência de um estímulo”. (2)

A dor é uma experiência individual, modulada centralmente por mecanismos fisiológicos e psicológicos bem como por fatores externos (3, 4) e é também um mecanismo de proteção essencial ao desenvolvimento e aprendizagem do homem. O ser humano defende-se quando a dor é despoletada por um estímulo externo, afastando-se dos estímulos dolorosos. (5-7)

Nas doenças congénitas de insensibilidade à dor, como por exemplo a mutação bialélica inativadora do gene SCN9A, que codifica o canal de sódio sensível à voltagem $Na_v1.7$, durante o primeiro ano de vida acumulam-se hematomas e cortes, chegando mesmo por vezes a perder-se a ponta da língua e a ponta dos dedos devido a lesões. Em criança, estas pessoas parecem desajeitadas, e isto acontece por não terem o *feedback* da dor para treinar e condicionar o seu corpo de forma correta. Curiosamente por volta dos 10 anos de idade, estas crianças começam a imitar o comportamento doloroso. O termo “comportamento doloroso” pode ser aplicado a seres humanos e a animais e entende-se como sendo uma expressão corporal de dor severa não expectável. Fazem parte destes comportamentos a redução da amplitude de movimento, diminuição ou ausência de utilização de uma parte do corpo, expressão facial ou ainda expressão verbal - estes dois últimos exclusivos dos seres humanos. (8-10)

O sistema nervoso é o interlocutor entre a nociceção e a dor. A nociceção é definida como a transdução, transmissão e processamento nervoso central de estímulos nódicos, lesivos ou potencialmente lesivos para os tecidos. (5, 11) Fisiologicamente são os nociceptores, (recetores para a dor) e que anatomicamente se apresentam como terminações nervosas livres (TNL) de fibras predominantemente A δ e C, que têm a capacidade de detetar os estímulos dolorosos ou potencialmente dolorosos, e conduzir este estímulo até ao córtex cerebral onde é percebido como dor. No entanto, mesmo em condições fisiológicas ou patológicas, é possível que um estímulo nódico não cause dor (ou que haja analgesia parcial), ou que a perceção de dor exista sem que haja um estímulo nódico. (11) Por exemplo, em condições fisiológicas um estímulo nódico após um exercício físico aeróbio pode dar origem a uma perceção de dor diminuída por causa da hipoalgesia induzida pelo exercício físico (12); em condições patológicas pode haver dor neuropática na ausência de estímulo nódico, ou então estímulos não nódicos causarem dor, como é o caso da dor causada pelo tato na fibromialgia. (13)

Mas se existem situações de diminuição da percepção da dor, há também circunstâncias antagônicas de aumento da percepção da dor designadas por hiperalgesia e a alodínia. Pode-se definir hiperalgesia como uma diminuição no limiar de disparo do impulso doloroso ou como um aumento da resposta a estímulos nódicos. Alodínia é definida como uma percepção dolorosa em consequência de um estímulo não nódico, habitualmente inócua e normalmente de origem tátil. (10, 11)

Um gráfico que apresenta a diferença esquemática entre alodínia e hiperalgesia é apresentado na Figura 1. (11)

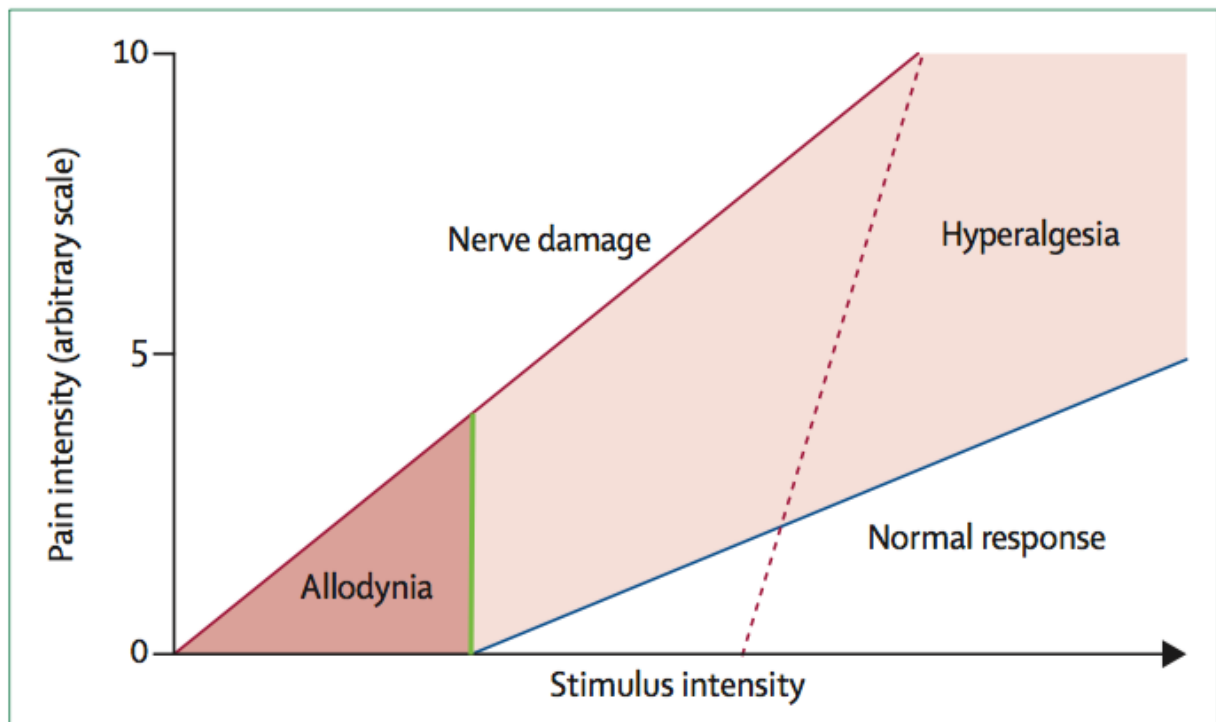


Figura 1: Relação entre a intensidade do estímulo e a intensidade da dor. Quando não existe patologia, para um determinado estímulo é expectável que haja uma resposta de acordo com a linha azul. Quando existe hipersensibilidade à dor, como por exemplo num caso de lesão nervosa, a intensidade da dor vai ser maior do que o esperado para a intensidade do estímulo, ou seja, a curva vai sofrer um desvio para a esquerda. A linha vermelha sólida corresponde à intensidade da dor num caso específico de lesão nervosa. Como o que se encontra para a esquerda da linha verde normalmente não despoletava dor, trata-se de alodínia. À direita da linha verde, como já era expectável que houvesse dor, mas como há um aumento da sua intensidade, trata-se de hiperalgesia. O contrário, ou seja, um desvio da curva para a direita também pode acontecer, por exemplo quando há perda sensitiva, que é representado pela linha vermelha tracejada. Adaptado de *Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. The Lancet Neurology. 2014;13(9):924-35*

Apesar dos mecanismos da dor serem universais, a dor em si é sempre uma experiência única. A dor é condicionada pelo estado emocional, pela cultura, crenças religiosas, experiências anteriores pessoais ou familiares e pela capacidade cognitiva. O significado da dor para o indivíduo é único e quando alguém diz que sente dor, quer exista estímulo ou não, deverá ser aceite e compreendida como tal. (3, 5, 6)

Existem vários tipos de estímulos nócicos, ou seja estímulos com potencial de ativar os nociceptores. Os nociceptores podem ser unimodais, se apenas um tipo de estímulo é capaz de os ativar, ou polimodais se forem ativados por mais do que um tipo de estímulo. Os nociceptores unimodais mais frequentes, são os mecanoreceptores de alto limiar que respondem a deformações mecânicas e localizam-se nas fibras A δ com um campo recetivo entre 1 a 8cm². No entanto, existem receptores unimodais, específicos, como é o caso dos mecanoreceptores de baixo limiar, químicos ou térmicos. Já nas fibras C, com um campo recetivo muito menor, na ordem dos milímetros quadrados, existe uma predominância de nociceptores polimodais, correspondendo a cerca de 70 a 90% das fibras C.

Os estímulos nócicos dividem-se em 2 grandes grupos: os estímulos físicos e os estímulos químicos. Fazem parte dos estímulos físicos a temperatura de objetos externos (extremos altos ou baixos) e estímulos mecânicos. Nos estímulos químicos destacam-se uma grande concentração de hidrogênios/protões (H⁺), existentes num contexto de pH baixo, e moléculas inflamatórias como as citocinas. As citocinas são fatores solúveis que estão envolvidas na sinalização intercelular em vários sistemas, como no sistema imunitário, hematopoiético e nervoso, através de receptores específicos localizados na superfície das células alvo. As citocinas são produzidas e libertadas por diversas células, como por exemplo células da glia, fibroblastos, macrófagos e neurónios. (5, 10)

Por vezes a resposta é a mesma para estímulos de natureza diferente, como é o caso da capsaicina, que é o componente químico picante presente nas malaguetas, a temperatura elevada (superior a 41°C) e pH baixo. Os 3 têm potencial de ativar o transdutor TRPV1 (do inglês *Transient receptor potential cation channel, subfamily V 1*) e conseqüentemente iniciar a transmissão do impulso doloroso. Algo semelhante acontece com o canal TRPA1 (do inglês *Transient receptor potential ankyrin*) que é ativado na presença de baixas temperaturas (inferior a 17°C) e o mentol (e outros irritantes). Para além destes, existem outros transdutores como pode ser observado na Figura 2. (14-17)

Enquanto a dor aguda tem um efeito protetor, a dor crónica perde esta utilidade e torna-se por si só uma patologia. Por isto, em 2008 foi proposta que a dor crónica fosse considerada uma doença por seu direito próprio. (6, 11, 18)

A dor crónica, uma dor com duração superior a 3-6 meses, é uma causa frequente de sofrimento e de incapacidade. Associado a estes problemas, esta dor arrastada no tempo, acarreta problemas pessoais, sociais, profissionais e económicos. Não só diminui a qualidade de vida, como também diminui o tempo de vida. (19) Estima-se que haja uma prevalência de 7,6 a 45%, afetando mais mulheres do que os homens, aumentando esta prevalência à medida

que a idade é mais elevada. A dor crónica considerada relevante, ou seja, a dor que conduziu o doente aos cuidados de saúde, tem uma prevalência na população em geral de 10 a 15%. A dor crónica constitui assim um problema de saúde grave para o doente, e não deve ser subestimada, representando um desafio terapêutico especial para o médico. (1, 19, 20) No caso da lombalgia crónica nos Estados Unidos da América, estima-se que sejam utilizados em despesas médicas entre \$5000 e \$10,250 dólares por doente. (4)

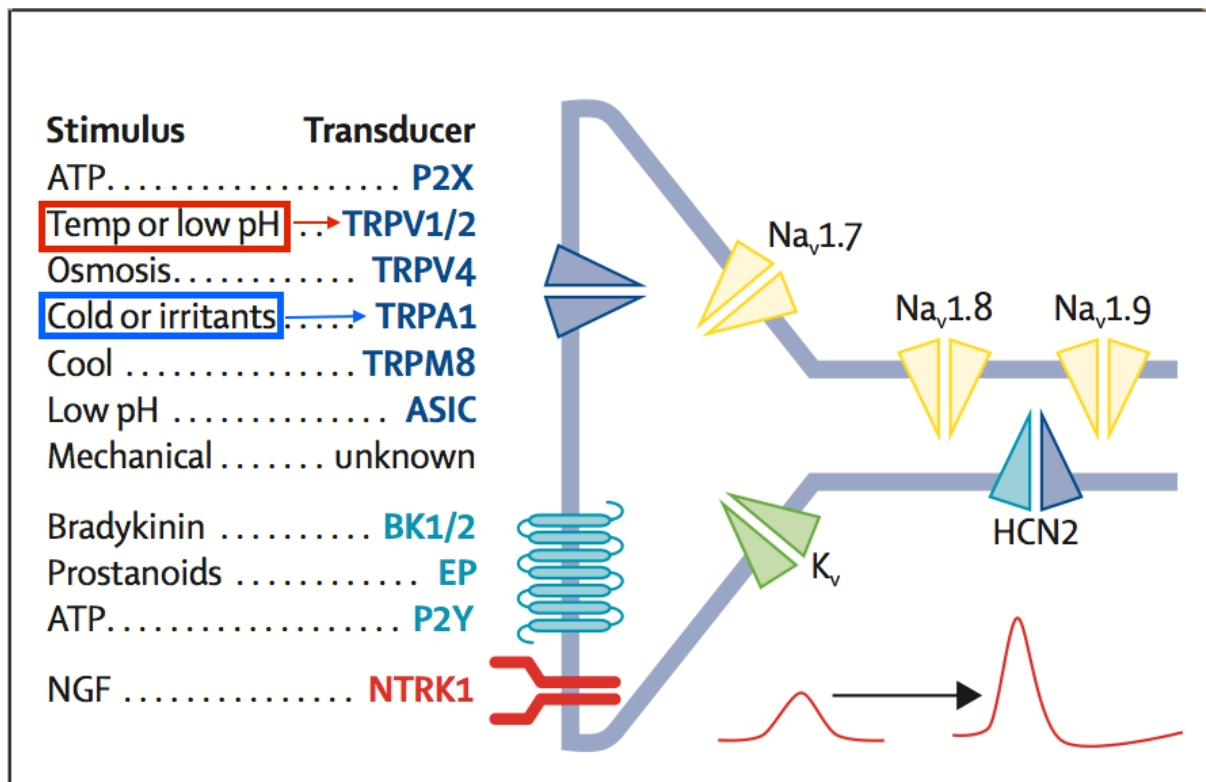


Figura 2: Transdutores específicos são ativados por diferentes estímulos. Na caixa vermelha, encontra-se o exemplo da temperatura alta e baixo pH que estimulam os transdutores TRPV1/2 e na caixa azul o frio e irritantes que ativam o transdutor TRPA1. Depois de ativados, os transdutores vão criar uma fraca despolarização que vai fazer com que os canais de sódio sensíveis à voltagem (Na_v) sejam ativados e despolarizem a célula, gerando um potencial de ação. Adaptado de Bennett DLH, Woods CG. *Painful and painless channelopathies. The Lancet Neurology. 2014;13(6):587-99*

Se a dor crónica não for tratada adequadamente, o doente fica sujeito a um período prolongado de sofrimento e, em muitos casos, a complicações adicionais consideráveis. Os doentes tornam-se muitas vezes progressivamente incapazes de executar as suas tarefas diárias pessoais e no trabalho, o que conduz a um isolamento social, distímia (depressão crónica), a sua autoestima diminui e ocorre muitas vezes abuso de fármacos. A dor crónica desgasta o doente fisicamente, psicologicamente e socialmente. (6)

O sucesso terapêutico poderá ser obtido mediante abordagens multimodais (tratamento farmacológico, fisioterapia, psicoterapia e, por vezes, procedimentos não farmacológicos destinados a superar a dor e a disfunção). O tratamento da dor crónica é frequentemente

insatisfatório o que leva à alteração do paradigma da finalidade da prática médica de cura para melhoria clínica. Com uma prevalência tão elevada torna-se essencial que tanto os médicos especialistas, mas principalmente os médicos de medicina geral e familiar, estejam munidos de conhecimentos para que possam ajudar a atenuar este problema de saúde pública. Só assim será possível que haja uma gestão multidisciplinar e holística da dor crónica. (1, 6)

2. Metodologia

Este trabalho teve por base pesquisas bibliográficas realizadas entre os dias 1/10/2014 e 16/01/2015. Começou-se por fazer uma triagem de todos os artigos publicados no *The Lancet Neurology* desde Agosto de 2013 até Janeiro de 2015 inclusive, o que corresponde a um universo de 443 artigos, primeiro com base nos seus títulos, seguida de seleção de acordo com os resumos e pertinência para esta dissertação, dos quais foram selecionados 12 artigos. Seguidamente, foram efetuadas várias pesquisas dirigidas, de acordo com o trabalho que pretendíamos desenvolver, através da base de dados *ScienceDirect*. Quando disponíveis, os artigos de revisão foram sempre preferidos aos artigos originais dado apresentarem informação científica mais abrangente e com maior numero de trabalhos de investigação revistos.

3. Anatomia e Fisiologia da dor

As vias de perceção da dor são complexas e passam por várias estruturas, sendo moduladas a diferentes níveis. As TNL são encontradas na maioria dos tecidos incluindo pele, músculo, tecidos periarticulares, parede de vasos e vísceras. As fibras C polimodais não-mielinizadas de condução lenta (<3m/segundo) são as mais numerosas e respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos. Estas fibras causam uma dor tipo queimadura prolongada. As fibras A δ também são importantes para a captação de estímulos nócicos, mecânicos e térmicos sendo fibras mielinizadas e por isso com uma velocidade de condução mais elevada (entre 5 e 30m/segundo) e estão associados a uma sensação curta, tipo picada. Assim compreendemos o carácter duplo de dor, na qual há uma primeira dor quase instantânea tipo picada (fibras A δ) seguida de uma dor tipo queimadura mais difusa e mais prolongada no tempo (fibras C). (3, 5, 6, 10) Uma característica importante das fibras não-mielinizadas

(fibras C) é que caso haja estímulos repetidos ao longo do tempo, com uma frequência superior a 2-3 segundos, existe um aumento subsequente na descarga, mecanismo este conhecido por *wind-up*. (21)

3.1 Via ascendente da dor

Após um estímulo nódico ser captado pelas TNL (fibras A δ e C), o 1º neurónio inicia o processo de transdução do estímulo nódico, no qual este é convertido em atividade eletrofisiológica para poder ser transmitido por impulsos nervosos através do sistema nervoso. Para isto, as fibras nervosas contam com os canais de sódio sensíveis à voltagem (Na_v) para fazer a despolarização do neurónio com vista a iniciar a transmissão do impulso nervoso. Segue-se a transmissão na qual o impulso elétrico gerado percorre vias do sistema nervoso, até chegar ao córtex cerebral. As fibras nervosas localizadas na pele (ou noutro tecido) transmitem a informação do sinal doloroso, através do primeiro neurónio passando à medula espinhal na sua maioria (70%) via gânglio da raiz posterior (ou gânglio trigeminal na face) onde fazem sinapse com o neurónio de segunda ordem na ponta posterior. Cerca de 30% das fibras C fazem as suas sinapses passando pela raiz anterior. Desta forma as fibras nervosas de localizações próximas vão convergir na medula espinhal, agrupando-se nos diferentes níveis raquidianos traduzindo-se cutaneamente por dermatomas. Qualquer que seja o estímulo, externo (ex. pele) ou interno (ex. víscera), a dor vai ser sentida numa região cutânea. É este o princípio para a origem da dor referida, no qual a dor de uma víscera é descrita pelo doente como uma dor difusa e de localização vaga, com tradução num território cutâneo correspondendo a um dermatomo. (3, 5, 6)

É ao nível da sinapse entre o primeiro e o segundo neurónio, na medula espinhal, que ocorrem processos de modulação do impulso nervoso, tal como foi primeiro sugerido pela teoria de *gate control* de Melzack e Wall, cujos mecanismos serão descritos na próxima secção. O impulso elétrico, após ter sido conduzido por todo o primeiro neurónio aferente e chegando ao local da primeira fenda sinática, a nível do corno posterior, induz uma despolarização com consequente alteração da permeabilidade membranar ao cálcio. Desta forma dá-se um influxo de cálcio que mobiliza as vesículas pré-sinápticas, que libertam o seu conteúdo, nomeadamente o glutamato e substância P (SP), por exocitose, exercendo os seus efeitos no segundo neurónio através da interação com recetores apropriados. Após a sinapse, o axónio do 2º neurónio propaga o sinal até ao cérebro, passando pelo tálamo através dos

tratos espinhotalâmico e espinhoreticular. O trato espinhotalâmico divide-se em neo-espinhotalâmico, responsável pela dor aguda, e paleo-espinhotalâmico que após processamento pelo tálamo, envia o sinal de forma difusa para o sistema límbico, formação reticular e córtex cerebral que controlam a percepção e integram a resposta afetiva à dor, estando por isso relacionado com a dor crônica. (3, 5, 6, 22) Uma meta-análise descreve atividade enquanto existem estímulos dolorosos em redes que envolvem o tálamo, córtex somatossensorial primário e secundário, ínsula, córtex pré-frontal e cingulado. (23)

3.2 Via descendente da dor - Mecanismos de inibição da dor

Após a ativação dos nociceptores por estímulos nódicos e iniciada a transmissão do impulso doloroso, a via de inibição da dor é ativada por mecanismos endógenos de controle da dor. Estes mecanismos estão a nível central e a nível periférico. (12)

A nível central existem mecanismos segmentares, na medula espinhal, e mecanismos supraespinhais. Nos mecanismos segmentares, destaca-se a teoria de Melzack e Wall postulada em 1965 e atualmente universalmente aceite e conhecida como teoria do portão ou do inglês *Gate Control Theory*. Esta teoria defende que existe uma interação a nível da substância gelatinosa (lâmina II da medula espinhal) entre as fibras finas dos aferentes nociceptivos primários (fibras A δ e C) e os aferentes das fibras grossas (nomeadamente fibras A β , responsáveis pelo tato), através de influência cerebral. Este mecanismo, funciona pela alteração ativa do potencial de membrana dos aferentes terminais a nível pré-sináptico através de um equilíbrio do tónus das fibras finas e grossas. Quanto maior a estimulação por parte das fibras finas, mais o “portão” se encontra aberto. Pelo contrário, quando a estimulação das fibras de grande calibre supera as finas, o “portão” encontra-se fechado, sendo que inibe, ou no mínimo atenua, os efeitos dolorosos que possam ser transmitidos pelas fibras nociceptivas. É esta a base para o funcionamento da fricção / massagem como alívio da dor: numa situação de dor, através de diferentes formas de toque, as fibras A β são ativadas e fecham o “portão”, inibindo assim, o estímulo doloroso, total ou parcialmente. Como já foi descrito anteriormente nesta revisão, as fibras aferentes de uma determinada região convergem em determinado ponto na medula espinhal, de acordo com os dermatomas. Desta forma, a estimulação de regiões próximas ou até mesmo simétricas, são capazes de produzir efeitos analgésicos semelhantes à estimulação do local exato da dor. De maneira homóloga, esta é a base para que

ocorra somação dos estímulos dolorosos a nível espacial (também existe somação temporal). (6, 24)

Ainda nos mecanismos de modulação centrais, mas agora nos supraespinhais, destaca-se o tronco cerebral. Este último recebe aferentes da PAG (do inglês *periaqueductal gray*), núcleo do trato solitário, entre outras estruturas supraespinhais, que vão influenciar a modulação facilitadora ou inibidora da transmissão do impulso doloroso a nível da medula espinhal, tal como ilustrado pela Figura 3. Os neurotransmissores mais importantes no sistema descendente são a serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e opióides endógenos. É por isto que a utilização de antidepressivos, nomeadamente os inibidores seletivos e não seletivos da recaptção de serotonina (SSRI e SNRI), é terapêutica e tem aplicação no tratamento de patologias com dor crónica. As vias excitatórias que conduzem à ativação da inibição da dor, são sujeitas a interferências tónicas e inibitórias do sistema de interneurónios GABAérgicos (na PAG) e serotoninérgico (na rafe do núcleo dorsal). (3, 5, 25)

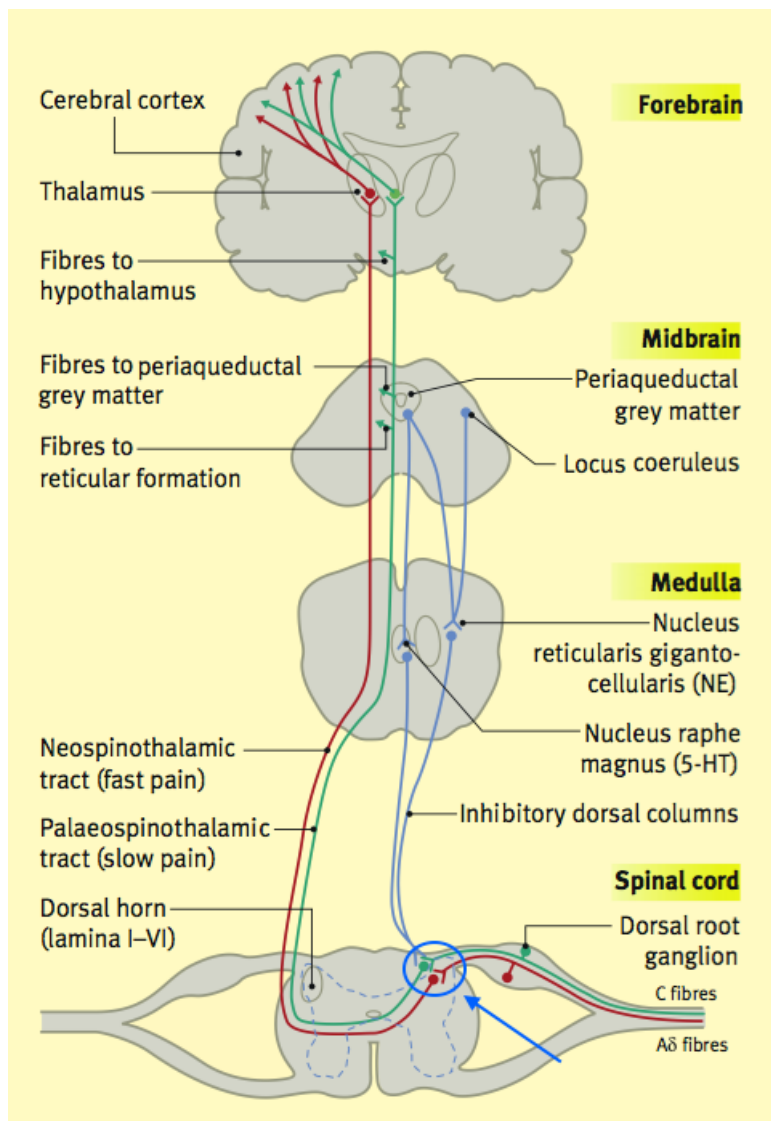


Figura 3: Principais vias ascendentes e descendentes da dor e estruturas associadas. Destaca-se a matéria cinzenta periaquedutal (PAG) e Locus *coeruleus* como vias descendentes da dor. A zona marcada com uma seta no corno posterior da medula espinhal é o principal local de convergência das vias ascendentes e descendentes. Adaptado de Steeds CE. *The anatomy and physiology of pain. Surgery (Oxford)*. 2013;31(2):49-53

A PAG é um centro crucial para o sistema analgésico endógeno. É na PAG que se dá uma integração de respostas autonómicas e somáticas a estímulos nociceptivos e é coordenada a atividade descendente das vias noradrenérgicas e serotoninérgicas que suprimem a nociceção entre o corno posterior e a medula espinhal. Nesta área, foram encontrados recetores para a 5-HT e adenosina trifosfato (ATP). O recetor 5-HT7 é o recetor da serotonina mais recentemente descoberto e existe nesta região, tendo como função no sistema nervoso central (SNC) a regulação do comportamento sono-vigília, temperatura, aprendizagem e memória. Quanto ao efeito do ATP, este atua principalmente sob os receptores purinérgicos P2X (nomeadamente P2X3) e P2Y. Em ratos com dor neuropática, uma dor que tem origem direta numa lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial, a ativação dos recetores P2X3 na PAG, resulta em analgesia. Estes dois sistemas na PAG podem não ser independentes, sendo que a analgesia exercida pela ativação do recetor 5-HT7 pode em alguma medida estar dependente da ativação dos recetores P2X3. Alguns analgésicos como o tramadol e paracetamol agem através de ativação de vias descendentes serotoninérgicas que envolvem recetores 5-HT7 espinais. Já a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, reduz a nociceção através da ativação dos recetores de adenosina A1 espinais que fazem parte da mesma via descendente inibitória, secundariamente aos recetores 5-HT7. Foi observado que os recetores 5-HT7 estão também envolvidos no efeito analgésico dos opióides. No caso dos recetores P2X3, estes têm efeito contrário dependendo do local onde eles se encontram: caso seja a nível dos neurónios do corno posterior, estes induzem hiperalgesia secundária à libertação de glutamato nos terminais pós-sinácticos e consequente ativação de recetores de glutamato ionotrópico; caso seja a nível supraespinhal, a sua ativação inibe a dor e podem ser utilizados como principal alvo para analgésicos. (11, 23, 25)

Os opióides, uma classe de moléculas que atua em recetores específicos, constituem parte do sistema analgésico endógeno e contribuem na modulação quer central, quer periférica. Os recetores mais importantes para o homem são os mu (μ), delta (δ), kappa (κ) e épsilon (ϵ). Os diferentes recetores opióides podem ser ativados por moléculas com origem diversa como por exemplo a β -endorfina que tem origem na proopiomelanocortina (POMC), com expressão principalmente a nível da adenohipófise, que tal como o nome indica é uma molécula que após clivada vai dar origem a um agonista opióide, MSH (do inglês *melanocyte stimulating hormone*) e a corticotropina (ACTH). Mesmo quando a β -endorfina existe, esta pode perder a sua atividade agonista opióide através de acetilação. Enquanto a POMC pode originar apenas uma molécula agonista dos opióides, a proencefalina, com expressão

principalmente a nível da medula suprarrenal e SNC, pode originar 7 morfínomiméticos diferentes, entre eles a met- e leu-encefalina. Também existem os derivados da prodinorfina (também conhecida por proencefalina B) que tem expressão principalmente no SNC, medula suprarrenal e adenohipófise. Apesar da existência de diferentes tipos de recetores e de diferentes agonistas destes recetores, este sistema analgésico caracteriza-se por uma fraca seletividade, o que torna difícil o seu estudo individualizado. (10, 26)

Os neurónios com recetores opióides estão localizados um pouco por todo o corpo e por isso pensa-se que estes são responsáveis por papéis fisiológicos bastante variados a nível por exemplo das funções respiratória, cardiovascular, gastrointestinal, endócrina e atividade motora. Quando os genes que codificam os 3 tipos de recetores opióides são removidos em ratos geneticamente manipulados, são observados efeitos multissistémicos. No que diz respeito ao efeito analgésico, os opióides funcionam através de interferências em diferentes pontos da comunicação do impulso doloroso. A nível periférico, nas TNL existem recetores opióides μ . A nível da medula espinhal, na primeira sinapse, existe modulação da dor através de recetores opióides μ , δ , κ . Estes recetores encontram-se quer no neurónio pré-sináptico, quer no neurónio pós-sináptico. (10, 26)

O sistema nervoso simpático também tem a sua influência na perceção da dor através do neurónio simpático pós-ganglionar que modula a dor através de recetores opióides do tipo κ e γ . O DREAM (do inglês *Downstream Regulatory Element Antagonist Modulator*), uma proteína modulada pelo cálcio com funções a nível da modulação da expressão génica é em condições basais um inibidor da prodinorfina. Esta proteína também pode ter influência na modulação pós-sináptica dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato) do glutamato com presumível influência a nível da memória comportamental. (26, 27) Este modulador foi geneticamente removido em ratos resultando em redução do comportamento doloroso em vários modelos, incluindo o de dor crónica. Este efeito, é presumivelmente devido à alta concentração de dinorfina A, como revelam estudos na medula espinhal destes ratos. (26) Outros estudos em modelos animais demonstraram que a inibição da clivagem dos peptídeos opióides endógenos através da inibição da endopeptidase 23.11 e aminopeptidase-N, envolvidos na degradação das encefalinas, aumenta a atividade opióide endógena que resulta em concentrações mais elevadas das encefalinas e analgesia prolongada. Estes estudos demonstram que a manipulação dos peptídeos opióides endógenos é uma maneira viável para se atingir analgesia e abrir novas possibilidades para o tratamento da dor. A acupuntura pode ter uma explicação de base na libertação de peptídeos endógenos. (6, 26)

Pode-se mimetizar o efeito dos opióides endógenos através de fármacos - opióides exógenos. A morfina encontra-se na posição central dos opióides exógenos, sendo que a grande maioria é um derivado desta substância. Pelas razões descritas anteriormente, estes fármacos são potentes analgésicos e são utilizados em casos de dor severa. Clinicamente para se fazer uso destas substâncias, deve-se percorrer uma escalada de analgésicos, na qual os opióides fortes se encontram no topo da pirâmide, principalmente devido à sua potência, capacidade aditiva e por causa do efeito inibitório que exerce no sistema respiratório. (18)

Recentemente foi proposto que a dor fosse considerada o 5º sinal vital, principalmente nos cuidados cirúrgicos. Como sinal vital, deve ser monitorizada regularmente, o que fez com que a utilização de analgésicos, nomeadamente de opióides, aumentasse drasticamente. (28) Atualmente estima-se que haja uma prescrição exagerada destes fármacos por parte dos clínicos como forma a diminuir rapidamente a dor. Esta ação tem consequências drásticas, que se expressa sob a forma de aumento do número de óbitos, nomeadamente por falência respiratória. (18)

O núcleo bulbar rostral também interfere na nociceção através dos seus eferentes, principalmente serotoninérgicos, que se dirigem para a medula espinhal. Existem principalmente dois tipos de células: as células “off” e as células “on”, cujas características se encontram resumidas na Tabela 1. As células “off” têm uma atividade espontânea irregular importante que é inibida pelos estímulos nociceptivos. Por outro lado, as células “on” não emitem qualquer sinal, exceto quando existe um estímulo nociceptivo, tendo como função facilitar a transmissão do impulso doloroso. Põe-se a possibilidade de que alterações nestas estruturas poderão traduzir-se por patologia com dor crónica. É de notar que este sistema analgésico deve fazer uso de moléculas opióides uma vez que a sua ação é diminuída através da administração intratectal ou sistémica de naloxona, um antagonista dos opióides. (22)

Células “Off”	Células “On”
Atividade espontânea e irregular	Sem atividade espontânea
Desativadas com estímulos nócicos	Ativadas com estímulos nócicos
Inibem a transmissão do impulso doloroso	Facilitam a transmissão do impulso doloroso

Tabela 1: Classificação das células principais do núcleo bulbar rostral

Além destas estruturas, o próprio cérebro envia eferentes descendentes para os neurónios aferentes sensitivos a nível da medula espinhal, existindo assim influência pelo estado emotivo, memórias de experiências anteriores e também da atenção. De forma semelhante, estados como a ansiedade ou excitação podem facilitar ou inibir respetivamente a perceção dolorosa em qualquer parte do corpo. (24)

Demonstrou-se que após o exercício aeróbico o limiar de disparo dos estímulos mecânicos e térmicos está aumentado. O mecanismo exato é desconhecido, mas pensa-se que o sistema opióide endógeno tem um papel chave. Outra hipótese é a ativação de neurotransmissores como a 5-HT e a NA. Independentemente do seu mecanismo, pode-se afirmar que o exercício induz hipoalgesia temporária. (12)

Várias condições com dor crónica, tais como fibromialgia, cefaleia de tensão, enxaqueca, dor músculo-esquelética, lombalgia, síndrome do cólon irritável foram associadas a defeitos na modulação da dor, especialmente um défice na inibição da dor. (12)

4. Comunicação inter-neuronal

4.1. Neurotransmissores

4.1.1. Neurotransmissores pronocicetivos

Glutamato

O glutamato é um neurotransmissor excitatório e considerado dos mais potentes. Este neurotransmissor pode por si só exercer efeitos tóxicos. Caso um estímulo nóxico se mantenha ao longo do tempo, ou caso os mecanismos de *feedback* se encontrem danificados, a concentração de glutamato a nível do corno posterior pode aumentar para níveis excitotóxicos que são capazes de destruir os interneurónios inibitórios. (23)

É através de sinapses glutamatérgicas que se faz a propagação do impulso nervoso nóxico pelo sistema ascendente. Além disto, os recetores NMDA do glutamato são responsáveis pelo mecanismo de *wind-up*, ou seja pelo aumento progressivo da resposta eletrofisiológica com estímulos repetidos, e também pela *Long-term potentiation* (LTP), um mecanismo importante para a aprendizagem e memória, que tem adicionalmente um papel nas

alterações plásticas a nível central com importância fundamental no desenvolvimento de dor crónica. Concomitantemente com a libertação de glutamato, dá-se a libertação de Substância P (SP), que é um neuropeptídeo e que descrevemos mais adiante. (3, 23, 29).

4.1.2. Neurotransmissores anti-nocicetivos

GABA (ácido gama-aminobutírico)

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no SNC. No corno posterior, os interneurónios inibitórios da dor utilizam o GABA como neurotransmissor. (17) A PAG, que é uma estrutura importante do sistema analgésico descendente, envia eferentes inibitórios da dor para a medula espinhal muitas vezes à custa de GABA, tendo um papel importante na analgesia endógena. (30) Os recetores GABA já foram sugeridos como alvo farmacológico para diminuir a dor crónica. (31)

Dopamina

A dopamina é um neurotransmissor que é utilizado nas sinapses na substância negra. Um défice das sinapses dopaminérgicas entre a substância *nigra* e o corpo estriado é traduzida por uma patologia, a doença de Parkinson, uma doença neurodegenerativa predominante na terceira idade, e que tem na sua génese a destruição gradual da via nigroestriada dopaminérgica. (30)

Foi colocada a hipótese deste neurotransmissor ser importante nas patologias com dor pois parece que existe uma correlação entre alterações das sinapses dopaminérgicas e a dor. (30) A dor constitui um sintoma não motor *major* na doença de Parkinson, existindo em 30 a 83% dos casos, podendo manifestar-se mesmo antes da doença de Parkinson ser diagnosticada. Noutros casos em que há distúrbios na neurotransmissão dopaminérgica, como nos problemas do humor e do afeto, existe uma hipersensibilidade à dor. Por outro lado doentes com esquizofrenia têm hiposensibilidade à dor, que está relacionado com excesso de neurotransmissão de dopamina. Parece existir uma relação direta entre o défice e o excesso de neurotransmissão dopaminérgica e dor crónica e hiposensibilidade à dor, respetivamente. Foi estudado a expressão de marcadores da dor em modelos animais com lesão na via

dopaminérgica nigroestriada e foi observado um aumento no número de interneurónios com expressão de proteína cinase C gama (PKC γ), um marcador de dor, na lâmina III nestes ratos, que conduziu à conclusão que efetivamente a lesão na via dopaminérgica nigroestriada resulta em alodínia. (30) A administração de bromocriptina, um agonista dos recetores D2 da dopamina diminui a expressão de PKC γ . A bromocriptina também demonstrou um efeito analgésico significativo nos síndromes de dor neuropática. Quando é administrado sulpiride, um antagonista dos recetores D2, 30 minutos antes da administração de bromocriptina, este bloqueia o efeito analgésico da bromocriptina. Talvez a dopamina seja importante para a neurotransmissão na via moduladora descendente da PAG. Apesar das vias de comunicação na PAG serem principalmente GABAérgicas, a dopamina pode ter algum efeito nestas comunicações. (30)

Serotonina ou 5-Hidroxitriptamina

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é uma monoamina com um papel importante na neurotransmissão inibitória da dor.

A utilização de antidepressivos nomeadamente os antidepressivos SNRI no tratamento da dor crónica já está documentada há bastante tempo. São utilizados com sucesso em casos de dor neuropática, polineuropatia, nevralgia pós-herpética, artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante e fibromialgia. Apesar disto, inicialmente desconhecia-se a razão pela qual estes fármacos eram eficazes, o que suscitou o interesse na investigação das vias que são alteradas através da sua utilização. Foi descoberto que a nível central, a 5-HT tinha um papel importante na via descendente inibitória da dor através da ocupação dos recetores que se ligam aos neurotransmissores excitatórios. Fisiologicamente a 5-HT é recaptada e deixa de atuar inibitoriamente. Desta forma, ficou esclarecido que o principal mecanismo de ação destes fármacos é reforçar a via inibitória descendente através do aumento de 5-HT e NA na fenda sinática em ambos os níveis, supraespinal e espinal, uma vez que não é recaptada, aumentando assim o seu tempo de ação. (10, 23)

Um estudo refere ainda o aumento dos níveis de 5-HT bem como do número de mastócitos nos doentes com dor abdominal crónica. (32) A este propósito existe também uma possível relação entre o número de mastócitos na mucosa retal e a sensibilidade retal, demonstrada em seres humanos. Os antidepressivos tricíclicos (ADT), outra classe de

antidepressivos bastante utilizados no tratamento da dor crónica, inibem a absorção e reabsorção de 5-HT por parte dos mastócitos.

Ao contrário do que acontece na estimulação central da 5-HT, nos estímulos periféricos a 5-HT aumenta o estímulo doloroso. Estudos recentes, mostram que existe uma relação estreita entre os sistemas imunitário, endócrino e nervoso no processo de manutenção da dor crónica onde a 5-HT tem um papel importante. Este neurotransmissor estabelece a ligação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino através da estimulação hipotalâmica que induz a libertação de hormona libertadora de corticotropina (CRH), que vai fazer com que haja um aumento da ACTH culminando num aumento do cortisol. Ficou demonstrado que em ratos onde foram utilizados SSRI tiveram um aumento de 5 vezes da ACTH. (23, 32) As consequências deste aumento na ACTH será desenvolvida na secção 8.2 Sistema Endócrino.

Noradrenalina

A noradrenalina (NA), apesar de ser um neurotransmissor excitatório, é utilizada na comunicação da via descendente inibitória, tal como a 5-HT. A nível central é principalmente sintetizada a nível do *locus coeruleus*, uma estrutura que está principalmente envolvida na vigília, atenção e medo que também demonstrou ser ativada em resposta à nocicepção. A sua libertação é mediada pelos neurónios simpáticos. (23)

4.2. Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos são aminoácidos ligados entre si que são utilizados na via de comunicação nervosa e que diferem pouco dos neurotransmissores. Ao contrário dos neurotransmissores, os neuropeptídeos são principalmente produzidos no corpo celular, têm uma ação lenta, são armazenados em vesículas grandes e densas que não são nem reutilizadas nem reabsorvidos, são antes degradados por peptidases extracelulares. (26)

Vários estudos demonstraram uma mudança substancial na expressão de neuropeptídeos nos neurónios do corno dorsal e no gânglio da raiz posterior depois de inflamação periférica e lesão nervosa. Estas mudanças são provavelmente significativas para o desenvolvimento de dor inflamatória neuropática. Um obstáculo à investigação de

neuropeptídeos é a dificuldade de sintetizar moléculas (agonistas e antagonistas) suficientemente seletivas e potentes e ainda com a capacidade de atravessarem a barreira hemato-encefálica de forma a atuarem centralmente. Com interferência na dor temos neuropeptídeos excitatórios como por exemplo a SP, a neurocinina A (NKA), o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), e neuropeptídeos inibitórios como a β -endorfina e a dinorfina. (26)

Substância P

A substância P (SP) é um neuropeptídeo agonista dos recetores da neurocinina, e com um papel importante na fisiopatologia da dor inflamatória. Estudos com ratos geneticamente manipulados que não produzem SP ou recetores da neurocinina-1 demonstraram que estes ratos não respondem a níveis moderados a severos de dor. No entanto, estudos em humanos onde foi utilizado um antagonista da neurocinina-1 não aliviaram a dor. Tal pode ser explicado pelo facto de vários neurotransmissores, principalmente o glutamato, serem libertados concomitantemente com a SP no mesmo terminal nervoso. Como a percepção dolorosa é complexa, a inibição de uma das moléculas, neste caso a SP, parece não ser suficiente para aliviar a dor. Fazem parte dos neuropeptídeos que têm potencial terapêutico em diferentes casos de dor crónica, com ensaios clínicos realizados: antagonistas da bradicinina, antagonistas da colecistocinina (CCK), antagonistas do fator de libertação da corticotrofina (CRF1 e 2), agonistas opióides μ e κ , antagonistas do CGRP e antagonistas da neurocinina-1. (26)

5. Mecanismos de Sensibilização da dor

Os processos de sensibilização da dor podem ocorrer fisiologicamente como por exemplo durante processos inflamatórios, ou patologicamente como acontece no caso da dor crónica. A compreensão da sensibilização fisiológica pode ajudar à compreensão da patológica. A sensibilização da dor ocorre sob duas formas principais: sensibilização periférica e a sensibilização central. (3)

5.1. Sensibilização periférica

Existem 3 etapas para o desenvolvimento de sensibilização periférica esquematizadas na Tabela 2. (6, 22)

Etapas de sensibilização periférica	
1	Redução do limiar de estimulação dos nociceptores periféricos .Intensificação da reação a estímulos nociceptivos .Desenvolvimento de atividade espontânea
2	Ativação de neurónios silenciosos (“adormecidos”)
3	Inflamação neurogénica

Tabela 2: Etapas para o desenvolvimento de sensibilização periférica

Fisiologicamente, após uma lesão tecidual existe uma reação inflamatória que envolve os aferentes sensoriais primários, células imunitárias, plaquetas, entre outros (Figura 4). As fibras C são mais do que meros recetores e participam ativamente no local da lesão através da libertação de SP, CGRP, NKA, óxido nítrico, entre outras moléculas que vão dar início à sensibilização periférica. A reação inflamatória, atua através de macrófagos, polimorfonucleares (PMNs), linfócitos, mastócitos e plaquetas que interagem com mediadores moleculares secretados pelas células ou sintetizados “de novo”. Estes mediadores moleculares são, por exemplo a endotelina, a prostaglandina E₂ (PGE₂), leucotrienos, bradicinina, citocinas, 5-HT e adrenalina, criando uma “sopa inflamatória”. A libertação destas moléculas é muitas vezes mediada por Adenosina Monofosfato Cíclico (cAMP) ou por Proteína Cinasas (PK). No local, a resposta inflamatória para além de induzir vasodilatação com conseqüente extravasamento de proteínas para o meio extracelular (causando rubor, aumento da temperatura local e edema), ativa a transcrição e fosforilação de múltiplas moléculas tais como RTPV1, Na_v1.8 que estão relacionadas com a hiperexcitabilidade das fibras Aδ e C, intensificando desta forma a reação a estímulos nociceptivos. Estudos em ratos, também suportam estas afirmações pois verificou-se aumento dos níveis de Na_v1.7 nos neurónios do gânglio da raiz posterior nos casos de hiperalgesia associada a inflamação. Esta transcrição pode fazer com que os neurónios silenciosos sejam ativados. Comprovou-se que ratos *knock-down* e *knockout* para o canal Na_v1.7 não tinham comportamentos de hiperalgesia mecânica ou térmica induzida pela inflamação, o que mostra que estes canais são

fundamentais para o desenvolvimento de sensibilização periférica de origem inflamatória. (8, 14, 23)

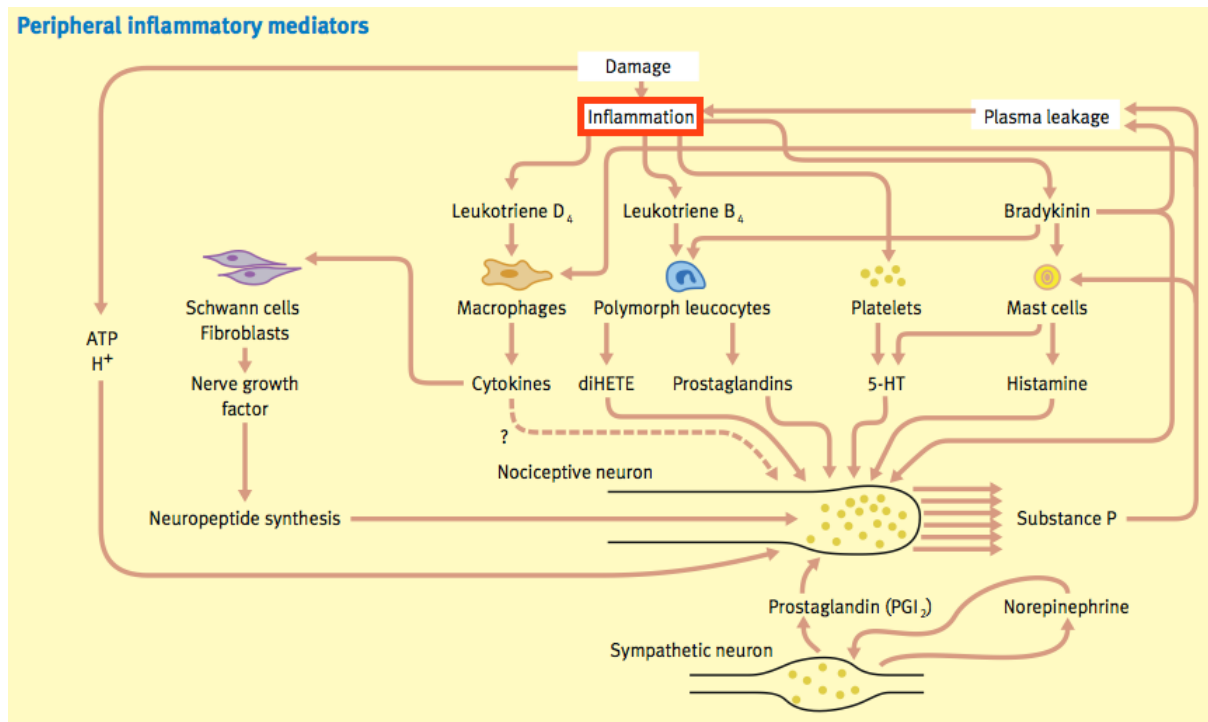


Figura 4: Mediadores inflamatórios periféricos. Após lesão nervosa há uma resposta inflamatória complexa, esquematizada nesta figura e explicada no texto acima. Adaptado de *Bridgestock C, Rae CP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2013;14(11):480-3.*

Alguns peptídeos, como é o caso da SP e do CGRP, encontram-se nas células dos gânglios espinhais e podem ser libertados. Estes neuropeptídeos têm uma ligação bem estabelecida com a inflamação neurogénica através de desgranulação dos mastócitos com libertação de histamina, vasodilatação e ativação de células inflamatórias. As células inflamatórias libertam várias moléculas, entre elas citocinas como por exemplo a interleucina (IL)-1 β , que induz a ativação da ciclooxigenase-2 (COX2) induzida pela produção de PGE₂ e NGF (do inglês *Nerve Growth Factor*). O NGF que é sintetizado pelos fibroblastos e células de *Schwann* tem uma função de desenvolvimento de neurónios sensoriais e simpáticos e ficou demonstrado que em ratos, tem ainda a capacidade de ativar os nociceptores ou até mesmo provocar hiperalgesia. Apesar disto, estas alterações levam o seu tempo a ocorrer visto que é necessário transcrição, síntese proteica e mediadores para a sua libertação. Mesmo assim, sabe-se que a hiperalgesia de causa inflamatória é quase instantânea, existindo assim uma discrepância entre o mecanismo de ação previamente descrito e a rápida hiperalgesia inflamatória. Por causa disto, reafirma-se que as citocinas têm ação rápida nos nociceptores e independente de transcrição. Estudos *in vivo* demonstraram que após injeção intraplantar de

IL-1 β havia uma sensibilização ao estímulo externo e ativação espontânea transitória. O TNF α (do inglês *Tumor Necrosis Factor alpha*) também tem uma atividade excitatória nos nociceptores que expressam o seu recetor. (3, 14)

Os mastócitos, macrófagos e neutrófilos também participam nesta reação aumentando a libertação de moléculas pró-inflamatórias induzindo um aumento na eficácia do processo de transdução do estímulo nócico, redução do limiar de disparo dos canais iónicos sensíveis à voltagem e uma resposta exagerada aquando da ativação destes canais. O NGF, está igualmente aumentado nos estados inflamatórios e induz hiperalgesia em modelos experimentais. O canal de sódio sensível à voltagem TRPV1 é um exemplo de um transdutor que é afetado por estas alterações. (3)

Todas estas alterações vão dar origem a uma sensibilização periférica. Se ocorrer alteração da expressão genética, e da síntese proteica, este processo tem continuidade progredindo-se para uma sensibilização central.

5.2. Sensibilização central

Uma das causas de sensibilização central é quando um estímulo nócico periférico persiste na ativação contínua das fibras C, numa baixa frequência e por um longo período de tempo, aumentando progressivamente a resposta eletrofisiológica. Os recetores NMDA do glutamato são diretamente responsáveis por este processo que ocorre na medula espinhal. Estes recetores são conhecidos a nível central pelo seu papel chave na LTP e são cruciais para o processo de memorização e aprendizagem a nível do tálamo. Pode haver igualmente um tipo de memória, importante para a sensibilização da dor que explica em parte alguns aspetos entendidos como psicossociais da dor e que podem ter uma base biológica. Assim, a libertação de glutamato e consequente ativação dos seus receptores NMDA pode conduzir a alterações plásticas, isto é, a um aumento da densidade de receptores NMDA e consequentemente uma maior sensibilização para a transmissão de impulsos dolorosos. Na sensibilização central ocorre hiperalgesia secundária em áreas não afetadas mas adjacentes à lesão. Pensa-se que este fenómeno acontece devido à redução do limiar de disparo de neurónios no corno posterior que são igualmente responsáveis pela transmissão do impulso nervoso de áreas adjacentes. As etapas para o desenvolvimento de sensibilização central são apresentadas na Tabela 3. (3, 20)

Etapas da sensibilização central

- 1** Estímulos persistentemente dolorosos provocam uma estimulação excessiva dos neurónios espinhais e supraespinhais, particularmente em consequência da ativação dos recetores NMDA
 - 2** As alterações da plasticidade aumentam a densidade dos recetores
-

Tabela 3 : Etapas para o desenvolvimento de sensibilização central

6. Classificação da Dor

A dor pode ser classificada de acordo com a duração, a fisiopatologia, o local de origem e a causa. A correta classificação e o correto diagnóstico da dor é particularmente importante porque irá definir a terapêutica que se vai instituir. (10, 33)

A dor aguda é fundamental para a nossa sobrevivência; é um sinal de alerta que nos protege do perigo. Sem ela a nossa esperança de vida seria muito limitada, pois não nos afastaríamos de algumas fontes de perigo, como por exemplo o fogo. Morreríamos queimados... mas sem dor! (33) Esta dor é normalmente limitada no tempo; o tempo está associado ao período de cura da lesão que lhe deu origem. Quando a lesão está curada a dor em princípio irá desaparecer.

Quando a dor passa a estar dissociada da lesão, ou seja, quando a dor persiste mesmo que não haja um estímulo perigoso, passa a ser não informativa e patológica. Esta dor, vai condicionar o indivíduo e dependendo do local da dor, poderá impedir a sua mobilização limitando o doente quer física, quer psicológica. (5) A dor crónica é definida pela IASP como “dor que persiste para além do tempo de cura normal, ou superior a 3 meses”. (34, 35).

A dor crónica, aquela que persiste, que já não tem relação com a lesão que lhe deu origem, não tem efeito protetor, é prejudicial e inútil, é a dor doença, autónoma e incapacitante. (36)

7. Dor Aguda

A dor é uma das queixas mais comuns dos doentes, principalmente nos serviços de urgência, estando presente em até 78% dos doentes neste universo. (37) A dor, para além de uma experiência desagradável, provoca sofrimento! É muitas vezes esse sofrimento que leva

o doente ao médico. (38) A dor aguda é observada especialmente em queimados, pós-operatório, traumatizados e surge habitualmente logo após o estímulo. (6) Normalmente a dor inicia uma resposta de *stress* que ativa o sistema simpático e conseqüentemente acelera o sistema cardiorrespiratório, hormonal e metabólico. Algumas das alterações que se costuma observar são: aumento da frequência cardíaca e respiratória, aumento da pressão arterial, aumento do cortisol, adrenalina e NA plasmática. Um relatório realizado em 1983 mostrava que nessa altura 40% dos doentes pediátricos sujeitos a cirurgia tinham dor pós-operatória moderada a severa, e que 75% destes não receberam tratamento analgésico suficiente. Atualmente este números encontram-se muito mais reduzidos devido aos avanços do conhecimento científico e do vasto leque de analgésicos existentes. (39)

8. Dor Crónica

A dor crónica, uma dor dissociada de uma lesão, sem utilidade e destruidora, está frequentemente associada a fadiga, distúrbios do sono, do humor e do bem estar psicológico, bem como diminuição da vitalidade e da atividade física. Como última consequência pode mesmo levar ao isolamento social, afetando a todos os níveis as relações pessoais, íntimas e até mesmo sexuais. Por tudo isto, a dor crónica pode associar-se a depressão, devendo o médico ter em conta todo o contexto psicológico e social do doente. (1, 23) Atualmente existe evidência de que a dor crónica músculo-esquelética não é uma mera experiência biopsicossocial, é uma patologia que envolve alterações cerebrais quer a nível da matéria cinzenta, quer a nível da matéria branca. (40)

8.1. A Inflamação

Um mecanismo comum para haver dor crónica é a presença de inflamação. Alguns fatores inflamatórios importantes na dor crónica são citocinas, fatores neurotróficos e quimiocinas. Por exemplo, na dor crónica associada a tumores cerebrais, demonstrou-se um aumento de cerca de três vezes de IL-6, IL-1 β , TNF α e IL-10 bem como um aumento de duas vezes de IL-8, IL-2, GM-CSF (do inglês *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*), VEGF (do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) e FGF2 (do inglês *Fibroblast Growth Factor 2*). A dor oncológica, que corresponde aproximadamente a 20% dos tipos de dor crónica deve ser tratada como uma entidade autónoma, da qual a sua abordagem

ultrapassa os objetivos deste trabalho. Foi demonstrado que fatores genéticos também estão associados ao processo de cronicidade da dor. Nos distúrbios inflamatórios com dor crônica somática, como é o caso da AR, a superóxido dismutase, uma enzima responsável pela conversão (e conseqüente diminuição) dos radicais livres, existe em níveis reduzidos. Desta forma existe um aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), que têm uma ação importante na erosão e destruição osteoarticular. Quando um análogo da superóxido dismutase ($Mn^{II}Me_2DO_2A$) é injetado em ratos com AR, verificou-se um grande alívio da dor através de um mecanismo que não passa pela inibição da COX. O superóxido dismutase e seus análogos têm baixa toxicidade, pelo que têm alto potencial terapêutico nos humanos no tratamento da dor crônica de origem inflamatória e neuropática (41).

8.2. Sistema Endócrino

Desregulações do sistema endócrino são importantes como possíveis causas ou com um papel chave em condições de dor crônica. Como referimos a 5-HT estabelece comunicação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino, através da estimulação da libertação hipotalâmica de CRH, que vai causar uma libertação de ACTH a nível da hipófise, culminando no aumento de glicocorticóides no plasma por ação da glândula suprarrenal. (23) Outro exemplo de desregulações hormonais é encontrado no caso de dor neuropática, na qual parece existir uma disfunção no *feedback negativo* a nível dos recetores dos glicocorticóides, verificando-se uma produção acima do normal destas hormonas. Os glicocorticóides circulantes vão estimular os recetores periféricos bem como os centrais. Ficou demonstrado que a estimulação dos recetores de glicocorticóides centrais tem um papel importante no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática através da regulação da expressão e função dos recetores NMDA. Como já foi referido, a ativação dos recetores NMDA é fundamental para mecanismos de sensibilização centrais. Ratos adrenalectomizados não desenvolvem comportamentos relacionados com a dor neuropática. No entanto, quando administrada dexametasona, um glicocorticóide, a ratos adrenalectomizados o comportamento da dor neuropática reapareceu. (3, 29)

9. Tipos de dor Crónica

Os locais mais afetados por dor crónica não maligna são os membros e articulações ($\pm 50\%$), as costas ($\pm 33\%$), o pescoço e a cabeça. (34) Existem tipicamente 3 tipos de dor crónica: inflamatória, neuropática e idiopática (fibromialgia), sendo que todas elas partilham um sinal: hiperalgesia, ou seja, aumento da sensibilidade a estímulos nóxicos. (36)

A dor inflamatória resulta da libertação de substâncias inflamatórias que sensibilizam os nociceptores, diminuindo o seu limiar de disparo. Muitas vezes são observados sinais típicos de inflamação, como por exemplo edema, rubor e aumento da temperatura local. A dor inflamatória aguda existe para proteger a área inflamada do contacto e do movimento, no sentido de restabelecer a função. Por vezes a inflamação é persistente, como é no caso da AR, deixando a dor de exercer a sua função de proteção.

A dor neuropática é definida pela IASP como “dor que tem origem direta numa lesão ou doença que afeta o sistema somatosensorial”. (11, 42) Esta lesão pode ser por exemplo traumatismo, constrição ou infeção. A dor neuropática pode, por vezes, ser combinada paradoxalmente com perda sensitiva na área dolorosa. (13)

A fibromialgia é um diagnóstico de exclusão! Apenas quando não existe evidência ou suspeição de inflamação ou lesão nervosa, bem como de patologia de foro psiquiátrico, então a fibromialgia surge como uma possibilidade de diagnóstico. A fibromialgia é responsável pela maior parte das síndromes com dor generalizada. (38)

Esta divisão da dor crónica é artificial e não está de acordo com variações individuais. Um doente pode ter uma dor predominantemente dum tipo, com algumas características de outro tipo de dor.

9.1. Cefaleias Crónicas

Algumas formas de cefaleias primárias podem expressar-se sob uma forma crónica. Nesta classe encontram-se a enxaqueca crónica, que se caracteriza por cefaleia presente em 15 dias ou mais do mês, sendo oito dias com crises típicas de enxaqueca, e com uma duração de mais de três meses; a cefaleia de tensão crónica (também conhecida como cefaleias diárias crónicas), que é uma cefaleia com dor tipo pressão de carácter diário; e a cefaleia *cluster* crónica que se caracteriza por crises de intensidade excruciante repetidas por mais de um ano consecutivo, sem remissão ou com períodos de remissão inferiores a 1 mês. (34, 43)

A possível associação de uma suscetibilidade genética às cefaleias crônicas está pouco estudada, no entanto a enxaqueca crônica é uma exceção. Atualmente já se conhecem 13 *loci* associados a predisposição para enxaqueca, entre eles genes associados a neurotransmissão glutamatérgica, função sinática, sensibilidade dolorosa, metaloproteinases da matriz (MMPs) e vasos. Sabe-se que durante as crises de enxaqueca, há uma vasodilatação das artérias intracranianas. Foram feitos estudos angiográficos por ressonância magnética (RM) de alta resolução a doentes em plena crise de enxaqueca e comparados com o seu estado basal. Estes exames demonstraram uma moderada dilatação das artérias intracranianas do lado afetado. Tanto o lado não afetado como as artérias extracranianas não demonstraram qualquer alteração. O sumatriptano é um medicamento bastante utilizado no tratamento agudo da enxaqueca e tem eficácia demonstrada, no entanto, curiosamente a ação vascular desta molécula é a vasoconstrição arterial extracraniana e não intracraniana como seria esperado. (44, 45)

Foi demonstrado que o neurotransmissor excitatório da dor CGRP é uma molécula libertada durante a crise de enxaqueca e é um potente vasodilatador das artérias cerebrais. (46) Além desta função, a CGRP pode exercer efeitos protetores sobre as artérias coronárias. A CGRP é estudada há mais de 20 anos como alvo potencial no tratamento das cefaleias crônicas. (47) Uma molécula anti-CGRP foi utilizada com sucesso no tratamento agudo da enxaqueca. (44) Um ensaio clínico controlado e aleatório de fase 2 reconheceu um anticorpo monoclonal humanizado anti-CGRP (LY2951742) para a prevenção completa da enxaqueca em 32% dos casos dos indivíduos estudados, enquanto apenas 17% tiveram prevenção completa com placebo. Apesar dos estudos de esta e outras drogas terem permissão para avançar para ensaios de fase 3, os seus estudos foram descontinuados sem uma razão clara. (47, 48) A razão desta descontinuação pode estar relacionada com problemas hepáticos no decorrer da sua utilização prolongada. (46) Faltam dados sobre os efeitos colaterais destas drogas, como por exemplo os efeitos vasculares e cardíacos. (47) Ainda é necessário estudar melhor as moléculas anti-CGRP para assegurarem uma relação benefício/risco suficientemente boa para permitirem a sua utilização na prevenção da enxaqueca. (46)

9.2. Dor inflamatória

A dor crônica de origem inflamatória é bastante frequente. A artrite é o paradigma deste tipo de dor e é causada pela sensibilização periférica das TNL. Afeta mais de 50% da

população idosa mas também afeta os mais jovens, nomeadamente após lesão ou atividade física exigente. Atualmente a artrite é a maior causa de dor e disfunção em todo o mundo. O envelhecimento da população e o aumento de fatores de risco para este tipo de doenças, como a obesidade, faz com que estas doenças possam ainda vir a ter maior impacto no futuro. (42)

A principal lesão que ocorre na artrite é a nível da cartilagem. No entanto, este tecido não é nutrido por vasos nem por nervos, pelo que outros potenciais mecanismos, tais como inflamação articular, lesão óssea e até mesmo sensibilização central foram propostos. A inflamação articular verifica-se pela sinovite: uma inflamação da membrana sinovial com libertação concomitante de diversas moléculas inflamatórias como citocinas e fatores de crescimento vascular e neuronal. Como foi descrito anteriormente, esta “sopa” de moléculas inflamatórias é capaz de ativar nociceptores periféricos que inervam a sinovial, ligamentos periarticulares, periostium e osso subcondral. É de referir que os recetores ditos “adormecidos” foram descritos pela primeira vez nas articulações, e são ativados igualmente por estas moléculas inflamatórias. Assim sendo, esta sensibilização periférica traduz-se clinicamente por hiperalgesia térmica e mecânica. O aumento da COX e dos recetores de purinas P2X3 e P2X4 (o recetor P2X4 é o responsável pelo aumento de MMPs) também estão envolvidos em processos de sensibilização central, o que demonstra mais uma vez a influência diversificada que as moléculas inflamatórias exercem no organismo. (22, 42)

Existem evidências de que a dor crónica presente nos casos de artrite, seja causada, pelo menos em parte, por dor neuropática. Para saber quais os doentes que podem beneficiar de um tratamento para este tipo de dor, pode-se utilizar os fatores de risco, como por exemplo, distúrbios no humor e fadiga, para estimar quais destes doentes podem beneficiar de agentes que atuam centralmente. (22, 42)

9.3. Dor neuropática

Os mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática ainda não estão completamente esclarecidos. Pensa-se que na base da origem desta dor esteja uma maior expressão de canais Na_v e também novas ligações estabelecidas pelas fibras $A\beta$ que numa tentativa de regeneração, acabam por atingir a lâmina II (local onde existem fibras C normalmente). Este mecanismo é conhecido por *sprouting*. Para isto acontecer coloca-se a hipótese de que haja perda de mielina, que reveste os axónios dos neurónios, e que também haja uma atividade das MMPs, que são responsáveis pela quebra da matriz extracelular. (10, 42, 49)

Na dor neuropática foi demonstrado que existe uma diminuição do número e atividade dos recetores GABA, que em condições fisiológicas têm a função de ativar a via inibitória da dor. (42)

Esta dor também pode ser consequência de sensibilização central. A expressão exagerada de canais Na_v também pode ocorrer nos neurónios centrais. Os recetores NMDA têm um papel fundamental na hiperalgesia secundária. O glutamato é libertado quando há estimulação de fibras nervosas aferentes. Quando há uma estimulação exagerada, o glutamato libertado vai ativar mais recetores NMDA no corno posterior que vai fazer com que haja um maior influxo de iões cálcio, resultando em *wind-up*, isto é, um aumento na excitabilidade dos neurónios que causa uma resposta exagerada. Como já foi referido, a influência das moléculas inflamatórias através da COX e recetores de purinas, também estão envolvidos em processos de sensibilização central. (42)

Foi demonstrado que o BDNF (do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), um fator de crescimento que permite a sobrevivência dos neurónios e importante para a memória a longo prazo, está envolvido no processo de alodínia, quer quando há lesão nervosa, quer quando as fibras nervosas estão intactas. (49) Para além do BDNF produzido nas células da glia reduzir os efeitos inibitórios do GABA(42), o BDNF presente na medula espinhal participa no desenvolvimento da hiperexcitabilidade de longa duração nos neurónios do corno posterior. Este fator de crescimento induz alterações plásticas, isto é, induz um LTP da medula espinhal a nível das sinapses das fibras C através do aumento de um subtipo de recetores NMDA – GluN2B-NMDA. O BDNF é responsável pela fosforilação da tirosina fosfatase-2 (SHP2) que aumenta a expressão de GluN2B-NMDA. Através da utilização de um inibidor da SHP2, o NSC-87877, ou ratos *knockdown* para esta enzima, através da injeção intratectal de microRNA SHP2, não só diminuíram a ativação dos recetores GluN2B-NMDA, como também a diminuíram a LTP espinhal e a alodínia quer em ratos com dor neuropática, quer em ratos saudáveis. Assim sendo, pode-se concluir que a cascata BDNF/SHP2/GluN2B-NMDA tem um papel fundamental no desenvolvimento da sensibilização central e da dor neuropática após lesão nervosa. (49)

A dor neuropática pode ser dividida em dor neuropática periférica (nevralgia pós-herpética, nevralgia do trigémio, neuropatia diabética, neuropatia pós-cirúrgica, neuropatia pós-traumática) e dor neuropática central (em que o grande exemplo é a dor do Acidente Vascular Cerebral). Ou seja, temos vários possíveis agentes etiológicos da dor neuropática - traumatismo, infeção, isquémia, neoplasia, ou até medicamentos ou químicos.

É uma dor crónica complexa e de difícil tratamento, muitas vezes resistente à morfina, o tratamento mais estabelecido para a dor. Esta dor é caracterizada por uma combinação de dor espontânea, hiperalgesia e alodínia. (25, 26, 29, 50).

Nos mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática realçamos as alterações na PAG que podem estar relacionadas com esta dor. Estudos em modelos animais sugerem que existem processos de sensibilização periférica e central envolvidos na manutenção deste tipo de dor. Além disto, a lesão nervosa induz as fibras A β aferentes a desenvolverem-se na área do corno posterior responsável pela transmissão da dor. (3, 5, 25)

A dor neuropática induzida por secção nervosa, altera a transmissão de sinal doloroso e a reatividade das células da glia. Estas modificações estão relacionadas com vias de sinalização intracelular. A ativação do fator de transcrição nuclear NF- κ B, acontece na medula espinhal e no gânglio da raiz posterior após lesão nervosa periférica. Esta ativação pode amplificar e perpetuar a resposta pronocicetiva da medula espinhal, que depois irá facilitar a transmissão do impulso doloroso durante a neuropatia. As vias do NF- κ B e a MAPK (do inglês *mitogen-activated protein kinase*) / ERK (do inglês *extracelular signal-regulated kinase*) parecem ser alvos promissores no tratamento da neuropatia. O partenolide (PTL), um inibidor do NF- κ B e o U0126, um inibidor da MEK1/2; ambos sob administração crónica intratectal em ratos com dor neuropática, diminuíram a hiperalgesia e a alodínia, ao mesmo tempo que aumentaram o número de recetores opióides μ e δ no corno dorsal da medula espinhal induzindo uma potenciação da morfina quando combinados com estes fármacos. O PTL tem um potencial interessante pois demonstrou melhor eficácia que os inibidores da MEK1/2 e também porque já é utilizado em humanos para o tratamento da enxaqueca e cancro, conhecendo-se melhor o seu perfil de toxicidade nos humanos. (50)

Foi demonstrado que os níveis de cortisol sérico bem como a expressão de 11 β hidroxisteroide desidrogenase 1 (11 β HSD₁) na medula espinhal estão aumentados. Este aumento pode ser devido ao *stress* causado pela dor ou então por causa do aumento de 5-HT que vai estimular o hipotálamo à libertação de CRH. (23, 29)

Na dor neuropática de origem traumática, as citocinas e os fatores de crescimento de neurónios invadem o tecido lesado, que contribui para a modificação da expressão e tráfico de canais iónicos não específicos e específicos de sódio e potássio. Temos o exemplo da alteração da expressão dos canais de sódio particularmente as isoformas Na_v1.3, Na_v1.7, Na_v1.8 e Na_v1.9. Os canais catiónicos ativados por hiperpolarização juntamente com os canais de cálcio são importantes para exibir padrões repetitivos de disparo, sendo este fenómeno

importante para o desenvolvimento de atividade ectópica espontânea. Esta atividade ectópica espontânea nos terminais nervosos ou ao longo dos axónios é importante para a dor espontânea e pode também ser um fator que conduz a uma resposta alodínica. Outro potencial mecanismo subjacente à alodínia mecânica é uma mudança no fenótipo das fibras A β que começam a expressar recetores de neuropeptídeos como CGRP, SP e BDNF que normalmente só estão expressas nas fibras finas. A ativação de recetores do glutamato NMDA bem como de recetores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-acido isoxazolepropionico) e metabotrópicos, fazem parte de alterações pós-sinápticas que podem contribuir para que haja alodínia. Por outro lado, a redução dos inibidores de segunda ordem do GABA e glicina também podem estar envolvidos. (13, 41)

9.4. Lombalgia Aguda e Crónica

A lombalgia é uma das maiores causas globais para uma má qualidade de vida. Para além disto, é um fardo económico importante cujo os custos diretos associados variam na

Sinais e sintomas de Alarme	Europa entre €187 milhões na Bélgica e €4200 milhões na Holanda. (38, 51, 52) Quase todos os adultos, têm pelo menos 1 episódio de lombalgia aguda durante a sua vida. No geral, cerca de 10% a 15% desenvolvem lombalgia crónica. A lombalgia crónica é mais frequente nos idosos e define-se como dor lombar com mais de 6 meses de evolução, sem diagnóstico etiológico específico. No geral, a lombalgia comum não necessita de ser estudada exaustivamente com exames complementares de diagnóstico (ECD). A lombalgia merece maior investigação por parte do clínico quando apresenta sinais e sintomas de alarme apresentados na Tabela 4. Estes sinais e sintomas devem ser excluídos de forma regular em todos os casos de lombalgia. Caso existam sinais de alarme, a lombalgia deve ser
.Lombalgia de ritmo inflamatório ⁽¹⁾	
.Dor noturna	
.Dor bem localizada	
.Alteração do estado geral	
.História de neoplasia	
.Manifestações viscerais associadas	
.Evidência ou risco de osteoporose	
.Início antes dos 30 ou depois dos 50 anos	
.Manifestações neurológicas	
.Limitação do movimento em todas as direções	

Tabela 4: Sinais e sintomas de alarme no caso de uma lombalgia: Devem despertar o interesse de aprofundar a investigação da lombalgia com causa específica. ⁽¹⁾Ritmo inflamatório: pior pela manhã, melhora com o movimento continuado, dor em repouso e sem posição antálgica, rigidez matinal superior a 30 minutos, rigidez pós-reposo superior a 5 minutos.

estudada de forma individualizada. Caso a lombalgia não apresente sinais de alarme, deve ser tratada sintomaticamente com o objetivo de manter a funcionalidade e os doentes devem ser encorajados a retomar uma atividade diária normal, dentro das possibilidades. Foi posta a hipótese de que as crenças negativas em relação à dor bem como informações negativas tais como experiências familiares em relação à dor, pudessem levar a uma resposta catastrófica, no qual o pior é imaginado como desfecho pelo próprio doente. Estas crenças vão fazer com que o doente com lombalgia tenha atitudes de evicção em relação à atividade física normal que vai fazer um ciclo vicioso de progressão da doença. (38, 52) A atividade física mostrou que reduz a dor e aumenta as funções dos doentes que padecem desta patologia. O maior problema tem a ver com a aderência à terapêutica por atividade física, que varia entre 30% a 50%. Por isto, e por outras razões, a relação médico-doente bem como uma perspetiva biopsicossocial do doente são necessárias para que haja um melhor desfecho para este problema que atormenta tantas pessoas. (38, 51)

10. Estudo da dor - limitação de modelos animais

Como já foi referido a perceção de dor é uma experiência complexa, envolve um grande número de moléculas e a sua transmissão passa por diversos tecidos sofrendo modulação pronocicetiva e analgésica, quer a nível periférico, quer a nível central. Para estudar os mecanismos fisiopatológicos da dor são utilizados modelos animais com o intuito de se fazer analogia à fisiopatologia humana.

Na dor neuropática por exemplo, a secção da medula espinhal ou raízes nervosas de ratos parece um modelo aproximado ao que ocorre no Homem. Nos ratos foi demonstrado que existe um aumento marcado no mRNA (do inglês *Messenger Ribonucleic Acid*) de ATF3 (do inglês *Activating transcription factor 3*), um marcador muito usado como identificador de lesão da raiz de neurónios dos gânglios dorsais na investigação da dor, assim como também se verificou ativação das células da glia. O RNA mensageiro que codifica citocinas pro-inflamatórias como interleucinas nomeadamente as IL-1 β , IL-6 e o TNF α , também estava aumentado. Vários medicamentos foram testados neste modelo, tais como, a amitriptilina, pregabalina, gabapentina e clonazepam mas não foi possível detetar uma diferença estatisticamente significativa no aumento do limiar de dor. Em função do objetivo do estudo, existem outros modelos animais tais como a contusão, compressão ou isquémia da medula espinhal ou raízes nervosas. Dependendo do tipo de lesão efetuada as características de

localização, duração, tipo de dor e até mesmo as respostas à terapêutica são diferentes. Um fator limitante importante nos modelos que utilizam ratos é que animais que foram submetidos ao mesmo processo de lesão demonstram processos de neuroinflamação bastante variáveis (53). Assim sendo, pode existir uma limitação na reprodutibilidade dos resultados obtidos.

11. Avaliação da dor

Com o objetivo de estudar cientificamente a dor e também para uma melhor compreensão da sintomatologia do doente, desenvolveram-se instrumentos para averiguar a gravidade da dor. Foram concebidos instrumentos como escalas, que variam desde visuais a analógicas, a questionários simples tipo *Likert* a métodos mais complexos como a *McGill Pain Questionnaire*. Uma das escalas com mais sucesso é a *Chronic Pain Grade* devido à sua simplicidade e fácil aplicação. (1, 5) Na clínica, as escalas mais utilizadas são as escalas analógicas, na qual se pede ao doente para classificar a dor entre 0, equivalente a ausência de dor, e 10, dor máxima imaginável, e também as escalas visuais como representado na Figura 5.

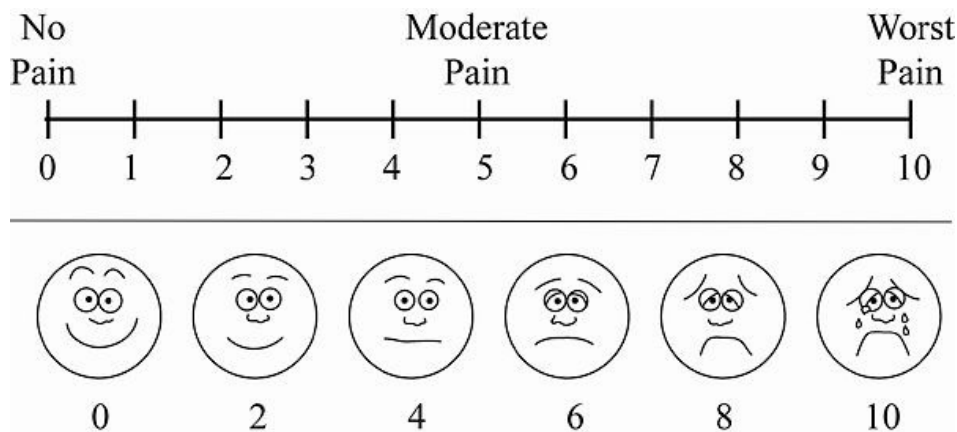


Figura 5: Escala analógica em cima e visual em baixo. Adaptado de <http://cdn.totalcomputersusa.com/butyoudontlooksick.com/uploads/2014/10/painscale.jpg>

11.1. Avaliação médica da dor

A dor crónica é uma patologia complexa com uma grande taxa de insucesso terapêutico. Infelizmente quando um doente chega com queixas desta patologia, em princípio já consultou outro médico, especialista ou não, em patologias da dor. A motivação dos doentes é variável: alguns encontram-se muito motivados e acreditam que se vão curar,

muitos já não crêem numa melhora, mas como a doença causa grande incapacidade no desempenho da vida diária, consultam vários médicos numa tentativa de desespero. Por causa disto, é fundamental estabelecer uma boa relação médico-doente, com vista a atingir um patamar de confiança mútua, para iniciar um diagnóstico rigoroso para mais tarde realizar uma terapêutica dirigida e monitorização regular.

A primeira consulta é muito importante: uma história clínica bem feita, com recolha dos antecedentes pessoais e familiares, bem como um exame clínico cuidado podem fazer a diferença. É preciso compreender se a dor é um fenómeno primário ou se pelo contrário é um sintoma de uma outra doença. É necessário compreender a localização da dor, se é localizada numa região, ou se é generalizada; o ritmo da dor se é um ritmo mecânico, principalmente associada a movimento, que cede ao repouso e que é pior ao fim do dia, ou se pelo contrário tem um ritmo inflamatório, que se caracteriza por dor em repouso, pior pela manhã e associada a uma rigidez prolongada (rigidez matinal superior a 30 minutos); e ainda a sua evolução ao longo do tempo, se é uma dor de origem recente, dor pré-existente estável, em melhoria ou a piorar. Para avaliar a intensidade da dor, pode utilizar-se uma das diversas escalas da dor existentes. Caso tenham sido feitas tentativas terapêuticas, é importante conhecê-las em detalhe, nomeadamente o fármaco, dose, tomas diárias e duração do tratamento. Relatos de abandono terapêutico têm de ser explorados: por vezes existem efeitos secundários significativos antes do início do benefício terapêutico bem como reações adversas aos medicamentos importantes que podem impedir a utilização de determinados medicamentos e conduzir à preferência de outras classes terapêuticas. (10, 38)

O exame físico é extremamente importante, pode ser necessário realizá-lo com o doente completamente despido: eritema pode sugerir doença inflamatória intestinal (DII) ou placas descamativas que podem apontar para uma psoríase. O exame neurológico deve igualmente ser efetuado, dando especial relevo à sensibilidade ao tato, vibração, térmica e álgica. (38)

Após haver a suspeita da fisiopatologia da dor, como por exemplo características de neuropatia ou inflamação, e para excluir outras possíveis causas da dor, com base na história clínica, antecedentes e exame físico, pode-se fazer uso de ECD. Pelo contrário, a dor de origem idiopática, como é o caso da fibromialgia, os ECD não devem ser utilizados por risco de somatização. Regra geral pode recorrer-se a vários ECD: radiografia (RX), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e eletromiografia (EMG), entre outros, dependendo das hipóteses diagnósticas. Os ECDs encontram-se sintetizados na Tabela 5. (10, 38)

Exame	Valor adicional
Radiografia Simples	Avaliação do esqueleto e articulações
Tomografia Computorizada	Avaliação com bom detalhe da anatomia dos ossos e articulações
Ressonância Magnética	Avaliação dos tecidos moles, incluindo do SNC
Eletromiografia	Avaliação dos nervos periféricos ⁽¹⁾ e função muscular
Outros	ECDs dirigidos à patologia

Tabela 5: Utilidade geral dos ECD utilizados regularmente em contexto de dor crónica.

⁽¹⁾ Apesar de avaliar a função nervosa, este exame não tem a capacidade de avaliar as fibras finas responsáveis pela dor.

Frequentemente, os ECD não encontram qualquer alteração compatível com a etiologia da dor crónica. Apesar disso, não se pode afirmar que a dor tem uma causa psicogénica. Os estudos de imagem, são normalmente estudos anatómicos adinâmicos, na qual há uma imagem que traduz um momento: por vezes a extensão, flexão ou mudança no plano, pode pôr em evidência alterações compatíveis com a dor. Por outro lado, por vezes existem achados ocasionais que não justificam a dor crónica: nem todos os doentes com espondilartrose apresentam dor, sendo que pode não existir relação causa-efeito entre a espondilartrose e a dor crónica. A mal interpretação dos resultados pode conduzir a tratamentos médicos e inclusive cirúrgicos desnecessários. Mesmo que não seja encontrada uma causa para a dor, mas conhecendo o seu ritmo, localização, tipo de dor e fatores associados, deve-se iniciar um tratamento específico para essa dor, abandonando o recurso exaustivo às técnicas complementares. (10)

12. População de risco / Fatores de risco

Normalmente após o exercício físico aeróbico existe uma diminuição da sensibilidade dolorosa, conhecida por hipoalgesia induzida pelo exercício. Foram feitos estudos em ratos para avaliar se as diferenças existentes na hipoalgesia induzida pelo exercício, era um fator que influenciava a perceção dolorosa, caso uma dor crónica surgisse. Efetivamente, os ratos com níveis mais baixos de hipoalgesia induzida pelo exercício demonstraram comportamentos dolorosos com estímulos mais fracos, desenvolveram dor mais severa imediatamente após lesão nervosa e além disso foram os únicos a desenvolver dor contralateral! Casos de dor em espelho foram também reportados em humanos. Alterações

anatômicas na parte contralateral da medula espinhal foram observadas, o que suporta a existência dor em espelho. Foi sugerido que alterações nas células da glia e do sistema imunitário contribuíssem para a fisiopatologia subjacente. (12)

Através desta análise, podemos concluir que níveis baixos de hipoalgesia induzida pelo exercício pode servir como fator de predisposição de hiperalgesia mecânica, alodínia e aumento da sensibilidade térmica em caso de dor crónica após lesão nervosa. É ainda importante acrescentar que o perfil deste tipo de hipoalgesia tem um papel na predisposição para o desenvolvimento de dor contralateral, e hipoteticamente dor generalizada. (12)

No caso das cefaleias crónicas, um estudo mostrou associação entre a ocorrência posterior de cefaleias crónicas e doenças mentais pré-existentes, entre elas distúrbios de ansiedade, do humor, do controlo dos impulsos e abuso de substâncias. (54)

Além disto, sabe-se que em geral um perfil depressivo potencia a existência de dor crónica. (24)

13. Tratamento

A complexidade da transmissão dos impulsos dolorosos faz com haja potenciais alvos farmacológicos em diversos níveis. (3) À luz do conhecimento atual, não existe uma medicação, procedimento ou terapia que possa cobrir todos os aspetos envolvidos nos casos complexos de dor crónica. (4) O princípio de várias terapêuticas para a dor é restaurar o balanço entre as sinapses excitatórias e inibitórias na medula espinhal, tronco cerebral e centros superiores. Este balanço pode ser obtido através do aumento da inibição (por exemplo através da utilização de opióides), ou então através da diminuição dos impulsos excitatórios (como por exemplo utilizando gabapentina). Como é difícil tratar através de monoterapia, problemas de polimedicação são frequentes, inclusivamente abuso de medicamentos que pode conduzir a outros tipos de complicações, como por exemplo lesão renal. (4, 36)

Menos de um terço dos doentes sob monoterapia afirma ter um alívio moderado da dor. (36) Normalmente durante o tratamento da dor crónica podemos fazer uso de vários tipos de medicação: analgésicos (não-opioides, e opioides), adjuvantes ou co-analgésicos (antidepressivos, anticonvulsivantes e por exemplo agonistas dos recetores alfa-2) tal como representado na Tabela 6. Para além dos analgésicos ainda se pode fazer medicação concomitante para a profilaxia e tratamento da úlcera péptica, tratamento das náuseas e vômitos, profilaxia e tratamento da obstipação. (1)

A observação de alívio parcial sob monoterapia pode conduzir os médicos a acrescentar medicação (do tipo “add-on”). Provavelmente por causa disto, mais de metade dos doentes com dor crónica são tratados com dois ou mais medicamentos, que faz aumentar os efeitos não desejados bem como aumento da medicação concomitante, de que destacamos o tratamento da úlcera péptica, motivada pelos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e que pode ser minimizada pela terapêutica com inibidores da bomba de prótons, e as náuseas e vômitos

associados ao tramadol que pode ser reduzida com anti-eméticos. Apesar da terapêutica “add-on” ser bastante utilizada, estudos mostram que algumas das combinações não têm benefício clínico e em alguns casos podem aumentar os efeitos adversos. Assim sendo, existe uma necessidade de identificar o tipo de dor crónica existente num doente, para se tratar especificamente de acordo com a sua fisiopatologia. Os agentes atuais têm eficácia limitada! Para colmatar as lacunas existentes é necessário desenvolver novos medicamentos e identificar combinações favoráveis de medicamentos que existem atualmente. (36)

Atualmente existem vários estudos que exploram os efeitos de toxinas naturais no sentido de se identificarem novos medicamentos analgésicos. (36, 55) Alguns venenos animais contêm toxinas que produzem dor. Estas toxinas coadjuvam os investigadores a conhecer mecanismos básicos do sistema algico, apoiando assim o desenvolvimento de novos paradigmas para analgésicos. Por exemplo, o efeito analgésico da toxina botulínica tipo A nas fibras nervosas periféricas, é em parte devido à inibição da libertação de neuropeptídeos, como o CGRP e a SP, e neurotransmissores como o glutamato. O transdutor $Na_v1.7$ que se encontra nos nociceptores parece um alvo aliciante. Infelizmente, pequenas moléculas antagonistas destes canais sensíveis à voltagem têm sido difíceis de sintetizar. Um pequeno péptido purificado proveniente do veneno de um animal (*Chinese red-headed centipede*), inibe seletivamente os canais $Na_v1.7$ fazendo com que seja mais difícil ativar este canal. Este composto demonstrou ser mais potente que a morfina em ratos com dor induzida por formalina C. (56)

Escalada Analgésica da OMS	
1ª Etapa	Analgésico não-opióide +/- Terapia adjuvante
2ª Etapa	Analgésico opióide fraco + Analgésico não opióide +/- Terapia adjuvante
3ª Etapa	Analgésico opióide forte + Analgésico não opióide +/- Terapia adjuvante

Tabela 6: Escalada analgésica sugerida pela OMS – OMS: Organização Mundial de Saúde

Sabe-se que a dor é capaz de ativar centros superiores que alteram o balanço de uma inibição noradrenérgica para uma facilitação serotoninérgica. Talvez estas alterações no balanço possam também ser causadas por estados psicológicos como o medo e ansiedade. Problemas de dor crónica, estão ocasionalmente associados a distúrbios do humor, do sono e ansiedade, que poderiam ser explicados como sendo a origem, ou por outro lado, uma consequência da dor crónica. Os tratamentos que melhoram igualmente este sintomas, são por isso preferidos. (36)

Na teoria, para a obtenção de uma máxima eficácia com efeitos tóxicos mínimos, a terapia combinada ótima passa pela utilização de fármacos com: diferentes alvos terapêuticos, diferentes ações farmacológicas, diferentes perfis de efeitos secundários, interações medicamentosas mínimas (Tabela 7). (36)

Terapia combinada com máxima eficácia e efeitos tóxicos mínimos

- Diferentes alvos terapêuticos

- Diferentes ações farmacológicas

- Diferentes perfis de efeitos secundários

- Interações medicamentosas mínimas

Tabela 7: Critérios para que uma terapia combinada tenha o potencial de máxima eficácia com efeitos tóxicos mínimos.

Apesar disto, atualmente na prática clínica, são utilizadas combinações que não respeitam estes princípios mas que, apesar dos seus efeitos secundários, demonstram utilidade na redução da dor: é o caso das combinações que deprimem o SNC utilizadas no tratamento da dor neuropática. (36)

13.1. Proposta de plano terapêutico da dor crónica de origem inflamatória

No caso da dor crónica de origem inflamatória a terapêutica inicia-se com paracetamol ou AINEs, podendo-se também utilizar tramadol. A utilização de opióides, sulfato de condroitina, glucosamina e duloxetina não é recomendada neste tipo de dor. (7, 36)

13.2 Proposta de plano terapêutico da dor crônica de origem neuropática

No caso da dor neuropática, a primeira linha de tratamento passa por antidepressivos como os ADTs e os SNRI bem como por anticonvulsivantes (gabapentina ou pregabalina). Alguns destes medicamentos têm um tempo de latência relativamente elevado até começarem a fazer efeito sobre a dor e, além disso, têm vários efeitos secundários. Para segunda e terceira linha ficam o tramadol e opióides. Este tipo de dor é parcialmente ou completamente resistente aos AINEs e até mesmo aos opióides. No caso específico de dor neuropática periférica existe uma fraca recomendação para a utilização de “patches” com lidocaína ou com grande concentração de capsaicina e ainda toxina-A de *Clostridium botulinum*. Na dor neuropática, a tolerância e o elevado potencial tóxico dos medicamentos clássicos utilizados no seu tratamento implica a necessidade de investigar novos agentes potenciais para aliviar a dor. (36, 57) Neste sentido, foi avaliado, por exemplo, o efeito da curcuma em ratos. (29) Como já foi referido anteriormente, nos casos de dor neuropática os níveis de cortisol sérico e a expressão de 11β HSD₁ na medula espinhal estão aumentados. Ficou demonstrado que a curcuma é capaz de reduzir estes níveis bem como aumentar a tolerância a dor mecânica e térmica induzida. O mesmo ficou demonstrado em ratos com dor neuropática diabética num estudo anterior. (29)

Perante estas possibilidades terapêuticas e uma eficácia bastante variável, torna-se difícil a escolha do medicamento. Foram feitos estudos com vista a encontrar correlação entre a eficácia do medicamento e as características da lesão. Dependendo do tipo de lesão, da sintomatologia e por vezes da etiologia, a doença terá melhor ou pior resposta a determinado fármaco. A alodínia mecânica ou ao frio responde bem a inibidores de canais de sódio, opióides, antagonistas dos recetores NMDA e propofol. Nos casos em que existe hiperalgesia na neuropatia do vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou alodínia mecânica dinâmica, prediz-se que haja melhor efeito por parte da pregabalina. No caso das lesões a nível da medula espinhal, a lamotrigina mostrou-se com elevada utilidade. Também existem predisponentes negativos como acontece com os doentes com alodínia mecânica dinâmica, nos casos de neuralgia pós-herpética que praticamente não respondem à pregabalina e nos casos de esclerose múltiplas que não respondem à levetiracetam. Quanto à alodínia mecânica, há estudos contraditórios quanto ao efeito da lidocaína intravenosa. (13) Foram feitos estudos em animais com dor neuropática que mostram que, em geral, a combinação de inibidores da via ascendente com facilitadores das vias descendentes, como por exemplo gabapentina e morfina ou então opióides e cetamina, resulta em aumento da antinociceção.

13.3. Proposta de plano terapêutico da fibromialgia

No caso da fibromialgia, os fármacos que parecem ter melhor ação são os relaxantes musculares, ADT, SNRI, SSRI, tramadol e anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina). Os opióides estão contra-indicados. (36)

13.4. Proposta de plano terapêutico na lombalgia crónica comum

A lombalgia é um caso particular de dor. Para este tipo de dor recomenda-se para primeira e segunda linha o paracetamol, AINEs, inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX2), relaxantes musculares e tramadol. Para terceira e quarta linha ficam os opióides, os antidepressivos e anticonvulsivantes. Não são recomendados as benzodiazepinas (BDZ) nem corticoides sistémicos! (36)

13.5. Outras modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento de patologias com dor crónica

Programas compreensivos da dor (CPP)

Os programas compreensivos da dor (do inglês CPP) são terapias cognitivas e comportamentais e são efetivas numa variedade de condições com dor crónica. É importante realçar que a CPP não visa a cura de uma patologia psicológica: é antes uma ferramenta para ajudar a diminuir a perceção dolorosa de uma dor real, através do conhecimento de como lidar com a dor e do conhecimento do seu prognóstico pois, muitas vezes, o medo desta dor acaba por ter um papel importante na sua manutenção. Através da antecipação das preocupações que os doentes podem sentir no decorrer de patologias com dor crónica, como por exemplo, a incapacidade para trabalhar, a manutenção do seu rendimento bem como obstáculos que possam vir a encontrar no decorrer do seu tratamento, é possível preparar o doente para uma melhor resposta, diminuindo assim o *stress*. Os opióides, que são a classe de analgésicos mais potentes, são capazes de reduzir a dor crónica em cerca de 30%, enquanto estudos publicados sobre a CPP afirmam uma redução da dor entre 14% e 60%, com média entre os 20% e os

30%. Mais do que a redução da dor, a filosofia de CPP passa por tentar repor a funcionalidade dos doentes. Funcionalidade entende-se como bem-estar físico, psicológico, social e económico Nesta área, existe uma grande diferença entre a terapia com opióides e a CPP: enquanto os opióides conseguem repor a função em 35% dos casos, a CPP é capaz de repor nuns esmagadores 65%. Neste aspeto a CPP também mostra um aumento no retorno ao trabalho, com taxas médias de 66% enquanto o tratamento convencional consegue apenas uma média de 27% (entre os 0% e 42%). Outro aspeto estudado tem a ver com os cuidados de saúdes concomitantes: Enquanto 16% dos doentes tratados com CPP receberam tratamento cirúrgico e 17% foram hospitalizados, quase metade dos doentes tratados por métodos convencionais acabaram por fazer cirurgia ou foram hospitalizados. (4)

Mesmo sabendo que a utilização de opióides no tratamento da dor crónica continua controversa, cerca de metade dos doentes que inicia CPP já utilizava esta classe de fármacos. É interessante reparar que após a CPP, mais de 65% desses doentes descontinuam a medicação opióide por pelo menos 1 ano. (4)

É irrealista pensar que um médico sozinho é capaz de compreender e executar todo um trabalho multidisciplinar que compreende a CPP, com a sua abordagem psicológica, tratamento de reabilitação física, terapia ocupacional, cuidados de enfermagem, entre outros. Por causa disto, a CPP tem um custo alto imediato, o que possivelmente faz com que os médicos não a utilizem como primeira linha. Apesar disso, estima-se que os custos associados a cuidados médicos quando se utiliza CPP no tratamento da dor crónica, sejam reduzidos em 68%. A longo prazo, a CPP é muito mais benéfica sob o ponto de vista pessoal e económico conseguindo ajudar a recuperar a vida produtiva. Assim, a CPP mostra-se em alguns estudos como o tratamento mais eficaz para pessoas com dor crónica! Além disso, apresenta-se com uma razão custo-benefício superior aos tratamentos convencionais. (4)

Assim sendo, a CPP deveria ser considerada uma opção terapêutica de primeira intenção e não um recurso após vários tratamentos insatisfatórios. (4)

TENS – *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*

A TENS é uma técnica não invasiva e acessível que apesar de não ter resultados robustos, é frequentemente utilizada na reabilitação física para diminuir a dor aguda ou crónica de origem músculo-esquelética ou neuropática. Um aparelho de TENS é mostrado na Figura 6. Existem 2 hipóteses para o mecanismo de ação desta técnica: primeiro, a

estimulação das áreas cutâneas vai ativar as fibras grossas não nocicetivas (fibras A α e A β), que de acordo com a teoria do *gate control*, fecham o portão na medula espinhal, diminuindo desta forma a dor; segundo, através da libertação de opióides endógenos. (58, 59) A hipótese da libertação de opióides endógenos foi posta, dado que um tipo de TENS realizado com agulhas, tem menos efeito analgésico nos doentes que fazem terapêutica com opióides, talvez por causa do aumento da tolerância a estas moléculas. A própria TENS, quando aplicada como rotina num doente, desenvolve tolerância, diminuindo os seus efeitos analgésicos. (60) A este respeito, foi posto em evidência que através da utilização de antagonistas dos recetores NMDA do glutamato, foi prevenida não só a tolerância desenvolvida à TENS mas também à tolerância relacionada aos opióides. (61) Para além disto, através da utilização de naloxona, um antagonista dos opióides não se verificaram os efeitos analgésicos da TENS. (22) Por estas razões, existe uma base forte para supor que os opióides endógenos têm um papel importante nesta técnica.

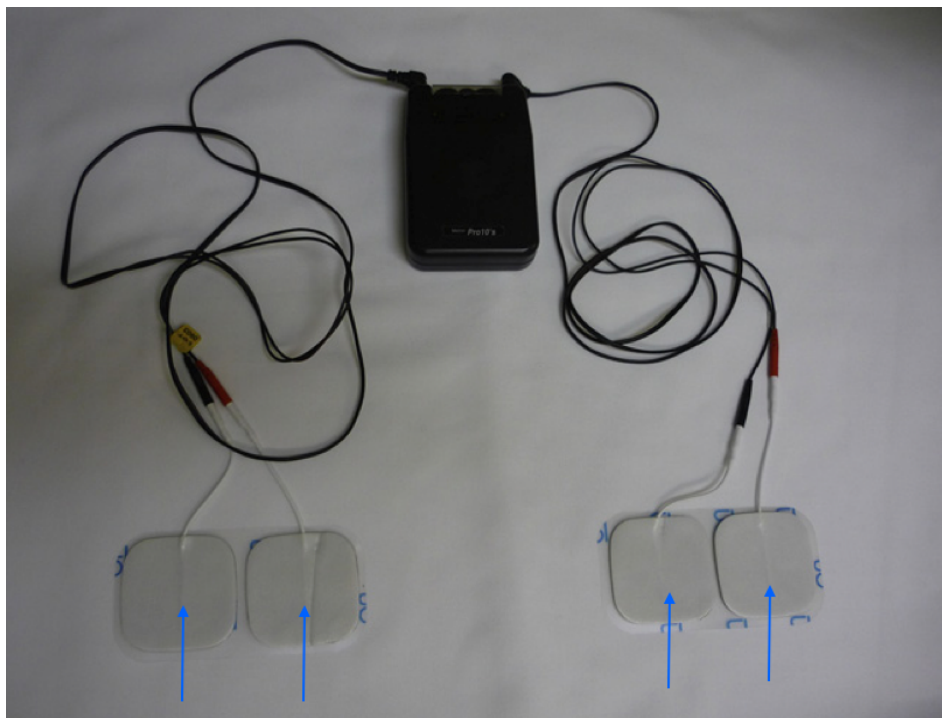


Figura 6:
TENS – Estimulação nervosa elétrica transcutânea. Aparelho móvel para realizar TENS. No centro encontra-se a bateria e marcado com as setas azuis os eléctrodos que se colocam na região a estimular. Adaptado de *Boensch S. Stimulation-produced analgesia: TENS, acupuncture and alternative techniques. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2011;12(1):28-30.*

13.6. Terapêuticas sob investigação

Antagonistas dos receptores purinérgicos P2Y₁₂

Estudos em ratos mostraram que após a injeção intraperitoneal ou intratectal de antagonistas do recetor de purinas P2Y₁₂, a hiperalgesia quer da dor neuropática, quer da dor inflamatória diminuía. Põe-se a hipótese de este recetor, bem como outros da classe P2Y, terem importância na produção de citocinas. (62)

Terapia génica

A terapia génica, um tipo de terapia emergente no tratamento de várias patologias, foi também investigada no tratamento da dor crónica. Uma abordagem é através da expressão de neurotransmissores inibitórios a nível da medula espinhal, que tem como objetivo bloquear a transmissão nociceptiva entre o primeiro e o segundo neurónio. Mais recentemente foram utilizados vetores que codificam o *antisense* ou microRNAs com o objetivo de reduzir a expressão genética de moléculas essenciais ao desenvolvimento de dor crónica. A aplicação de microRNAs será discutida já a seguir. (7)

A aplicação de microRNAs

Nos últimos 6 anos, foi sugerido através de modelos experimentais e em diversos doentes com dor crónica, que uma classe de RNAs pequenos não codificadores de proteínas e com função reguladora pós-transcricional, conhecidos como microRNAs, teriam um papel importante em regular a dor. Alguns microRNAs são excretados seletivamente das células, funcionando como comunicação intercelular, abrindo as portas a uma exploração destas moléculas como biomarcadores. Sabe-se que os microRNAs são importantes na manutenção da homeostasia e a desregulação destes foi associada a várias condições patológicas, tais como, neoplasias, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas. (20, 63)

Apesar de os microRNAs estarem demonstradamente relacionados com a oncogénese, desconhecendo-se o seu efeito direto sobre a dor, sabe-se que vários cancros, tal como o glioblastoma, envolvem uma desregulação dos microRNAs e pode resultar em dor muito forte. (20)

Durante o processo de sensibilização da dor, quer esta seja periférica ou central, sabe-se que a expressão proteica tem uma importância chave. Este processo é potencialmente regulado por microRNAs. (20)

Uma maneira diferente de modular a dor é através da expressão de recetores de morfina, como é o caso da regulação da MOR1 (receptor opióide mu 1) pelo miR-23b. Existe uma correlação entre a expressão de miR-23b e a tolerância aos opióides, associada à administração a longo prazo dos mesmos. (20)

Alterações a nível dos microRNAs são observadas após a indução de dor. Foi mostrado que ratos *knockout* para a Dicer, uma enzima que cliva o pré-microRNA em microRNA, tiveram uma dor mais branda quando esta é de origem inflamatória. Assim o papel dos microRNAs parece estar relacionado com o mecanismo de hiperalgesia associado à inflamação. (20)

O miR-134 está reduzido em condições de dor neuropática por causa da inflamação e está inversamente relacionado com a expressão de MOR1. Noutros casos, como por exemplo AR, a influência do miR-146a foi demonstrada. Este microRNA parece ser um regulador chave da inflamação. (20)

Estudos animais mostraram resultados promissores na aplicação de moléculas relacionadas a microRNAs na terapêutica para aliviar a dor e também vários ensaios clínicos mostram um potencial de aplicar microRNAs como biomarcadores de condições dolorosas como síndrome da dor regional complexa e fibromialgia ou ainda para descobrir doentes com maior risco de desenvolverem dor crónica. (20, 63)

14. Discussão

A dor é uma experiência subjetiva e pessoal, dificilmente quantificável. A definição de dor crónica não tem em consideração a gravidade da dor, continuidade e consequências da dor, o que faz com que maioritariamente, a todos os tipos de dor crónica seja instituída uma terapêutica muito semelhante, quando podem ter espectros de apresentação variados. (34)

Existe uma constrangedora evidência de que independentemente das circunstâncias iniciais da dor crónica, esta acabará por provocar alterações estruturais, funcionais e químicas no cérebro e no sistema nervoso central. Estas alterações afetam as redes neuronais da dor e cognição incluindo áreas de funções executivas. Ficou demonstrado que as pessoas com dor

crónica exibem incapacidade das funções executivas de pequeno ou médio grau. A fibromialgia é o caso em que esta relação está melhor estabelecida. Estudos na fibromialgia mostram défice na memória de trabalho, atenção e controlo executivo. Por vezes os doentes com fibromialgia são mais incomodados com esta diminuição das capacidades executivas do que pela dor. O termo “*fibro-fog*” foi criado para descrever estes problemas nas funções executivas. (35, 64)

Estudos realizados em seres humanos e em ratos, convergem na ideia de que a dor crónica induz um reorganização anatômica e funcional nas estruturas e redes cerebrais. Os resultados divergem em relação à densidade da matéria cinzenta: alguns estudos mostram que diminui, outros mostram que aumenta, e ainda outros afirmam que não há alterações. Estes resultados insatisfatórios podem ter origem na diversidade de condições com dor crónica e a sua etiologia subjacente. (65)

A dor crónica está associada à incapacidade laboral que traz consequências económicas muito significativas. Apesar de menos estudado, mesmo para as pessoas que não exercem qualquer atividade profissional, principalmente para aqueles que são cuidadores de família ou que gerem um agregado familiar, a dor crónica pode em última instância conduzir ao isolamento familiar e social. (1)

No que diz respeito ao tratamento, devido ao elevado número de pessoas afetadas com dor crónica e à complexidade do mesmo, pode-se considerar que o tratamento inadequado desta patologia é uma epidemia, resultando em danos para o doente, para os cuidados de saúde, para a economia e para a sociedade em geral!

No mesmo sentido, outra questão que coloca dúvidas é qual a redução da dor que é clinicamente significativa. Alguns estudos patrocinados pela indústria, estabelecem uma redução de 30% da dor como significativa. Tomando por princípio que as combinações terapêuticas são mais eficazes do que a monoterapia, existe o problema de saber como iniciar a terapia múltipla: se com administração simultânea desde o princípio, ou introduzir o segundo agente após a dose eficaz máxima ter sido atingida num primeiro fármaco (estilo “add-on”). Se o medicamento introduzido em primeiro lugar for bem tolerado e eficaz, a monoterapia pode ser continuada. Caso tenha efeitos adversos ou não seja eficaz, deve ser abandonado e considerado um tratamento alternativo. Se no entanto, o primeiro medicamento for bem tolerado mas com alívio parcial, pode-se considerar continuar o primeiro medicamento e adicionar um segundo num estilo “add-on”. O problema que surge é que neste caso, o primeiro medicamento vai estar na sua dose máxima (ou perto da dose máxima), o que

faz com que haja efeitos secundários cruzados e, obrigatoriamente, o segundo medicamento introduzido tenha uma dose mais baixa do que o primeiro. Assim sendo, nos casos em que existem efeitos secundários cruzados expectáveis, talvez a introdução simultânea dos dois medicamentos seja favorável ao alívio ótimo da dor. Estudos que vão no sentido de apurar quais as combinações melhores no tratamento da dor são mais difíceis do que avaliar medicamentos únicos, o que pode atrasar a utilização generalizada de combinações medicamentosas nestes casos. (36)

A combinação dos estudos em animais e em humanos, clarifica o papel chave dos canais $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ e $Na_v1.9$ na hiperexcitabilidade neuronal que leva à dor, colocando estes canais como potenciais alvos terapêuticos(14, 66)

Quanto a estratégias preventivas, a utilização da avaliação de biomarcadores presentes em fluidos, como é o caso do sangue, já é corrente noutras patologias como a oncologia e a patologia cardíaca. A aplicação de tais biomarcadores relacionados a condições dolorosas é uma abordagem nova que pode sofrer resistência por parte de alguns clínicos. A utilização de microRNAs como biomarcadores é potencialmente possível pois, para além dos tecidos afetados, virtualmente todos os biofluidos, com destaque para o sangue e urina, os possuem, adicionalmente são sensíveis a pequenas mudanças em vários processos fisiológicos. Mais estudos são necessários para compreender melhor as relações entre a expressão destas moléculas, nomeadamente no sangue, e a clínica com vista a serem aceites como marcadores de uma situação subjetiva, a dor. (20, 67)

Poderão existir indivíduos que são mais suscetíveis à dor. Um estudo demonstrou que um polimorfismo de nucleótido único (SNP) no gene *SCN9A* que codifica o canal $Na_v1.7$ está associado a um aumento moderado na frequência de disparo nos neurónios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal sendo que tem uma frequência de 17.8% nos controlos da amostra da população branca. Em indivíduos com este SNP e patologia dolorosa (por exemplo, dor ciática, osteoartrite, amputação de membro) tinham pontuações de dor mais elevada bem como um limiar de dor mais baixo. Outro grupo estudou o mesmo polimorfismo e não conseguiu demonstrar correlação com dor crónica difusa. Assim, fica a ideia de que este polimorfismo, e talvez outros, sejam responsáveis pelas variações interindividuais da perceção dolorosa. Apesar de não ser necessariamente a causa da dor, estes polimorfismos mostram uma possível suscetibilidade nos casos em que se verifica dor. (66)

15. Conclusão

O ser humano sobrevive à custa de uma adaptação ao longo da vida. A dor, é um mecanismo essencial à sobrevivência e aprendizagem por possibilitar a adaptação a condições adversas. São vários os fatores que são capazes de provocar dor, como por exemplo inflamação, traumatismo, temperatura e químicos. Por vezes, a dor continua mesmo após o estímulo desencadeante ser removido, resultando em patologia com dor crónica. As patologias com dor crónica têm diferentes etiologias devido à complexidade do sistema nociceptivo. Cada vez se conhece melhor o sistema algico, mas ainda existem muitas janelas de desconhecimento nesta área.

A dor crónica não é uma entidade única. É antes um conjunto de patologias que se expressam de forma semelhante, na forma de dor dissociada de dano, sem utilidade e com consequências pessoais, sociais e económicas muito relevantes.

Como a dor crónica é um problema de saúde que afeta uma grande parte da população e, também devido à grande taxa de insucesso terapêutico, torna-se relevante que todos os clínicos tenham um conhecimento mais aprofundado nesta área. A falta de formação pré-graduada nesta área, bem como a ausência de protocolos claros para o tratamento destas doenças, faz com que haja uma grande discrepância no tratamento em indivíduos com problemas semelhantes. Propõem-se que, à luz do conhecimento atual, sejam realizados mais ensaios clínicos com vista a conhecerem-se as terapêuticas mais eficazes em cada tipo de dor crónica, para mais tarde se estabelecerem protocolos específicos de tratamento. A investigação de novas modalidades terapêuticas tem avançado muito, muitas delas com um elevado potencial. Fazendo uso da investigação pré-clínica e clínica, será possível manter a esperança de elevar a taxa de sucesso terapêutico dos doentes e um dia talvez diminuir este problema de saúde pública que assombra tantas pessoas.

16. Bibliografia

1. Smith BH. Chronic Pain in Primary Care. *Fam Pract.* 1999;16(5):475-82.
2. European Federation of IASP CIAftSoP.
<http://www.efic.org/index.asp?sub=OEIX4QVHa073B4> [cited 2015 16/01/2015].
3. Bridgestock C, Rae CP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth Intensive Care.* 2013;14(11):480-3.
4. Gatchel RJ, Okifuji A. Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *J Pain* 2006;7(11):779-93.
5. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery.* 2013;31(2):49-53.
6. M Dourado. Fisiopatologia da Dor. In: Mota Pinto A. Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações. 2 ed. Lisboa: Lidel, Edições Técnicas; 2013.
7. Mata MH, Shuanglin; J. Fink, David. Application of Gene Therapy to the Treatment of Chronic Pain. *Curr Gen Ther.* 2008;8(1):42-8.
8. Bennett DLH, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):587-99.
9. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. From genes to pain: Na v 1.7 and human pain disorders. *Trends Neurosci.* 2007;30(11):555-63.
10. Kreitler SB, Diego; Lamberto, Aldo; Niv, David. *The Handbook of Chronic Pain.* 2007.
11. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *J Pain.* 2008;137(3):473-7.
12. Khan J, Benavent V, Korczeniewska OA, Benoliel R, Eliav E. Exercise-Induced Hypoalgesia Profile in Rats Predicts Neuropathic Pain Intensity Induced by Sciatic Nerve Constriction Injury. *J Pain.* 2014.
13. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):924-35.
14. Dib-Hajj SD, Binshtok AM, Cummins TR, Jarvis MF, Samad T, Zimmermann K. Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment. *Brain Res Rev.* 2009;60(1):65-83.
15. Bandell MS, Gina M; Wook Hwang, Sun; Viswanath, Veena; R. Eid, Samer; Petrus, Matt J.; J. Earley, Taryn; Patapoutian, Ardem. Noxious Cold Ion Channel TRPA1 Is Activated by Pungent Compounds and Bradykinin. *Cell Press.* 2004;41:849-57.
16. Srebro DP, Vuckovic SM, Savic Vujovic KR, Prostran MS. TRPA1, NMDA receptors and nitric oxide mediate mechanical hyperalgesia induced by local injection of magnesium sulfate into the rat hind paw. *Physiol Behav.* 2014;139C:267-73.
17. Baron RBAW, Gunnar. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010;9:807-19.
18. Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. *Clin Ther.* 2013;35(11):1728-32.
19. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain.* 2010;14(4):380-6.
20. Andersen HH, Duroux M, Gazerani P. MicroRNAs as modulators and biomarkers of inflammatory and neuropathic pain conditions. *Neurobiol Dis.* 2014;71:159-68.
21. Mendell LM. Physiological Properties of Unmyelinated Fiber Projection to the Spinal Cord. 1966.
22. Brasseur LC, M; Guilbaud, G. Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Maloine, editor. Paris 1997.

23. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*. 2008;9(2):122-45.
24. Melzack RDWP. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
25. Li S-F, Zhang Y-Y, Li Y-Y, Wen S, Xiao Z. Antihyperalgesic effect of 5-HT7 receptor activation on the midbrain periaqueductal gray in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;127:49-55.
26. Hökfelt T, Bartfai T, Bloom F. Neuropeptides: opportunities for drug discovery. *Lancet Neurol*. 2003;2(8):463-72.
27. Wu LJ, Mellstrom B, Wang H, Ren M, Domingo S, Kim SS, et al. DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator) contributes to synaptic depression and contextual fear memory. *Mol Brain*. 2010;3:3.
28. Lucas CE, Vlahos AL, Ledgerwood AM. Kindness kills: the negative impact of pain as the fifth vital sign. *J Am Coll Surg*. 2007;205(1):101-7.
29. Di YX, Hong C, Jun L, Renshan G, Qinquan L. Curcumin attenuates mechanical and thermal hyperalgesia in chronic constrictive injury model of neuropathic pain. *Pain Ther*. 2014;3(1):59-69.
30. Dieb W, Ouachikh O, Durif F, Hafidi A. Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia. *Brain Behav*. 2014;4(3):368-80.
31. Li JX, Zhang Y. Emerging drug targets for pain treatment. *Eur J Pharmacol*. 2012;681(1-3):1-5.
32. Ferjan I, Lipnik-Stangelj M. Chronic pain treatment: the influence of tricyclic antidepressants on serotonin release and uptake in mast cells. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:340473.
33. Mota-Pinto A, Mota Dias, J. Dor, se for para mim não estou. 1 ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2014.
34. IASP. Classification of Chronic Pain. IASP Press. 1994.
35. Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ, Tabor A, McFarlane A, Moseley GL. Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(7):563-79.
36. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1084-95.
37. Hwang U, Belland LK, Handel DA, Yadav K, Heard K, Rivera-Reyes L, et al. Is all pain is treated equally? A multicenter evaluation of acute pain care by age. *J Pain*. 2014;155(12):2568-74.
38. Pereira da Silva JA. Reumatologia Prática. 2 ed. Coimbra: Diagnóstico; 2005.
39. Henneberg SW, Nilsson LB. Acute paediatric pain. Review. *Curr Anaesth Crit Care*. 2007;18(3):126-34.
40. Lieberman G, Shpaner M, Watts R, Andrews T, Filippi CG, Davis M, et al. White matter involvement in chronic musculoskeletal pain. *J Pain*. 2014.
41. Lipnik-Stangelj M. Mediators of inflammation as targets for chronic pain treatment. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:783235.
42. Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2014.
43. Benoliel R, Eliav E. Primary headache disorders. *Dent Clin North Am*. 2013;57(3):513-39.
44. Olesen J. Highlights in headache research in 2013. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):5-7.
45. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):65-80.

46. Diener H-C. CGRP as a new target in prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1065-7.
47. Reuter U. Anti-CGRP antibodies: a new approach to migraine prevention. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):857-9.
48. Tfelt-Hansen P. Site of effect of LY2951742 for migraine prophylaxis. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):31-2.
49. Ding X, Cai J, Li S, Liu X-D, Wan Y, Xing G-G. BDNF contributes to the development of neuropathic pain by induction of spinal long-term potentiation via SHP2 associated GluN2B-containing NMDA receptors activation in rats with spinal nerve ligation. *Neurobiol Dis.* 2015;73:428-51.
50. Popiolek-Barczyk K, Makuch W, Rojewska E, Pilat D, Mika J. Inhibition of intracellular signaling pathways NF-kappaB and MEK1/2 attenuates neuropathic pain development and enhances morphine analgesia. *Pharmacol Rep.* 2014;66(5):845-51.
51. Beinart NA, Goodchild CE, Weinman JA, Ayis S, Godfrey EL. Individual and intervention-related factors associated with adherence to home exercise in chronic low back pain: a systematic review. *Spine J.* 2013;13(12):1940-50.
52. Wertli MM, Rasmussen-Barr E, Held U, Weiser S, Bachmann LM, Brunner F. Fear-avoidance beliefs-a moderator of treatment efficacy in patients with low back pain: a systematic review. *Spine J.* 2014;14(11):2658-78.
53. M'Dahoma S, Bourgoin S, Kayser V, Barthelemy S, Chevarin C, Chali F, et al. Spinal cord transection-induced allodynia in rats--behavioral, physiopathological and pharmacological characterization. *PLoS One.* 2014;9(7):e102027.
54. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Kessler RC, Tachimori H, Bunting B, Hu C, et al. The Associations Between Preexisting Mental Disorders and Subsequent Onset of Chronic Headaches: A Worldwide Epidemiologic Perspective. *J Pain.* 2015;16(1):42-52.
55. Holmes D. Conotoxins: how a deadly snail could help ease pain. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):867-8.
56. Arendt-Nielsen L, Cairns BE. Pain: what poisons are revealing about its mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):22-3.
57. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
58. Boensch S. Stimulation-produced analgesia: TENS, acupuncture and alternative techniques. *Anaesth Intensive Care.* 2011;12(1):28-30.
59. Peacock J. TENS and acupuncture therapy for soft tissue pain. *Anaesth Intensive Care.* 2013;14(11):502-4.
60. Leonard G, Cloutier C, Marchand S. Reduced analgesic effect of acupuncture-like TENS but not conventional TENS in opioid-treated patients. *J Pain.* 2011;12(2):213-21.
61. Hingne PM, Sluka KA. Blockade of NMDA receptors prevents analgesic tolerance to repeated transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rats. *J Pain.* 2008;9(3):217-25.
62. Horvath G, Goloncsér F, Csölle C, Király K, Ando RD, Baranyi M, et al. Central P2Y₁₂ receptor blockade alleviates inflammatory and neuropathic pain and cytokine production in rodents. *Neurobiol Dis.* 2014;70:162-78.
63. Sakai A, Suzuki H. Emerging roles of microRNAs in chronic pain. *Neurochem Int.* 2014;77:58-67.
64. Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez ML, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain.* 2011;12(12):1219-29.

65. Cauda F, Palermo S, Costa T, Torta R, Duca S, Vercelli U, et al. Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin.* 2014;4:676-86.
66. Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype–genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1152-60.
67. Furer V, Greenberg JD, Attur M, Abramson SB, Pillinger MH. The role of microRNA in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2010;136(1):1-15.

17. Acrónimos

11 β HSD: 11 β hidroxisteroide desidrogenase
5-HT: Serotonina / 5-hidroxitriptamina
ACTH: Corticotropina
ADT: Antidepressivos tricíclicos
AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides
AMPA: α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-acido isoxazolepropionico
AR: Artrite reumatóide
ATF3: *Activating transcription Factor 3*
ATP: Adenosina Trifosfato
cAMP: Adenosina monofosfato cíclico
BDNF: *Brain-derived neurotrophic factor*
BDZ: Benzodiazepinas
CCK: Colecistocinina
CGRP: Péptido relacionado com o gene da calcitonina
COX: Ciclooxygenase
CPP: Programas compreensivos da dor
CRF: Fator de libertação da corticotrofina
CRH: Hormona libertadora de corticotropina
DII: Doença inflamatória intestinal
DREAM: *Downstream regulatory element antagonist modulator*
ECD: Exames complementares de diagnóstico
EFIC: *European federation of IASP chapters*
EMG: Eletromiografia
ERK: *Extracellular signal-regulated kinase*
GABA: Ácido gama-aminobutírico
GM-CSF: *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*
IASP: *International association for the study of pain*
IL: Interleucina
LTP: *Long-term potentiation*
MAPK: *Mitogen-activated protein Kinase*
microRNA: micro ácido ribonucléico
MMP: Metaloproteinases da matriz
mRNA: ácido ribonucléico mensageiro
MSH: *Melanocyte stimulating hormone*
NA: Noradrenalina
Na_v: Canal de sódio sensível à voltagem
NF- κ B: Fator nuclear kappa B
NGF: *Nerve growth factor*
NKA: Neurocinina A
NMDA: N-metil-D-aspartato
OMS: Organização mundial de saúde
PAG: *Periaqueductal gray*
PGE2: Prostglandina E2
PK: Proteína cinase
PKC: Proteína cinase C
PNM: Polimorfonuclear
PTL: Partenolide
POMC: Proopiomelanocortina

RM: Ressonância magnética
ROS: Espécies reativas de oxigênio
RX: Radiografia
SNP: Polimorfismo de nucleótido único
SNRI: Inibidores não seletivos da recaptação de serotonina
SP: Substância P
SSRI: Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
TC: Tomografia computadorizada
TENS: *Transcutaneous electrical nerve stimulation*
TNF: Fator de necrose tumoral
TNL: Terminações nervosas livres
TRPA: *Transient receptor potential ankyrin*
TRPV: *Transient receptor potential cation channel subfamily V*
VIH: Vírus da imunodeficiência humana
 α : Alfa
 β : Beta
 γ : Gama
 δ : Delta
 ϵ : Épsilon
 κ : Capa
 μ : Mu

