



Equipe de Controle de Dor



Equipe de Controle de Dor

Programa de Fisiopatologia e Terapêutica da Dor 2021

Equipe de Controle de Dor da Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Introdução à fisiopatologia da dor. Histórico, circuitos da dor e conceitos. Transdução do estímulo doloroso

07/04/2021

Hazem A. Ashmawi

Livre-docente em Anestesiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Supervisor da Equipe de Controle de Dor – Divisão de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Supervisor do Programa de Residência Médica em Dor-Anestesiologia da Faculdade de Medicina da da Universidade de São Paulo

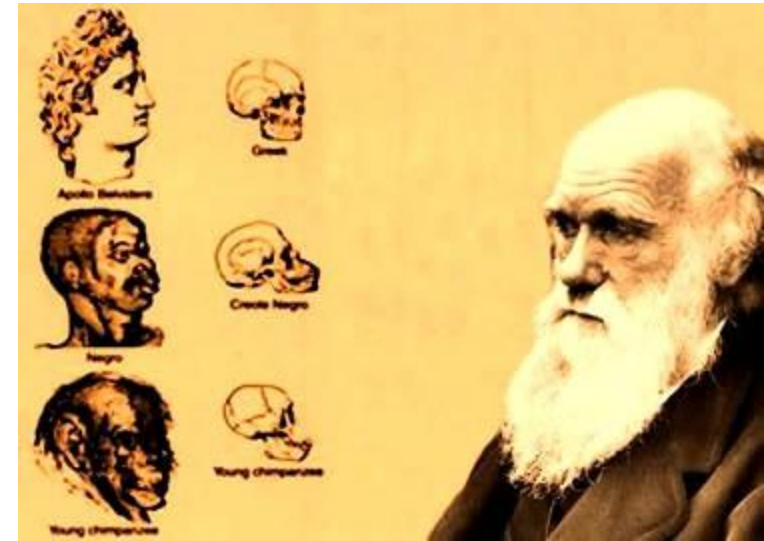
Significado evolutivo da dor

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



Significado evolutivo da dor

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

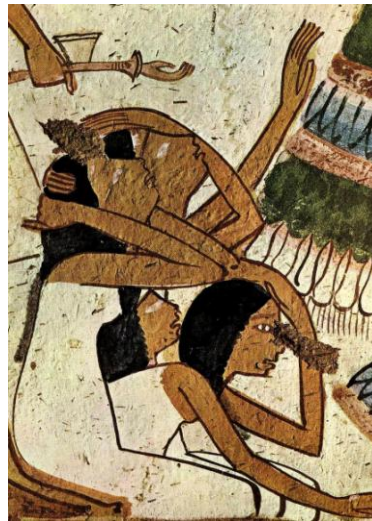


Aspectos históricos

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

Aspectos históricos

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



Aspectos históricos

- Idade média
 - Oriente
 - Ocidente

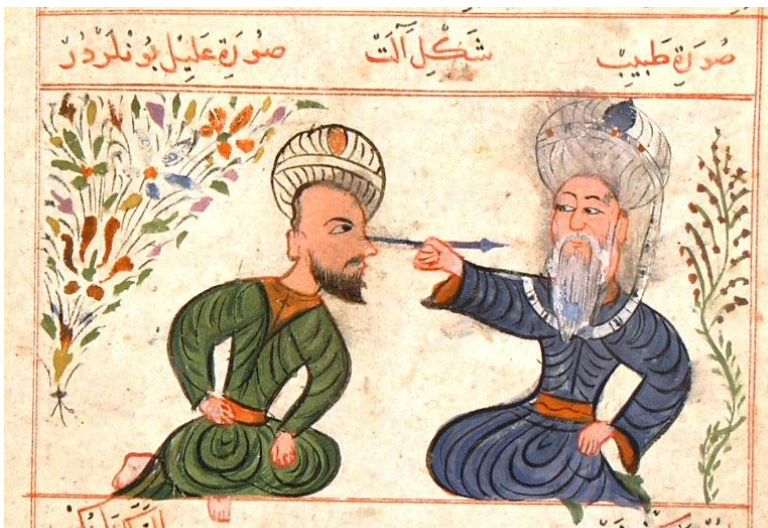


Aspectos históricos

- Oriente

– Medicina árabe/islâmica

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



Operacion de cataratas. (s.XV)



Canon de Medicina de Avicena

Aspectos históricos

- **Ocidente**

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



Aspectos históricos

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



Aspectos históricos

• Teorias da detecção do estímulo doloroso

— Como o aferente primário age ao ser ativado?

• Duas teorias:

— Teoria de padrão

- » Um estímulo doloroso é produzido quando um estímulo é suficientemente intenso para elicitar um padrão de atividade funcional indistinto na fibra nervosa.
- » O padrão é dado no SNC – medula ou cérebro, onde representações específicas são atribuídas aos estímulos térmicos, mecânicos ou químicos do campo receptivo periférico.

— Teoria da especificidade

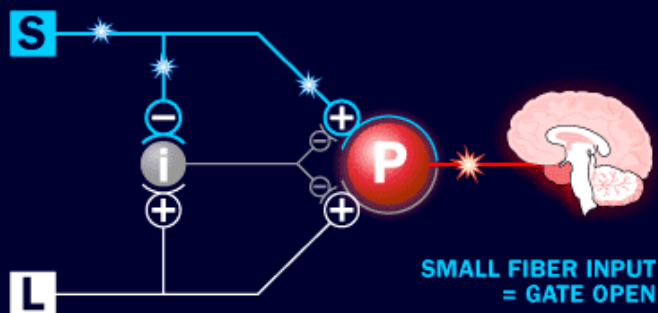
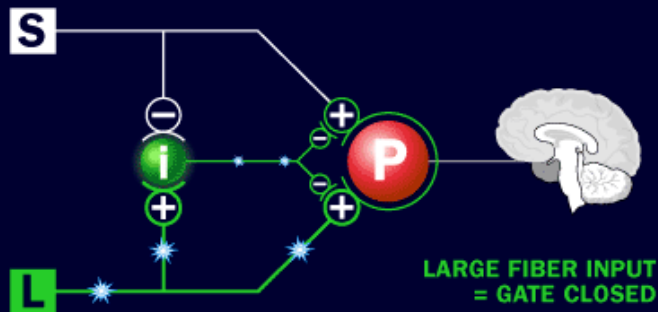
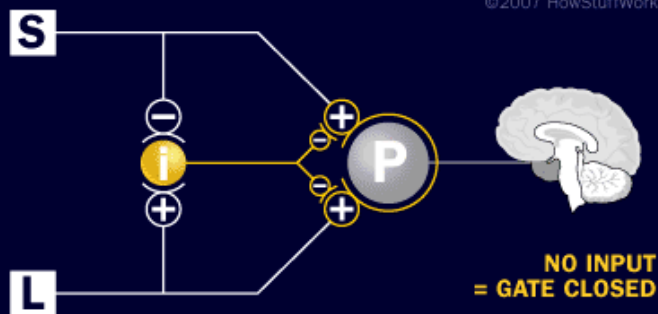
- » A dor é produzida pela ativação de subtipos de neurônios sensitivos que sintonizados para detecção de qualidades específicas ou intensidade (calor ou frio).

Aspectos históricos

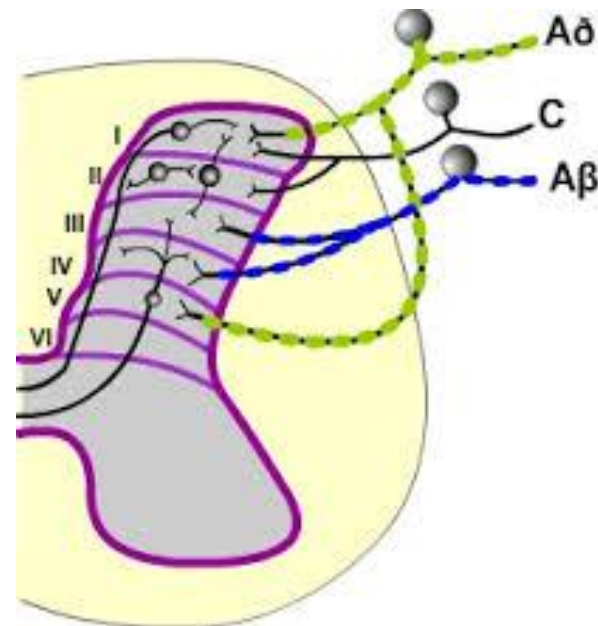
- **Teoria da modulação da dor – 1911 (Head e Fabritus)**
 - **Modulação no córtex de estímulos que vinham do tálamo.**
- **Teoria do Portão, 1965**
 - **Melzack e Wall**

How Pain Works The Melzack-Wall Pain Gate

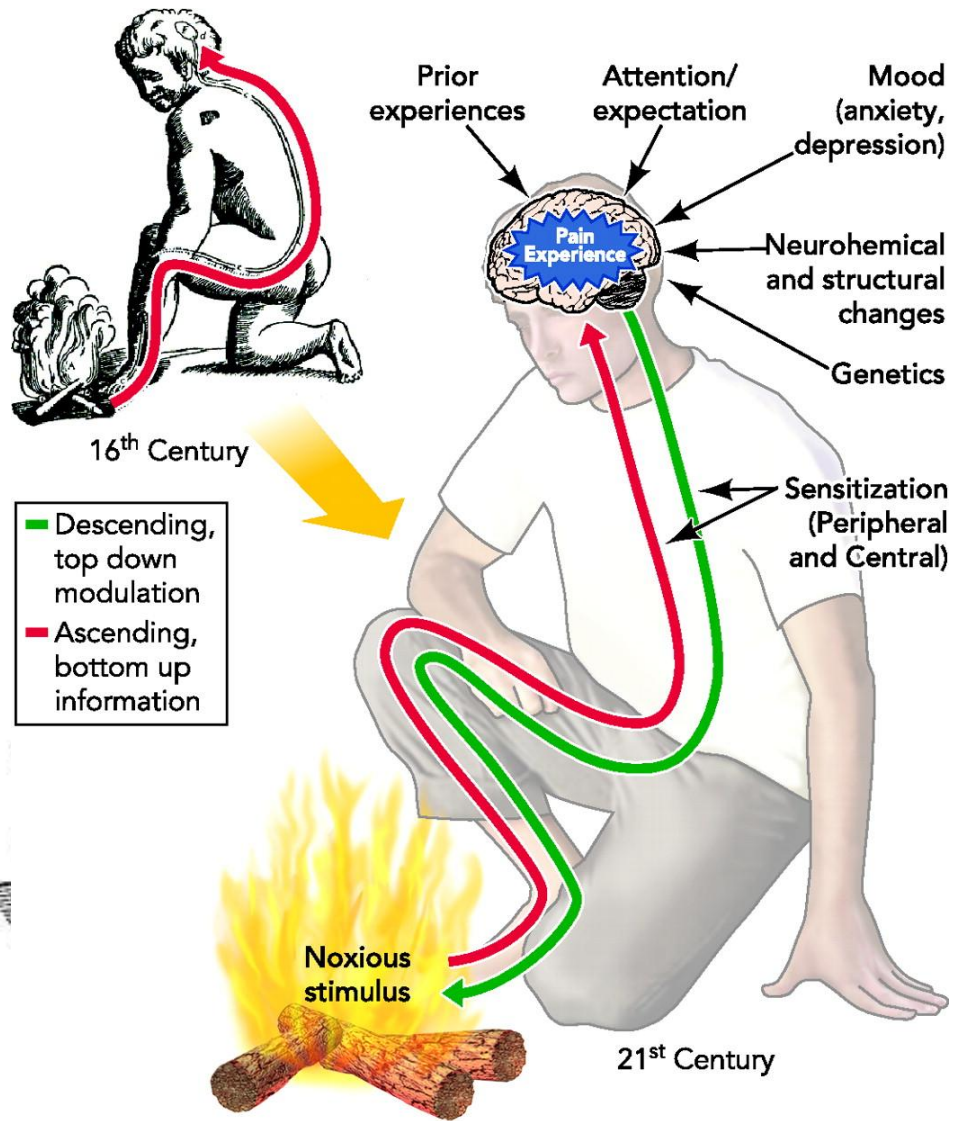
©2007 HowStuffWorks



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



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



Classificação da dor

- **Mecanismo**

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

- **Temporal**

- Dor aguda
- Dor crônica

Classificação da dor

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

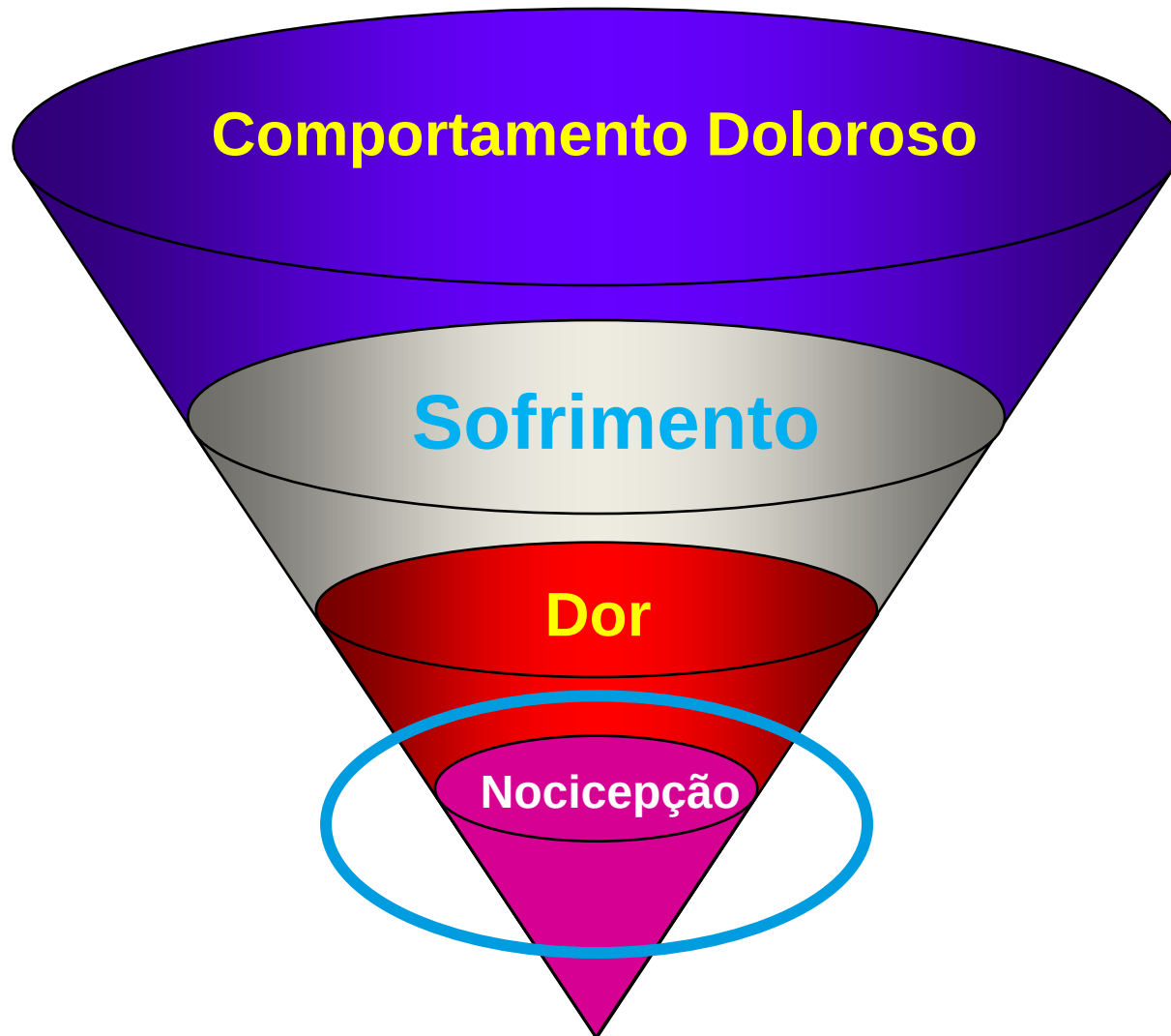
Taxonomia da dor

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

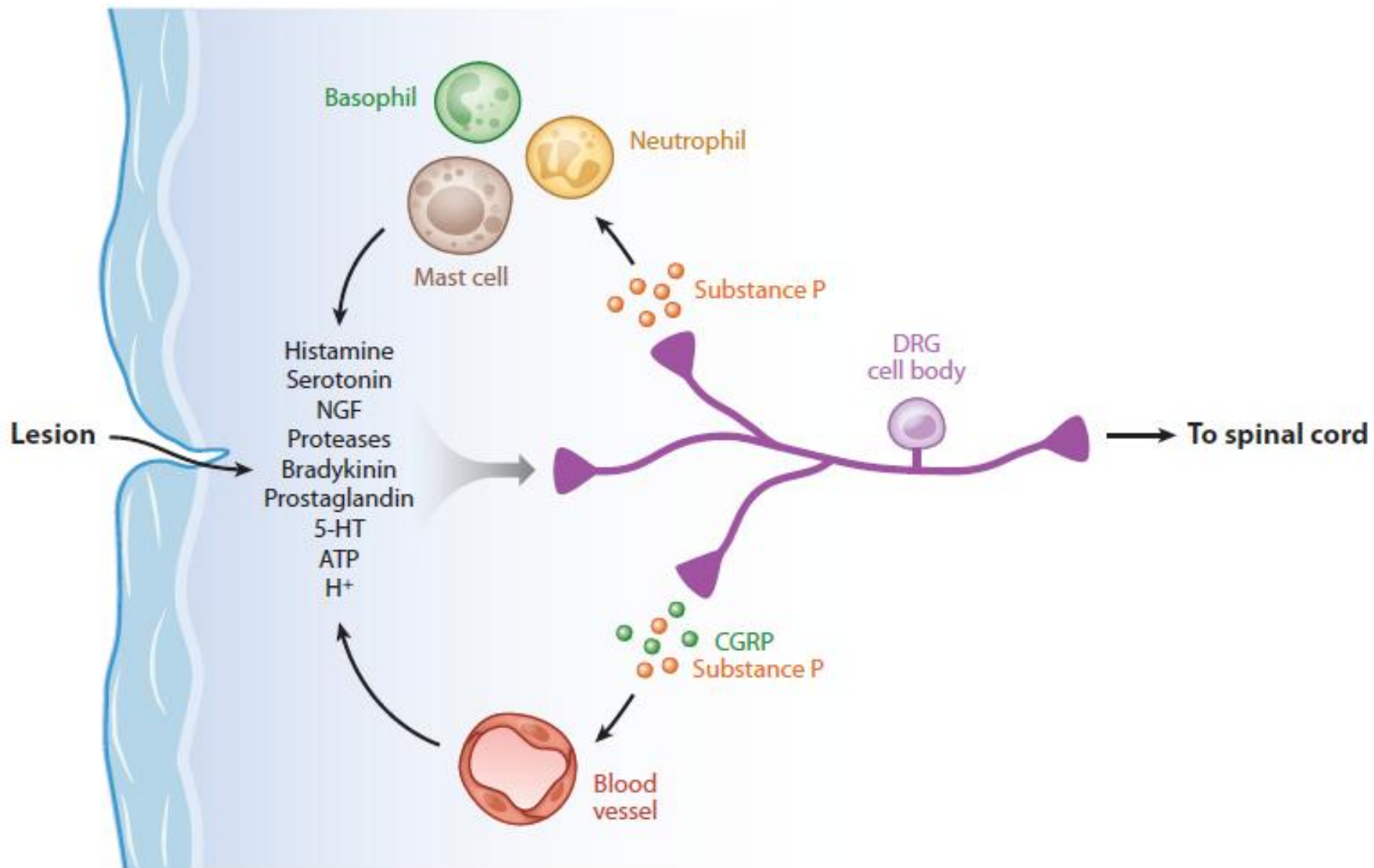
Taxonomia da dor

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

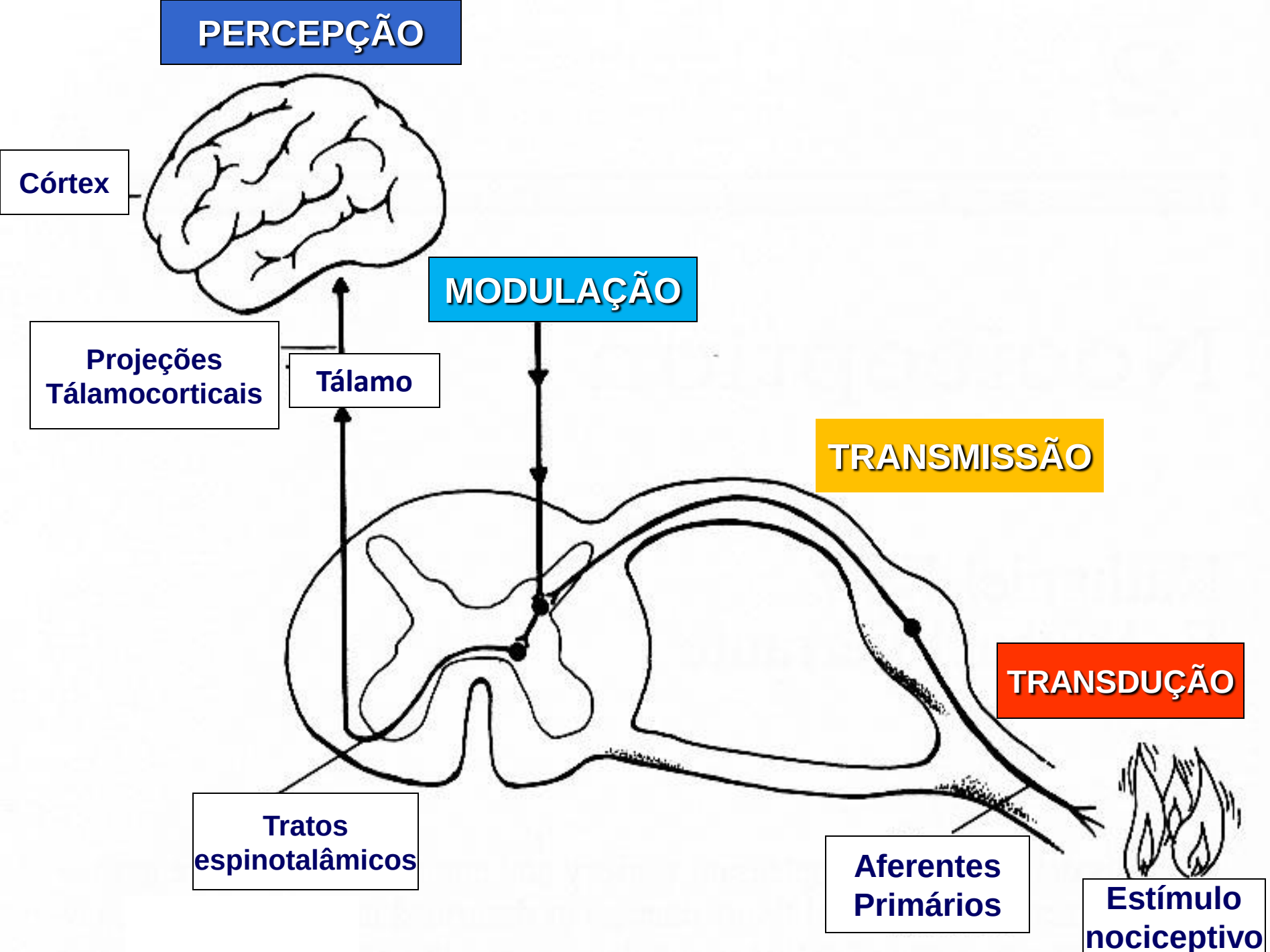
Modelo multidimensional de dor



Fisiopatologia



PERCEPÇÃO



Tipos de sensibilidades

- **Sensibilidade mecânica**

- Estímulo mecânico leve
- Propriocepção
- Estímulo mecânico profundo

- **Sensação térmica**

- Frio
- Calor

- **Nocicepção**

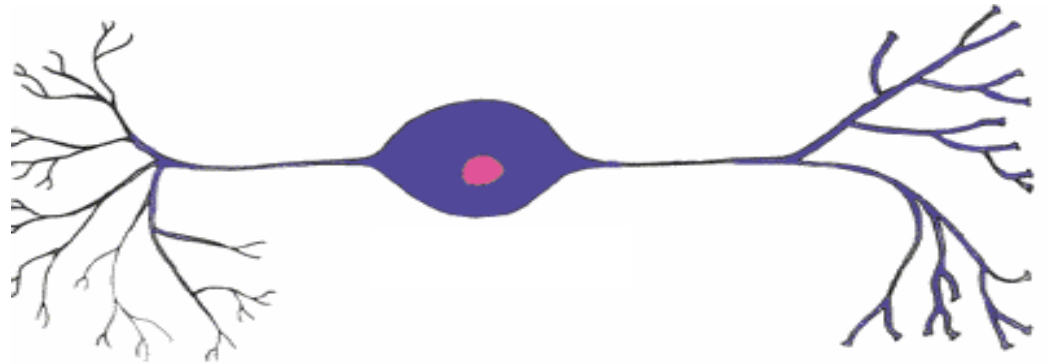
- Estímulo mecânico
- Térmico
- Químico



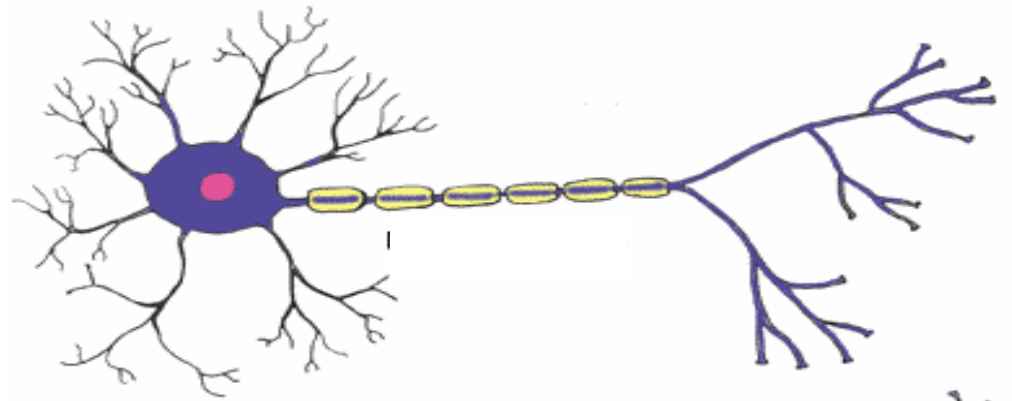
Maior intensidade

Aferente primário (nociceptor)

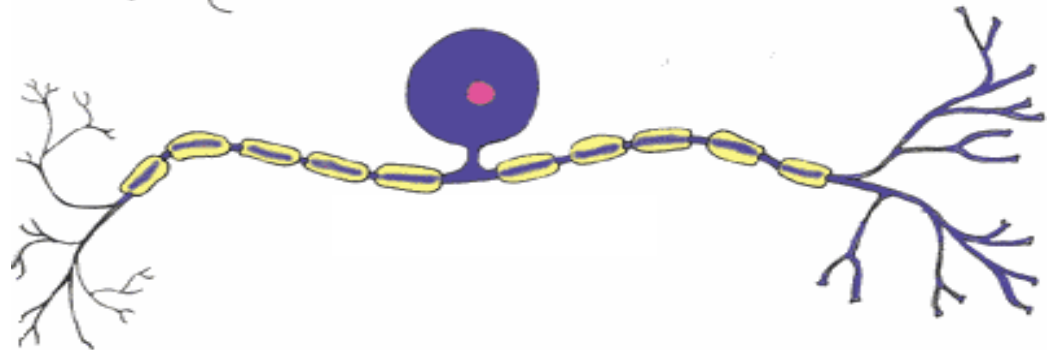
Neurônio bipolar



Neurônio multipolar

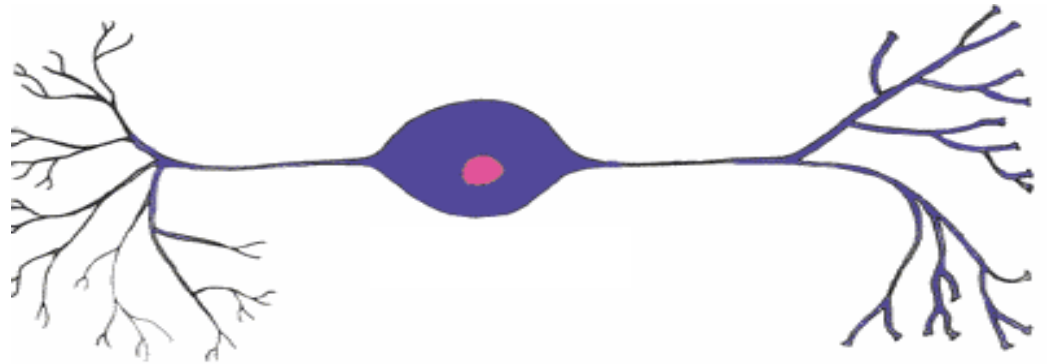


Neurônio pseudounipolar

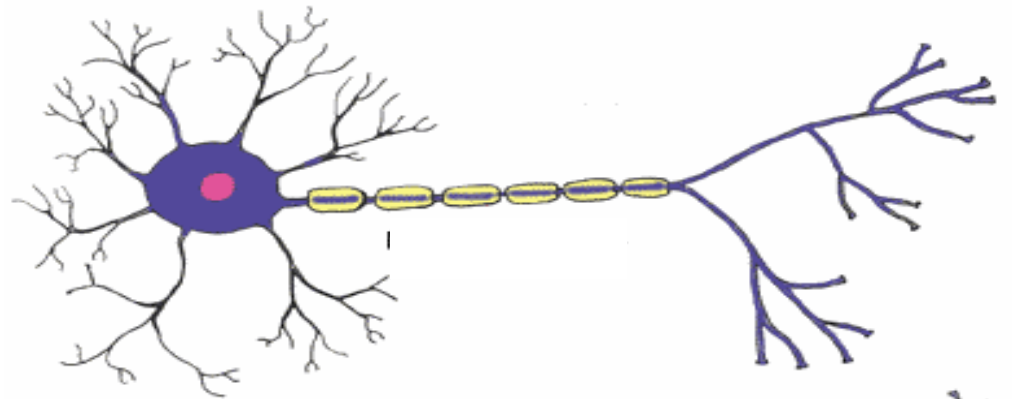


Aferente primário (nociceptor)

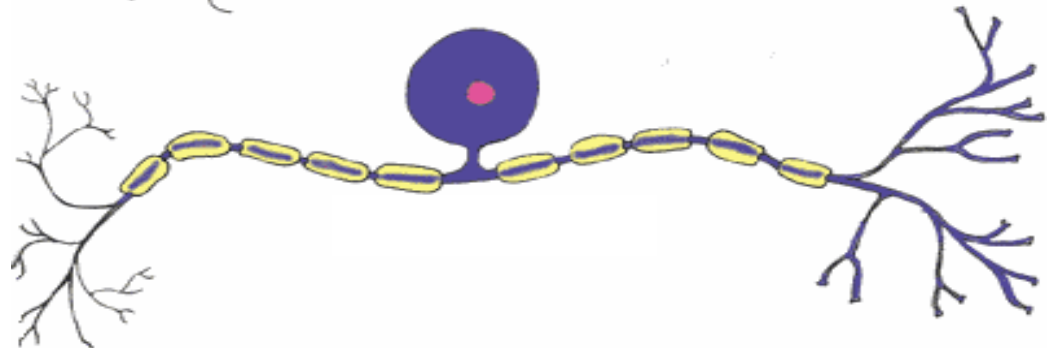
Neurônio bipolar



Neurônio multipolar



Neurônio pseudounipolar



Aferente primário (nociceptor)

- Ativado por estímulos intensos
 - Temperaturas extremas
 - $\geq 42^{\circ}\text{C}$
 - $\leq 15^{\circ}\text{C}$
 - Estímulos mecânicos intensos
 - Estímulo químico



Lesão tecidual real ou potencial

- Silentes eletricamente
- Transmissão de potenciais de ação quando ativados

Aferente Primário

- Corpos celulares presentes:

- Gânglio da raiz dorsal (GRD)

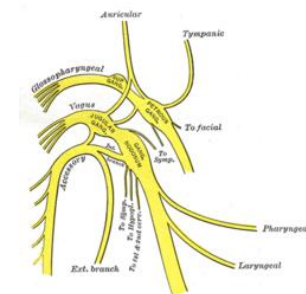
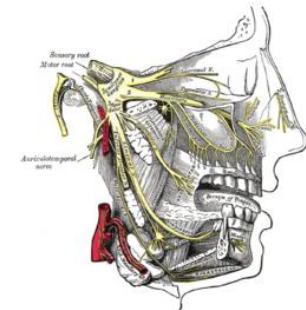
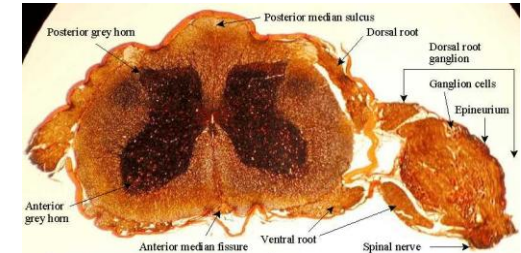
- Tronco
 - Membros
 - Visceras

- Gânglio trigeminal

- Cabeça
 - Cavidade oral

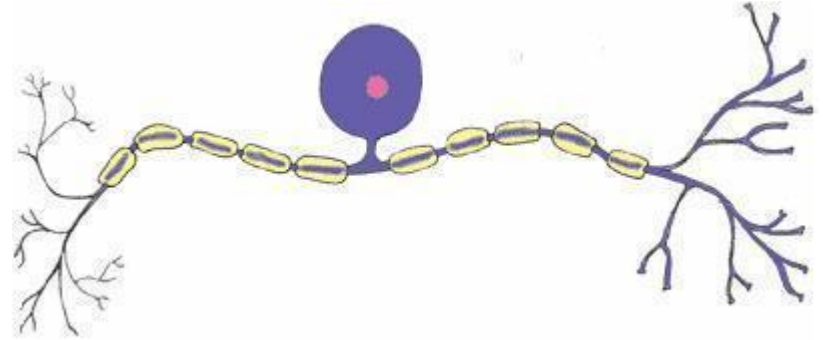
- Gânglio nodoso

- Visceras



Aferente primário

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



Aferente primário

- Fibra C
 - Não mielinizada
 - Diâmetro pequeno – 0,2-1,5 μm
 - Velocidade de condução baixa – 0,5-2,0 m/s

Aferente primário

- Fibra C
 - 80% das fibras nervosas nos nervos periféricos.
 - Neurônio polimodal
 - Térmico
 - Químico
 - Mecânico
 - Neurônio estímulo específico

Aferente primário

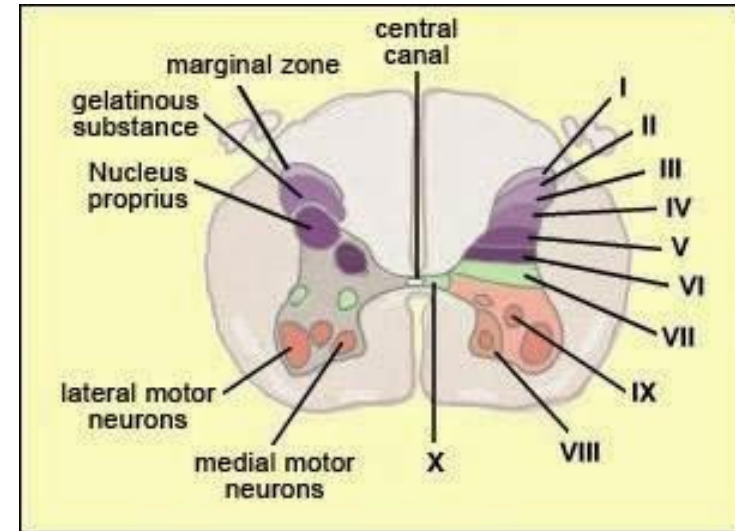
- Fibras C

- Fibras peptidérgicas

- Peptídeos pró-inflamatórios
 - Substância P
 - CGRP

- Fibras não peptidérgicas

- Tiamina monofosfatase
 - Fosfatase fluo-ácido resistente



- Projeções em diferentes áreas do corno dorsal da medula

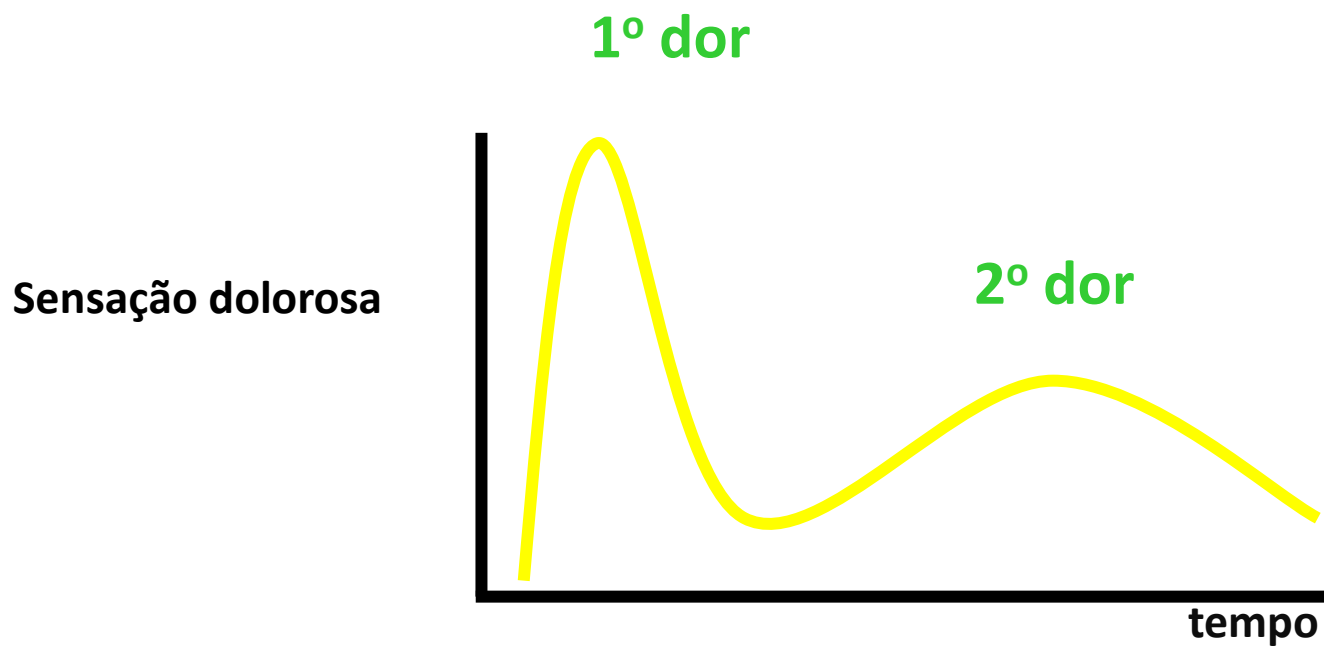
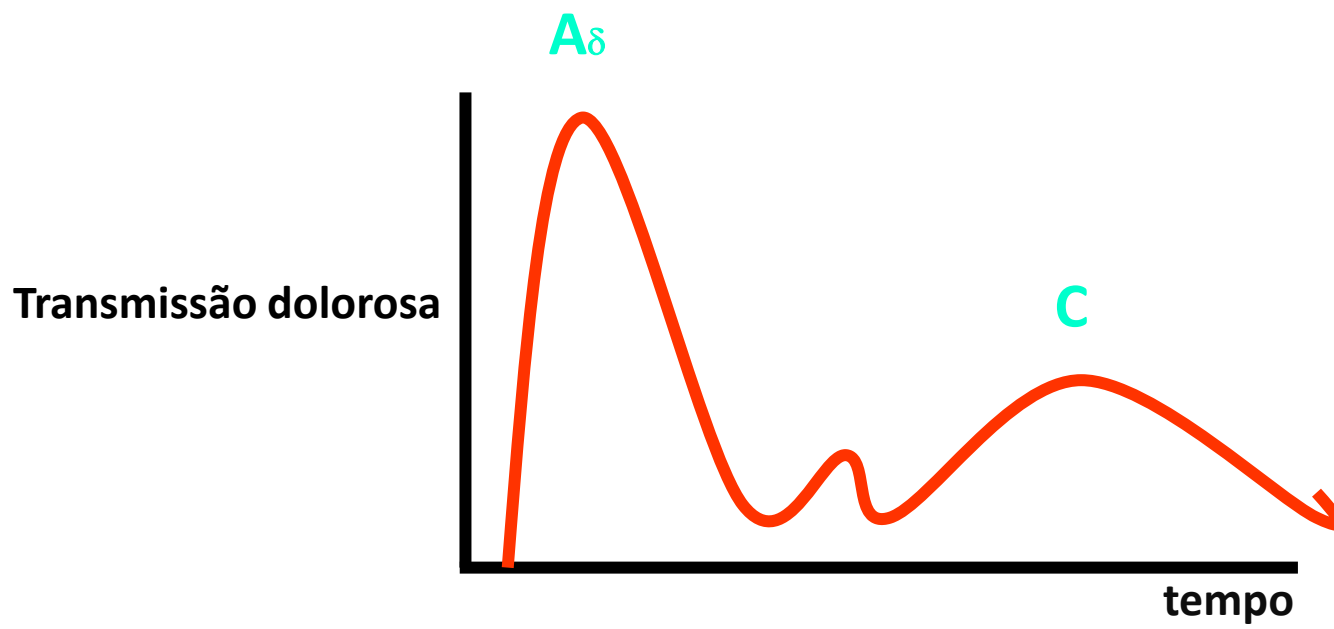
- | | | |
|---------------------|---|----------------------|
| • Peptidérgicas | → | camadas superficiais |
| • Não peptidérgicas | → | camadas profundas |

Aferente primário

- Fibras $A\delta$
 - Pouco mielinizadas
 - Diâmetro médio – $1-5\mu\text{m}$
 - Velocidade de condução intermediária – $3-30\text{ m/s}$

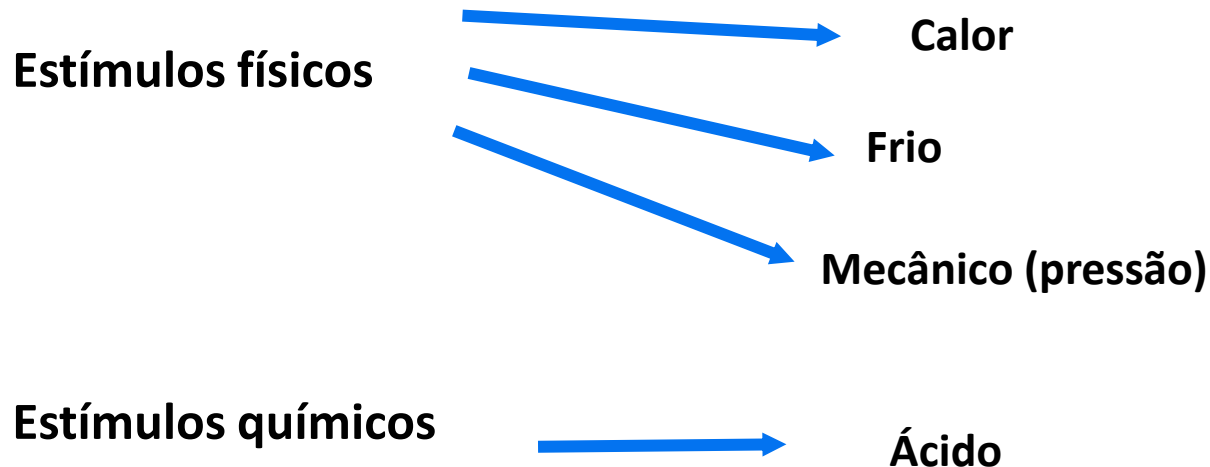
Aferente primário

- Fibras A δ
 - A δ tipo I
 - Estímulo mecânico intenso
 - Calor – $T > 52^{\circ} \text{ C}$
 - A δ tipo II
 - Estímulo mecânico
 - Calor – $T > 43^{\circ} \text{ C}$
 - Estímulo químico
 - Prótons
 - Prostaglandinas
 - Bradicinina



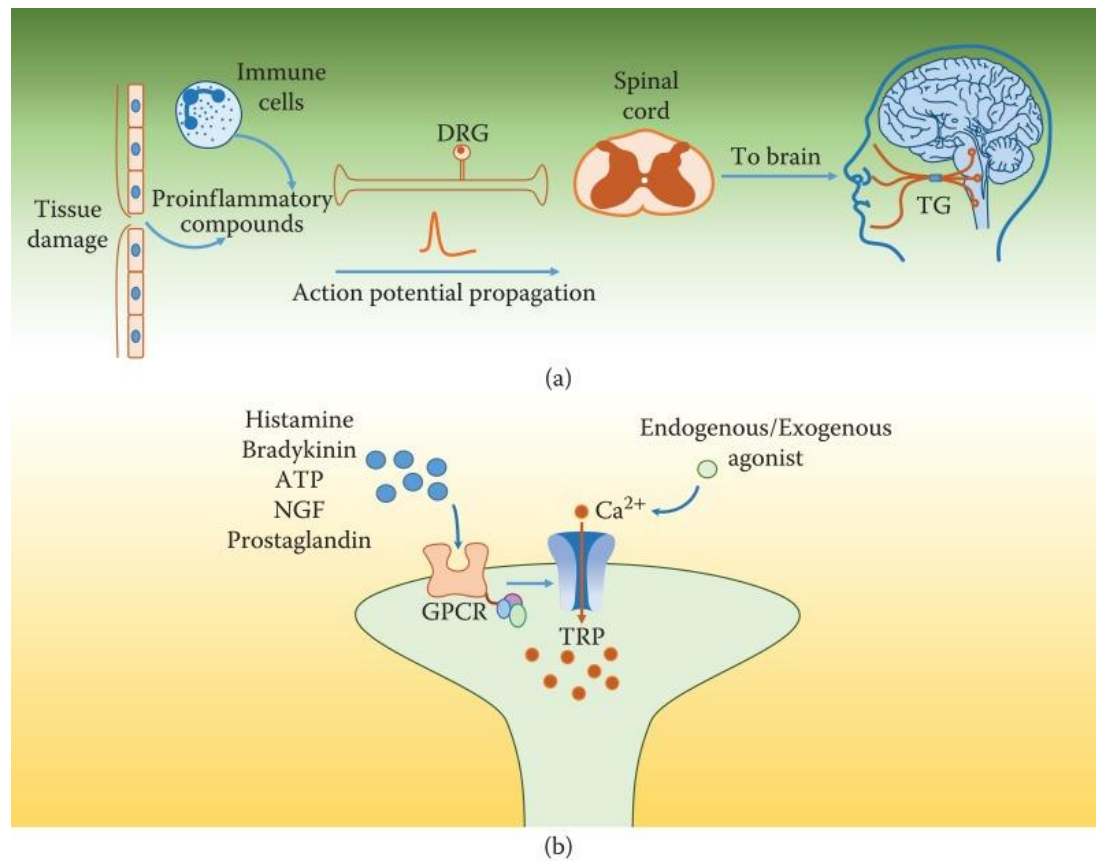
Transdução

- **Deteção e transformação do estímulo nociceptivo em linguagem ou sinal neuronal.**



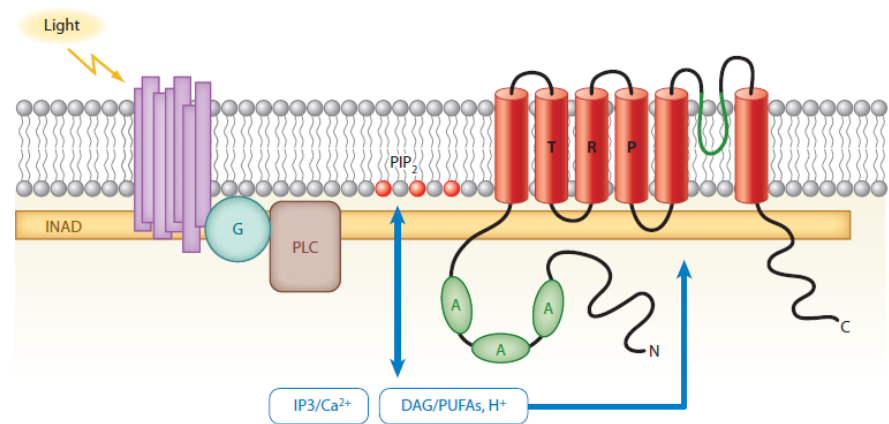
Transdução

- A transdução ocorre nas terminações nervosas livres dos aferentes primários (nociceptores)



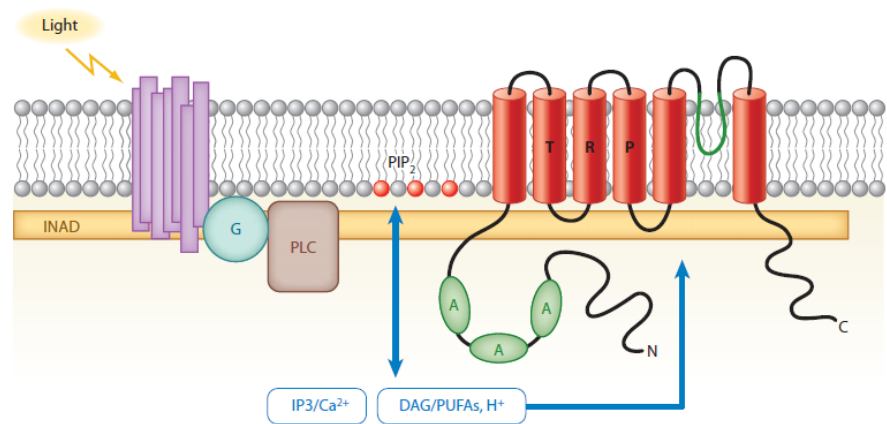
TRP

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



TRP

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



TRPV1

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



TRPV1

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

TRPM

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

TRPM8



- **Fibras C e menos em fibras A δ**
 - **(Expresso em próstata)**
 - **(Bexiga)**
- **Ativação**
 - **Temperaturas baixas (0 - 28°C)**
 - **Mentol e icilina**
 - **Participa da mediação da alodinia ao frio**

Peier et al. Cell. 2002;108(5):705-1.
Allchorne, AJ et al. 2005. Mol Pain, 1: 36.
Dhaka et al. Neuron 2007; 54:371-8.
Bautista et al. Nature 2007, 448:204-8.
Dhaka et al. J Neurosci 2008, 28:566-75.
Takashima et al. Neurosci 2010, 169:828-42.

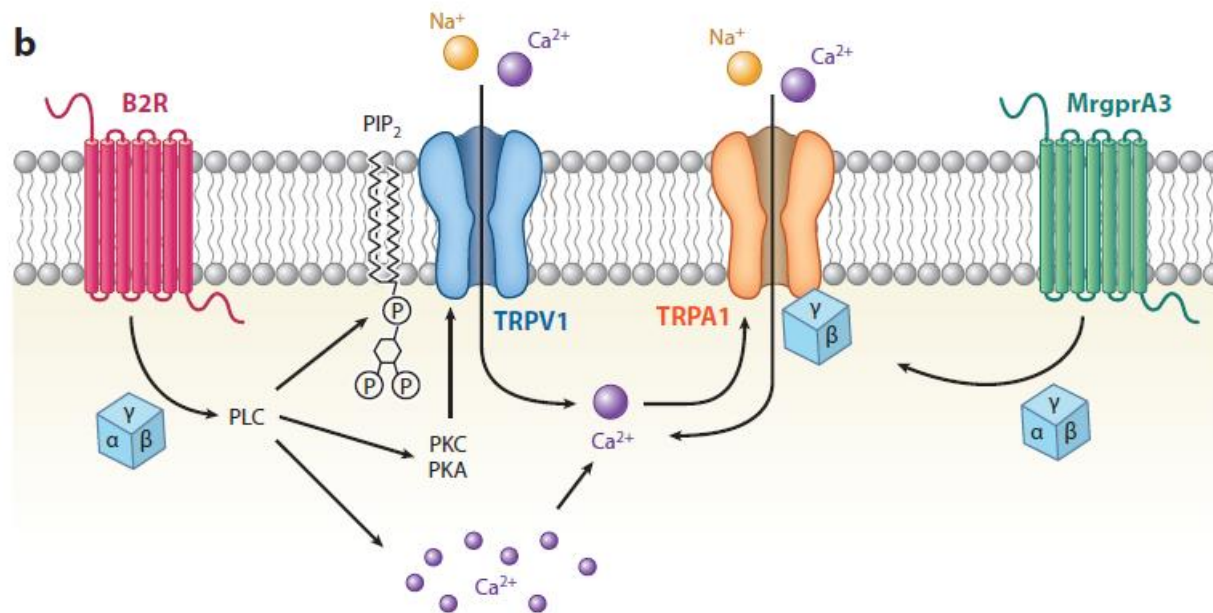
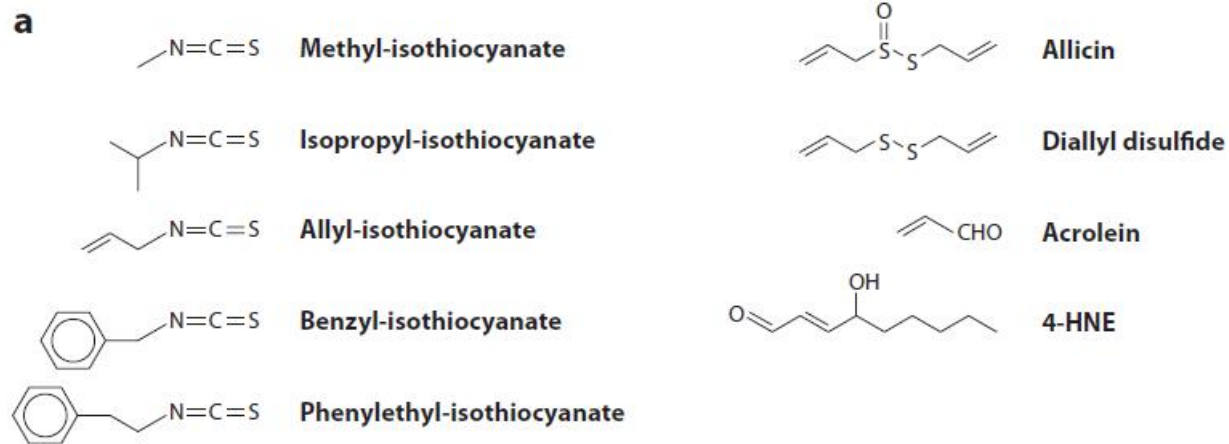
TRPA1



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



Macpherson LJ Nature. 2007 ;445(7127):



ASIC (Acid Sensing Ionic Channels)

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



Sensores de H⁺

ASIC

- ASICs formam um grupo de canais de sódio
- Expressos em neurônios sensitivos
 - Sistema nervoso periférico
 - Pele
 - Músculo cardíaco
 - Músculo esquelético
- Subtipos de ASIC
 - ASIC1a
 - ASIC1b
 - ASIC2a
 - ASIC2b
 - ASIC3
 - Mais abundante no gânglio da raiz dors
 - Muito sensível à acidificação no meio e
 - Relacionados à dor por estímulo ácido
 - Dor por acidose tecidual
 - ASIC4.

478

Opinion

TRENDS in Neurosciences Vol.26 No.9 September 2003

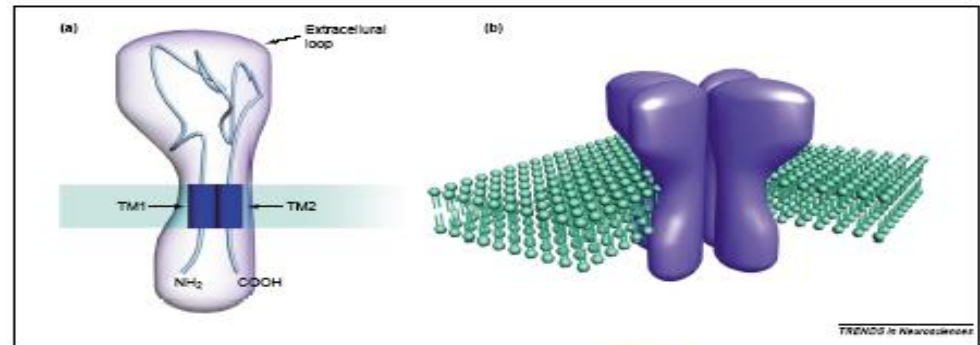
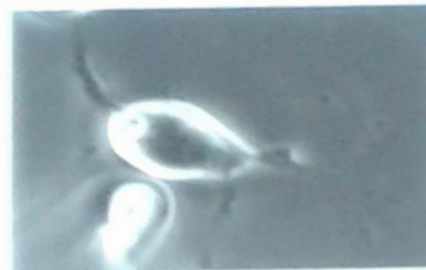
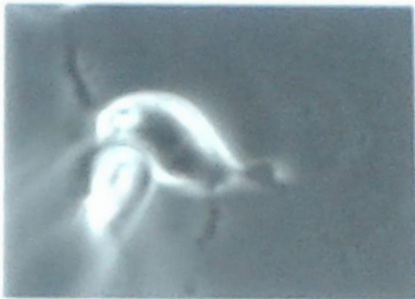
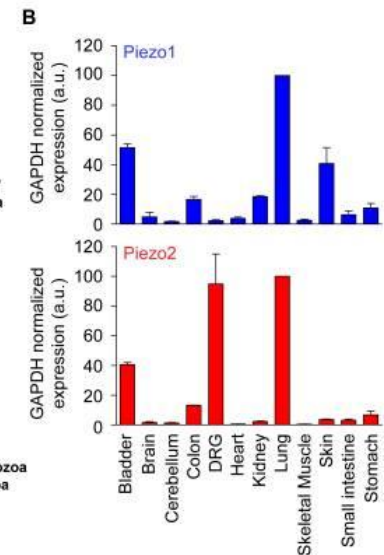
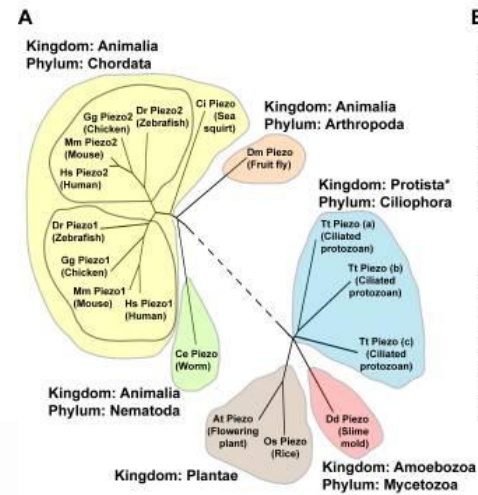


Fig. 1. The structure of a diacid-sensing ionic channel (ASIC). A schematic representation, using data from [Heifets et al., 2001](#). A single subunit (a) comprises two transmembrane domains (TM1, an extracellular loop responsible for gating), and intracellular termini. Four subunits are assembled in the membrane to form a functional unit (b).

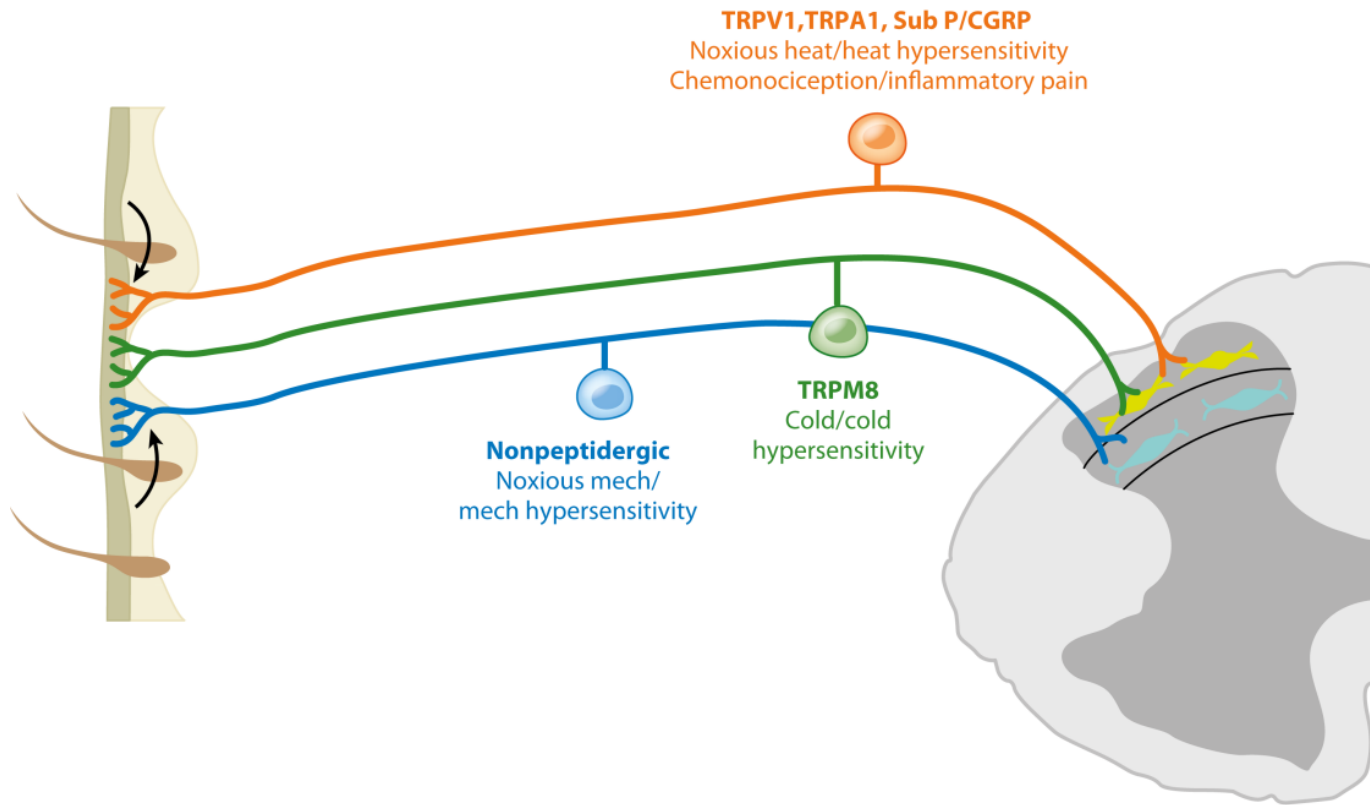
Mecanotransdução

• Piezo1 e Piezo2

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



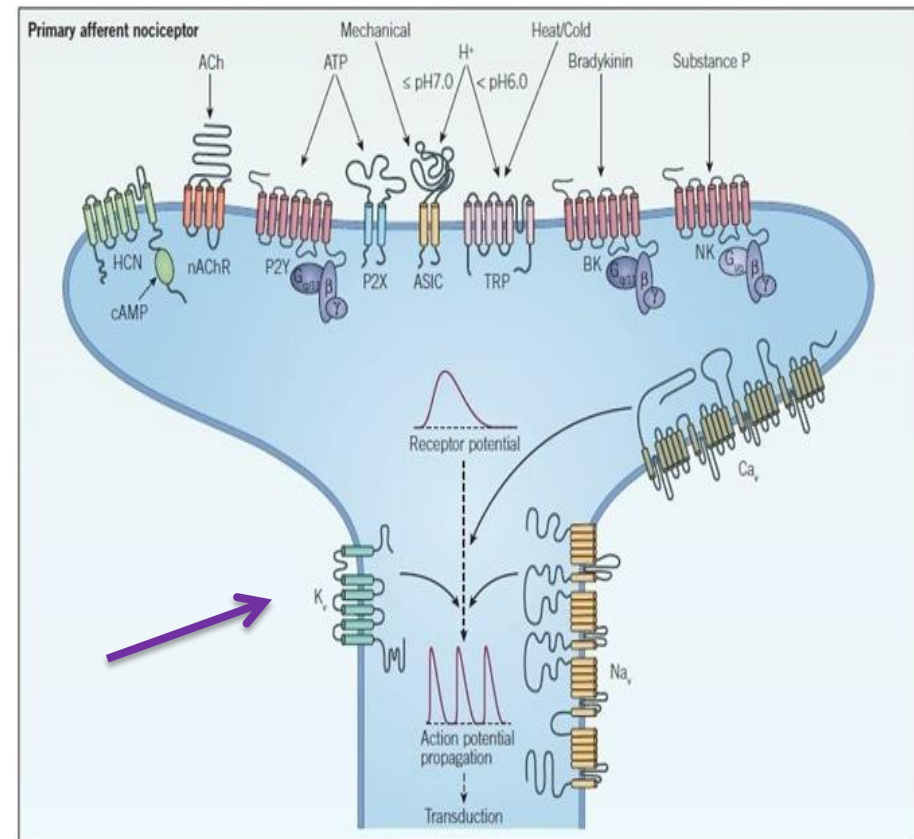
Teoria do tipo de estímulos



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

Canais de potássio

- Canais de potássio hiperpolarizam membranas neuronais
- Relacionados diretamente à excitabilidade neuronal
 - Regulam o potencial de repouso
 - Duração e limiar de despolarização
 - Atividade de disparo repetitivo
- Os canais de potássio modulam as propriedades de transdução moldam a excitabilidade do aferente primário.



PERCEPÇÃO



Projeções
Tálamocorticais

Tálamo

MODULAÇÃO

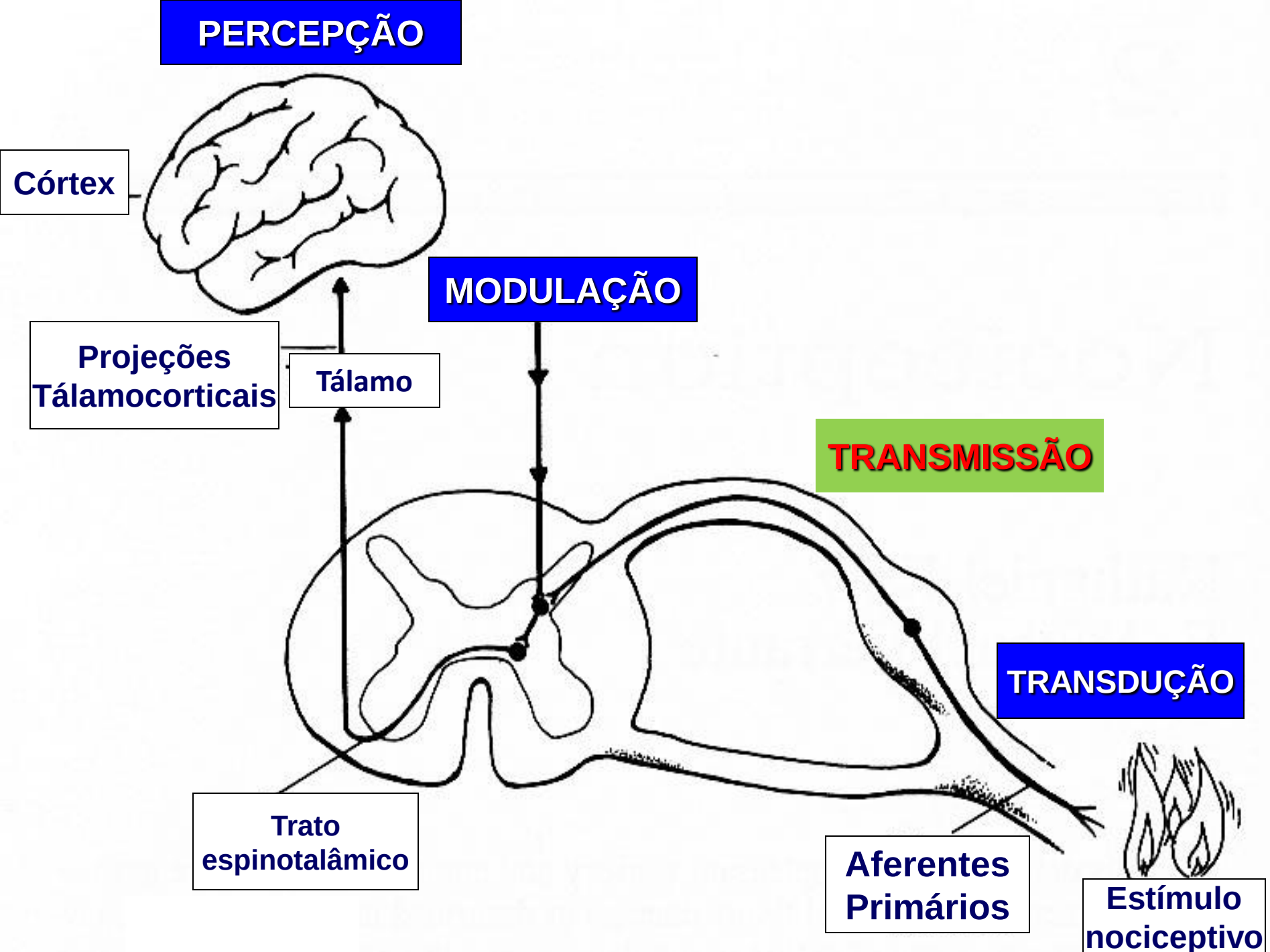
TRANSMISSÃO

TRANSDUÇÃO

Trato
espinotalâmico

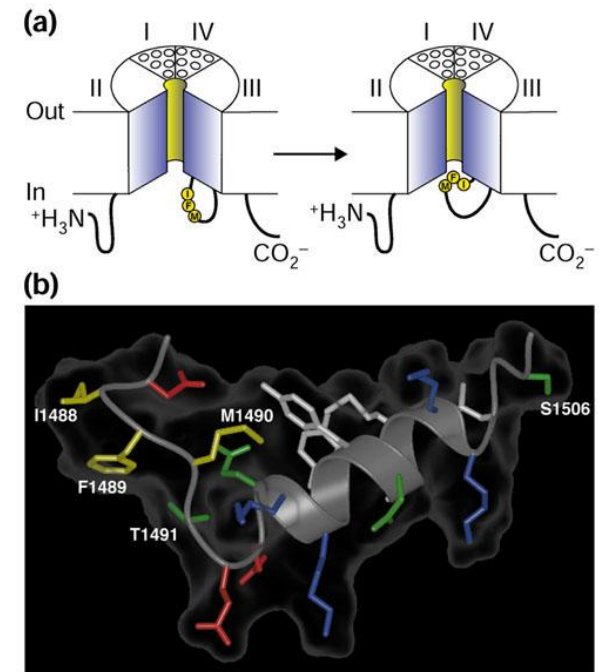
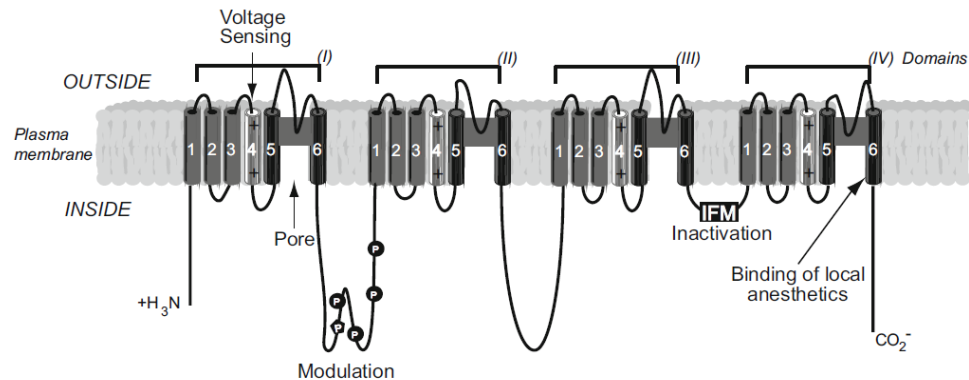
Aferentes
Primários

Estímulo
nociceptivo



Canais de sódio voltagem dependentes (Nav)

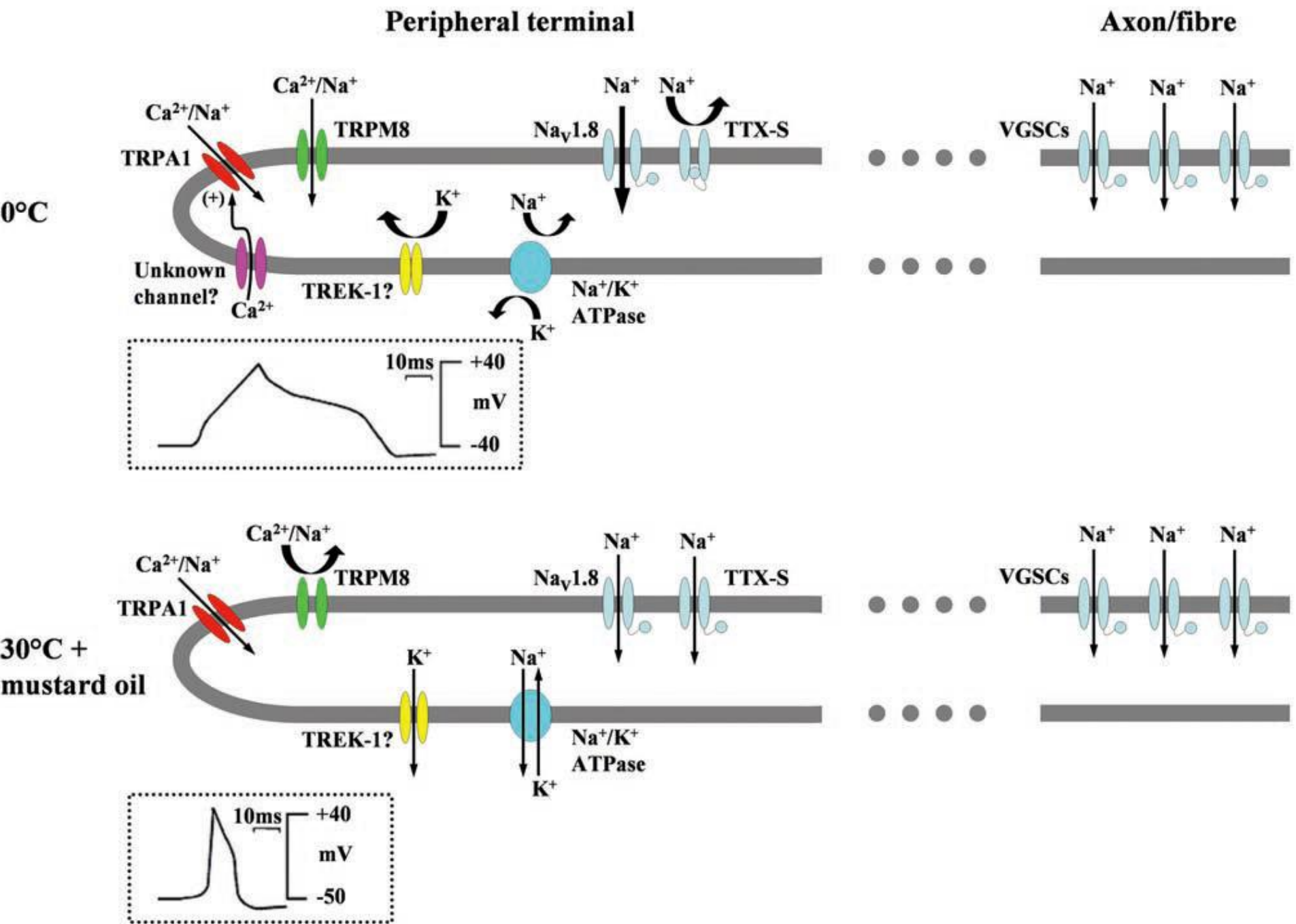
- Proteínas transmembrana
- Críticos para a atividade elétrica da célula
- São ativados por despolarização de membrana



Tipos de Nav

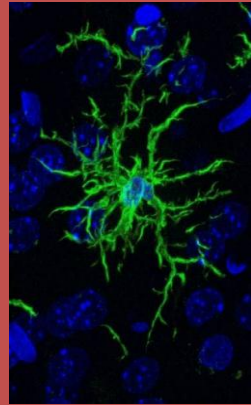
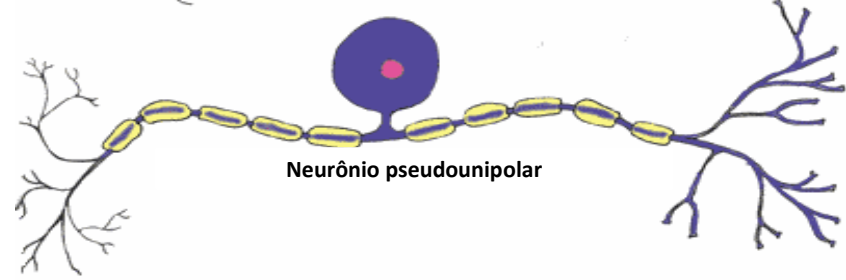
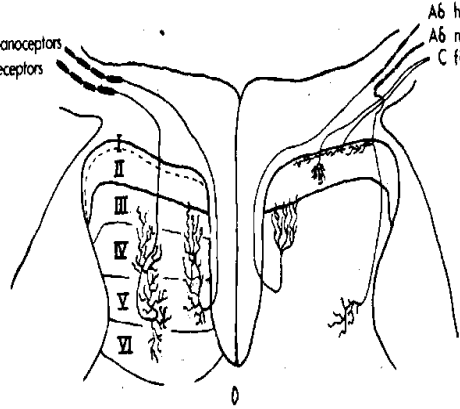
Table 1 Mammalian voltage-gated sodium channels

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



Aβ mechanoreceptors
& hair receptors

Aδ hair receptor
Aδ nociceptor
C fibres



Terminação da fibra C

Glutamato

GABA
Glicina

NMDA

AMPA

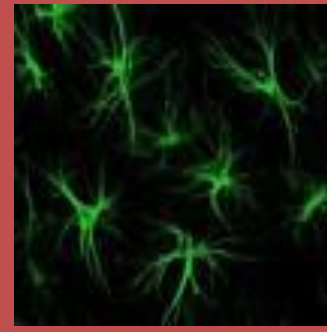
Ca⁺⁺

PKC

Na⁺

PGE₂

COX-2
indução



Obrigado

hazem.ashmawi@hc.fm.usp.br