



Equipe de Controle de Dor



Equipe de Controle de Dor

Programa de Fisiopatologia e Terapêutica da Dor 2022

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

06/04/2022

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 da Faculdade de Medicina da da Universidade de São Paulo

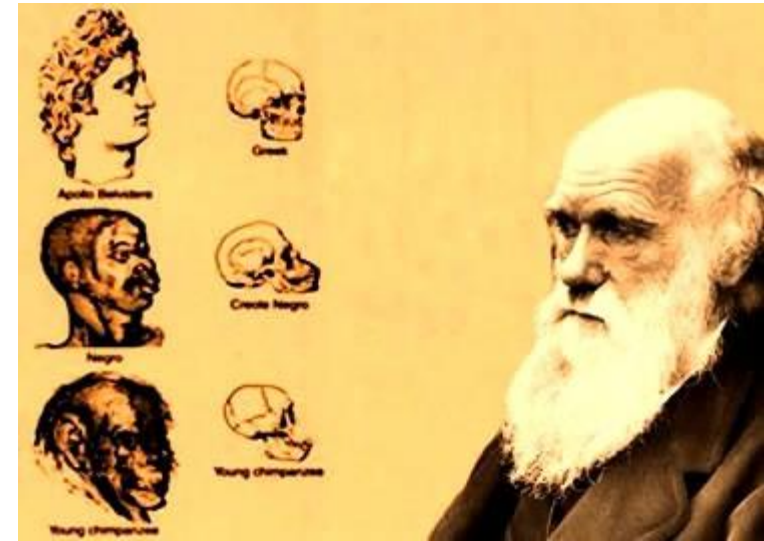
Significado evolutivo da dor

- 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

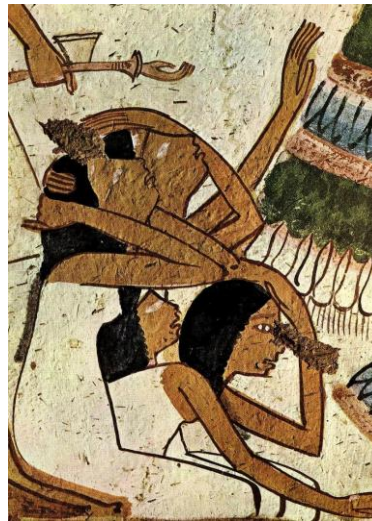


Aspectos históricos

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

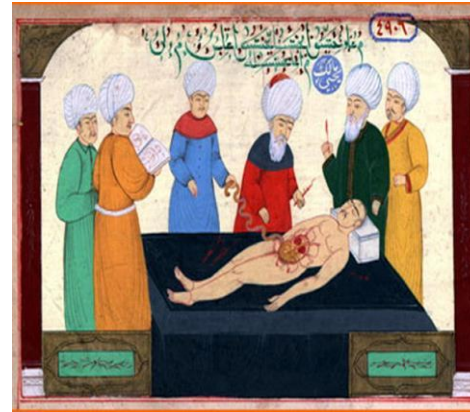
Aspectos históricos

- 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

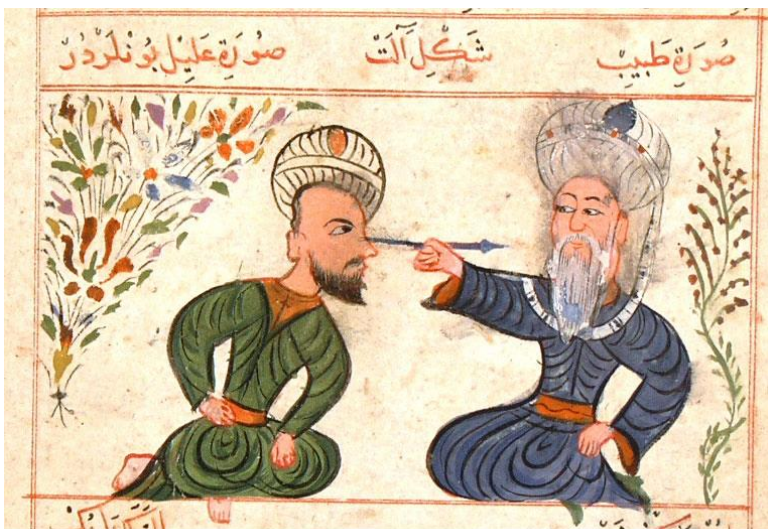


Aspectos históricos

- 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
 - Renascimento
 - Separação gradual entre ciência e religião
 - Geração de conhecimento científico
 - Eclosão de universidades

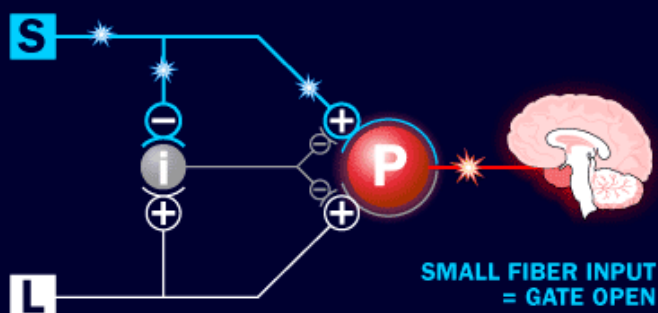
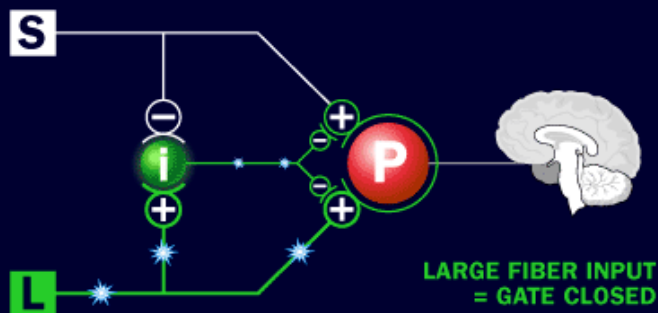
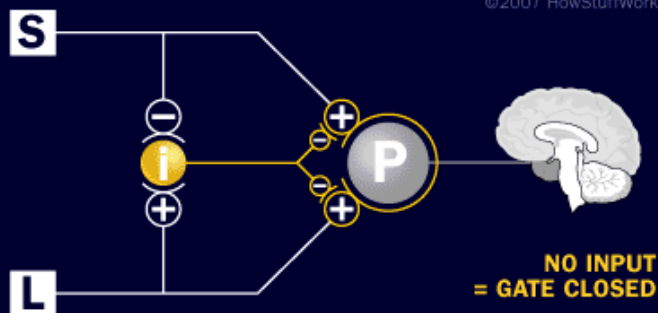


Aspectos históricos

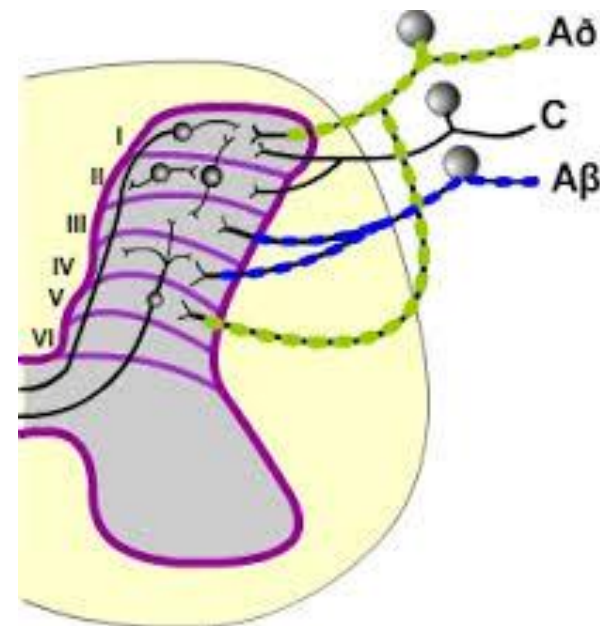
- **Teoria da modulação da dor – 1911 (Head e Fabritus)**
 - **Modulação no córtex de estímulos que vinham do tálamo.**
- **Teoria do Portão, 1965**
 - **Melzack e Wall**

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

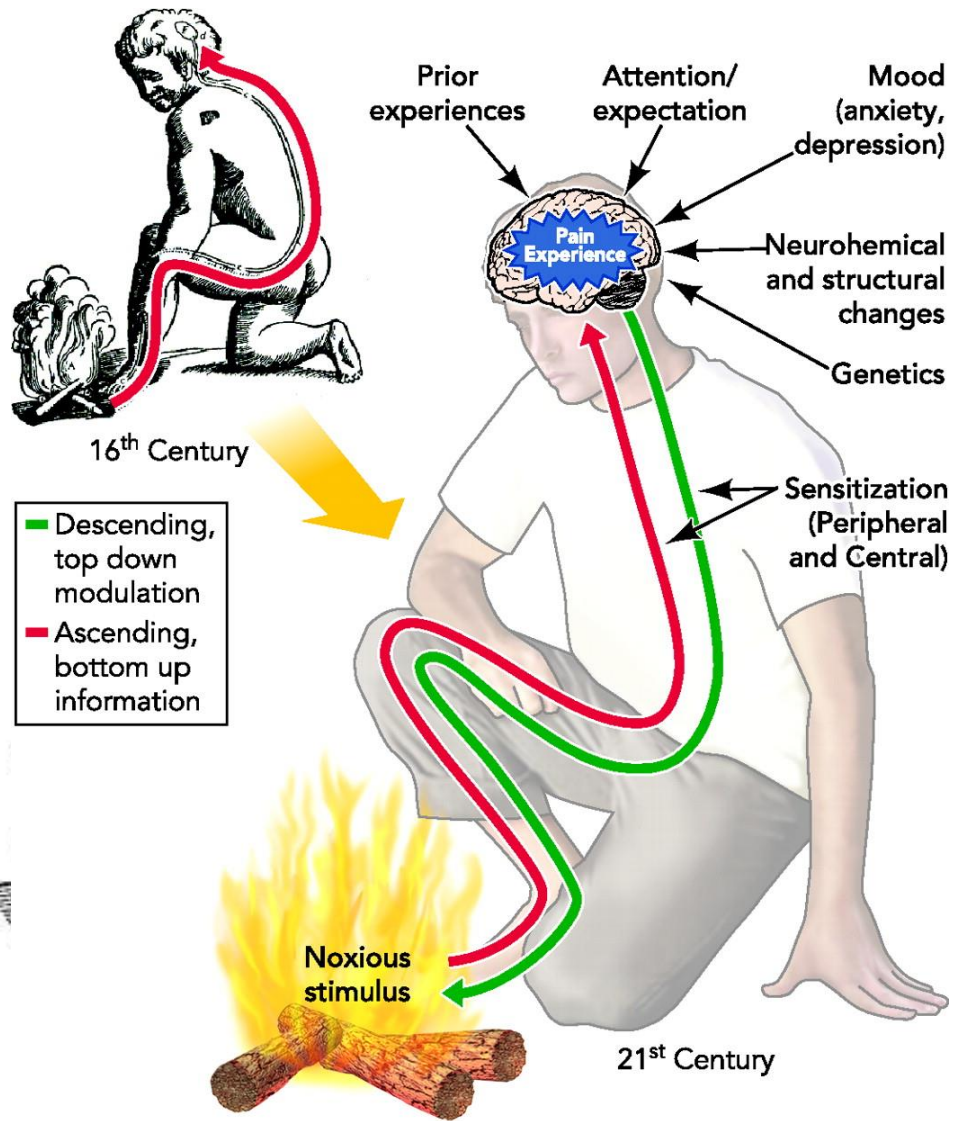
Aspectos históricos

- 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).

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

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

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



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

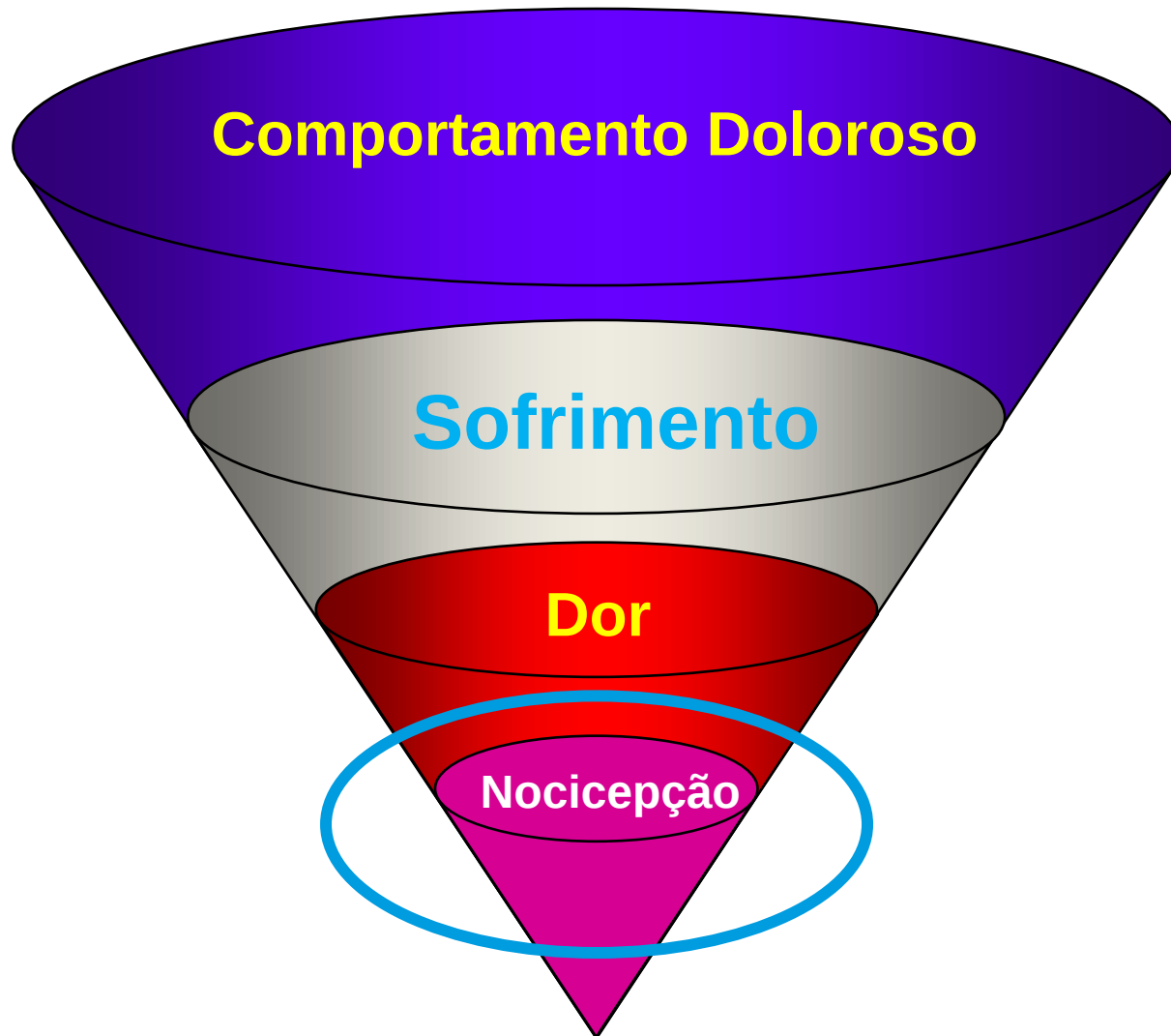
Taxonomia da dor

- **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

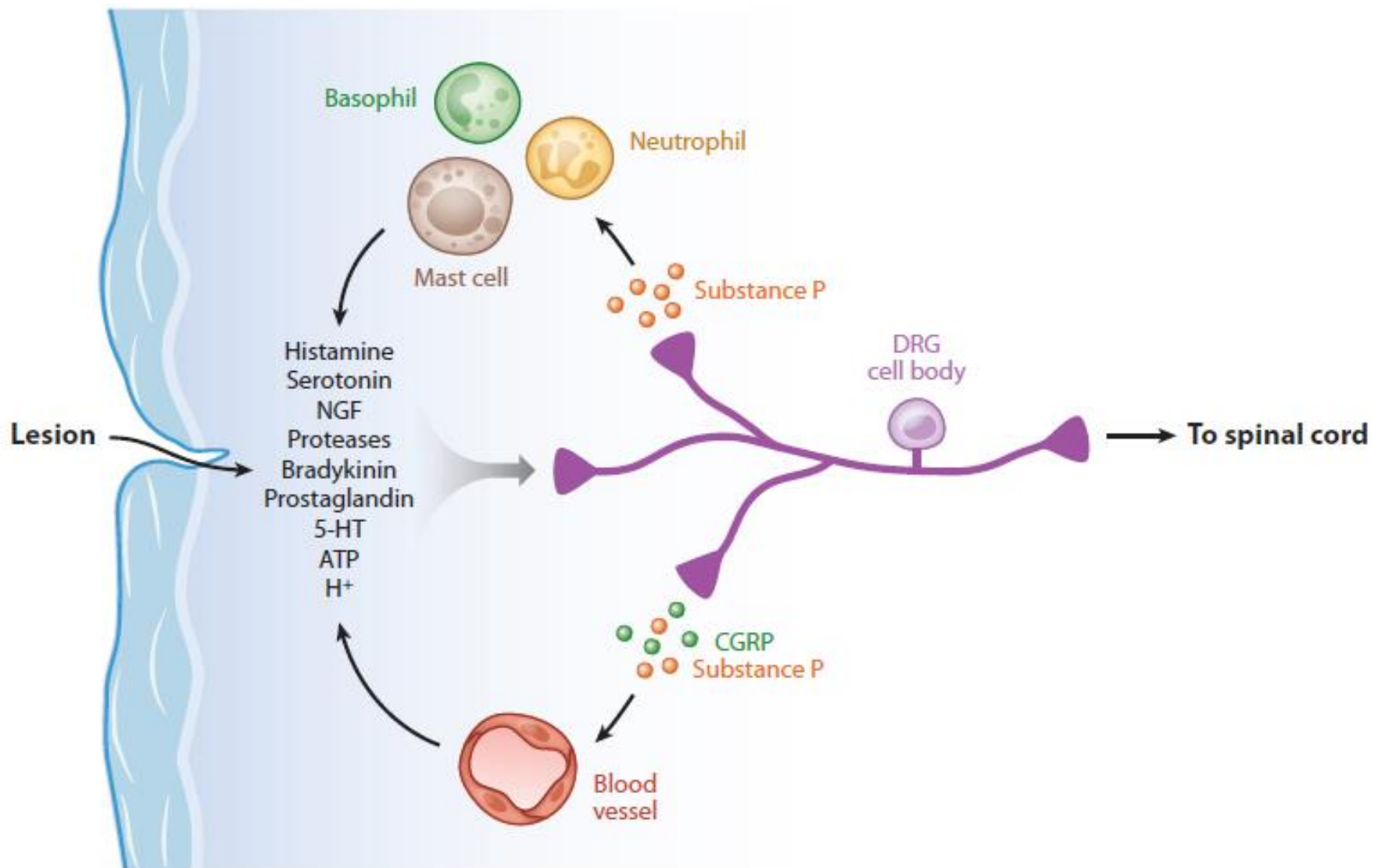
Taxonomia da dor

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

Modelo multidimensional de dor



Fisiopatologia



Percepção

Córtex

Projeções
talamocorticais

Tálamo

Modulação

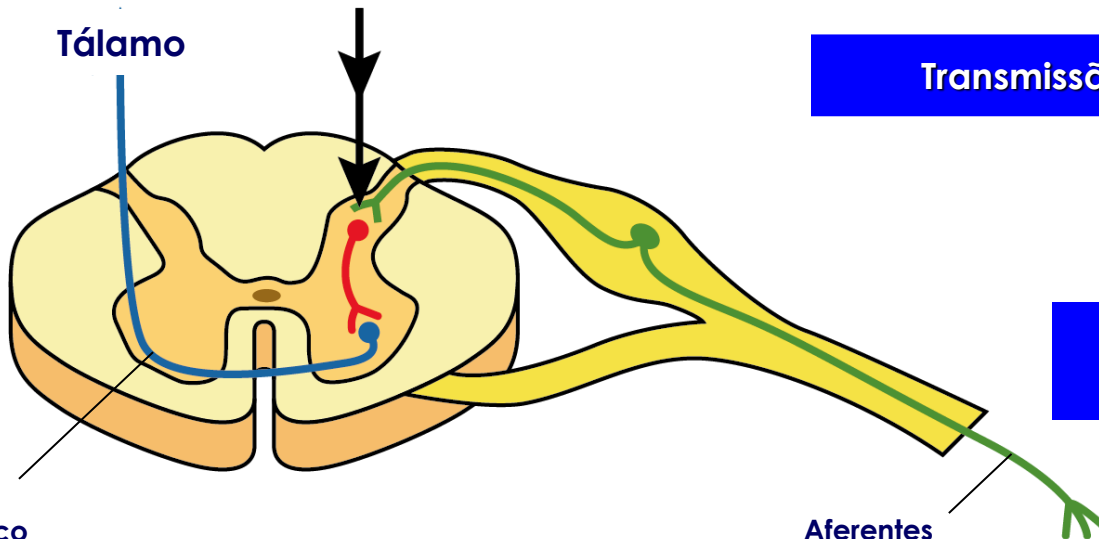
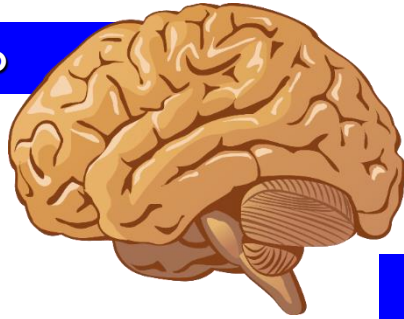
Transmissão

Sensibilização
periférica

Trato
espinotalâmico

Aferentes
primários

Estímulo
nociceptivo

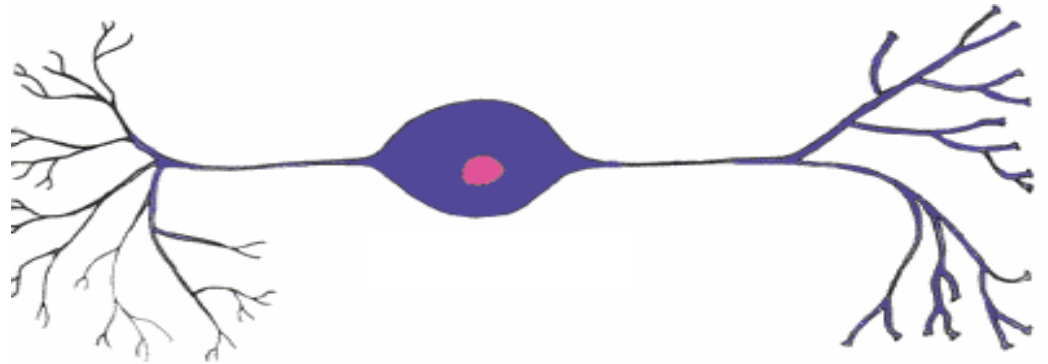


Tipos de sensibilidades

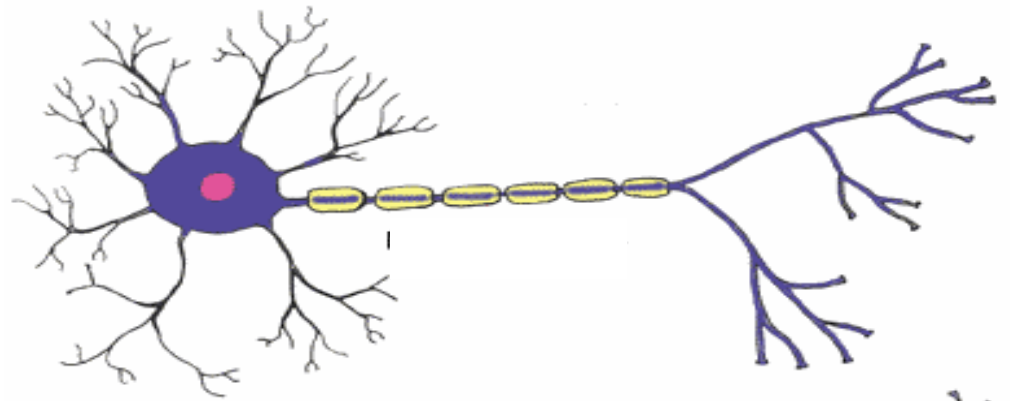
- **Sensibilidade mecânica**
 - Estímulo mecânico leve
 - Propriocepção
 - Estímulo mecânico profundo
 - **Sensação térmica**
 - Frio
 - Calor
 - **Nocicepção**
 - Estímulo mecânico
 - Térmico
 - Químico
- 
- Maior intensidade**

Aferente primário (nociceptor)

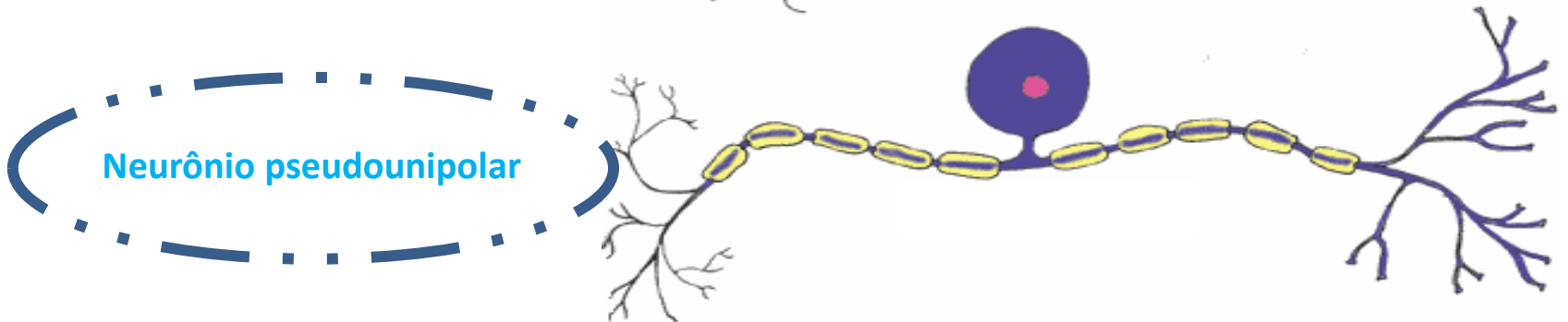
Neurônio bipolar



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

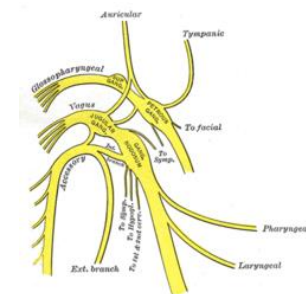
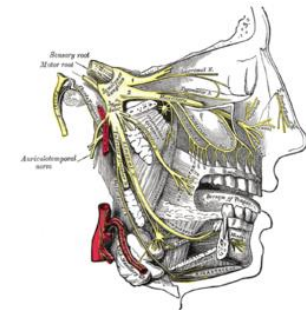
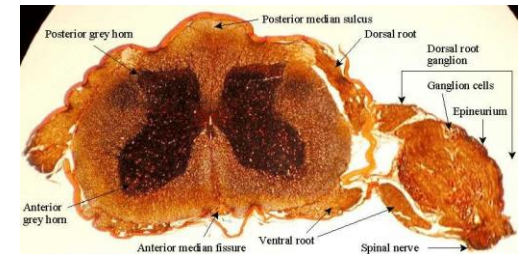


Lesão tecidual real ou potencial

- Silentes eletricamente
- Transmissão de potenciais de ação quando ativados

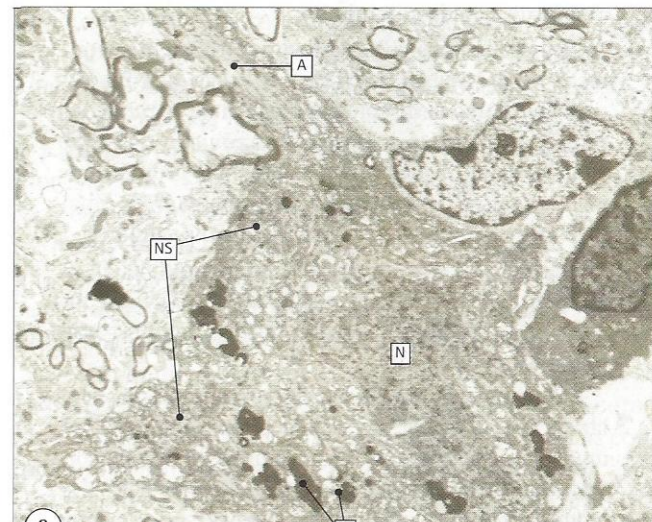
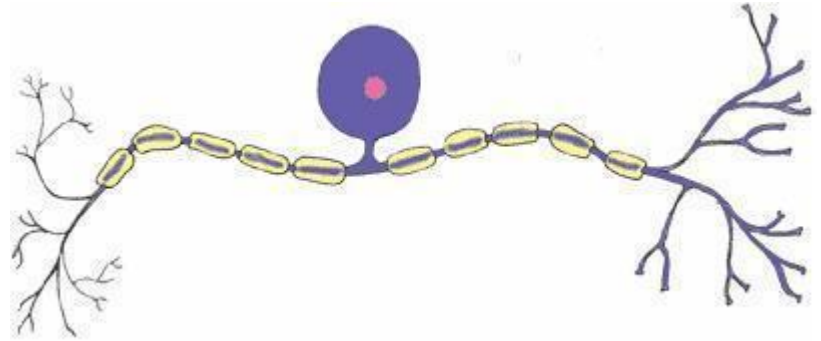
Aferente Primário

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



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

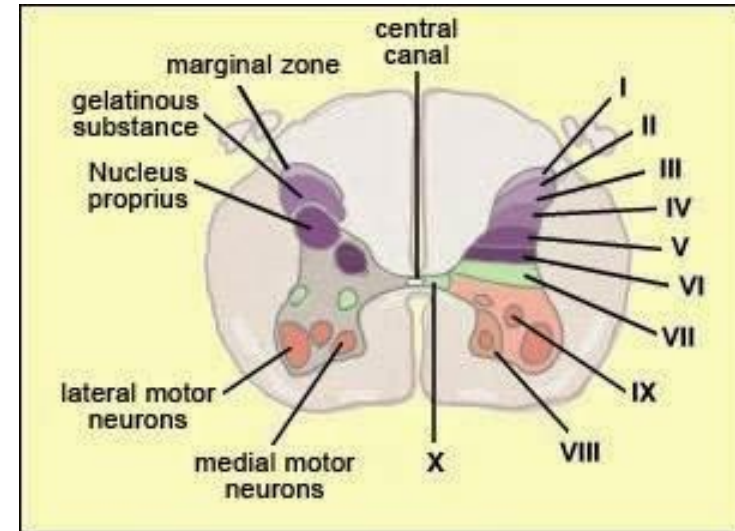
- Peptídeos pró-inflamatórios
 - Substância P
 - CGRP

- 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

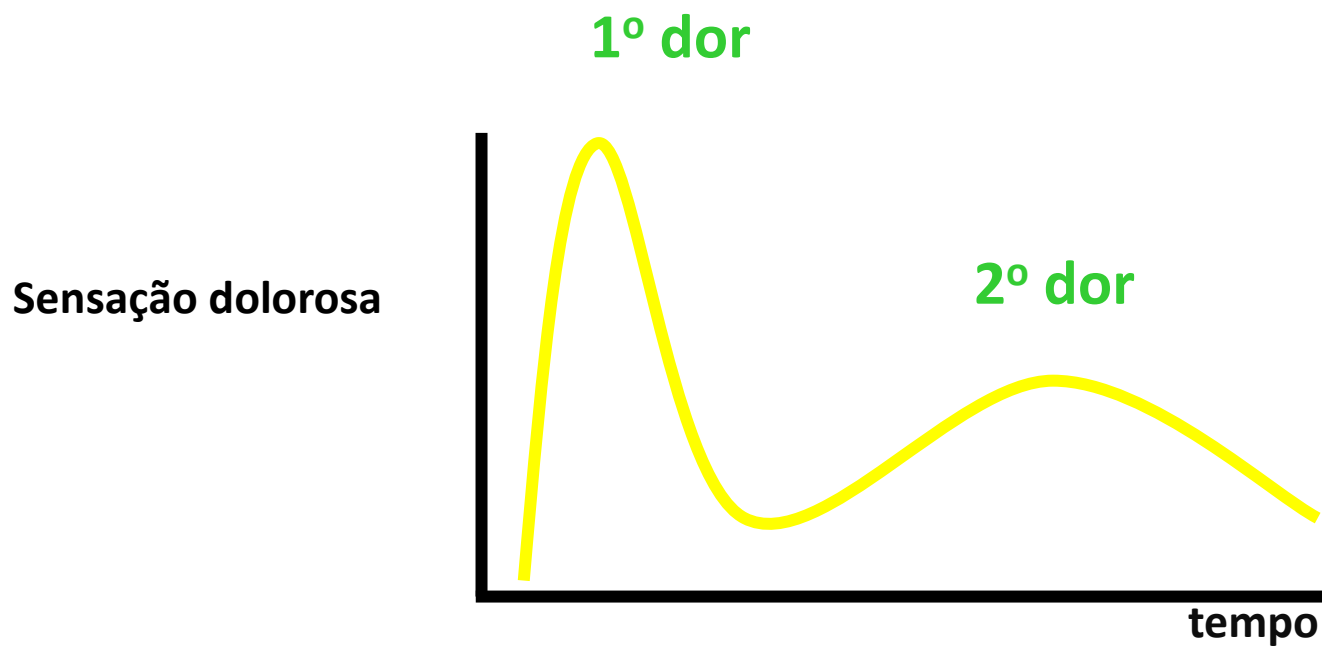
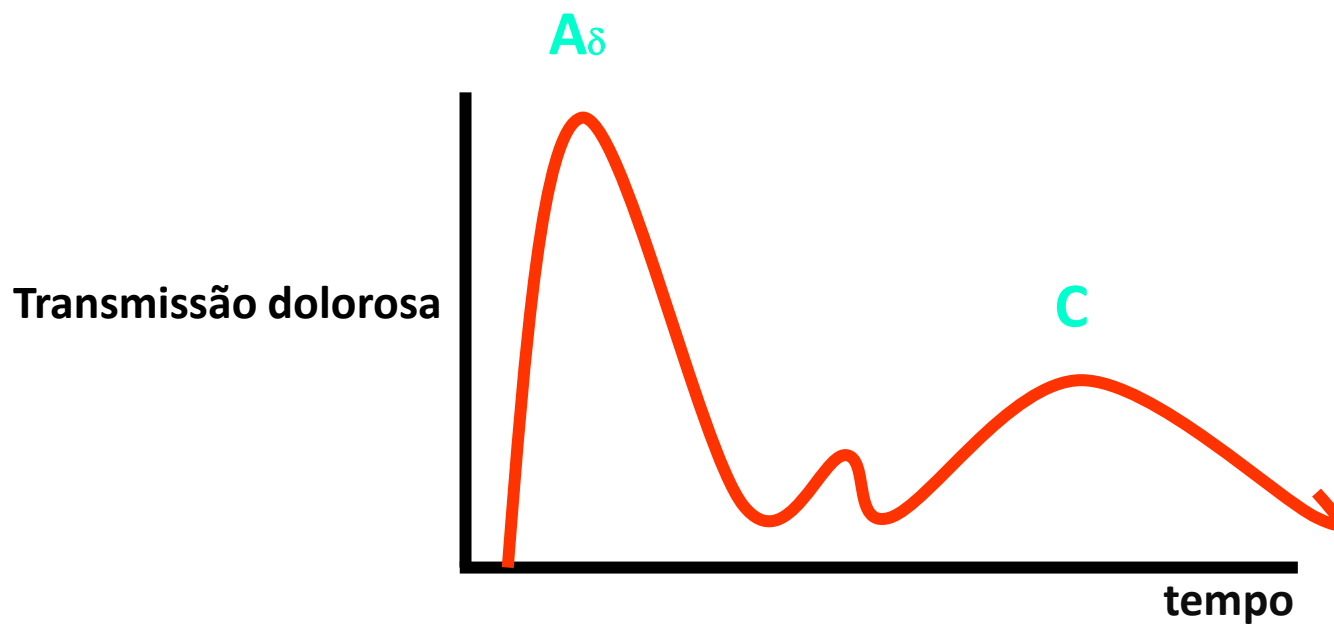


Aferente primário

- Fibras A δ
 - Pouco mielinizadas
 - Diâmetro médio – 1-5 μ m
 - Velocidade de condução intermediária – 3-30 m/s

Aferente primário

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



Transdução da dor

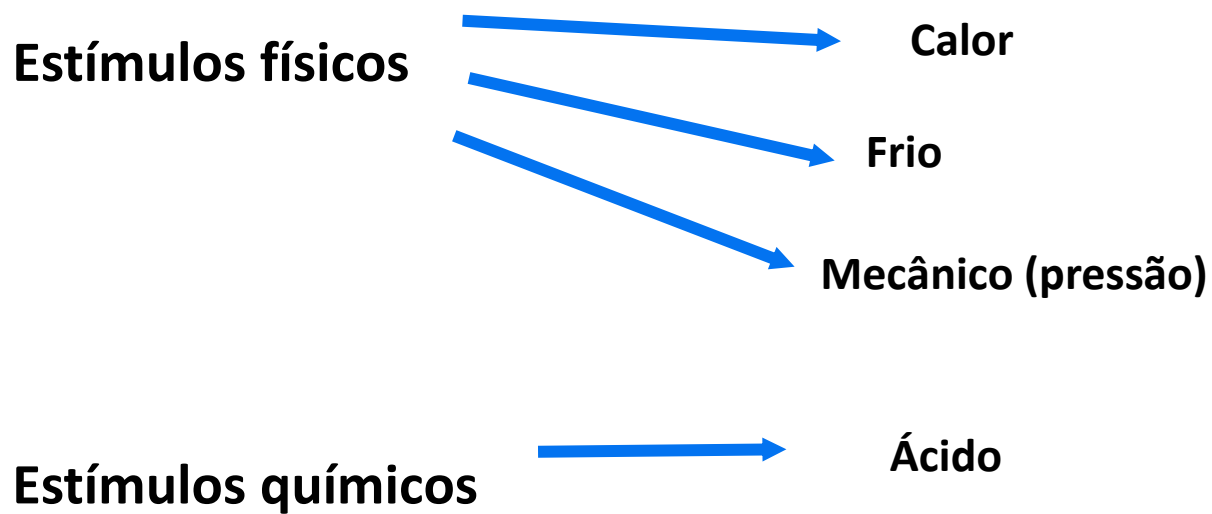
- **Detecção e transformação do estímulo nociceptivo em linguagem ou sinal neuronal.**



David Julius

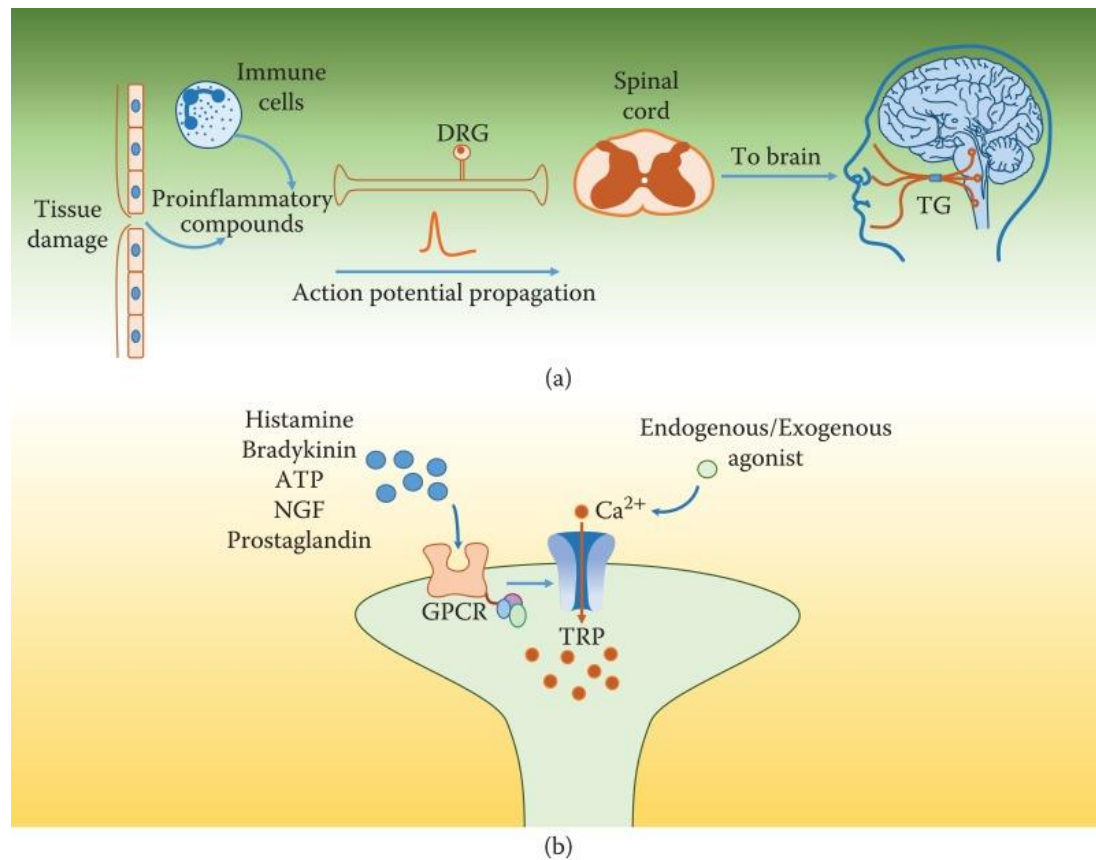
Ardem Patapoutian

Transdução



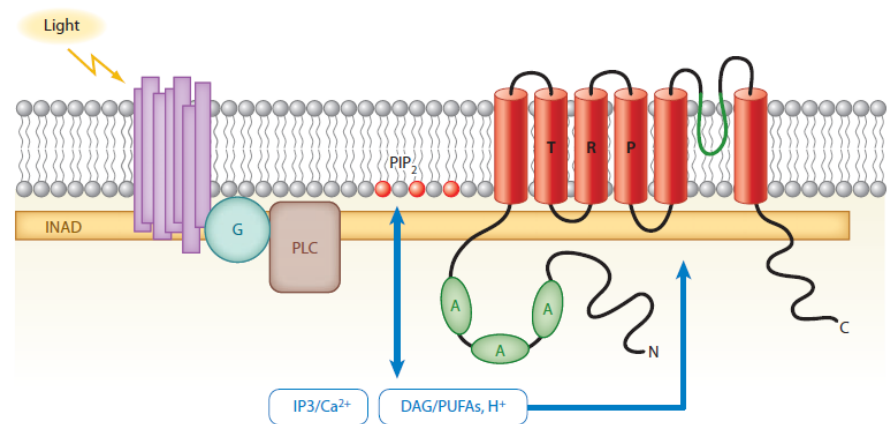
Transdução

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



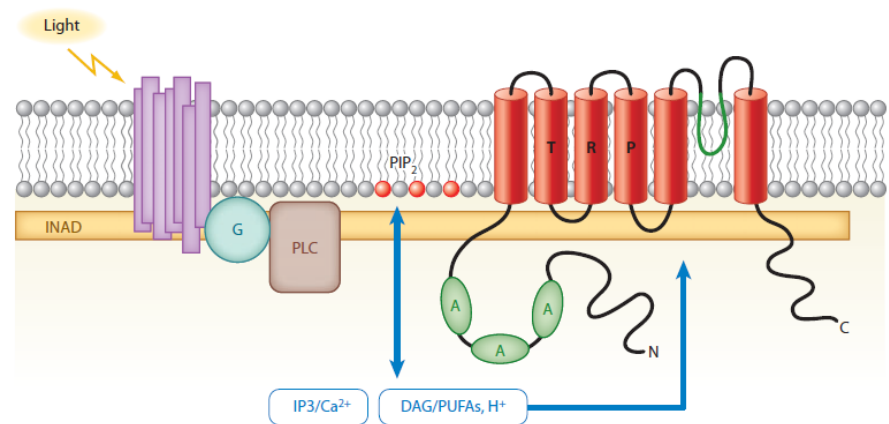
TRP

- 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



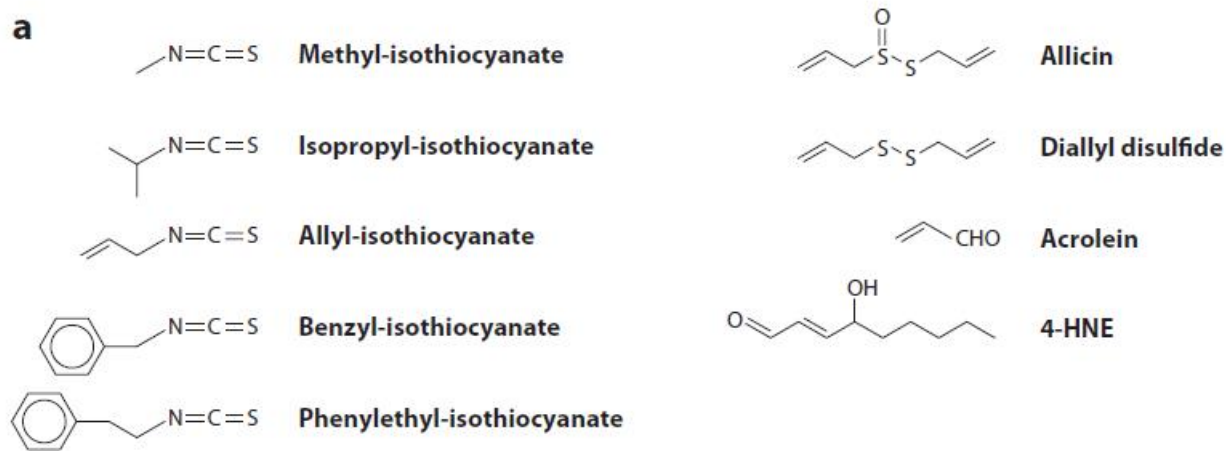
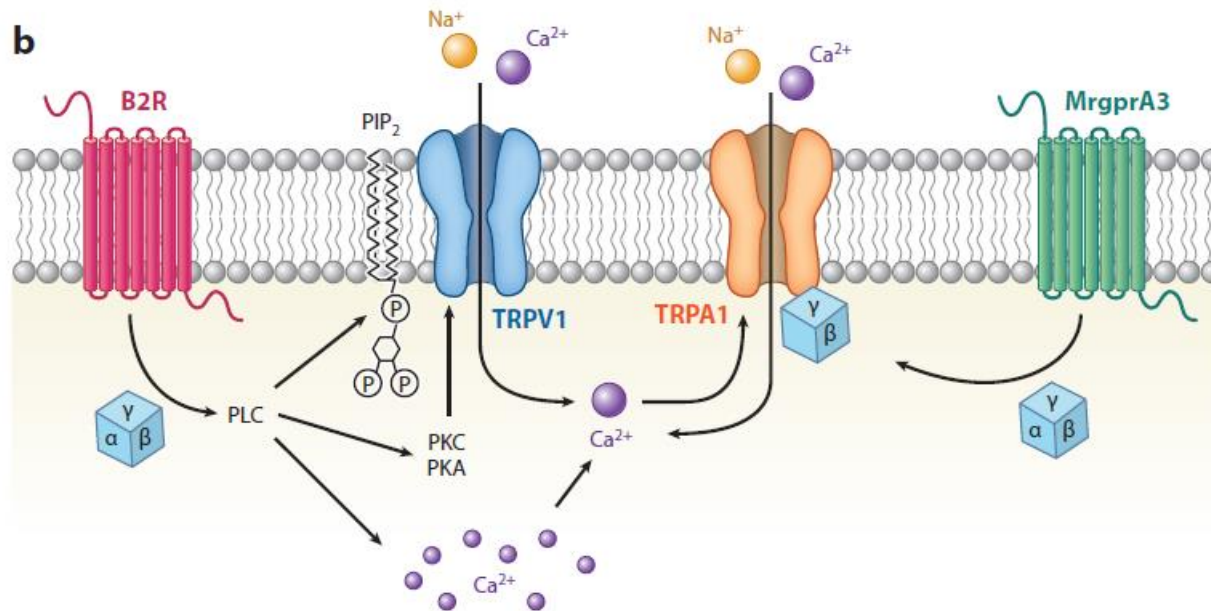
- Ativação

- 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):

a**b**

ASIC (Acid Sensing Ionic Channels)

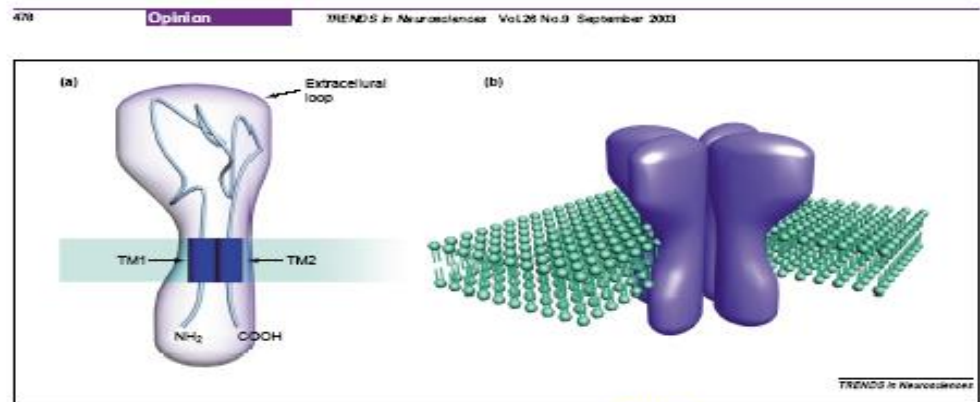
Praticamente todas as modificações no organismo (microambiente) são acompanhadas por alterações no equilíbrio ácido-básico



Sensores de H⁺

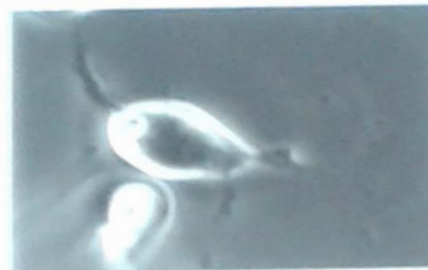
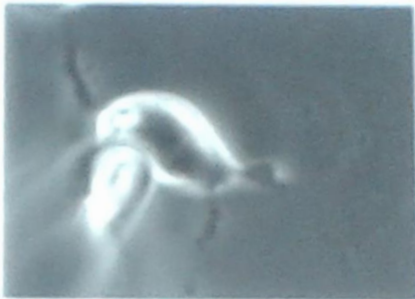
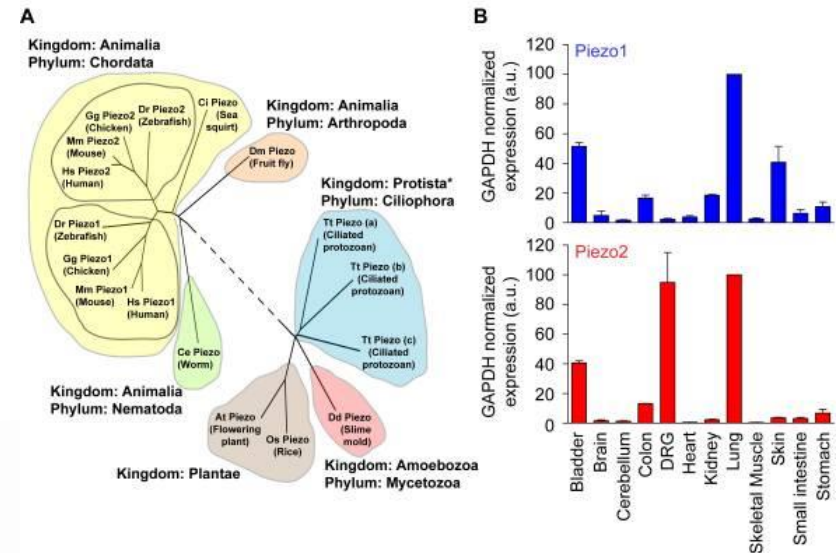
ASIC

- 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 dorsal
 - Muito sensível à acidificação no meio extracelular
 - Relacionados à dor por estímulo ácido em humanos
 - Dor por acidose tecidual
 - ASIC4.

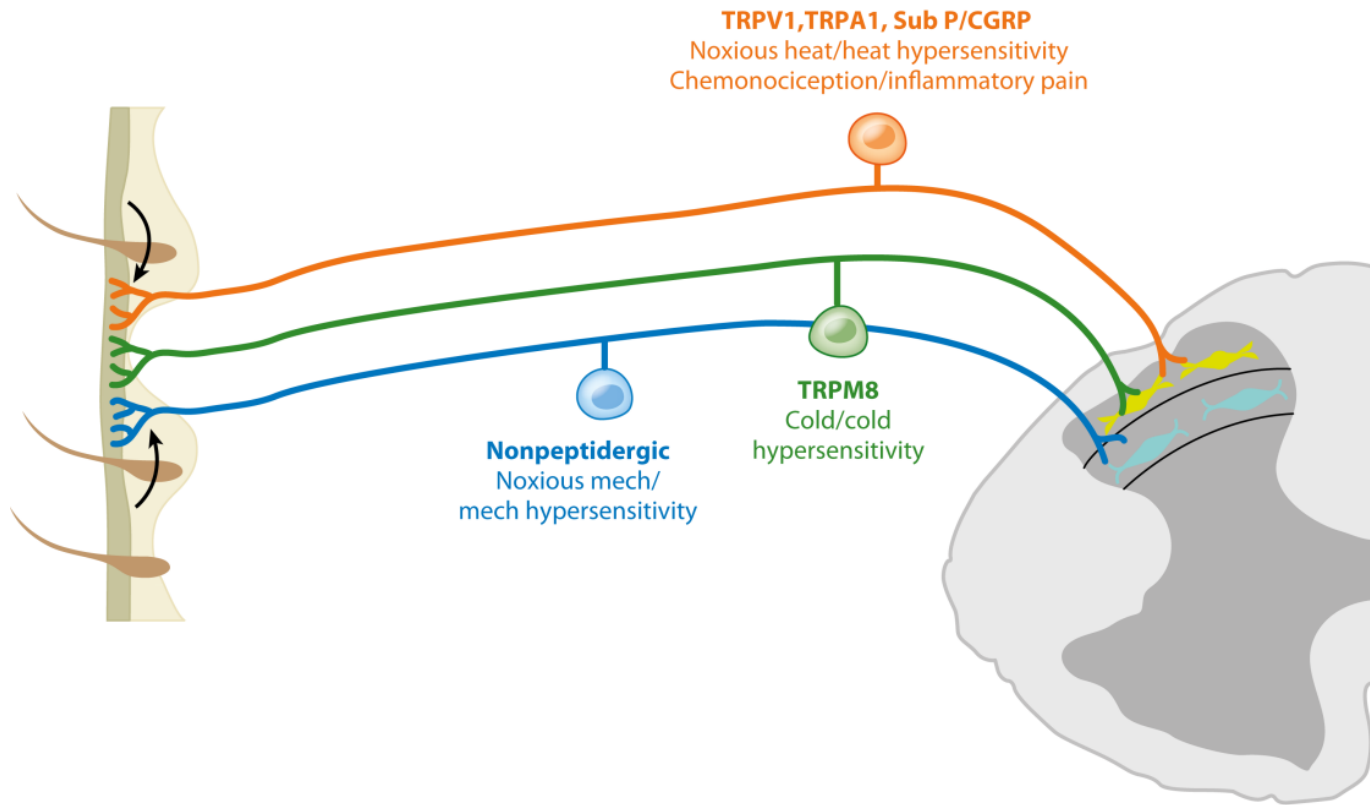


Mecanotransdução

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



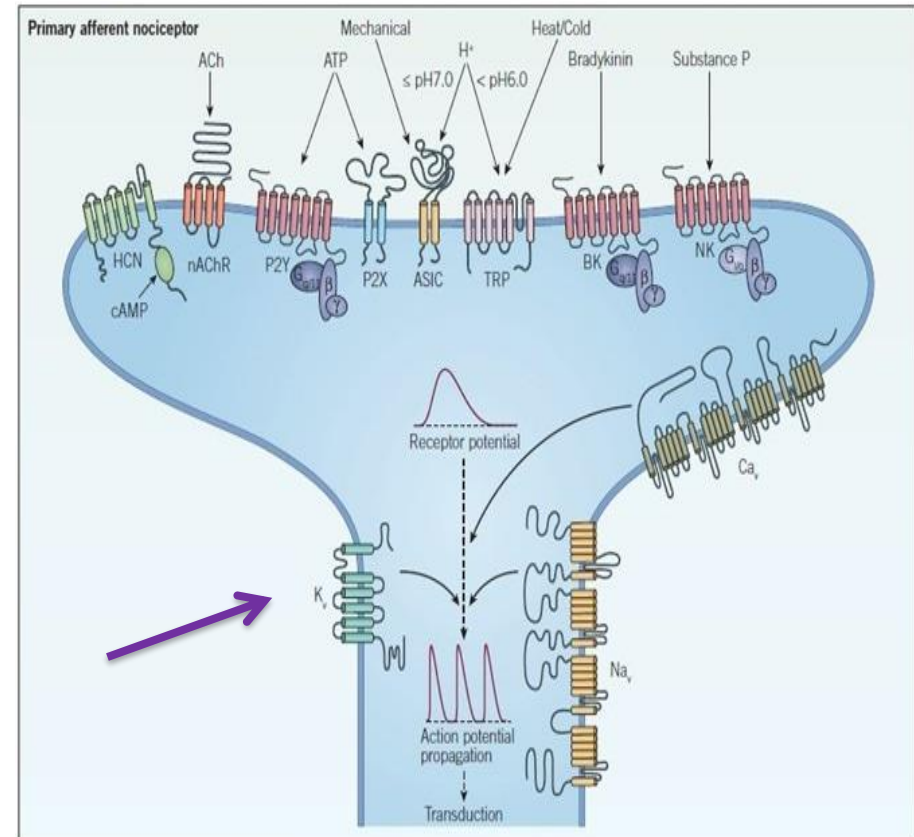
Teoria do tipo de estímulos



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

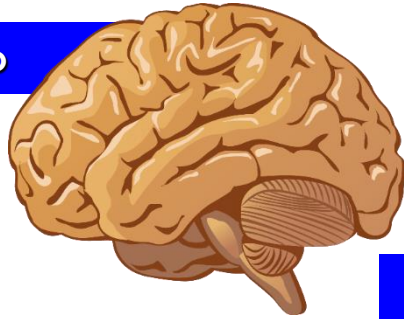
Canais de potássio

- 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

Córtex



Modulação

Tálamo

Transmissão

Opioide
Ketamina



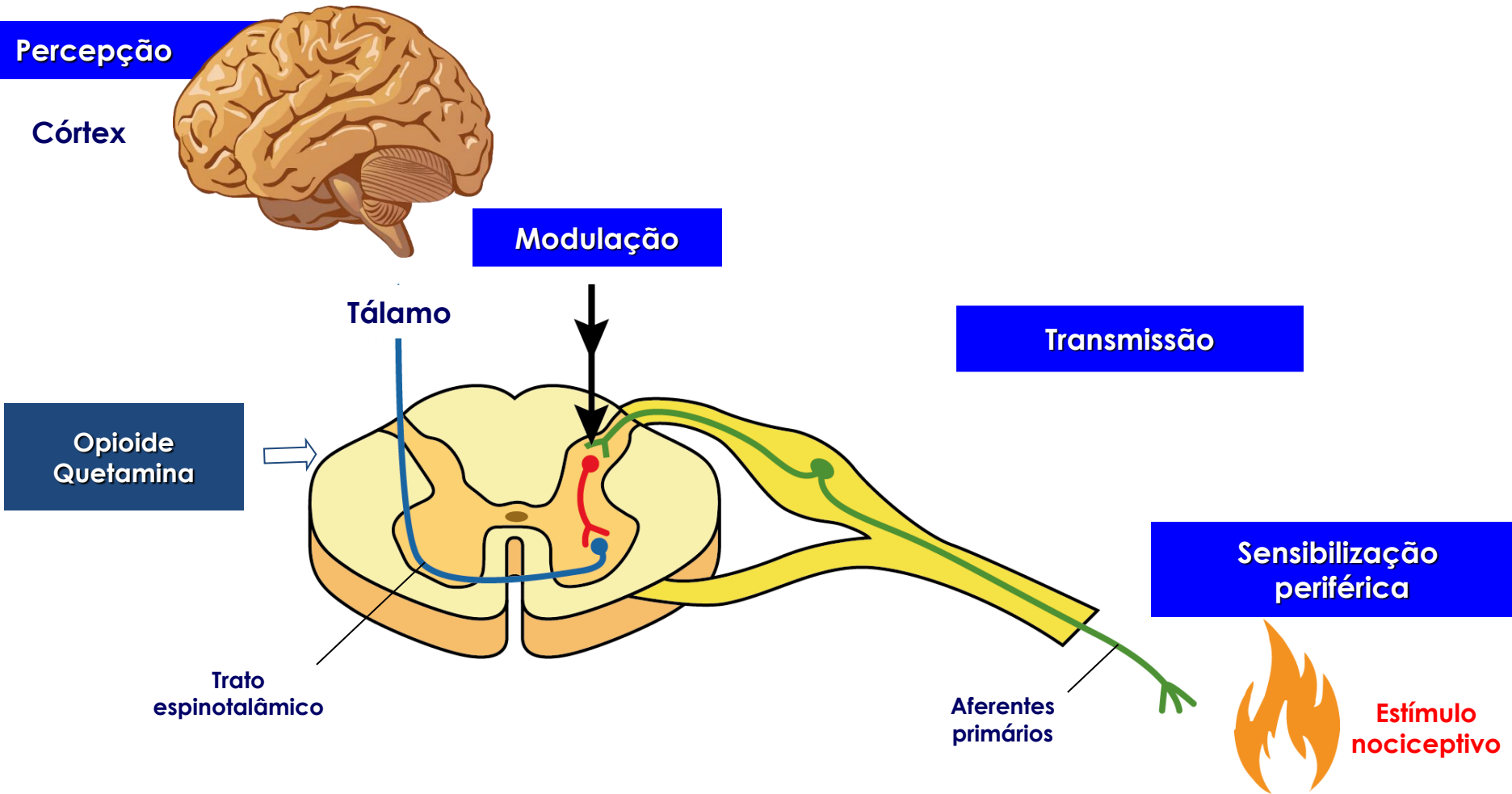
Trato
espinotalâmico

Sensibilização
periférica

Aferentes
primários

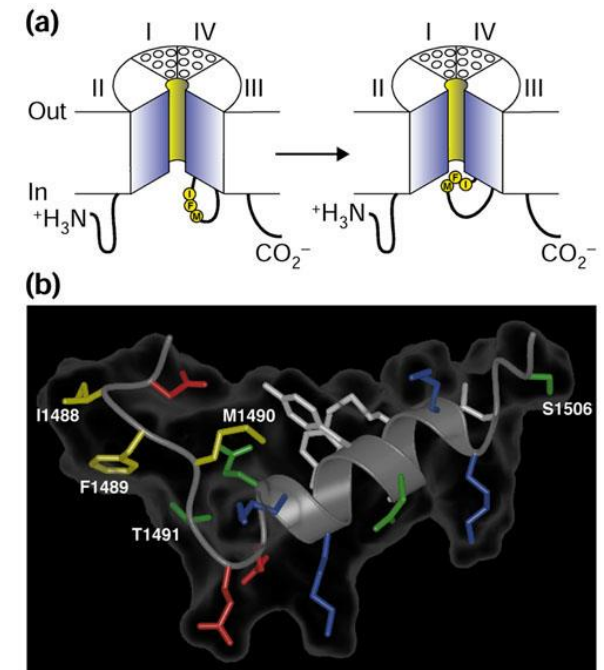
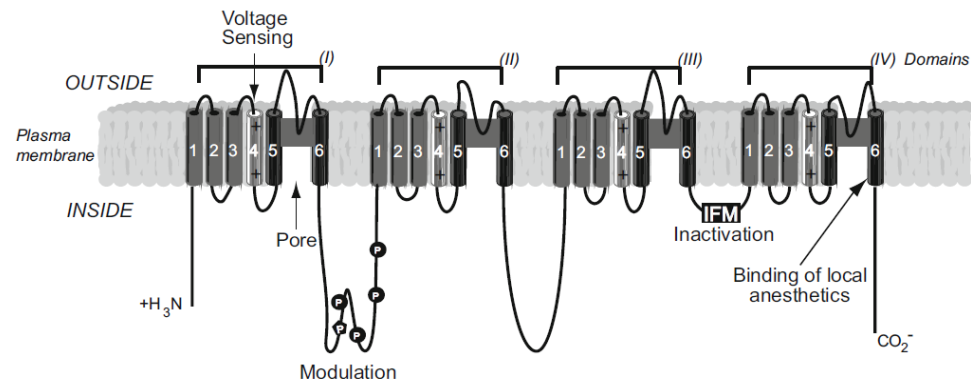


Estímulo
nociceptivo



Canais de sódio voltagem dependentes (Nav)

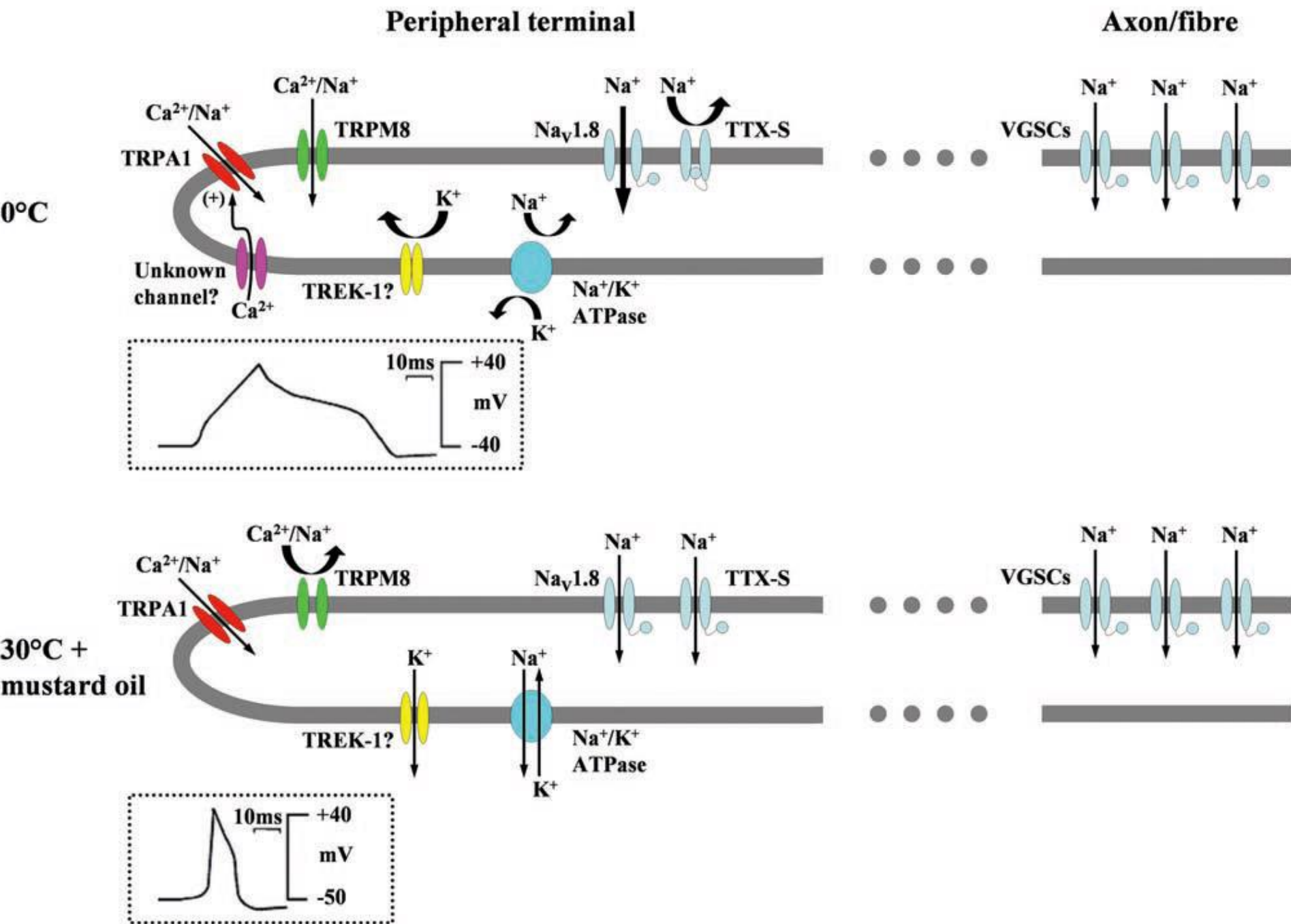
- Proteínas transmembrana
- Críticos para a atividade elétrica da célula
- São ativados por despolarização de membrana



Tipos de Nav

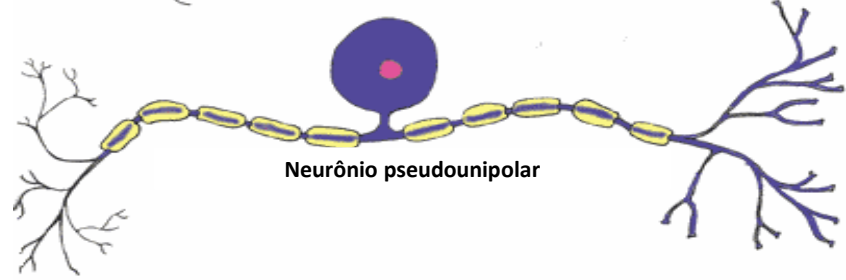
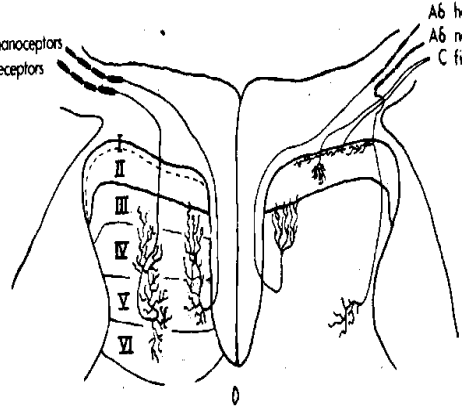
Table 1 Mammalian voltage-gated sodium channels

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	+

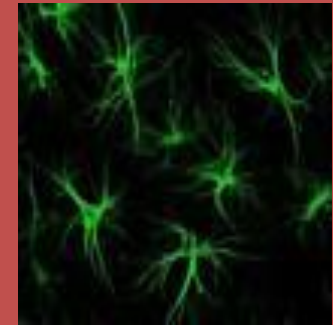
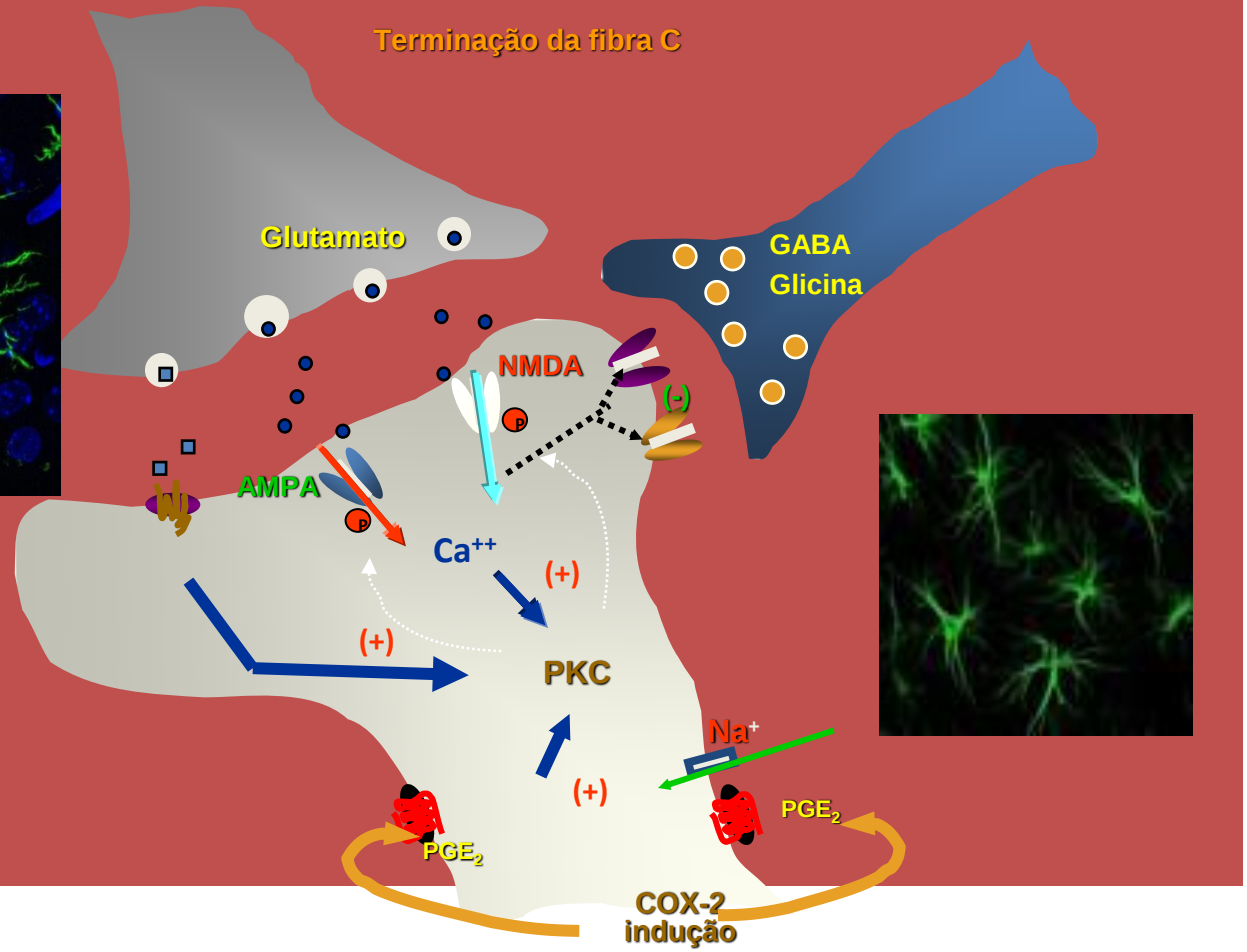
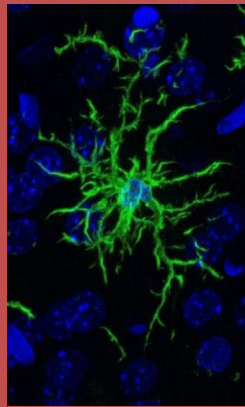


A β mechanoreceptors
& hair receptors

A δ hair receptor
A δ nociceptor
C fibres



Terminação da fibra C



Obrigado

hazem.ashmawi@hc.fm.usp.br