



Equipe de Controle de Dor

Programa de Educação Continuada em Fisiopatologia e Terapêutica da Dor 2020



Equipe de Controle de Dor

Neurobiologia da dor

Hazem A. Ashmawi

**Supervisor da Equipe de Controle de Dor – Divisão de Anestesia do ICHC-FMUSP
Livre-docente em Anestesiologia pela Faculdade de Medicina da USP**



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Definições de dor

- “Sensação e experiência emocional desagradável associada à lesão tecidual, real ou potencial, ou descrita em termos desta lesão”.

IASP, Merskey et al. Pain 1979; 6:247-52.

- “Dor é tudo que a pessoa experimentando diz que é e existindo quando ela disser que existe”.

McCaffery M, Beebe A. Pain: clinical manual for nursing practice, C.V. Mosby, St. Louis, 1989.

- Ambas as definições destacam que a experiência dolorosa é mais do que apenas a lesão dolorosa gerando resposta do Sistema Nervoso.
- O tratamento da dor envolve mais do que simplesmente o tratamento da lesão tecidual.

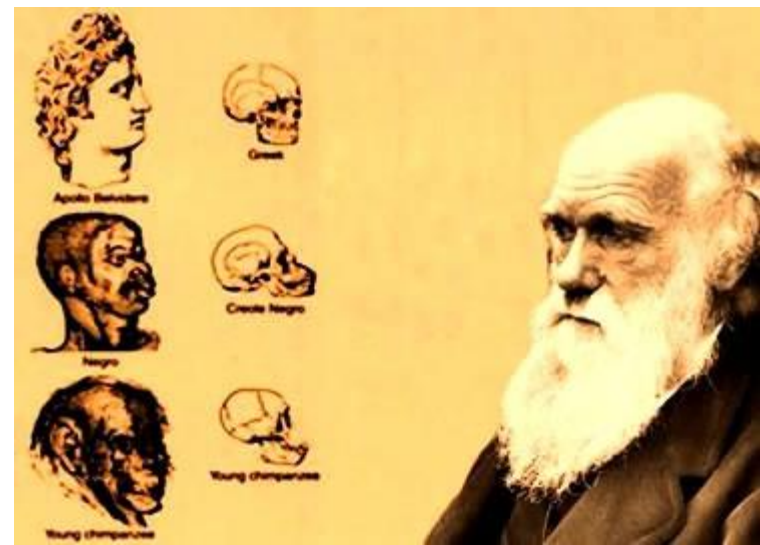
Significado evolutivo da dor

- 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

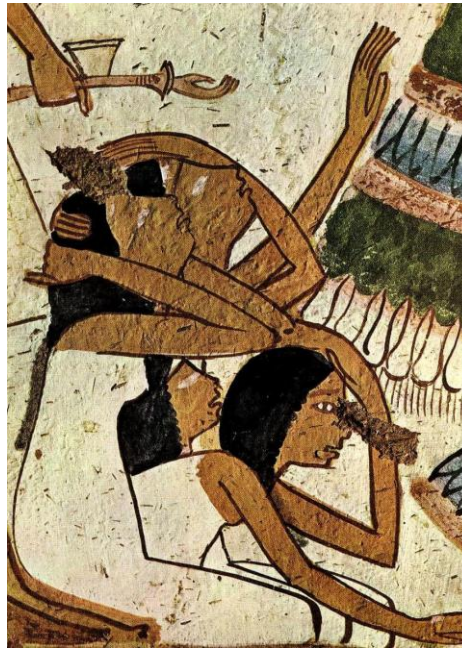


Aspectos históricos

- **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

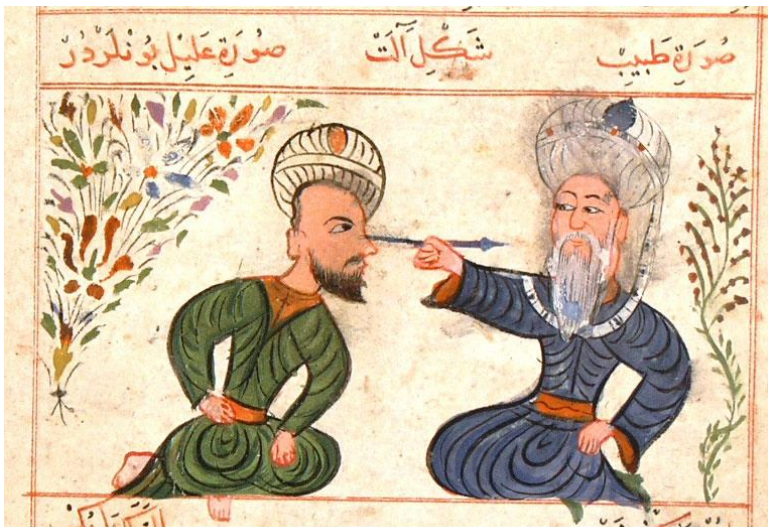
- **Idade Média**
 - Oriente
 - Ocidente

Aspectos históricos

- Oriente

- Medicina árabe/muçulmana

- Doenças com enfoque científico
- Médicos recebendo sua formação em centros
- Avicena – 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

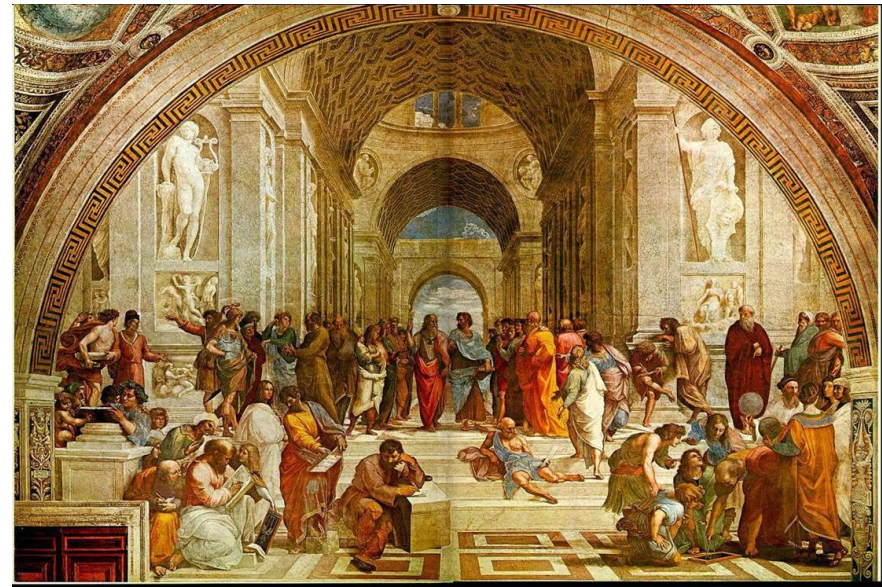
- **Ocidente**

- 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

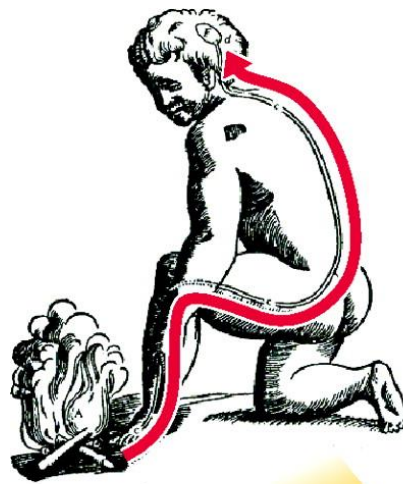
- **Teorias da detecção do estímulo doloroso**
 - **Como o aferente primário age ao ser ativado?**
 - **Duas teorias:**
 - **Teoria de padrão**
 - » **Um estímulo doloroso é produzido quando um estímulo é suficientemente intenso para elicitar um padrão de atividade funcional indistinto na fibra nervosa.**
 - » **O padrão é dado no SNC – medula ou cérebro, onde representações específicas são atribuídas aos estímulos térmicos, mecânicos ou químicos do campo receptivo periférico.**

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

- **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).**

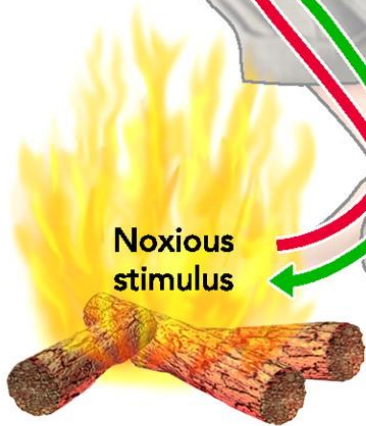
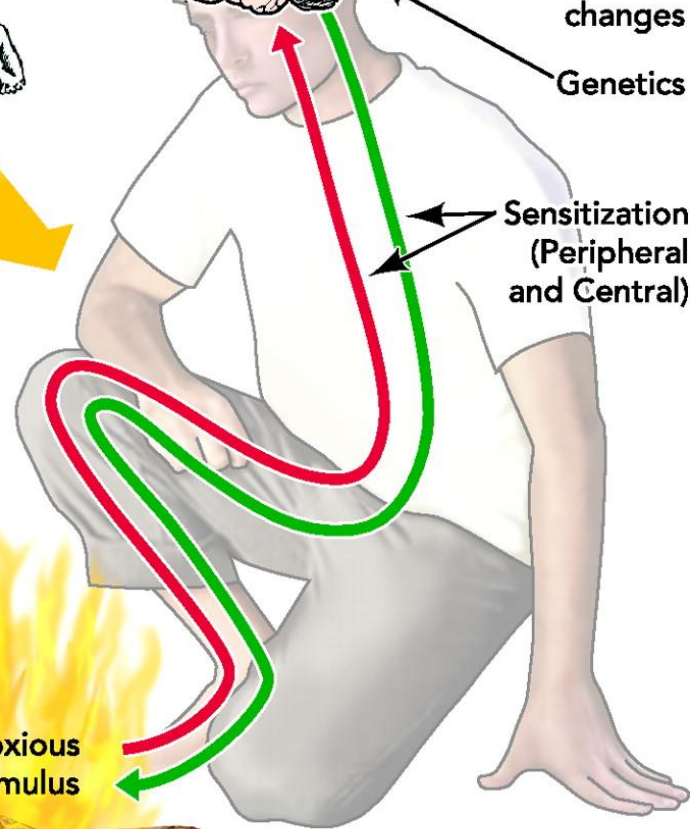
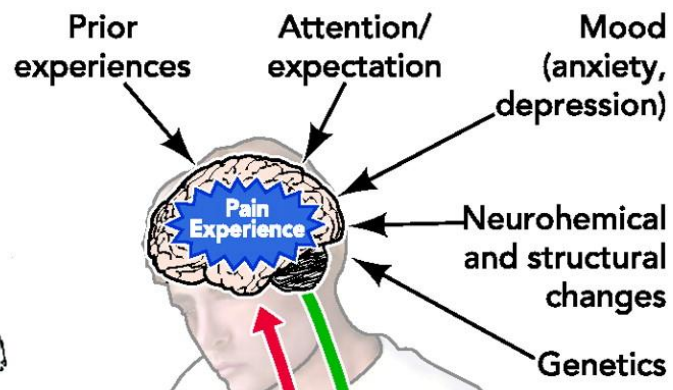
Sherrington CS. Qualitative difference of spinal reflex corresponding with qualitative difference of cutaneous stimulus. *J. Physiol.* 1903, 30:39–46

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



16th Century

■ Descending, top down modulation
■ Ascending, bottom up information



Noxious stimulus

21st Century

Classificação da dor

- **Mecanismo**

- **Dor por nocicepção - dor causada por lesão de tecidos não nervosos e por 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 evidência de doença ou lesão do sistema somatossensitivo causando dor.**

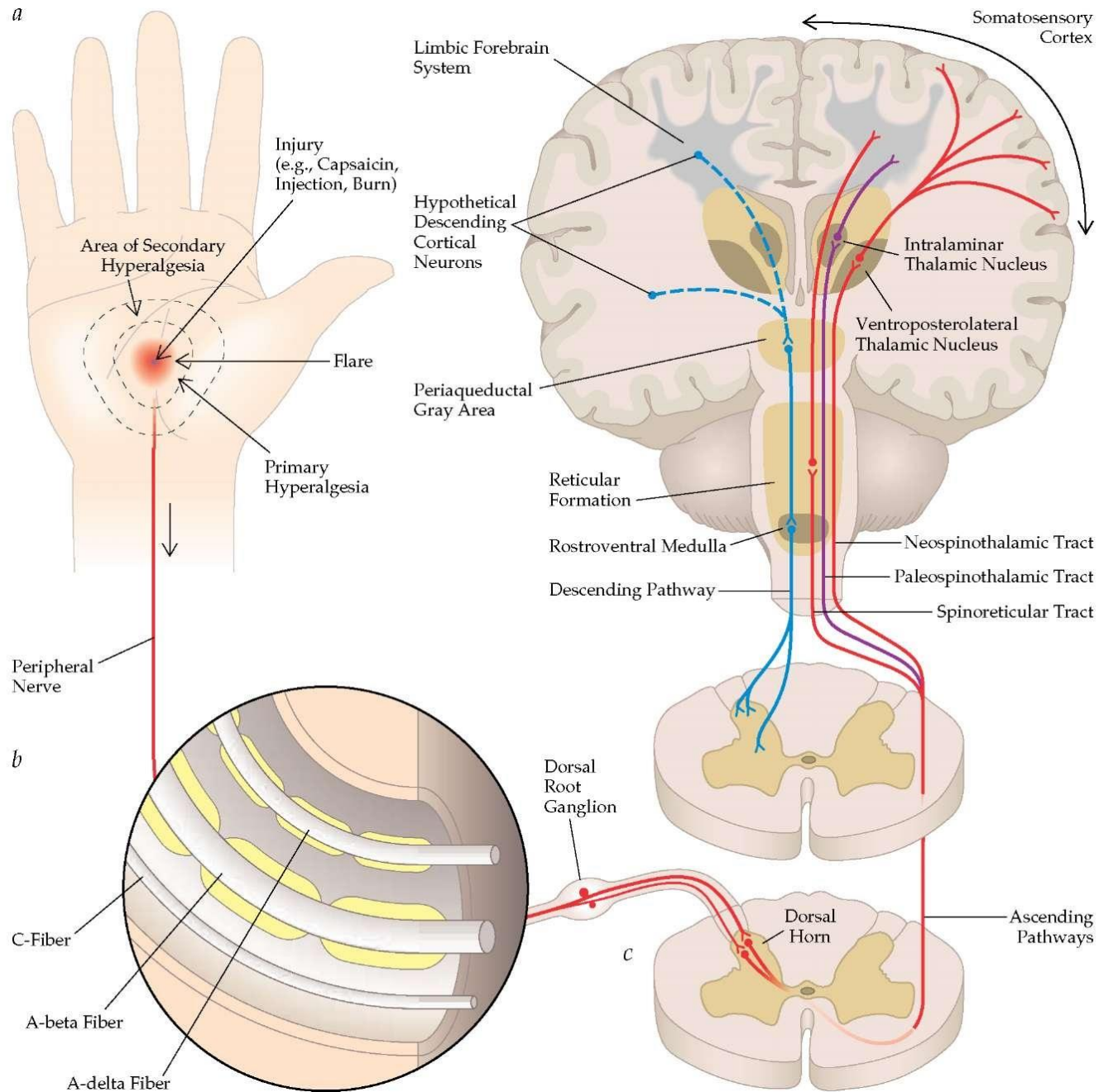
- **Topográfica**
 - Dor em segmento cefálico
 - Dor em região torácica
 - Dor em região abdominal
 - Dor em membros superiores
 - Dor em membros inferiores

- **Temporal**
 - Dor aguda
 - Dor crônica

- **Dor somática - visceral**
 - Dor somática
 - Dor visceral

Fisiopatologia da dor

Vias da dor



Tipos de sensibilidades

- **Sensibilidade mecânica**
 - Estímulo mecânico leve
 - Propriocepção
 - Estímulo mecânico profundo

- **Sensação térmica**
 - Frio
 - Calor

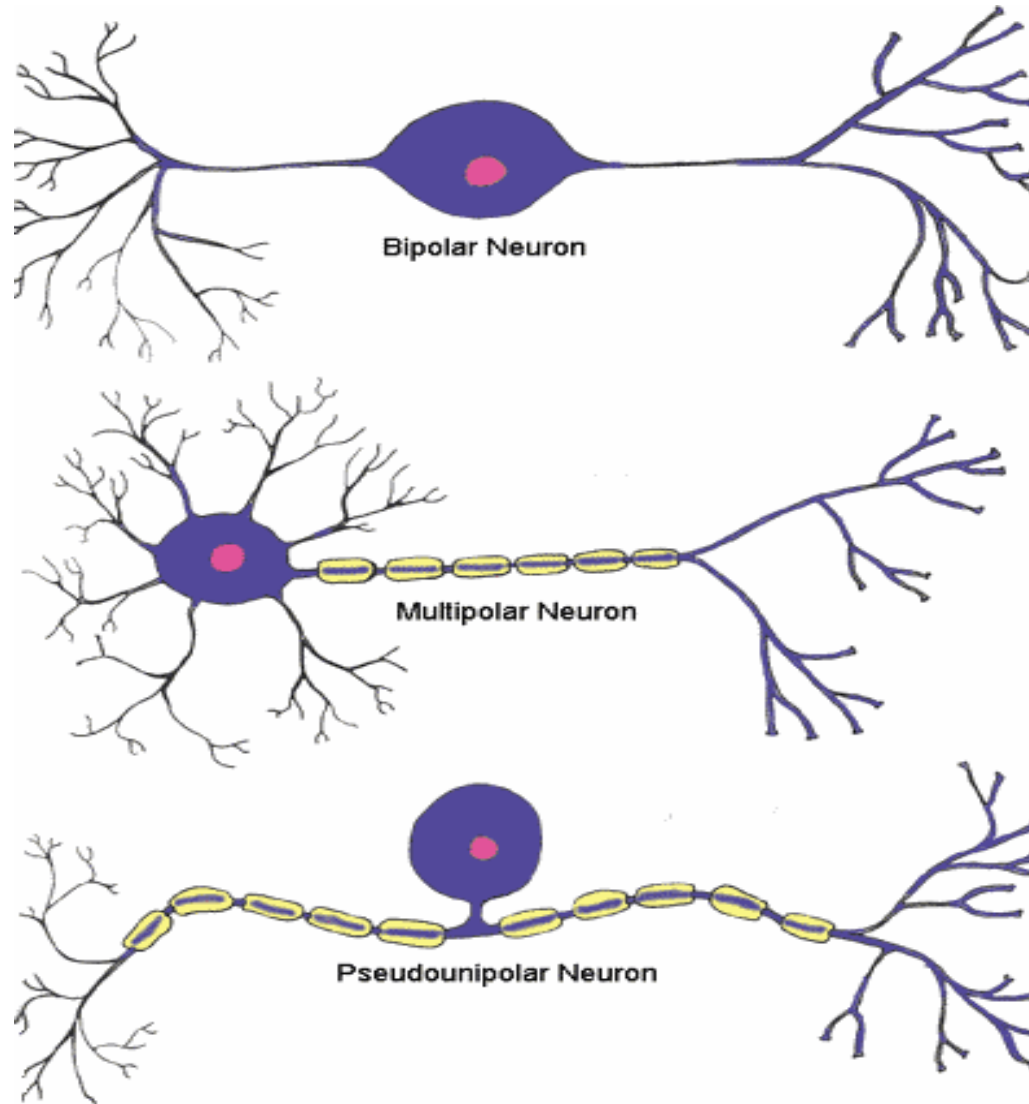
- **Nocicepção**

- Estímulo mecânico
- Térmico
- Químico



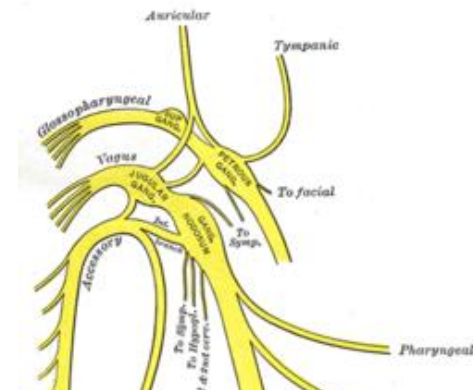
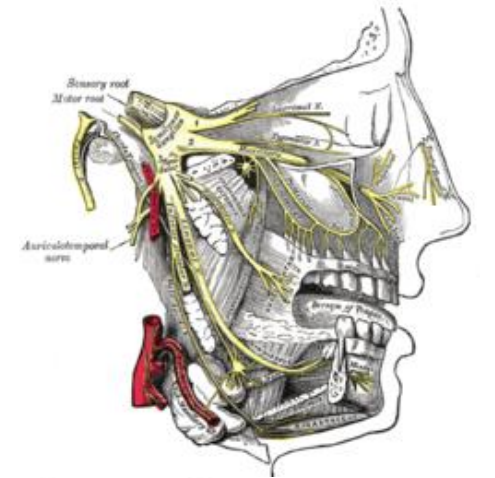
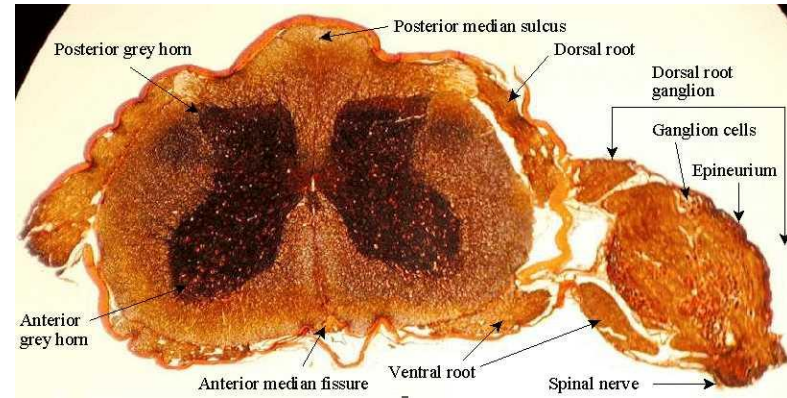
Maior intensidade

Aferente primário (nociceptor)



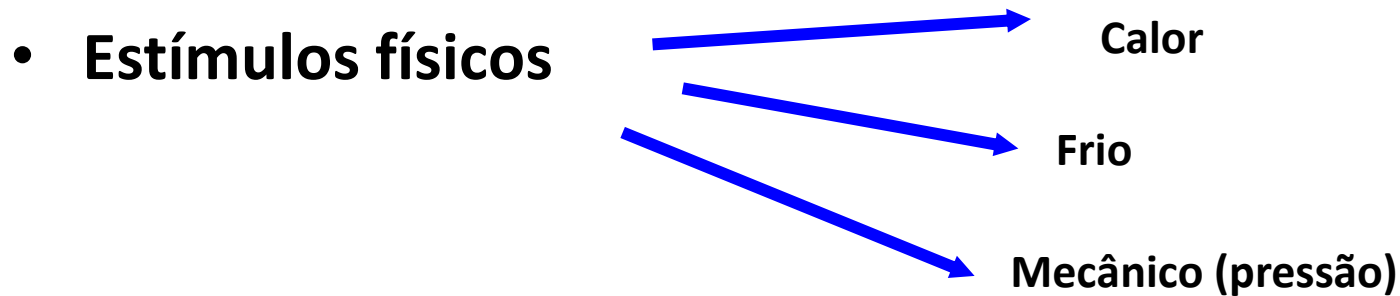
Aferente Primário

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



Transdução

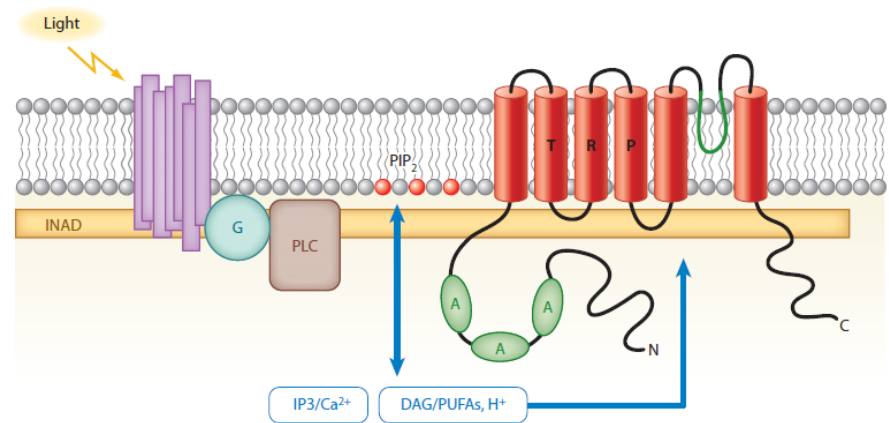
- **Transformação do estímulo nociceptivo em linguagem ou sinal neuronal.**



- **Estímulos químicos** → **Ácido**

TRP

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



TRPV

- **TRPV1**

- Canal permeável a cátions (permeabilidade ao Ca^{++} / Na^{+} = 10x)
- Receptor da capsaicina
- Calor ($T > 43^{\circ}\text{C}$)
- $\text{pH} < 6,0$
- 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



- **Ativação**

- Sensor térmico para frio em neurônios sensitivos
- Mentol e icilina
- Existem populações neuronais diferentes para cada temperatura

- 20 a 30°C
 - 15 a 20°C
 - 4 a 15°C
 - T < 0°C (?)
- } TRPM8

- TRPM8 participa na detecção do frio e da nocicepção ao frio.

TRPA1

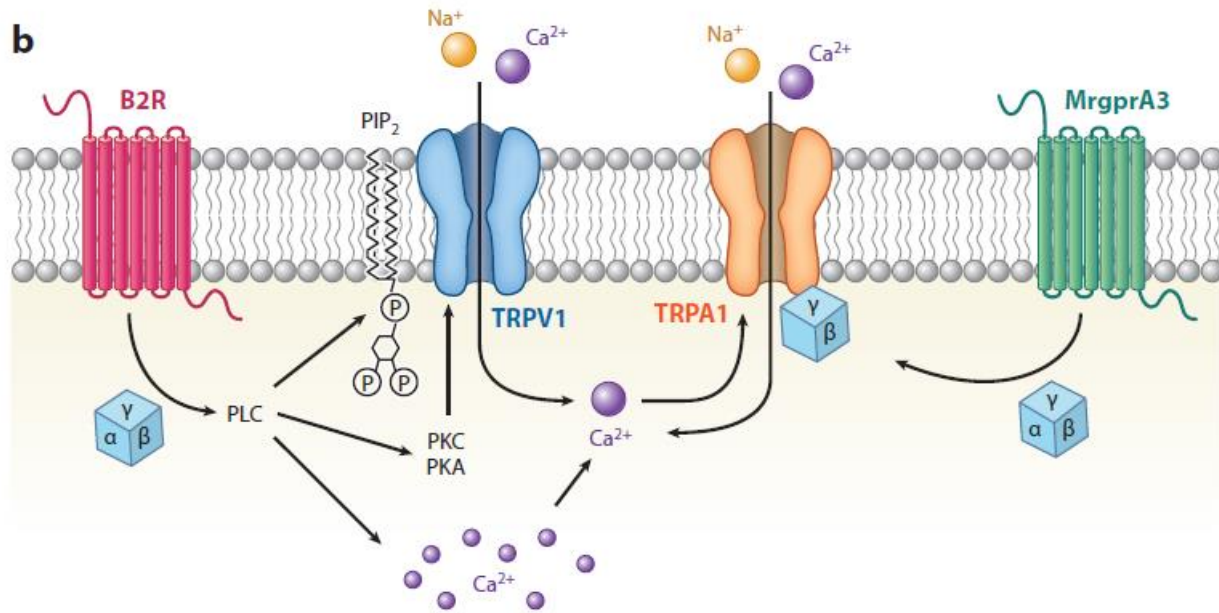


– Ativação

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



Macpherson LJ Nature. 2007 ;445(7127):

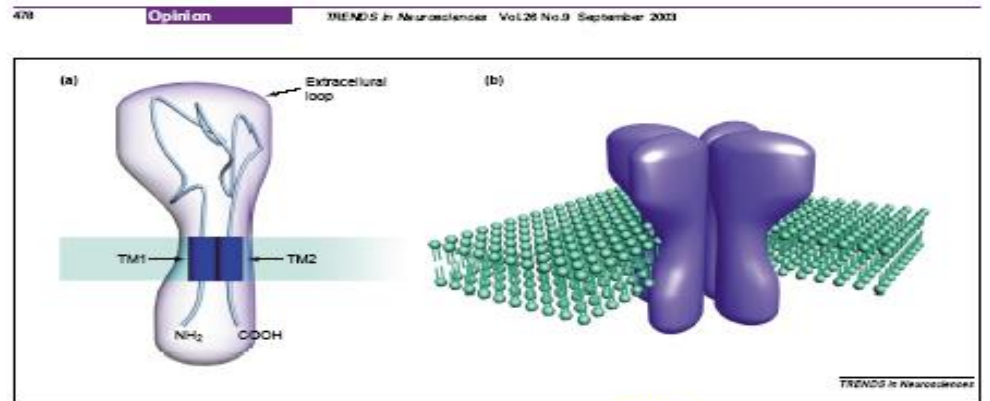


ASIC (Acid Sensing Ionic Channels)

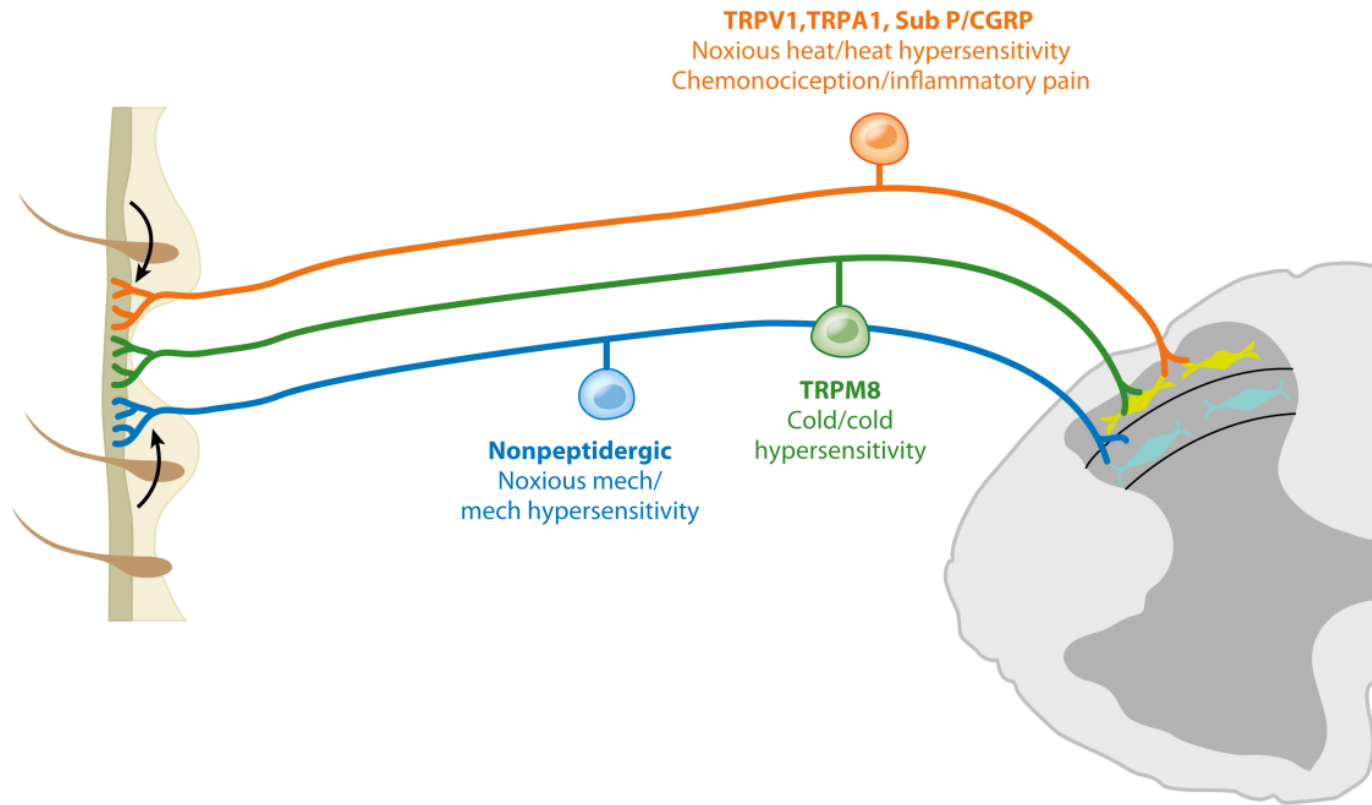
Praticamente todas as modificações no organismo (microambiente) são acompanhadas por alterações no equilíbrio ácido-básico



Sensores de H⁺



Teoria do tipo de estímulos

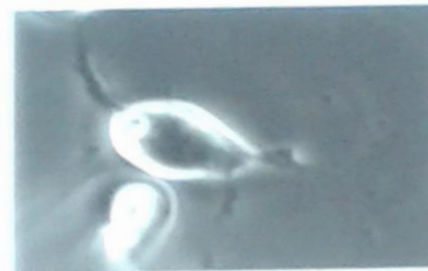
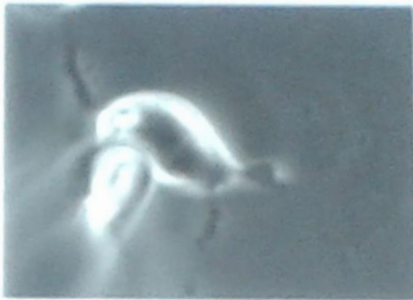
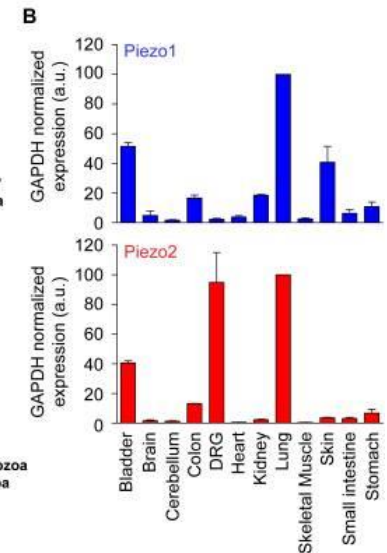
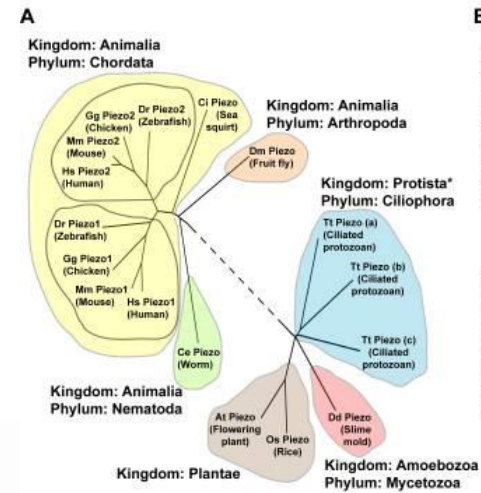


AR Julius D. 2013.
Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 29:355–84

Annual Reviews

Mecanotransdução

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



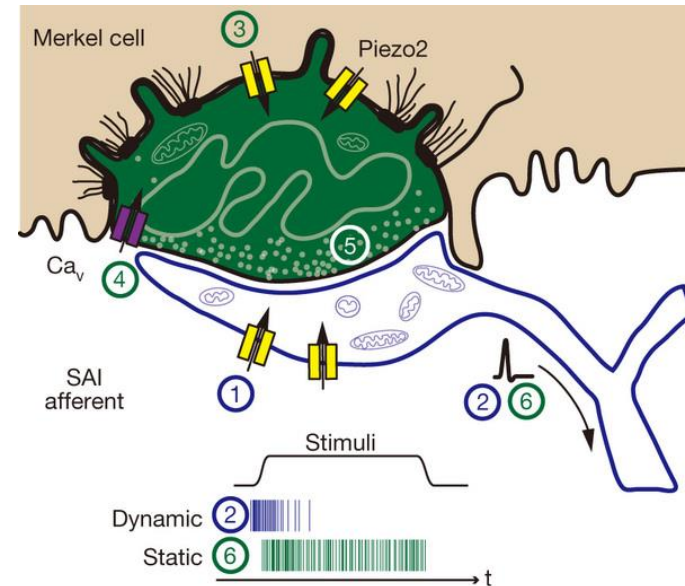
Piezo 1 e Piezo 2

- **Transdutores de baixo limiar**

- **Piezo 2**

- **Locais onde o estímulo mecânico é muito importante**

- **Ouvido interno**
- **Vasos sanguíneos**
- **Rim**
- **Pulmões**
- **Olho**



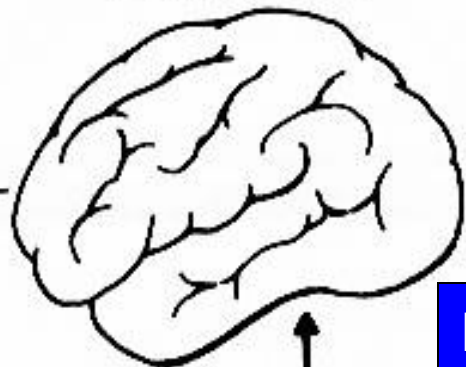
Maksimovic S et al. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature*, 2014;509:617-21.

Woo SH, et al. Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*. 2014;509:622-6.

Ikeda R, Gu JG. Piezo2 channel conductance and localization domains in Merkel cells of rat whisker hair follicles. *Neurosci Lett*. 2014 Jun 6. pii: S0304-3940(14)00152-4.

PERCEÇÃO

Córtex



Projeções
Tálamocorticais

Tálamo

MODULAÇÃO

TRANSMISSÃO

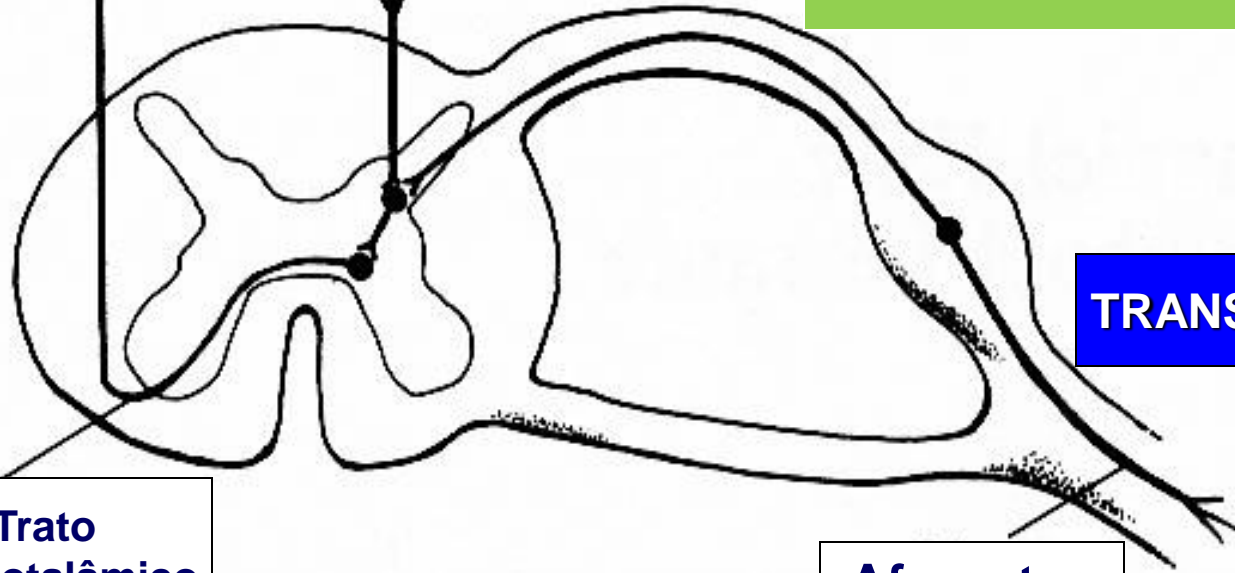
TRANSDUÇÃO

Trato
espinotalâmico

Aferentes
Primários

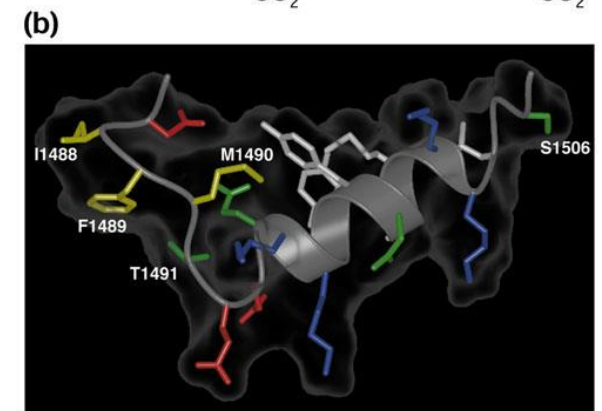
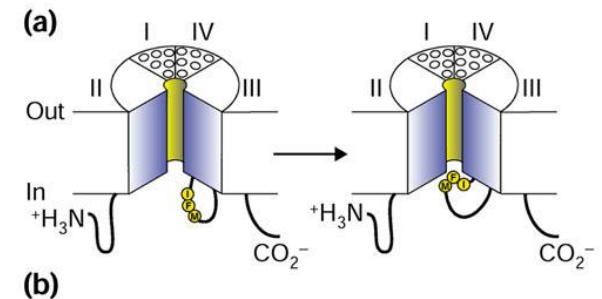
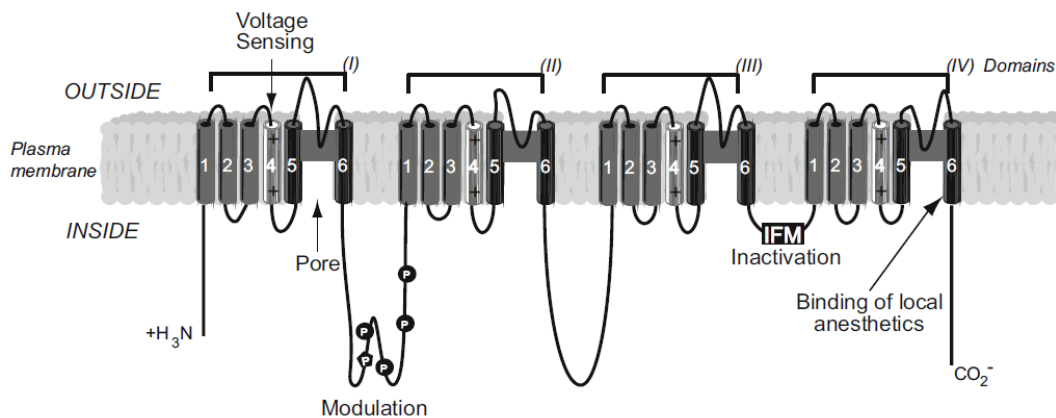


Estímulo
nociceptivo



Canais de sódio voltagem dependentes

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



Tipos de Nav

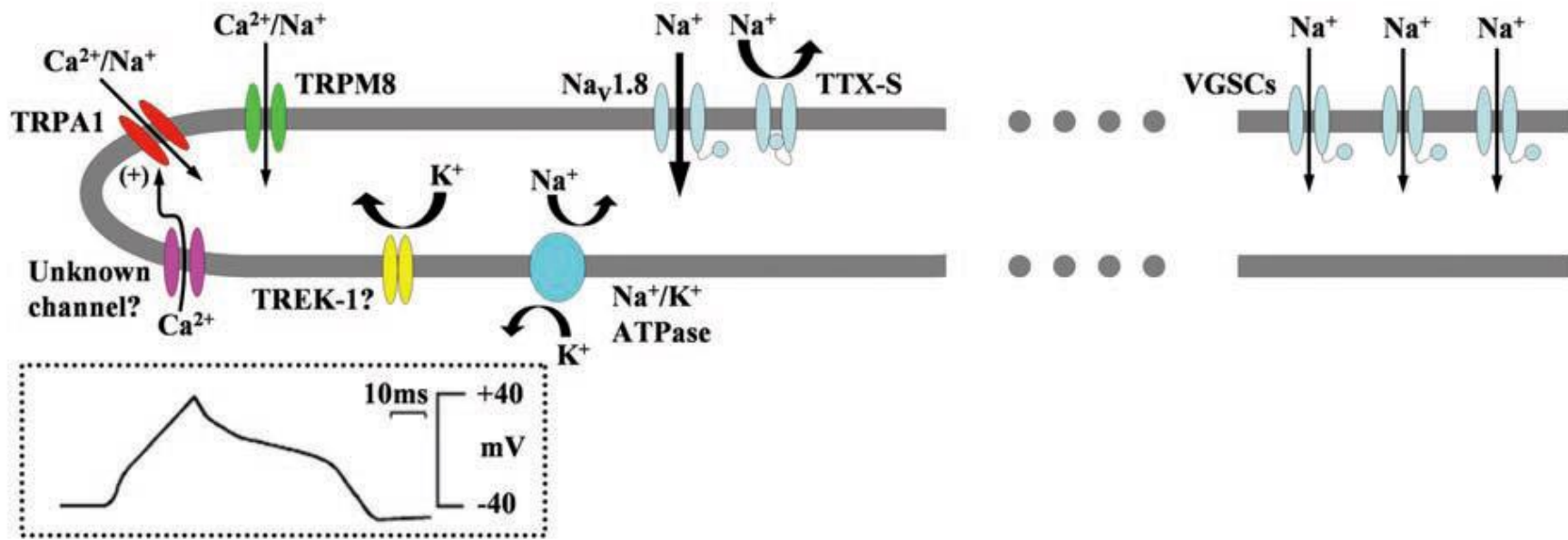
Table 1 Mammalian voltage-gated sodium channels

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	—
Nav	<i>SCN7A</i>	2q24.3	Lung nerve	+

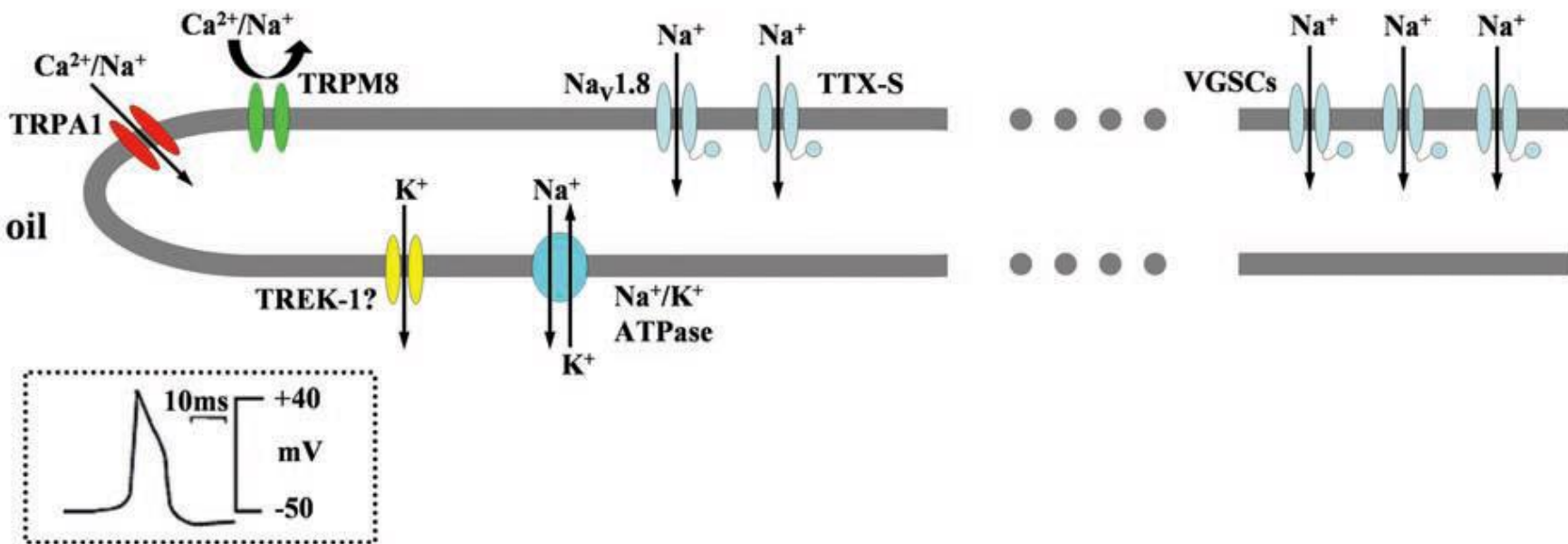
Peripheral terminal

Axon/fibre

0°C

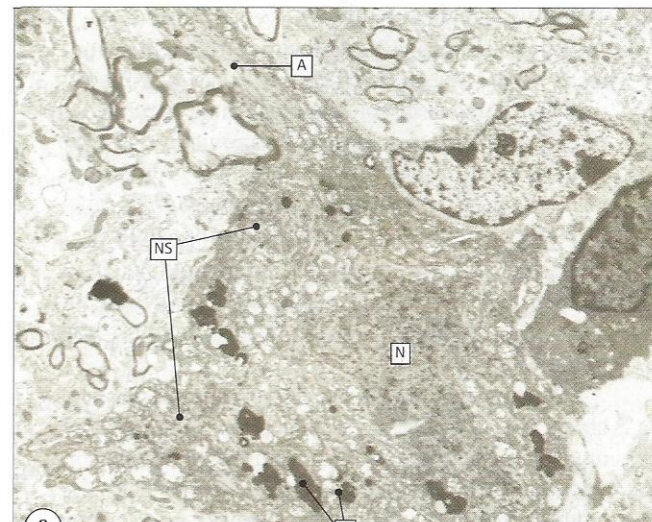
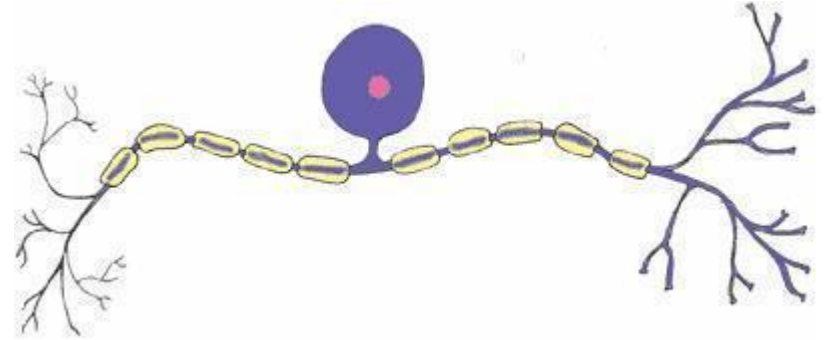


30°C +
mustard oil

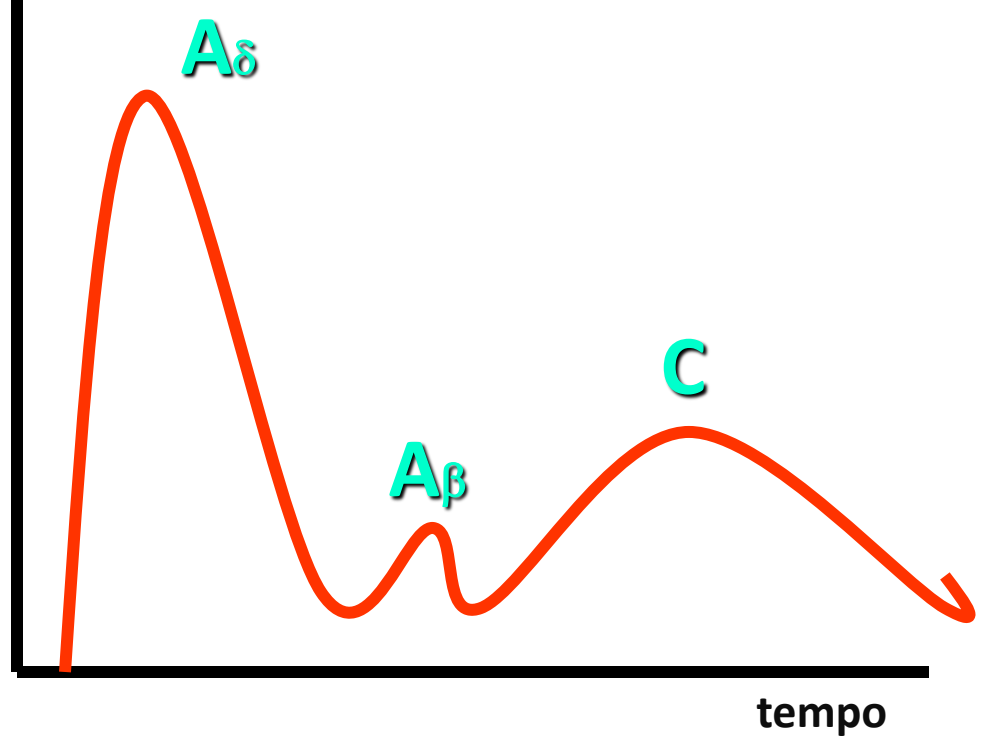


Aferente primário

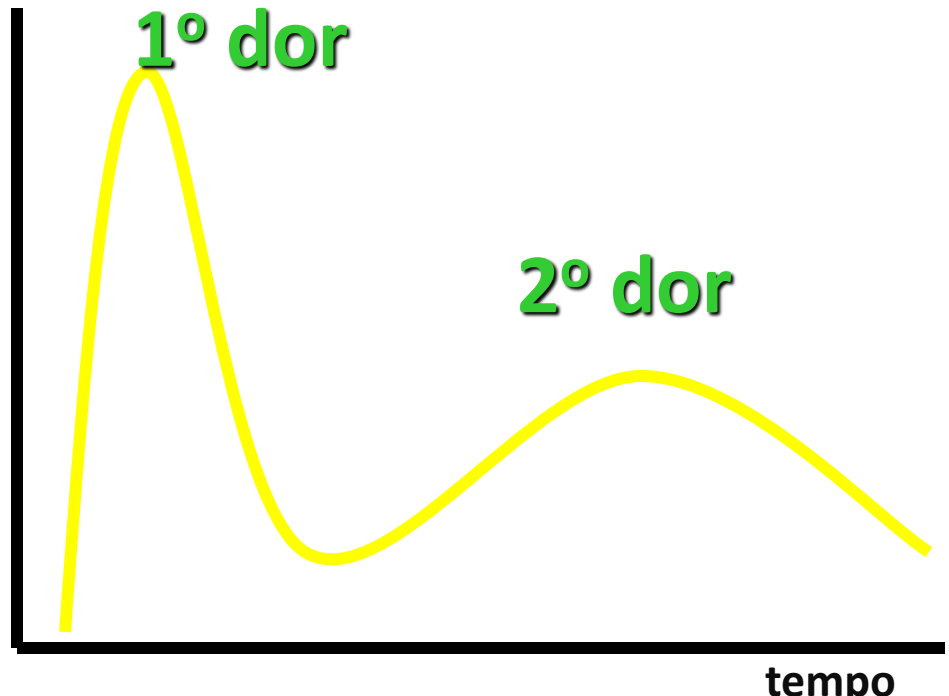
- **Nociceptores**
 - Fibras C
 - Fibras A δ



Condução pelas fibras



Sensação dolorosa



Aferente primário

- **Fibras C**
 - Não mielinizadas
 - Pequeno diâmetro
 - Baixa velocidade de condução
 - Neurônios polimodais
 - Térmico
 - Químico
 - Mecânico
 - Neurônios estímulo-específicos

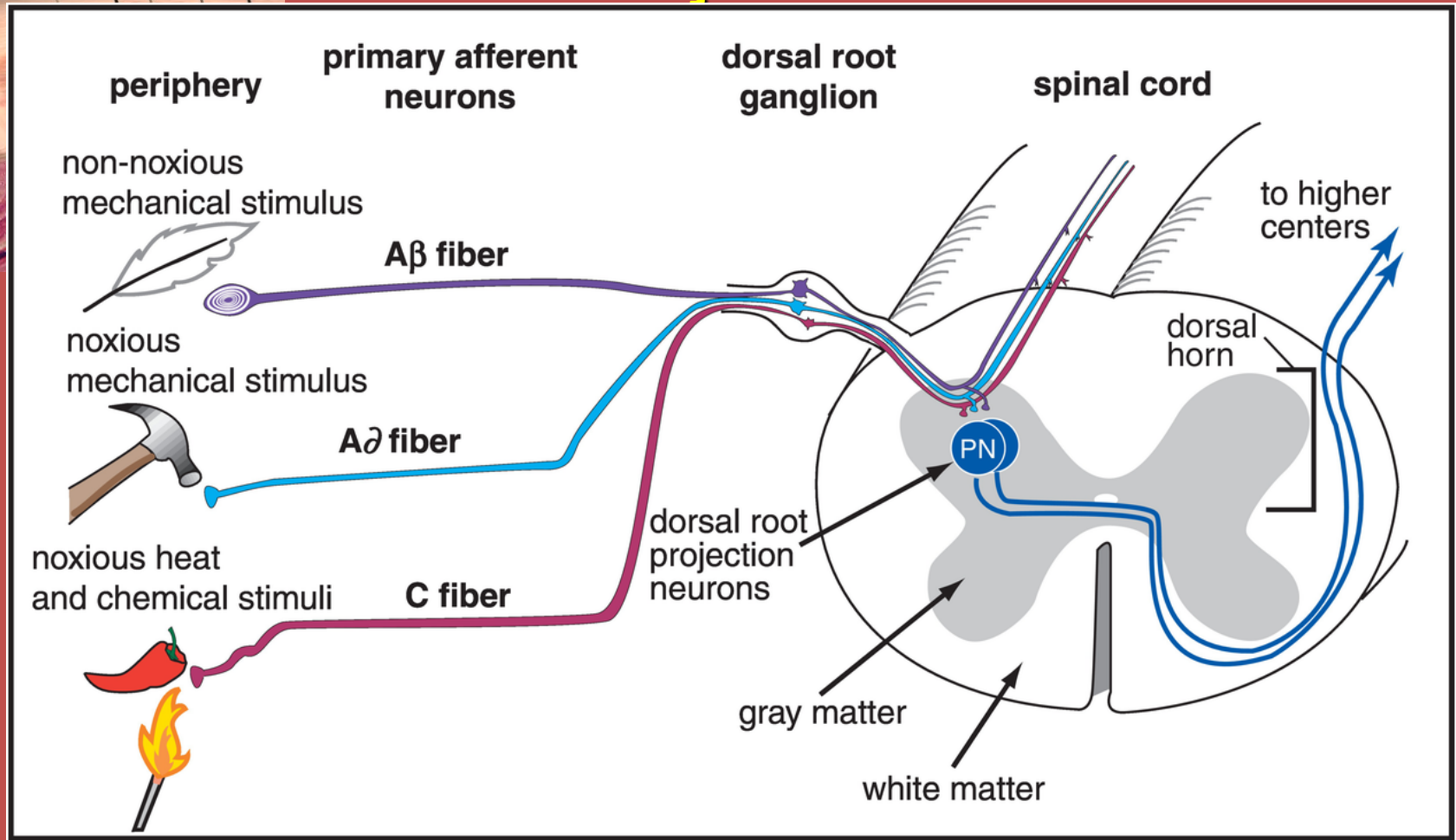
Aferente primário

- **Fibras A δ**
 - **Mielinizadas**
 - **Diâmetro médio**
 - **velocidade de condução intermediária (fibra A β e C)**
 - **Nociceptores estímulo-específicos**

Fisiopatologia da dor

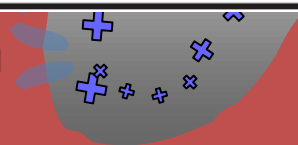
- **Sensibilidade periférica**
- **Sensibilidade central**
- **Matriz da dor**

Sensibilização Periférica



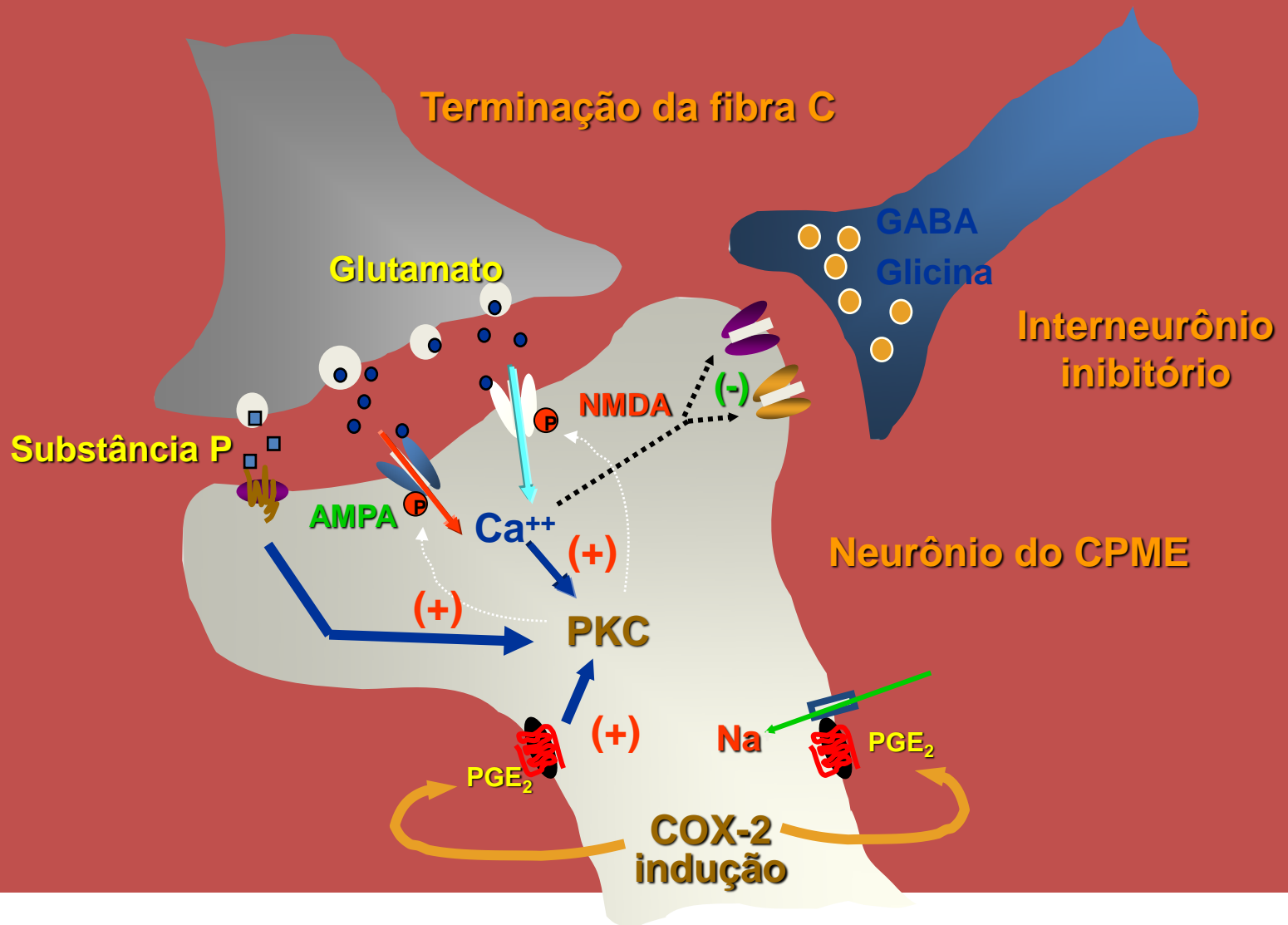
da membrana

TRPV1

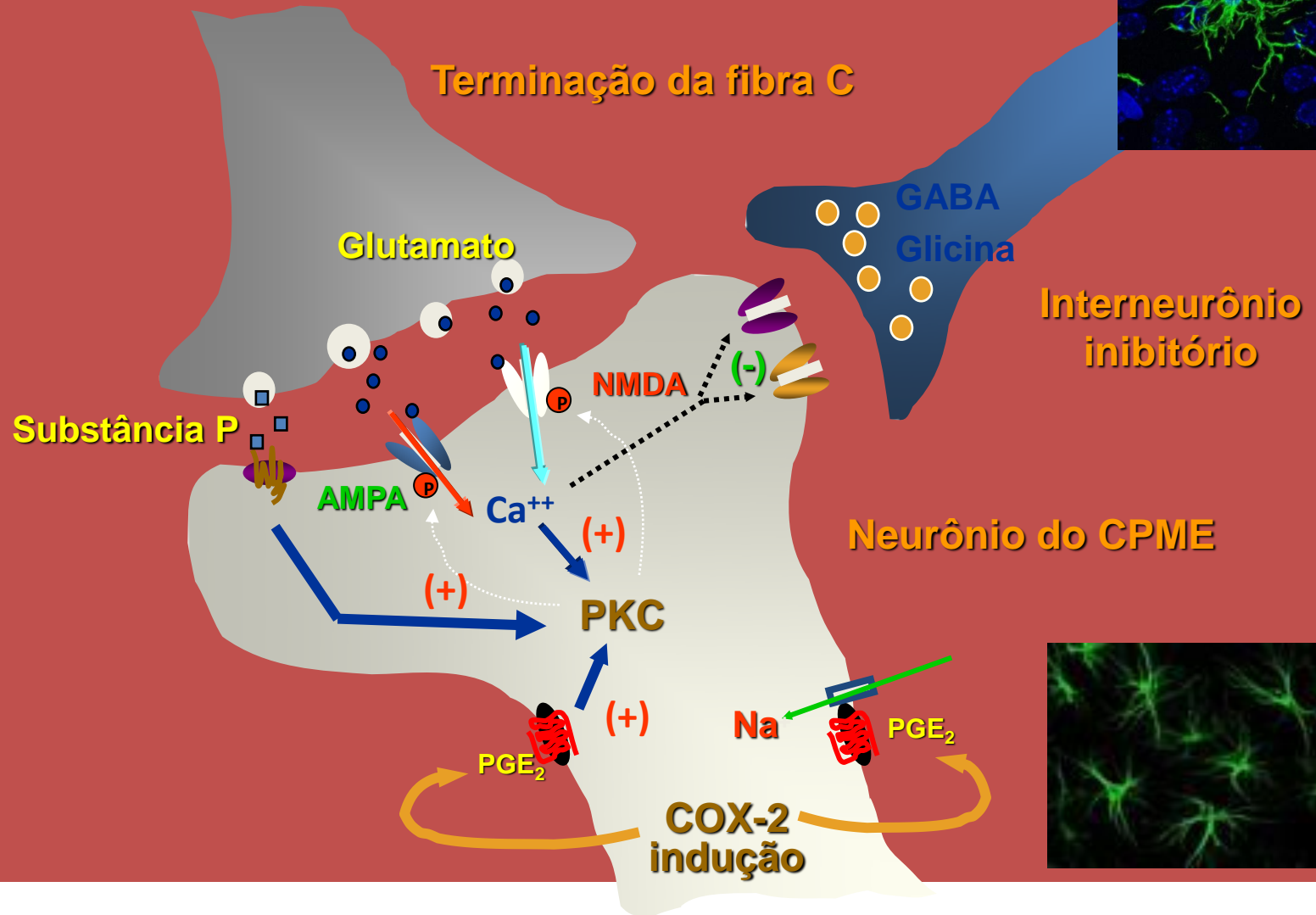


TX resistance

Sensibilização Central



Sensibilização Central





Equipe de Controle de Dor



Obrigado



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO