

FISIOLOGIA DA ALGESIA

PHYSIOLOGY OF PAIN

Treto, RRR¹, Pinto WJ¹

1 Centro de Ciências da Saúde e Desporto da Universidade Federal do Acre.

RESUMO - De acordo com a *International Association for the Study of Pain*, "dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com danos reais ou potenciais em tecidos, ou assim percebida como dano". A dor é sempre subjetiva, de modo que cada indivíduo aprende sobre a dor através de experiências relacionadas com real ou potencial dano aos tecidos. Considera-se que existem três principais tipos de dor: a) dor nociceptiva; b) dor neuropática e c) dor psicológica. Diversos fatores influenciam a percepção da dor tais como exercícios físicos, o íon magnésio e os óleos essenciais e terpenóides. A dor está relacionada á preservação da vida e por essa razão o organismo desenvolveu um sistema analgésico endógeno, formado essencialmente por um conjunto de circuitos inibitórios que participam na modulação ou controle dos sinais nociceptivos. Bioquimicamente, este sistema analgésico endógeno atua através de dois componentes, o primeiro opióide e o segundo aminérgico, ambos os componentes se sinergizam. Os receptores nervosos periféricos bem como o restante do sistema da dor evoluíram garantindo a adequada adaptação e memória, especialmente para estímulos nociceptivos geradores por meio de danos teciduais graves e assim poder responder de forma eficiente e adaptativa. **Materiais e métodos** – Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática que constituiu na busca eletrônica de publicações científicas nas bases de dados LILACS, Scielo e PubMed/MEDLINE abarcando 37 anos. Utilizou-se os seguintes descritores: dor, algesia, sistema nervoso, nocicepção, fisiologia e analgesia.

PALAVRAS CHAVE: Dor, Analgesia, Algesia, Fisiologia, Sistema nervoso

ABSTRACT - According to the *International Association for the Study of Pain*, "Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or so sense as damage". The pain is always subjective, so that each individual learns about pain through experiences related to real or potential tissue damage. There are three main types of pain: a) nociceptive pain; b) neuropathic pain and c) psychological pain. Several factors influence the perception of pain including physical exercises, the magnesium ion and essential oils and terpenoids. The pain is related will preserve life and for that reason the body has developed an endogenous analgesic system, which is essentially a set of inhibitory circuits involved in the modulation or control of nociceptive signals. Biochemically this endogenous analgesic system acts via two components, opioid and aminergic, both components synergize each other. Peripheral nerve receptors and the rest of the pain system evolved ensuring adequate adaptation and memory, especially for nociceptive stimulus generators through severe tissue damage and thus be able to respond efficiently and adaptively. **Materials and methods** - A systematic review was performed which was in the electronic search of scientific publications in the databases LILACS, SciELO and PubMed / MEDLINE spanning 37 years. We used the following keywords: pain, algesia, nervous system, pain receptor, physiology and analgesia.

KEY WORDS: Pain, Analgesia, algesia, Physiology, Nervous System

Autor para correspondência:

Prof. Dr. Wagner de Jesus Pinto Wagner.wp@gmail.com
Campus Universitário Reitor Aulio Gelio Alves de Souza - Rodovia BR 364, nº 6637 (Km 04) – Distrito Industrial
Caixa Postal 500 ☉ Cep: 69915-900 - Rio Branco - Acre ☉ PABX: (0xx68) 3901-2500 Centro de Ciências da Saúde (CCSD)-sala107

Introdução - A dor constitui um mecanismo de alerta importante ao sistema nervoso central sobre os danos celulares e teciduais, de acordo com a “*International association from study of pain*” a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável secundária ao dano tissular corrente ou potencial ou descrito em relação a tal dano¹. A dor fisiológica é completamente distinta da dor decorrente de injúria tissular e nervosa uma vez que essas geram alterações no sistema nervoso, culminando em dor patológica ou clínica. A dor patológica não apresenta função adaptativa e gera uma miríade de efeitos deletérios que podem potencializar a doença (LAMONT, 2002). Os nociceptores são as estruturas fisiológicas que transduzem os sinais de dor em sinais elétricos que por sua vez são conduzidos e codificados por fibras

nervosas que aferem ao corno dorsal da medula espinhal e, subsequente transmissão e modulação de sinais neurais em níveis espinhais e supraespinhais (LEMKE, 2004). Essa cadeia de eventos leva à percepção consciente da dor (LAMONT et al., 2000). Dessa forma há distinção entre nocicepção e dor, enquanto a nocicepção se refere a manifestações neurofisiológicas geradas por estímulos nocivos a dor envolve a percepção de um estímulo aversivo, que requer a capacidade assimilação e elaboração de impulsos sensoriais (ALMEIDA et al., 2004). A via nociceptiva é composta por uma cadeia de três neurônios. Os neurônios de primeira ordem ou neurônios primários aferentes são responsáveis pela transdução do estímulo nociceptivo e condução do sinal do tecido periférico a

neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal, chamados de neurônio de segunda ordem ou neurônios de projeção, que ascendem à medula espinhal e projetam os sinais em neurônios localizados no bulbo, ponte, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo. Estes são designados neurônios de terceira ou neurônios supra-espinhais e projetam os sinais para áreas subcorticais e corticais, onde a dor é finalmente percebida. A analgesia ocorre quando há perda da sensação ou o aumento da tolerância à dor sem a ausência da consciência, o que não é alcançado através da administração de sedativos, tranqüilizantes ou anestésicos gerais. Desta forma, a utilização de analgésicos é necessária para a obtenção de um maior conforto para o animal. O maior entendimento sobre o processamento da dor, e pode

conduzir à práticas clínicas mais substanciais. Para tanto, se faz necessário a compreensão básica da fisiologia da dor, incluindo conhecimento dos diferentes tipos de estímulo, as vias neurais envolvidas no processamento de estímulos nocivos, a resposta do sistema nervoso bem como as conseqüências sistêmicas da dor. Dessa forma, a utilização de agentes farmacológicos e várias técnicas hipoalgésicas podem ser otimizadas para melhor gerenciar uma variedade de condições dolorosas (LAMONT et al., 2000).

Fisiologia da dor - A dor é uma manifestação sempre em primeira pessoa porque a experiência psicofísica e emocional gerada por ela, somente é vivenciada, apreciada e experimentada pelo próprio indivíduo¹. A dor apresenta três componentes básicos: a)

Tissular, onde estão presentes toda uma série de mecanismos humorais que contribuem à estimulação dos terminais nervosos livres ou nociceptores; b) Neural, onde participam um conjunto de estruturas nervosas centrais e periféricas que transportam e integram sinais procedentes dos nociceptores; c) De conduta, típica expressão da atividade nervosa superior (gritar, chorar, caminhar, etc) que caracteriza a percepção dolorosa².

A diferença da percepção da dor entre os sexos é significativa e provavelmente deve-se a diversos fatores de natureza morfológica, fisiológica e bioquímica¹. Os fatores morfológicos referem-se ao próprio desenvolvimento estrutural dos sistemas nervoso central e periférico em ambos os sexos com as suas particularidades, enquanto que os fatores fisiológicos e

bioquímicos estão relacionados, por exemplo, ao perfil hormonal. De fato, na estrutura do sistema analgésico endógeno encontram-se receptores de estrogênios e androgênios, e os neurônios deste sistema têm capacidade para sintetizar vários esteróides sexuais e provavelmente, esses esteróides poderiam estar envolvidos na biossíntese de mediadores ou neurotransmissores¹. O estradiol interage com os sistemas gabaérgico, glutamatérgico, colinérgico, dopaminérgico, β -endorfinérgico e serotoninérgico.

O estradiol parece facilitar o processamento espinhal dos sinais nociceptivos³, além disso, esse esteróide potencializa a interação do glutamato em seu receptor NMDA (N-metil D-aspartato) aumentando a intensidade dos potenciais pós sinápticos no hipocampo mediante o aumento

prévio do influxo de sódio dado pelo receptor de cainato¹. A testosterona tem efeito hipoálgico no modelo da dor induzida por formalina em ratos fêmeas e machos¹. No modelo de neuropatia periférica induzida por etanol, observa-se hiperalgesia mais rapidamente e com maior intensidade em ratas quando comparadas com ratos⁴. A quantificação da dor é uma tarefa complexa, uma vez que, envolve vários fatores fisiológicos e bioquímicos, também estão envolvidos aspectos psicológicos, emocionais, motivacionais e culturais⁵. A percepção dolorosa não necessita de experiência sensorial previa, contudo, a dor clínica em geral é mais intensa, duradoura e gera desconforto pelas reações afetivas e cognitivas associadas, já a dor experimental (induzida pelo homem em animais) é menos intensa e duradoura, e não

estão envolvidos processos emocionais e outros de caráter psicológicos⁵.

Classificação da dor - A dor pode ser classificada de várias formas, baseado em diferentes critérios: fisiológico, fisiopatológico, clínico, temporal, dentre outros. Do ponto de vista temporal (duração) a dor pode-se dividir em:

a) Dor aguda - A dor aguda tem função de alerta e reflete dano celular e tissular real e/ou potencial, portanto, a dor aguda está geralmente ligada a dano nos tecidos ou a processos inflamatórios locais, se caracterizando por calor, rubor e edema⁶. Sua etiologia não é complexa e sua intensidade é variável e de localização espacial específica, nesse caso, existe total correspondência da dor com a região lesada e a extensão da lesão⁷. A dor com essas

características denomina-se “dor fisiológica”. Entretanto, quando os mecanismos neurofisiológicos envolvidos na gênese e manutenção da dor se modificam, então a dor se converte em “dor patológica”⁸. A “teoria da comporta” publicada em 1965 busca explicar o sistema nervoso como um todo interativo e multifuncional sendo capaz de receber, organizar, interpretar, modular e finalmente responder eficientemente aos estímulos de forma diferenciada com base nos mecanismos de plasticidade neuronal. Essa plasticidade neuronal inerente ao sistema nervoso é capaz de converter a dor de aguda em dor crônica e como consequência reduzir a intensidade da dor.

b) Dor crônica - Obedece a causas crônicas e funcionalmente se caracteriza entre outros aspectos

por diminuição da interleucina 2 (uma cinina, mediadora da inflamação)⁹ e condiciona uma síndrome debilitante com resposta pobre às terapias analgésicas convencionais¹⁰. O sistema nociceptivo através da plasticidade neuronal, se transforma, contribuindo assim para a síndrome dolorosa crônica¹¹. A lesão tissular, ativa a produção de citocinas, quimiocinas e neurotoxinas, que se manifesta, por exemplo, na “dor neuropática” ou seja, dor causada por lesão dos nervos periféricos e/ou vias de transmissão dos sinais da dor¹². A dor crônica é reflexo de uma resposta aumentada dos neurônios das colunas posteriores da medula espinhal devido à ação de diferentes mediadores químicos liberados pelas terminações nervosas com participação de agonistas para os receptores NMDA¹³. A causa clínica mais

freqüente de dor neuropática é a lesão aguda do axônio, sinais neuropáticos são transmitidos através de fibras amielínicas, associadas aos processos humorais, ou seja, mediados pelas citocinas. Os sinais nervosos de dor com origem na região da degeneração Walleriana, se propagam por meio das fibras nervosas do tipo C e do tipo A delta. As fibras A delta, normalmente fazem sinapse na lâmina III da coluna posterior da medula espinhal, junto com os sinais da dor neuropática¹³. Estudos mostram que, esses sinais interagem com as vias nociceptivas da lâmina II, com os neurônios de amplo padrão de resposta da lâmina V e com as projeções tálamo-corticais, desencadeando um processo de sensibilização central e alterações anatômicas na medula espinhal com base na plasticidade

neuronal, correspondentes à dor crônica. Nas intervenções cirúrgicas, a dor aguda é distinta da dor crônica e a intensidade da mesma é maior na primeira imediatamente após o término da cirurgia, diminuindo esta com o tempo¹⁴.

Os fatores desencadeantes da dor pós-operatória são complexos e em grande parte estão relacionados ao processo inflamatório iniciado pelo trauma tissular cirúrgico, que, em função da destruição celular e tecidual, desencadeia a produção e a liberação de mediadores bioquímicos, em particular histamina, bradicinina e prostaglandinas¹⁵. Assim, ao controlar a extensão do processo inflamatório, ocorre redução da intensidade da dor¹⁵. Portanto, a administração de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroideais

(AINES) desde o período pré-operatório é um procedimento farmacológico importante no sentido de reduzir a dor.

O mecanismo de ação dos analgésicos baseia-se, geralmente, na inibição da síntese de prostaglandinas, responsáveis, pela dor leve e moderada, pela vasodilatação local e pelo aumento da permeabilidade vascular¹⁵.

Mecanismo fisiológico-bioquímico da dor - Os receptores nervosos periféricos bem como o restante do sistema da dor evoluíram no sentido de contribuir com a preservação da vida através dos mecanismos de neuroplasticidade, mudanças estruturais e funcionais que garantem a adequada adaptação e memória, especialmente para estímulos nociceptivos geradores de danos teciduais graves e assim poder responder de forma eficiente

e adaptativa¹². Diversos mediadores liberados por macrófagos, mastócitos, células endoteliais ou nervos traumatizados ativam nociceptores associados a fibras nervosas de tipo A delta e tipo C as quais facilitam a transmissão de sinais associados à dor e inflamação, e portanto sendo capazes de atingir o estado de hiperalgesia (hiperalgesia primária).

Sabe se que as células lesadas liberam enzimas que transformam os ácidos graxos de cadeia longa e atuam sobre os grãos de cimogênio se formando cininas (polipeptídeos). Simultaneamente o ácido araquidônico é liberado das membranas celulares pela ação da enzima fosfolipase A₂, se transformando através de três vias possíveis: a) o ácido araquidônico sob a ação da enzima cicloxigenase se transforma em prostaglandinas,

tromboxanos e prostaclinas (Figura 1); b) o ácido araquidônico sob a ação da enzima lipoxigenase se transforma em leucotrienos e lipoxinas e c) o ácido araquidônico através da ação da enzima epoxigenase entra na via do citocromo P450.

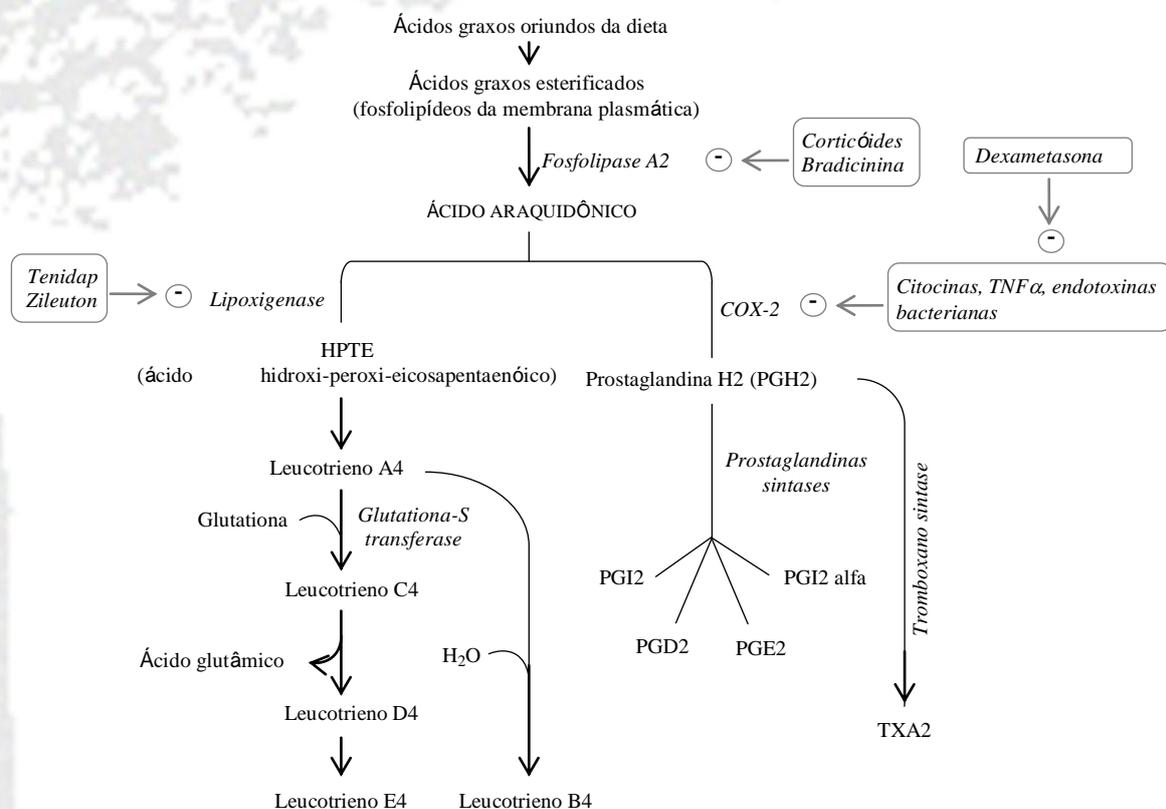


Figura 1 – Cascata do ácido araquidônico. Note que o ácido araquidônico é o precursor para leucotrienos, prostaglandina e tromboxanos. Dentre outras funções, essas substâncias atuam como mediadores inflamatórios. No interior das caixas encontram-se as substâncias (medicamentos) que atuam na cascata do ácido araquidônico impedindo a formação desses mediadores inflamatórios. Um importante ponto de ação dos medicamentos é a inibição da COX-2. A classe de medicamentos que atua nessa etapa são os anti-inflamatórios não esteroideais tais como a nimesulida e os coxibes.

COX-2 (Ciclooxigenase de ácidos graxos-forma induzível); TX (Tromboxano); PG (Prostaglandina)

Finalmente, os principais mediadores da resposta a nível fisiológico são: acetilcolina, bradicinina, leucotrienos, substância P, fator de ativação plaquetário, radicais ácidos, íon potássio, prostaglandinas, tromboxanos, interleucinas e fator de crescimento nervoso¹².

A bradicinina, prostaglandinas, fator de crescimento nervoso e interleucinas pró-inflamatórias exercem um papel fundamental na nocicepção periférica. Prostaglandinas e bradicinina causam alterações nos receptores vanilóides específicos acoplados aos canais iônicos membranares via ativação por adenosina monofosfato cíclico (AMPC), causando então, redução do limiar de excitação da fibra nervosa¹⁶.As neurotrofinas reduzem a atividade do neurotransmissor

ácido gama aminobutírico (GABA), provocando mudanças funcionais nos receptores vanilóides das fibras nervosas A delta acoplados a canais iônicos ligante dependentes e aciona as cinases intracelulares ativadas por mitógenos que podem fosforilar o AMPC e iniciar o processo de transcrição gênica responsável por alterações fenotípicas que contribuirão para o aumento da eficácia do processo sináptico, e assim, com a despolarização axonal prolongada,gerando portanto hiperalgesia (aumento da permeabilidade para o sódio e cálcio e diminuição do influxo de potássio e cloreto)¹². As lesões no sistema nervoso periférico modificam a anatomia e fisiologia do sistema nervoso central,aumentando a atividade dos neurônios localizados nas lâminas de Rexe I,II e V das colunas dorsais

da medula espinhal através dos processos de sensibilização sináptica clássica e potenciação de longo prazo¹⁷. A primeira é consequência da liberação de aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato), de peptídeos (substância P) e neurotrofinas.

Após a interação destas substâncias com seus receptores específicos, segundos mensageiros intracelulares são formados trazendo como consequência a abertura dos canais de cálcio e a produção de prostaglandinas e óxido nítrico que deixam o interior da célula causando aumento na liberação de glutamato, aspartato e substância P. A estimulação com frequência inferior a 5 Hertz durante tempo prolongado, aumenta a liberação de glutamato e aspartato na coluna dorsal da medula espinhal e gera despolarização ligada à remoção de magnésio nos

receptores NMDA, aumentando então a condutividade da membrana pós sináptica ao cálcio e portanto, a percepção e resposta da dor. A potenciação em longo prazo pode ser consequência de estímulos nociceptivos breves de alta frequência ativando os receptores AMPA, NK-1 (neuroquinina) e de canais de cálcio, ocorrendo uma resposta neuronal pós-sináptica (excitatória) prolongada e excitatória, principalmente nos neurônios da lâmina I da coluna dorsal da medula espinhal¹⁸.

O estímulo nociceptivo também provoca a expressão de genes de formação imediata da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2) e de genes de resposta lenta que codificam a pró-dimorfina, o receptor NK-1 e a tirosinase B, a nível da coluna dorsal da medula espinhal¹⁸. A facilitação em longo prazo pode ser uma resposta

restrita da fibra nociceptiva em função da lesão tissular ou difusa, caso o estímulo nociceptivo seja decorrente de alterações sistêmicas. Essa cadeia de eventos pode demandar várias horas para se manifestar e se prolongar por tempo indeterminado¹⁸.

A informação nociceptiva se projeta contralateralmente à linha média a nível da coluna dorsal (hastes) da medula espinhal e continua através dos tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinho mesencefálico, coluna dorsal pós sináptica e sistema espinho-ponto-amigdalino, parte dessa informação se dirige ao tálamo (núcleo ventro-pósteromedial) e daí até o córtex somatosensorial (S1-S2), córtex insular e córtex cingular anterior. Outras vias conectam a medula espinhal ao hipotálamo, formação reticular, substância cinza

periaquedutal, núcleo medial e intratálâmico bem como estruturas do cérebro anterior¹⁹. As fibras adrenérgicas aumentam a sensibilidade das fibras nociceptivas à ação da bradicinina, potencializando o espasmo muscular estriado e vasoespasmo, aumentando assim o nível de radicais ácidos e conseqüentemente a redução do limiar de excitabilidade da fibra nociceptiva.

As citocinas são proteínas de baixo peso molecular que provocam alterações na síntese de DNA e proteínas em diferentes tipos celulares, elas agem no local onde são sintetizadas ou em regiões distantes. As interleucinas, diminuem o limiar de excitabilidade dos terminais nervosos livres, aumentam a intensidade e duração do potencial de ação e aumentam a tendência à geração de potenciais

de ação em decorrência do efeito despolarizante do estímulo¹².

A interleucina 1B e o fator de necrose tumoral (TNF) regulam a expressão do fator de crescimento nervoso, da enzima ciclooxygenase 2, da enzima óxido nítrico sintase e estimulam o brotamento simpático por exemplo no gânglio da raiz dorsal da medula espinhal¹². A hiperalgesia térmica e alodínea mecânica se constata através da injeção de citocinas, intraperitoneal e intraplantar respectivamente, em razão do transporte axonal retrógrado de citocinas a nível da coluna dorsal da medula espinhal, ativação dos receptores glutamatérgicos NMDA, produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, liberação de bradicinina ou ativação do sistema nervoso vegetativo¹². As células da "Glia" possuem os mesmos tipos de receptores e transdutores de sinais

se comparadas com os neurônios, portanto há interação entre essas células, amplificando a resposta neuronal à compressão física, periférica ou central¹².

Sistema analgésico endógeno - O sistema analgésico endógeno é formado essencialmente por um conjunto de circuitos inibitórios que participam na modulação ou controle dos sinais nociceptivos, que operam nos cornos posteriores da medula espinhal²⁰. Diferentes estímulos ativam este sistema, tais como, alarme, dor, estímulos elétricos e opiáceos. Bioquimicamente este sistema analgésico endógeno atua através de dois componentes, o primeiro opióide (encefalinas) e o segundo aminérgico (noradrenalina e serotonina), ambos os componentes se sinergizam²⁰.

Anatomicamente, este complexo sistema é formado pelas seguintes estruturas: córtex cerebral, córtex somatosensorial, hipotálamo, mesencéfalo, bulbo raquídeo e medula espinhal. A estrutura principal deste sistema é a região que compreende desde o tronco cerebral, mesencéfalo até a região rostral e ventromedial do bulbo raquideano. No mesencéfalo localiza-se a substância cinzenta periaquedutal, núcleos dorsais do rafe e formação reticular do mesencéfalo, estas estruturas se projetam anatômica e funcionalmente sobre os núcleos bulbares (núcleo magno do rafe) e este último se projeta por sua vez sobre as colunas dorsais da medula espinhal, através do funículo dorso-lateral^{21,22}. Estruturas periaquedutais e periventriculares estão associadas às funções sensoriais, emocionais, motivacionais e de atenção, daí a

modulação da informação nociceptiva a nível das colunas dorsais da medula espinhal²⁰.

Sistema “on/off” - A região bulbar intermediária funciona como relevo ativo e estudos mostram que o sistema “on-off” garante modulação contínua sobre os sinais periféricos. O sistema “on” facilita a passagem da informação nociceptiva através da coluna dorsal medular e é inibida por morfina. O sistema “off” excita-se na presença de morfina. Especula-se que os opióides causem inibição de interneurônios que atuam sobre as células “off”, aumentando portanto, a atividade destas últimas e inibindo conseqüentemente o sinal nociceptivo²³. Na coluna dorsal da medula espinhal integram-se todos os sinais oriundos do sistema periférico, especialmente nas lâminas de Rexe I e II (substância

gelatinosa) e lâmina V, facilitando ou não a progressão do sinal nociceptivo²⁰. Os interneurônios das lâminas de Rexe I e II, são gabaérgicos e encefalinérgicos²⁰. Nas colunas dorsais existem receptores opióides assim como peptídeos opióides próprios dos circuitos medulares e dos sistemas descendentes “originados” nos núcleos da rafe²⁰, portanto o sistema opióide espinhal parece ter uma função inibidora sobre os impulsos nociceptivos, mediados por encefalinas locais e/ou mediante o sistema analgésico endógeno de natureza opióide e aminérgica. O sistema “descendente” parece atuar tanto em neurônios pré-sinápticos quanto em neurônios pós-sinápticos. Os interneurônios ou neurônios de associação (encefalinérgicos) exercem ação sobre neurônios pós-sinápticos e também sobre neurônios

nociceptivos de projeção ascendente, portanto, na medula espinhal os neurônios “on” aumentam os sinais enviados para o cérebro enquanto que as células “off” diminuem esses sinais.

No sistema analgésico endógeno, encontram-se outros mediadores químicos como endorfinas e encefalinas. A morfina também atua neste sistema, além do glutamato; aspartato, substância P, neurocinina A e B, colecistocinina, somatostatina, prostaglandinas, óxido nítrico e galanina²⁴.

Estudos mostram que, quando opiáceos endógenos ou exógenos são injetados na substância cinza periaquedutal as células “off” são ativadas provocando queda na transmissão ascendente de sinais ou informação de dor²⁴. O ácido acetil salicílico, dipirona e kelorolac ativam as células “off” do bulbo raquideano, provocando queda na

percepção da dor descrevendo assim o mecanismo de ação dos opiáceos e não opiáceos. As substâncias não opiáceas atuam na substância cinza periaquedutal, diminuindo a atividade analgésica quando a naloxona bloqueia previamente os receptores opiáceos.

Os analgésicos não opiáceos não atuam sobre receptores opióides demonstrando, portanto que analgésicos não opiáceos estão agindo na substancia cinza periaquedutal por meio de opiáceos endógenos. Analgésicos não opiáceos inibem a enzima cicloxigenase causando aumento na concentração de ácido araquidônico. Opiáceos endógenos e exógenos quando atuam na região cinza periaquedutal, aumentam a concentração de ácido araquidônico nos neurônios gabaérgicos, o ácido araquidônico

também é catalisado pela enzima lipoxigenase transformando o mesmo em compostos inibidores da liberação de GABA.

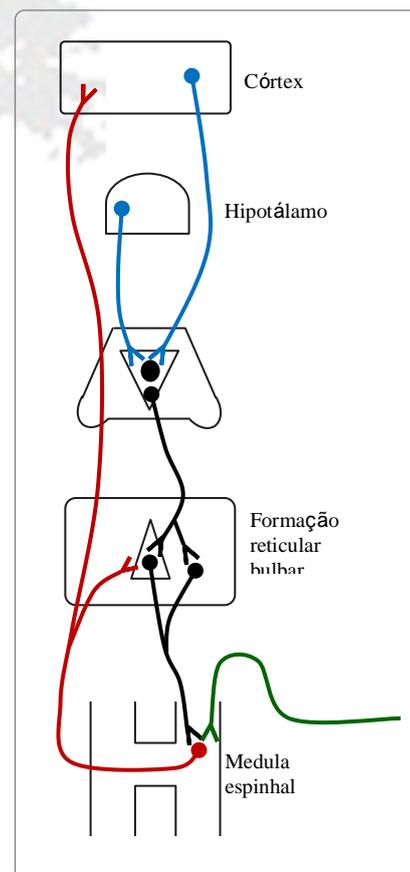


Figura 6-Sistema nociceptivo em associação com o sistema analgésico endógeno. As linhas em vermelho indicam o trato espinotalâmico uma via sensorial que se origina na medula espinhal. Ele transmite informações para o tálamo sobre dor, temperatura, pressão e tato proprioceptivo. As linhas em azul representam as vias que modulam o sistema antinociceptivo. As linhas em preto indicam as vias analgésicas endógenas e a linha em verde a raiz dorsal de um nervo espinhal.

Dessa forma, o ácido araquidônico é o substrato comum onde opiáceos e não opiáceos convergem na substância cinza periaquedutal, induzindo analgesia.^{24,25}

A cicloxigenase é a enzima onde convergem os não opiáceos. Opiáceos e não opiáceos causam a ação inibitória atuando sobre os neurônios gabaérgicos presentes na região cinza periaquedutal, trazendo como consequência, inibição ou filtragem dos sinais por parte da medula espinhal²⁵. Finalmente, o sistema opióide conecta com a medula espinhal as seguintes estruturas: amígdala, hipotálamo, substância cinza periaquedutal e rafe *magnus*. O sistema noradrenérgico une o “locus cerúleo” com a medula espinhal através do cordão dorso lateral e finalmente o sistema

serotoninérgico conecta a rafe *magnus* com a medula espinhal também através do cordão dorsolateral. A serotonina administrada na medula espinhal gera analgesia²⁰.

Fatores que influenciam percepção da dor

Exercício físico – Diversos estudos mostram que a atividade física aeróbica exerce ação analgésica especialmente nas dores crônicas. Essa inibição da algia ocorre através dos sistemas corticais sensoriais e motores, dos sistemas associados à motivação e finalmente do sistema nervoso autonômico. Especula-se que essa ação analgésica ocorra através dos sistemas descendentes noradrenérgicos, serotoninérgicos, peptídeos opióides e GABA⁶. Uma das explicações para a analgesia advinda do exercício físico é a ação

exercida pelos opióides, que pode ser produzida no sistema nervoso central e/ou periférico, via ativação de receptores, por opióides exógenos ou endógenos. Tais efeitos analgésicos são particularmente importantes em condições inflamatórias dolorosas como, por exemplo, doenças reumáticas. Nas fases iniciais da inflamação, receptores opióides centrais e periféricos estão envolvidos nos efeitos antinociceptivos, sendo que receptores localizados em terminais nervosos periféricos podem ser ativados por opióides exógenos e endógenos, presentes em células de defesa do organismo e assim produzir antinocicepção²⁶.

Estudos indicam efeitos positivos do exercício de resistência sobre a nocicepção em ratos, diminuindo a resposta de dor por estímulo químico e lesão nervosa. O

efeito analgésico é revertido com a administração sistêmica de naloxona²⁷. Mazzardo & Martins e colaboradores²⁸ avaliaram os efeitos da natação em camundongos durante 30 minutos, por cinco dias, com diminuição do número de contorções abdominais causadas por ácido acético, houve reversão do efeito com uso de naloxona, clorofenilalanina e adrenalectomia bilateral. A natação produziu hiponocicepção provavelmente através de sistemas opióide e serotoninérgico. Sabe-se que a situação de alarme ativa sistemas neurais que inibem a sensação e/ou percepção de dor. Tal resposta adaptativa, chamada de analgesia induzida por alarme, depende do recrutamento de vias cerebrais que se projetam, da amígdala para a substância cinzenta periaquedutal e

descendem para o corno dorsal da medula espinhal⁵.

O magnésio – O sulfato de magnésio ($MgSO_4$) é uma substância com propriedades analgésicas e sedativas com potencial para neuro e cardioproteção, embora não se saiba exatamente por quais mecanismos ele possa exercer a proteção cardíaca e neuronal^{29,30}. Trata-se de um composto com potencial analgésico e sedativo que pode ser utilizado como coadjuvante durante procedimentos de anestesia geral, atenuando a resposta pressórica à intubação traqueal e diminuindo as necessidades dos anestésicos. O $MgSO_4$ diminui as atividades sensoriais e motoras provavelmente bloqueando receptores glutamatérgicos de tipo NMDA já que, o magnésio faz parte da estrutura do receptor²⁹. Segundo

Glover³⁰, a medicina ainda não elucidou completamente o mecanismo de ação do $MgSO_4$ utilizado para fins terapêuticos. Entretanto, algumas proposições sobre este assunto foram desenvolvidas com o passar dos anos³¹: **a)** Inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular com efeito relaxante que é conhecido desde 1950. A hipermagnesemia diminui a sensibilidade da placa motora à acetilcolina e a amplitude do potencial de placa terminal; **b)** O magnésio é antagonista do receptor NMDA responsável pelo processo de sensibilização central. A inibição desse receptor confere propriedades analgésicas anticonvulsivantes e sedativas; **c)** O magnésio pode aumentar a síntese de prostaciclina e inibir a enzima conversora de angiotensina, levando à vasodilatação. **d)** O

magnésio reduz a liberação de catecolaminas após o estímulo simpático. Tem sido utilizado para tratamento das crises hipertensivas que ocorrem no feocromocitoma durante procedimentos cirúrgicos ou fora do ambiente cirúrgico. e) O magnésio inibe a liberação de histamina e acetilcolinae potencializa os efeitos dos agentes beta adrenérgicos sendo, portanto, útil em pacientes asmáticos. Seu uso está indicado somente nos casos graves de hipertensão, pois diminui a incidência de internações hospitalares e o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, possuindo poucos efeitos benéficos nos casos de hipertensão moderada e de leve intensidade. Finalmente, o potencial analgésico do magnésio deve-se em grande parte ao bloqueio dos receptores NMDA, mas também à diminuição da liberação de catecolaminas.

Óleos essenciais e terpenóides -

Muitos óleos voláteis possuem uma grande variedade de atividades, tais como ansiolítica, anticonvulsivante e antinociceptiva. Compostos como linalol, limoneno e citronelol possuem ação anticonvulsivante, enquanto mentole mircenol, atividade analgésica³². Os terpenóides constituem um vasto grupo de metabólitos secundários com ações sobre o sistema nervoso central, destacando-se suas atividades sedativa, ansiolítica, antinociceptiva, anticonvulsivante e alucinógena³².

Escala de aferição da dor – A dor como percepção bem como o limiar da dor experimental em animais de experimentação se afere através de respostas motoras tais como, movimento da cauda, passar a língua pelos pés previamente aquecidos, contração forte e

mantida dos músculos abdominais, etc. Entretanto, quantificar a percepção dolorosa é de fato impossível, mas métodos e parâmetros quali-quantitativos indiretos muitas vezes, pouco precisos são as únicas ferramentas para esse propósito. Alguns métodos utilizados para aferir a dor compreendem a) expressar a intensidade da dor percebida através de uma escala percentual referida ao máximo de dor que a pessoa possa suportar; b) expressar a intensidade da dor percebida através de uma escala numérica que varia de 1 até 10³³; c) expressar a intensidade da dor percebida através da frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial média³⁴ e d) método do bracelete irritante. Nesse caso, um esfigmomanômetro anaeróide é insuflado até que o indivíduo indique o desconforto, através desse

método, a intensidade da dor e o limiar da dor são aferidos por meio do valor de pressão que aparece no manômetro.

REFERÊNCIAS

- 1-ARAÚJO CC, ASHMAWI HÁ, DE PAULAI. Sexo e percepção da dor e analgesia. Rev. Bras. Anesthesiol. 2011; 61 (6): 814-828.
- 2-GUYTON A, HALL J. Tratado de Fisiologia Médica 10ª Ed. Editora Guanabara-Koogan 2002 p.516-517.
- 3-DINA OA, GEAR EW, MESSING RO. Severity of alcohol induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and Cε). Neuroscience. 2007; 145: 350-356.
- 4-TANGB, JI Y, TREUB RJ. Estrogens alters spinal NMDA receptor activity via PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat. Pain. 2008;137: 540-549.
- 5-DA SILVA JÁ, PINTO N. A dor como um problema psicofísico. Rev. Dor. São Paulo, 2011; 12 (2):138-51.
- 6-BARCELO DE SUZA J. Poderia a atividade física induzir analgesia em pacientes com dor crônica?. Rev. Bras. Med. Esporte. 2009; 15 (2): 145-150.
- 7-GUYTON A; HALL J. Tratado de Fisiologia Médica 10ª Edição Editora Guanabara-Koogan 2002 p.518.
- 8-LIMA MA; ALVES L. Dor crônica: Objeto insubordinado. Historia Ciências da Saúde- Manguinhos. 2008; 15 (1): 117-133.
- 9- DOS REIS LA, VASCONCELOS G. Pain characterization in institutionalized El derly patients. Arq. Neuropsiquiatr. 2008; 66(2-B):331-335.
- 10-KLAUMANN PR, WOUK APF, SILLAS T. Patofisiologia da dor. Archives of Veterinary Science. 2008; 13 (1): 1-12.

- 11-PETERSEM F, CURATOLO M. Neuroplasticity an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med. Wkly.* 2002; 132 (21-22): 273-278.
- 12-CAMPOS D, DE ANDRADE MT, LEAL CM. Citocinas pro-inflamatórias e dor. *Rev.Bras.de Reumatol.* 2006; 46 (3): 199-206.
- 13-ROCHA G, DE MENEZES A, ALVES JJ, PAULINO M. Avaliação clínica comparativa entre a cetamina e a clonidina por via peridural no tratamento da dor crônica neuropática. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2002; 25 (1): 34-40.
- 14-GAZI M, MACHADO AI, KIMIKO R. Estudo comparativo da analgesia entre Bupivacaína e Morfina intraarticular em osteoartrite de joelho. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2005; ;55 (5): 491-499.
- 15-PEREIRA DOS SANTOS e col. Dipirona versus Paracetamol no controle da dor pós-operatória. *Rev. odontol. UNESP.* 2013; 42 (2):78-82.
- 16-CHUANG HH, PRESCOTT ED, KONG H et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from ptdins (4,5) p2-mediated inhibition. *Nature.* 2001; 411: 957-62.
- 17-Ji RR, KOHNO T, MOORE KA, WOOLF CJ. central sensitization and ltp:Do pain and memory share similar mechanism? *Trends Neurosci.* 2003; 26: 696-705.
- 18-RANDIC M, JIANG MC, CERNE R. Long term potentiation and long term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal Cord. *J.Neurosci.* 1993; 13: 5228-5241.
- 19-BASBAUM A, BUSHNELL MA. Pain:Basic Mechanism.In Giamberardino M.A (Ed) Pain 2002-na updated review:Refresher course syllabus.1ª ed,IASP Press:Seattle,3-7 p;2002.
- 20-SERRANO MS, PERANO F, CAÑAS A, GARCIA-SAURA P, SERRANO-ALVAREZ C, CABALLERO J. Modulación descendente de La información nociceptiva (I) *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2002; 9:382-390.
- 21-CROSS SA Pathophysiology of pain *Mayo Clin.Proc.* 1994; 69: 375-83.
- 22-BASBAUM AI, FIELDS HL. Endogenous pain control mechanism review and hypothesis. *Ann.Neurol.* 1978; 4: 451-462.
- 23-FLOREZ J, REIG E. Terapêutica Farmacológica Del Dolor. Ediciones Universidad de Navarra.Panplona. Eunsa, 1993.
- 24-ANDRADE W, LEMÔNICA L. Central mechanisms of transmission and pain modulation. A therapeutic review. *Rev. Bras. Anestesiol.* 1998; 48 (3):221-240.
- 25-VANEGAS HÁ. Aspirina,os opiáceos e a maconha no sistema endógeno de controle da dor. Disponível em<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142013000100003>>Acesso em setembro 10 de 2014.
- 26-HUA S, CABOT PJ. Mechanisms of peripheral immunecel-mediated analgesia in inflammation clinical and therapeutic implications. *Trends Pharmacol. Sci.* 2010; 31:427-33.
- 27-BERTILINI GR e col. Uso do exercício resistido antagonizado por naloxone como fator de analgesia em sinovite aguda de joelho de ratos Wistar. *Rev. Bras. Med. Esporte.* 2012; 18 (2): 126-129.
- 28-MAZZARDO-MARTINS L. Exercício físico de alta intensidade induz hiponocicepção visceral em camundongos: Evidencia para o envolvimento de opióides endógenos e serotonina.Disponível em <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/.../276529.pdf?...1>>Acesso julho de 2014.
- 29-ALDAY E, UMA R, REDONDO FJ et. al. Magnésio em anestesia y reanimación. *Rev. Esp. Anestesiol. Resnim.* 2005; 52: 223-228.
- 30-GLOVER ML, MACADO C, TOTAPALLY BR. Magnesium sulfate administered via continous intravenous infusion in pediatric patients withrefractory wheezing. *J.Crit. Care.* 2002; 17: 255-258.
- 31-BARBOSA F, BARBOSA L, JUCÀ MJ, CUNHA RM. Uso do sulfato de magnésio em obstetrícia e em anestesia. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2010; 60 (1):104-110.

32-PASSOS C, ARBO M, RATES S, VON POSTER G. Terpenoides com atividade sobre o sistema nervoso central (SNC). Revista Brasileira de Farmacognosia. 2009; 19 (1):140-149.

33-POZIOMCZYK C, KOCH B, DORNELLES M, DORNELLES S. Avaliação da dor em criocirurgia de ceratoses actínicas. An. Bras. Dermatol. 2011; 86 (4): 645-50.

34-PEREIRA Y, GOMEZ,R S, ALVES T, SIMOES AC. Avaliação da dor em Neonatologia Rev. Bras. Anesthesiol. 2007; 57: (5): 565-574.