

Fisiopatologia da dor nociceptiva

Especialização em Dor e Cuidados Paliativos
Anatomia e Fisiopatologia da Dor - 2014

Pedro Ming Azevedo

Reumatologista (USP)

Doutor em Reumatologia (USP)

Pós-Doutorado em Reumatologia (U. Auckland)

www.reumatologiaavancada.com.br (Materiais Didáticos)

Objetivos da aula:

- Definições
- Estruturas envolvidas
 - Noções anatômicas
 - Noções Fisiológicas
- Plasticidades funcionais
 - Inibição
 - Amplificação
- Ação dos principais fármacos

Nocicepção

Latin:

- “*nocere*”: fazer mal, lesar

+

- “*capere*”: receber, perceber
- Codificação e processamento de estímulos nocivos no sistema nervoso e, por conseguinte, a capacidade de um corpo para detectar potenciais danos.

Elementos envolvidos

- Sistema somatosensorial
 - Receptores periféricos
 - Vias ascendentes da medula espinal
 - Tronco cerebral
 - Cérebro
- Vias descendentes da medula espinal
- Sistema neuroendócrino
- Sistema imune

Especialização em Dor e Cuidados Paliativos

- Fisiopatologia da dor músculo esquelética
- Fisiopatologia da dor no câncer
- Fisiopatologia da dor neuropática
- Fisiopatologia da dor nociceptiva

Dor segundo sua origem no sistema somatosensorial



- Dor nociceptiva – Ativação dos receptores nociceptivos
- Dor neurogênica - Lesão nas vias de transmissão da dor
- Dor psicogênica – Representação/tradução dolorosa de ameaça psicológica

Receptores do sistema somatosensorial - Localização

Cutâneos

- Pele

Somáticos

- Superfície articular e periósteo

Viscerais

- Órgãos internos

Receptores do sistema somatosensorial - Tipos

- **Receptores específicos**
- **Terminações nervosas livre**

Receptores específicos

- Baixo limiar
- Sensações inócuas
- Mecanoreceptores
 - Toque leve, vibração, pressão: A-beta
 - Propriocepção: A-alfa (mielinizadas e rápidas: representação do self em tempo real)

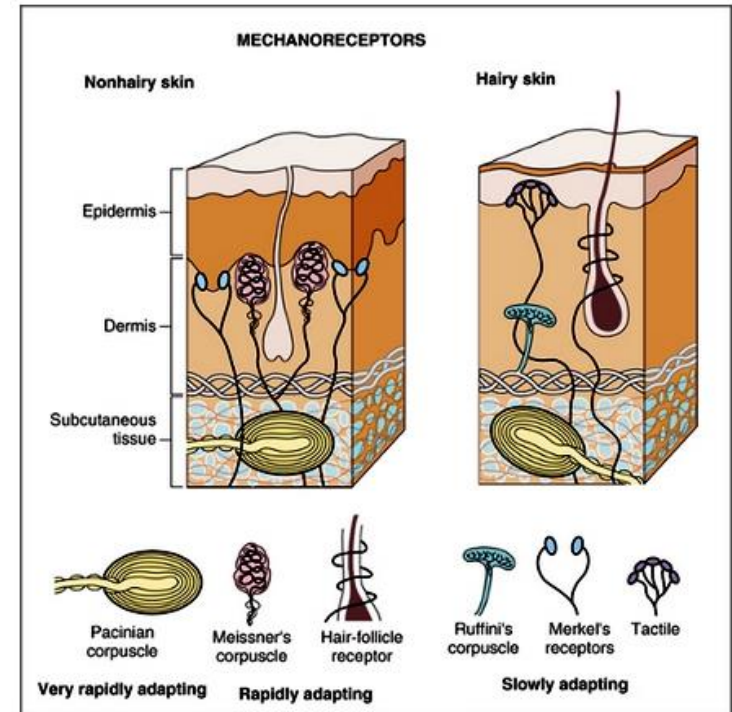


Ilustração: Physiology, 5th Edition, 2013, Elsevier, Linda S. Costanzo, Chapter 3, Neurophysiology

Terminações nervosas livres

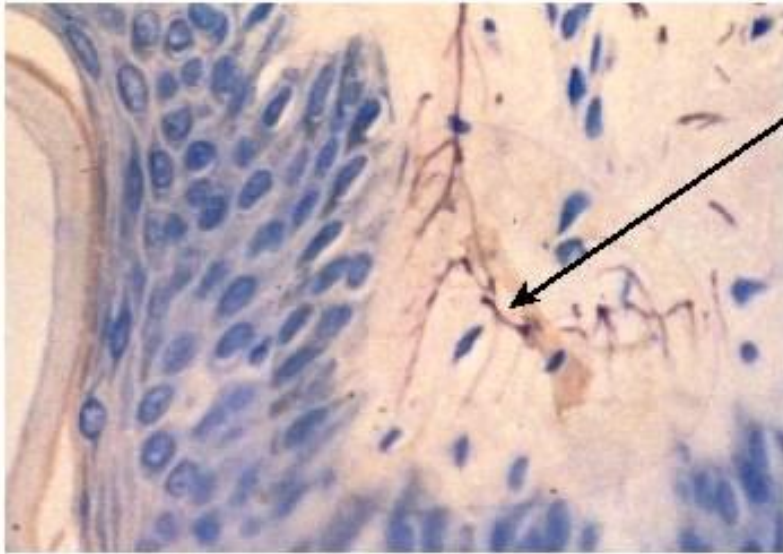


Foto: http://webanatomy.net/anatomy/senses_notes.htm

- Perturbações físicas, químicas ou térmicas geralmente percebidas como dor
- Irritantes ambientais (capsaicina, mentol, acroleína, venenos de artrópodes);
- Ligantes endógenos (ácidos graxos, bradiquininas, prostaglandinas, histamina, K^+ , e H^+)

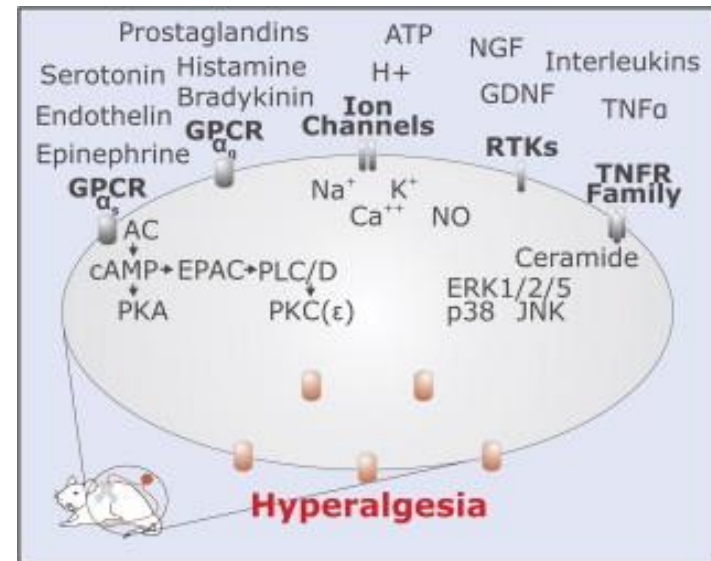
- Livres = não encapsuladas
- Simples dendritos de neurônios unipolares

Terminações nervosas livres

- Todo o corpo exceto interior dos ossos e cérebro
- Receptores **Polimodais**
 - Térmico, mecânico, químico
- Termoreceptores
- Alto limiar
 - Respondem a estímulos que podem causar **danos teciduais = DOR (Nociceptores)**
- Fibras pouco mielinizadas:
 - A-delta (dor rápida DISCRIMINATIVA)
- Não mielinizadas:
 - C (dor lenta - AFETIVA, temperatura)

Sensibilidade dos Nocireceptores

- Modulada por um grande número de mediadores
- Pletora de cascatas intracelulares
- Plasticidade funcional.





Neuron. Volume 55, Issue 3, p365–376. Signaling Pathways in Sensitization: Toward a Nociceptor Cell Biology

Medula Espinal

S. Cinzenta

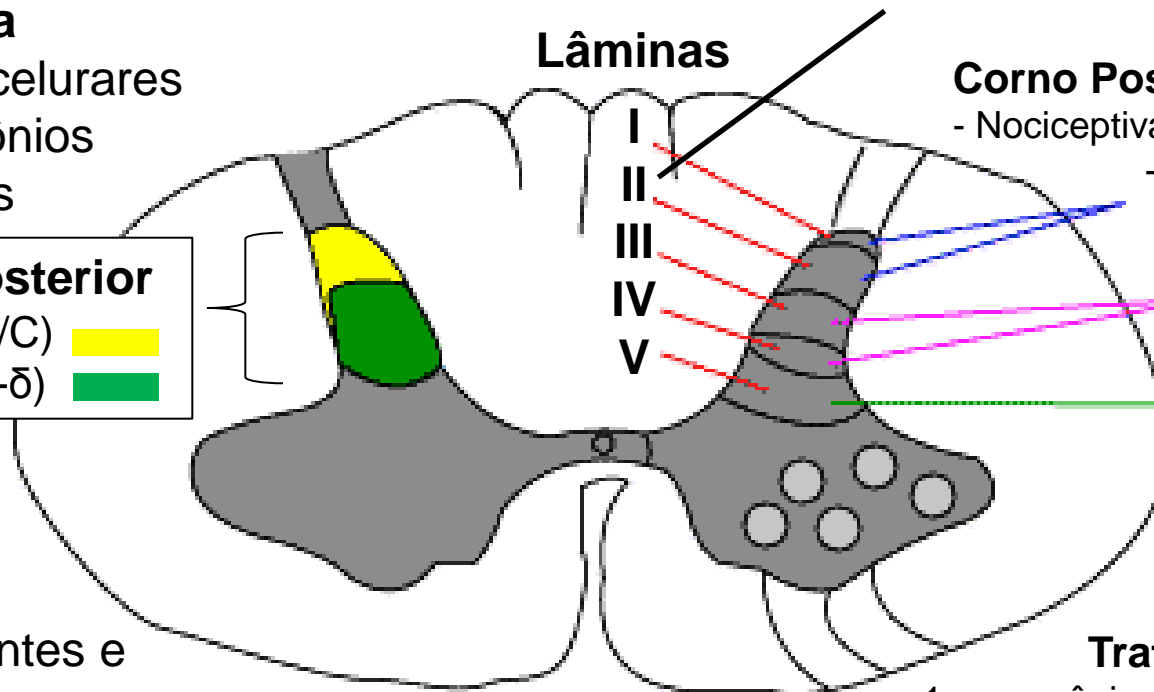
- Corpos celulares de neurônios
- Sinapses

Corno Posterior

- Dor (A- δ /C) 
- Inócua (A- δ) 

S. Branca

- Fibras ascendentes e descendentes



L. II = Substância gelatinosa

- Cls. inibitórias (>) excitatórias
- Conectividade entre lâminas

Corno Posterior Superficial

- Nociceptivas específicas (NE)
- Largo espectro dinâmico (LED)

Aferência A- δ cutânea inócua

LED

- Aferência A- δ ;
- Projeta-se para lâminas I e II

Trato Espinothalâmico

- 1os neurônios A- δ – L. I & V
- 1os neurônios C – L. I & II
- 2os neurônios: L. I, IV & V -> Tálamo (ou S. reticular ou Tronco cerebral)

Figura: Adaptada de AnesthesiaUK
<http://www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=148>

Trato Espino-Talâmico

Tálamo: Trato Espino-Talâmico (TET)

S. Reticular: Trato Espino-Reticular (TER)

Mesencéfalo: Trato Espino-Mesencefálico (TEM)

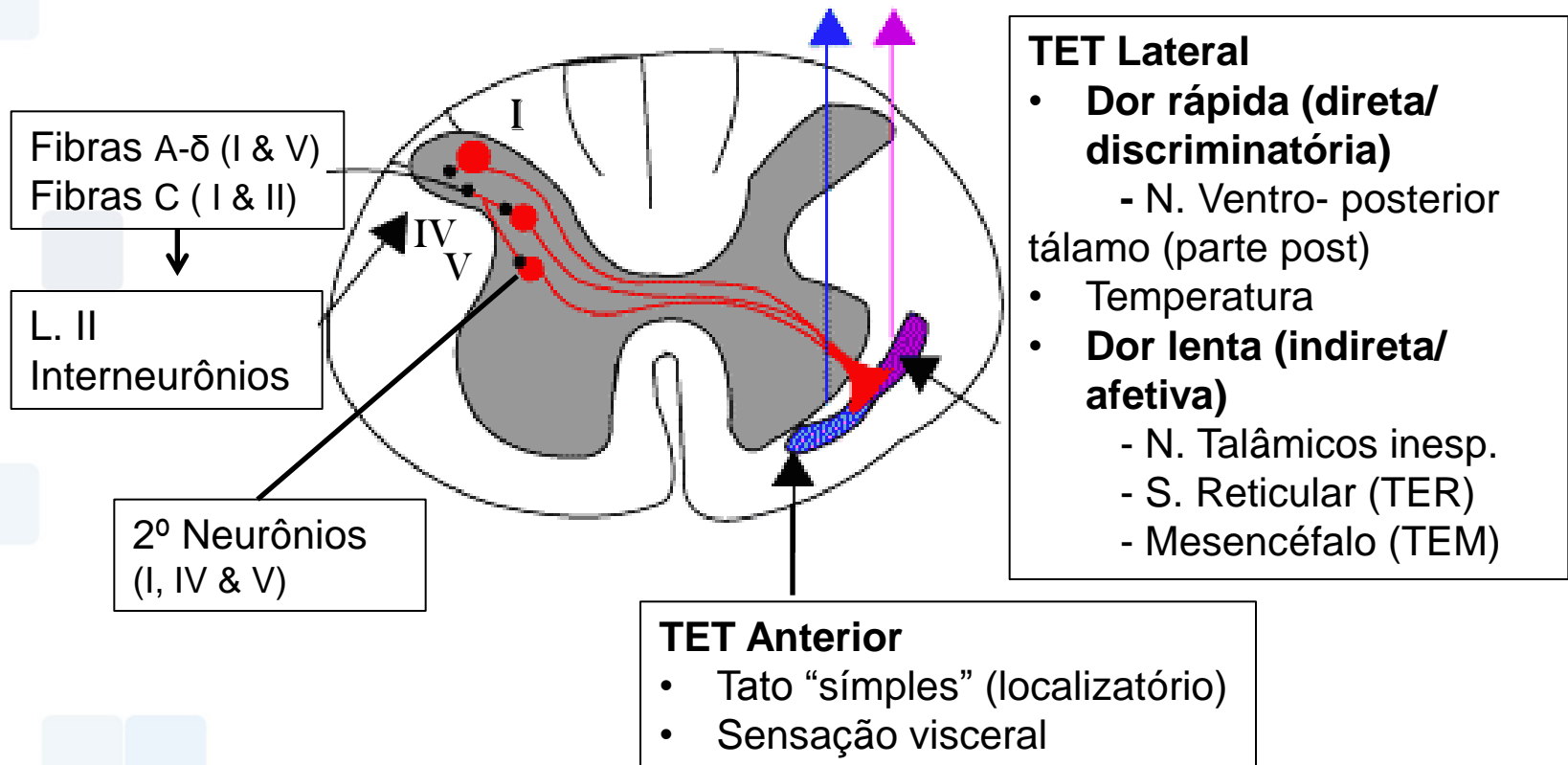


Figura: Adaptada de AnesthesiaUK

<http://www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=148>

Sistema Anterolateral

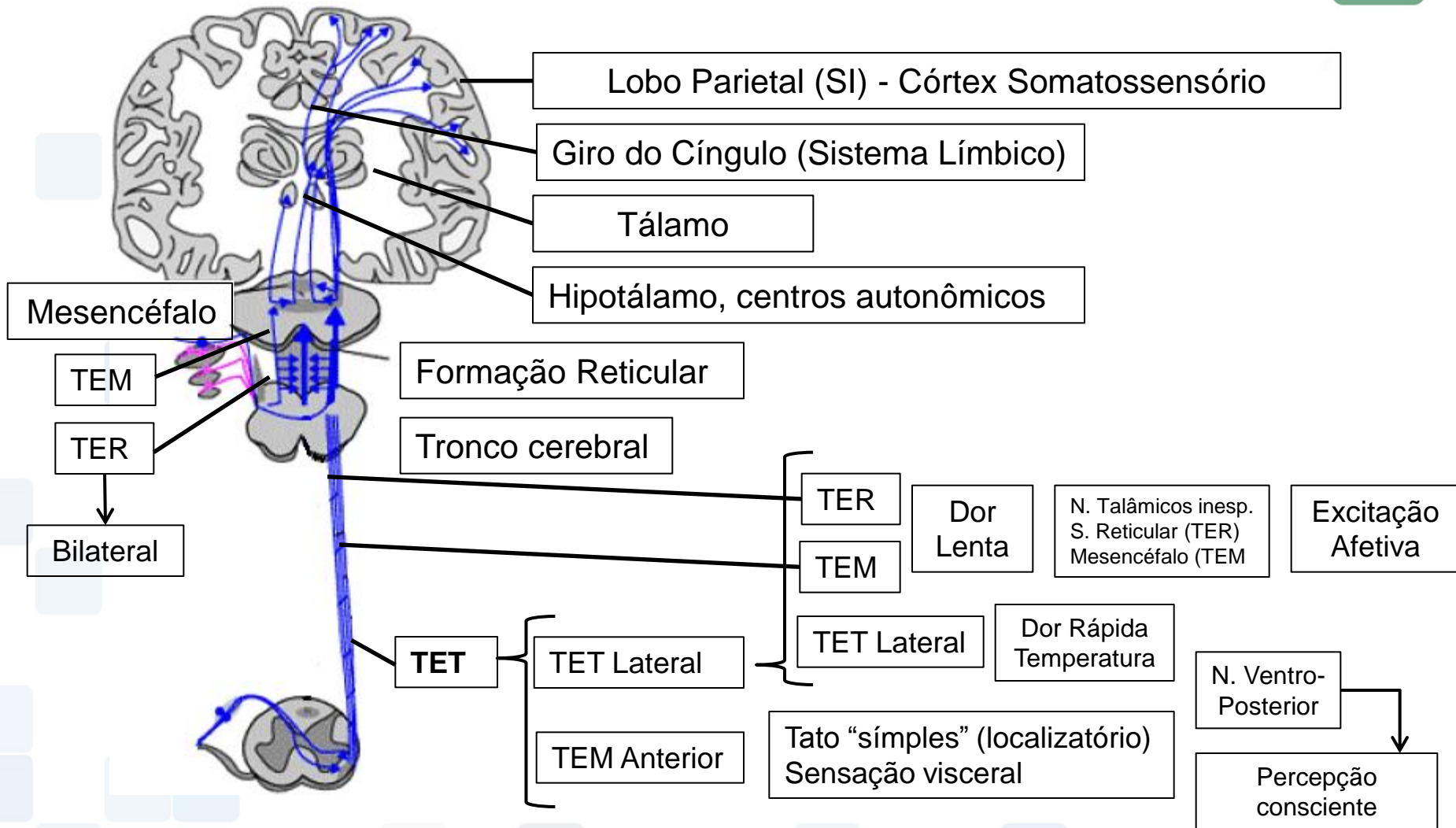


Figura: Adaptada de AnesthesiaUK
<http://www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=148>

Objetivos da aula:

- Definições ✓
- Estruturas envolvidas
 - Noções anatômicas ✓
 - Noções Fisiológicas ✓
- Plasticidades funcionais
 - Inibição
 - Amplificação
- Ação dos principais fármacos

“Strong emotions block pain”

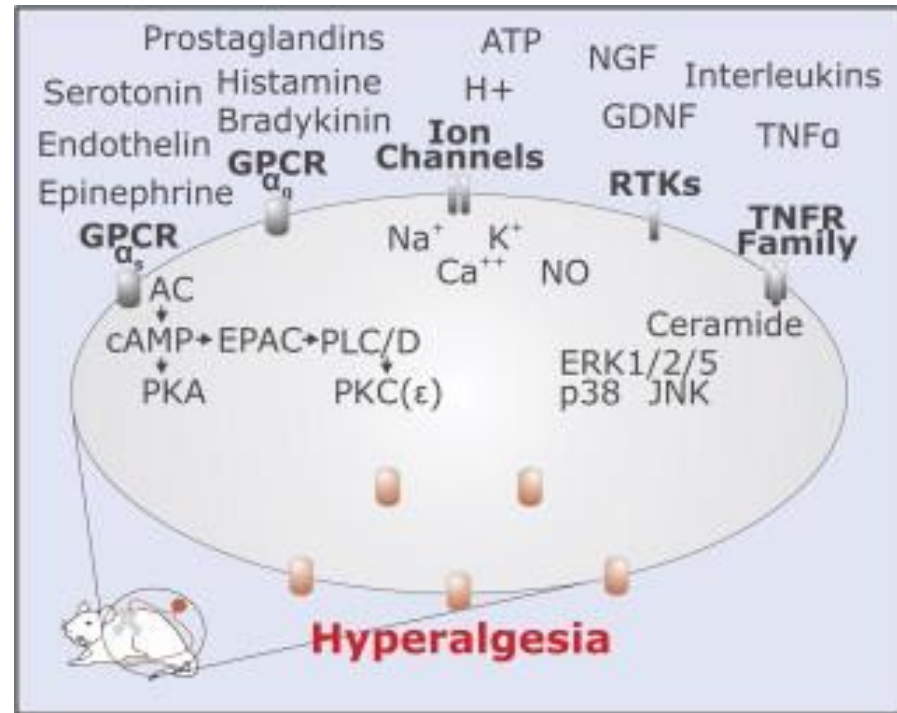
Beecher HK. Pain in men wounded in battle. *Ann Surg.*
1946;123(1):96–105

Modulação Negativa da Dor

- Receptores
- Medula espinal (Comporta)
- Vias descendentes Anti-Nociceptivas
 - Opióides
 - Serotoninérgicas
 - Noradrenérgicas
- Mecanismos Centrais
 - Analgesia induzida por estresse
 - Controles inibitórios nocivos difusos

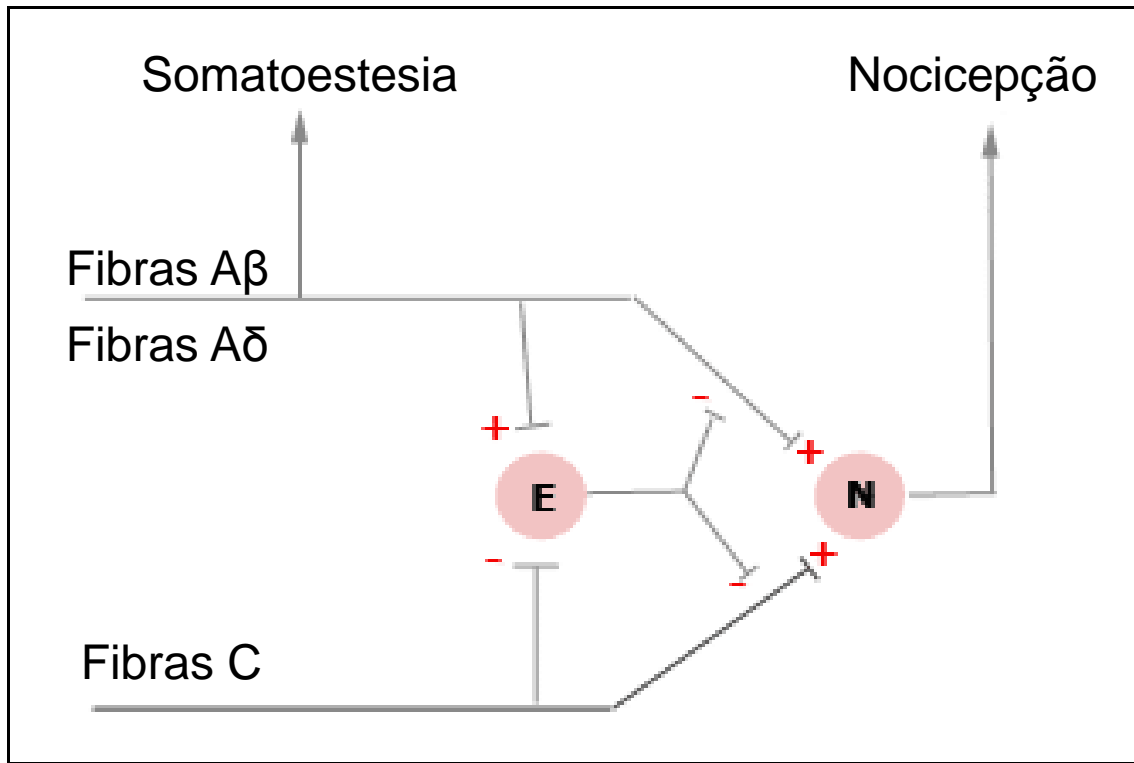
Sensibilidade dos Nocireceptores

- Modulada por um grande número de mediadores
- Pletora de cascatas intracelulares
- Plasticidade funcional.



Neuron. Volume 55, Issue 3, p365–376. Signaling Pathways in Sensitization: Toward a Nociceptor Cell Biology

Teoria da Comporta



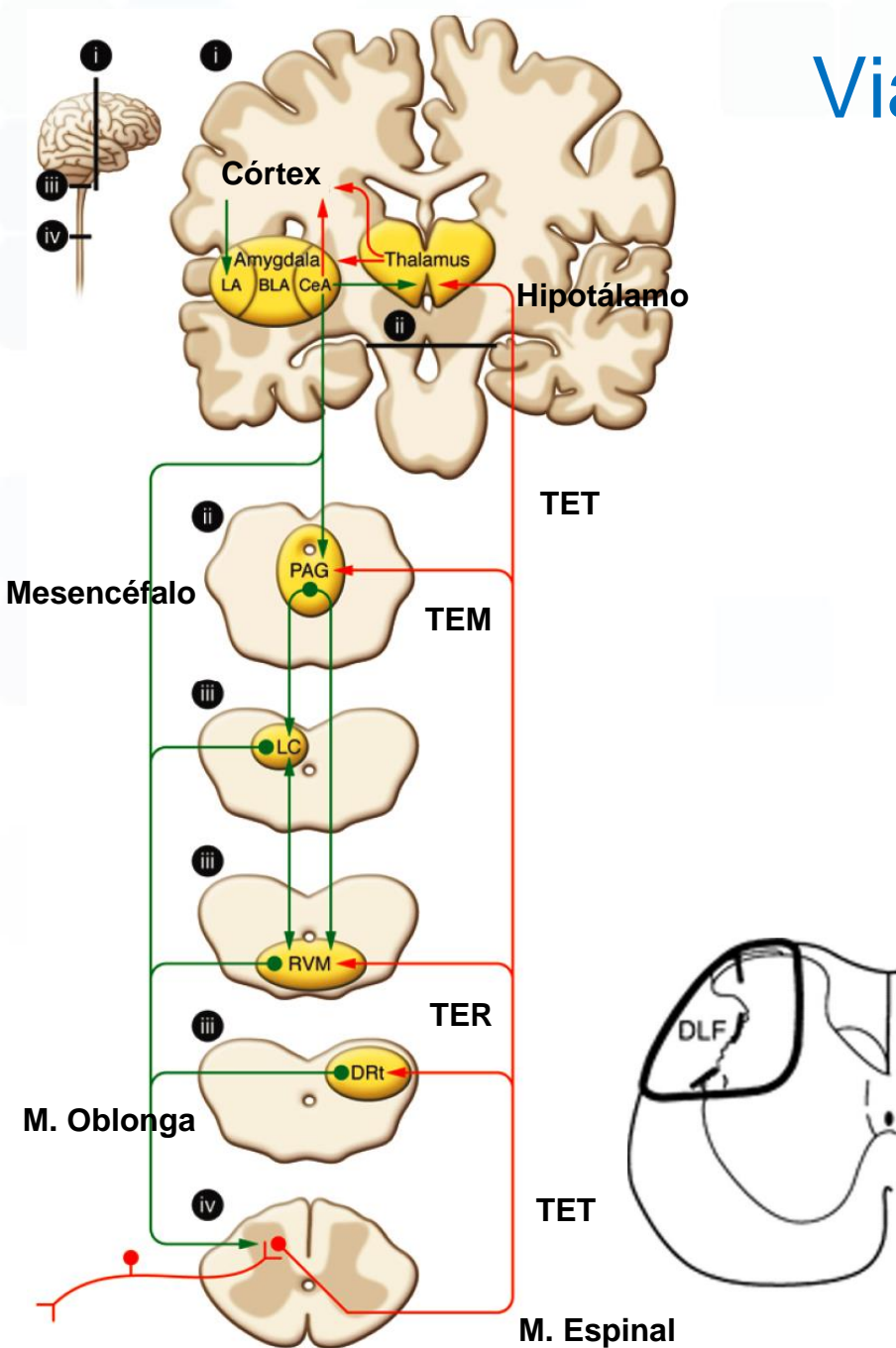
- Fibras A β
 - Tato
 - Kinestesia
 - Estado muscular
- Fibras A δ inócua
 - Temperatura
 - Vibração

E= Neurônio Encefalinérgicos (L. II; interneurônios)

N= Neurônios Nociceptivos (T. Espinotalâmico)

Figura: Adaptada de AnesthesiaUK; <http://www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=148>

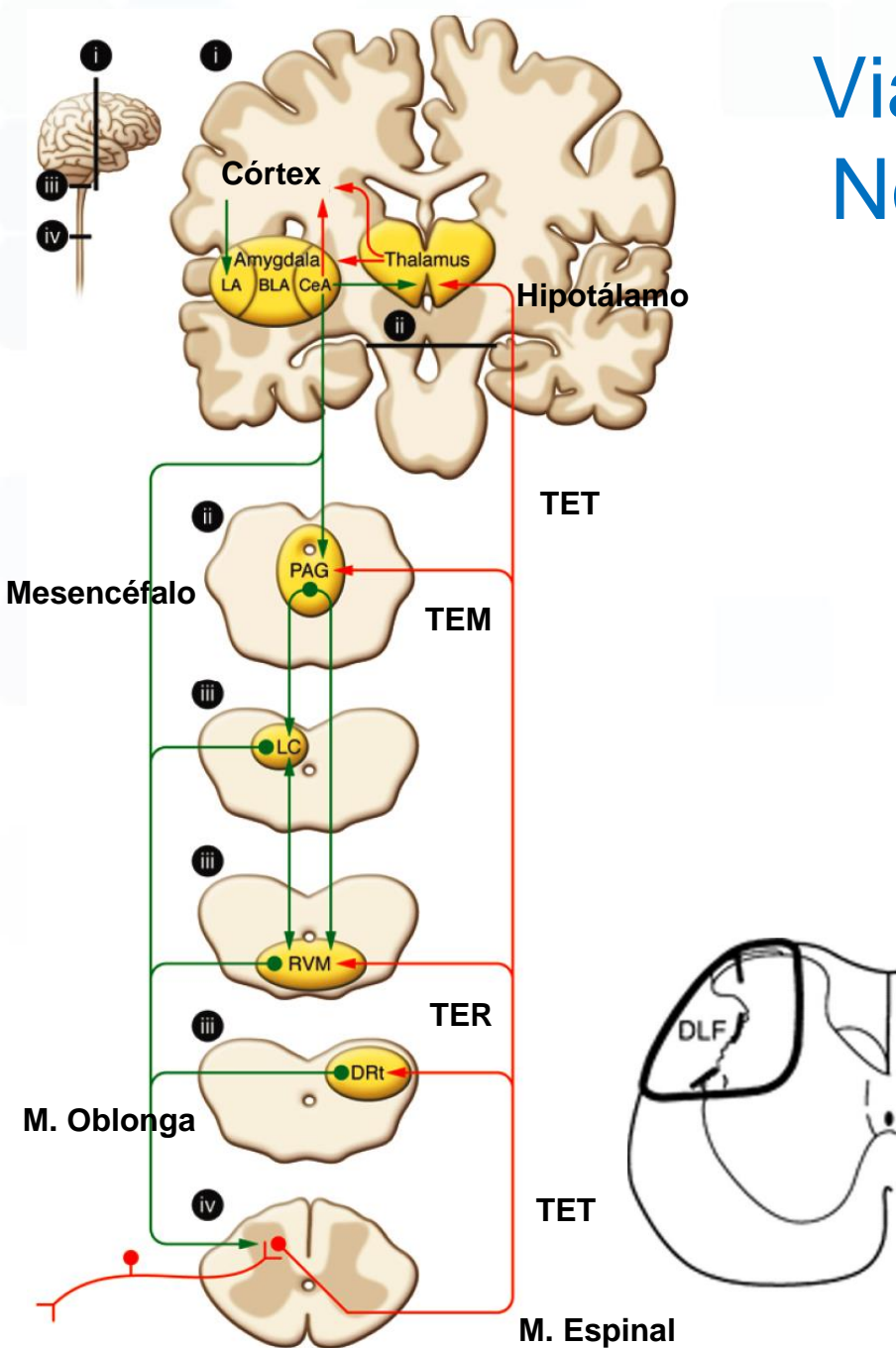
Vias Descendentes Anti-Nociceptivas



Opióides, Serotoninérgicas,
Noradrenérgicas

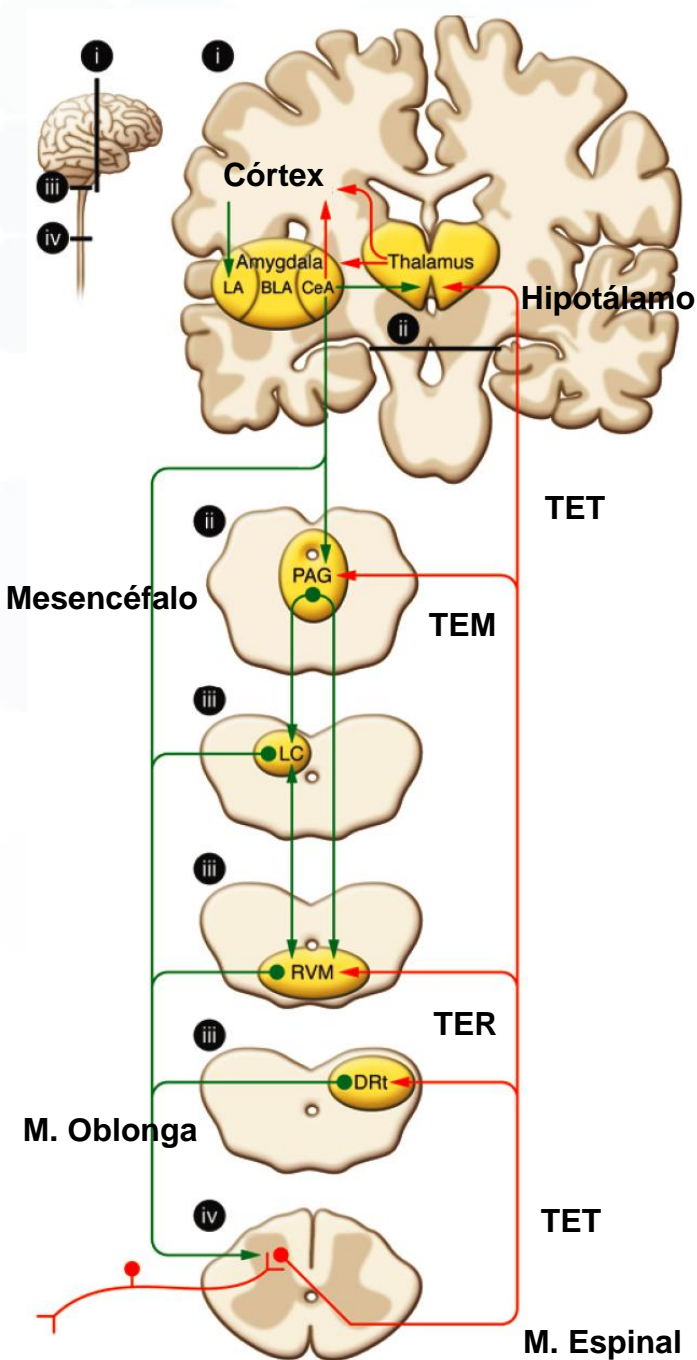
- PAG = Substância cinzenta periarquedutal
- LC= Locus cerúleos
- RVM = Medula rostral ventromedial
 - N. Rafe Magnus e reticulareis gigantocellularis
- DRt = N. DorsoReticular
- DLF = Funículo DorsoLateral

Vias Descendentes Anti-Nociceptivas - Opióides



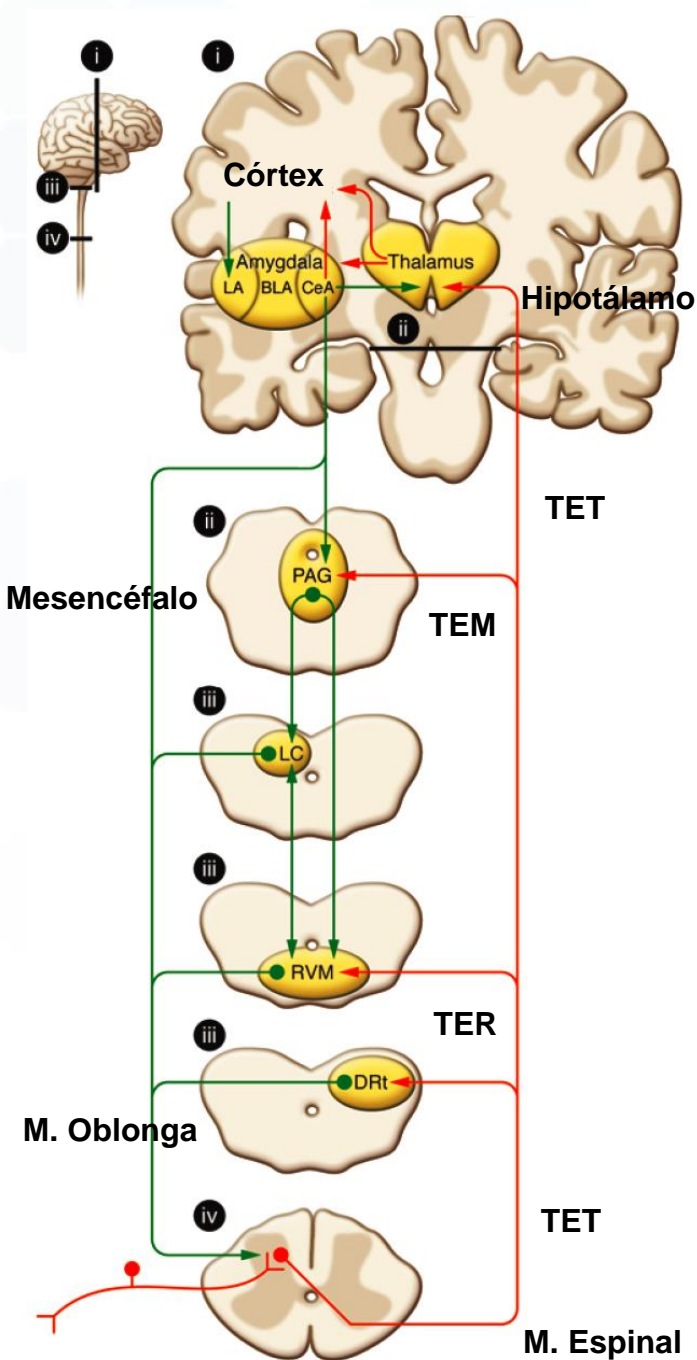
- PAG
 - Encefalinas
- RVM
 - N. Rafe Magnus e reticulareis gigantocellularis
 - Relay final
 - N. “On”; N. “Off”;
 - Opióides (vs. Colecistokinina)
 - Projeções Gabaérgicas e glicinérgicas sobre N. 1^a-3^a ordem e interneurônios
- DLF = Funículo DorsoLateral

Vias descendentes serotoninérgicas



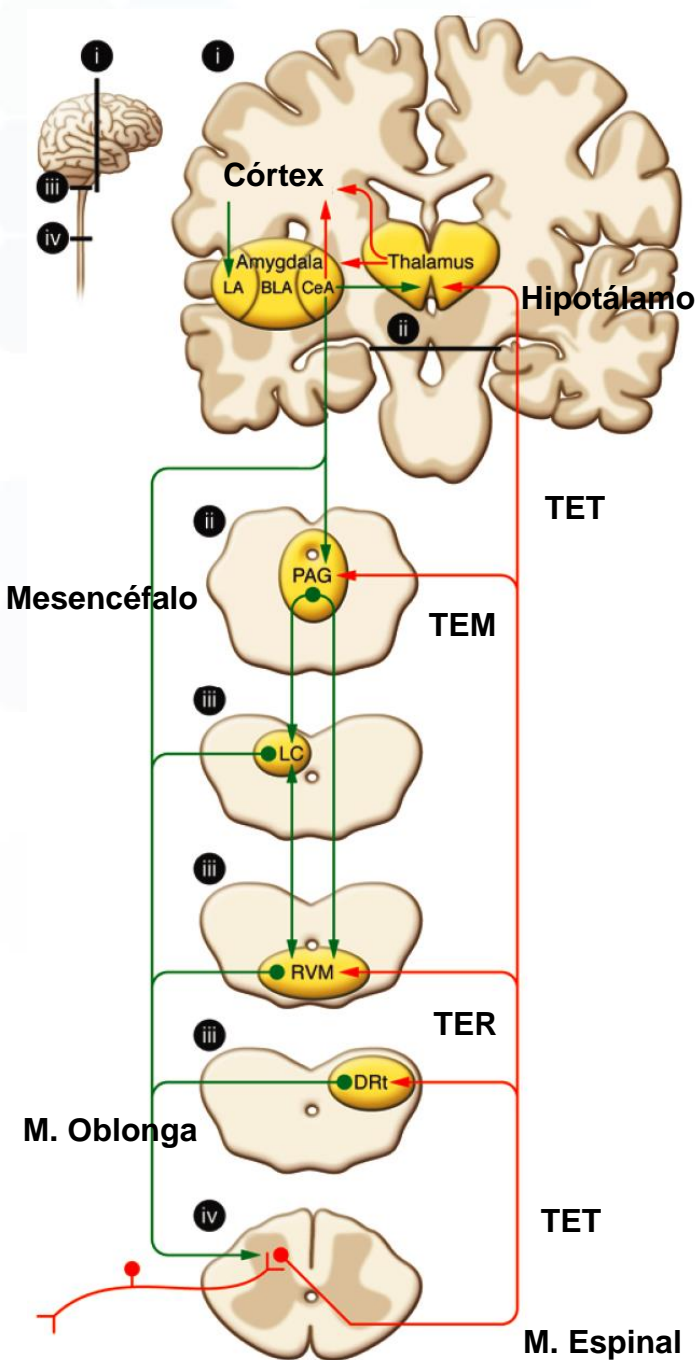
- Estímulo de PAG & RVM -> 5-HT na medula
- Anti-HT no SNC inibe analgesia por estímulo da RVM
- N. “on & off” não são 5-HT
- 5-HT modulam on/off em estados inflamatórios/neurológicos de dor crônica
- 5-HT na medula pode ser inibitório ou facilitatório
 - Grande diversidade R-5HT

Vias descendentes noradrenérgicas



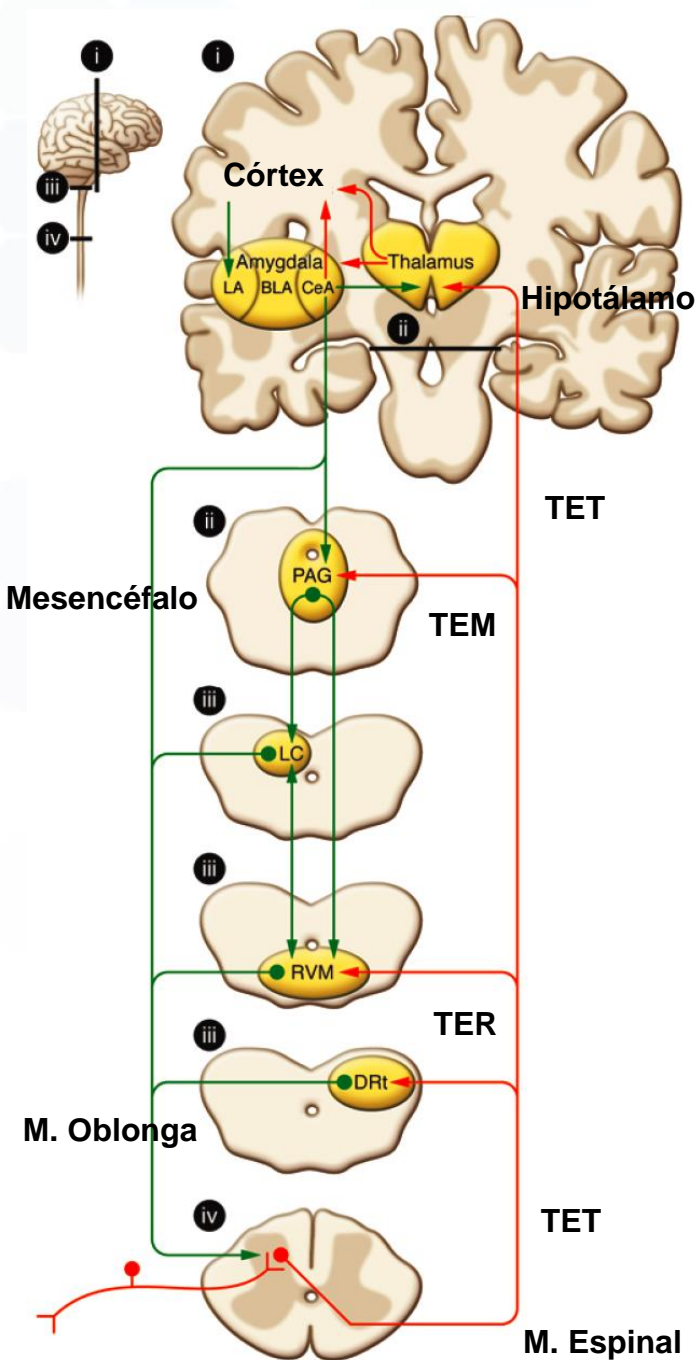
- Estímulo de PAG & RVM -> NA na medula (via LC)
- Anti-NA no SNC inibe analgesia por estímulo da RVM e PAG
- Forte ação pré & pós-sináptica (1^o e 2^o Ns.)
- α 1-R tbm despolarizam N. gabaérgicos.

Analgesia induzida por estresse



- Vias opióides
 - Amígdala-> PAG-> RVM -> FDL
- Vias canabinóides
 - Ativam N. “off” e inativam “on” ~ opióides
 - Independente de Naloxone
 - Abolido por Rimonaban
- Ações sistêmicas
 - Cortisol endógeno
 - Respostas comportamentais

Controles inibitórios nocivos difusos



- “Dor inibe dor”
- Não desencadeável por estímulos únicos (apenas dor, proprioceptivo ou inócuo)
 - Convergência nociva & inócua
- “Difuso” X localizado (comporta)
- Abolido por naloxone, secção medular & lesões em DRt
- Conexões DRt – PAG, RVM, Tálamo, Amígdala & Córtex

Objetivos da aula:

- Definições ✓
- Estruturas envolvidas
 - Noções anatômicas ✓
 - Noções Fisiológicas ✓
- Plasticidades funcionais
 - Inibição ✓
 - Amplificação
- Ação dos principais fármacos

Amplificação da Dor

Hiperalgnesia

- Amplificação de estímulos dolorosos

Alodínea

- Estímulos normalmente não dolorosos interpretados como dolorosos

Disestesia

- Toque sentido de forma aberrante e desagradável

Síndromes dolorosas crônicas

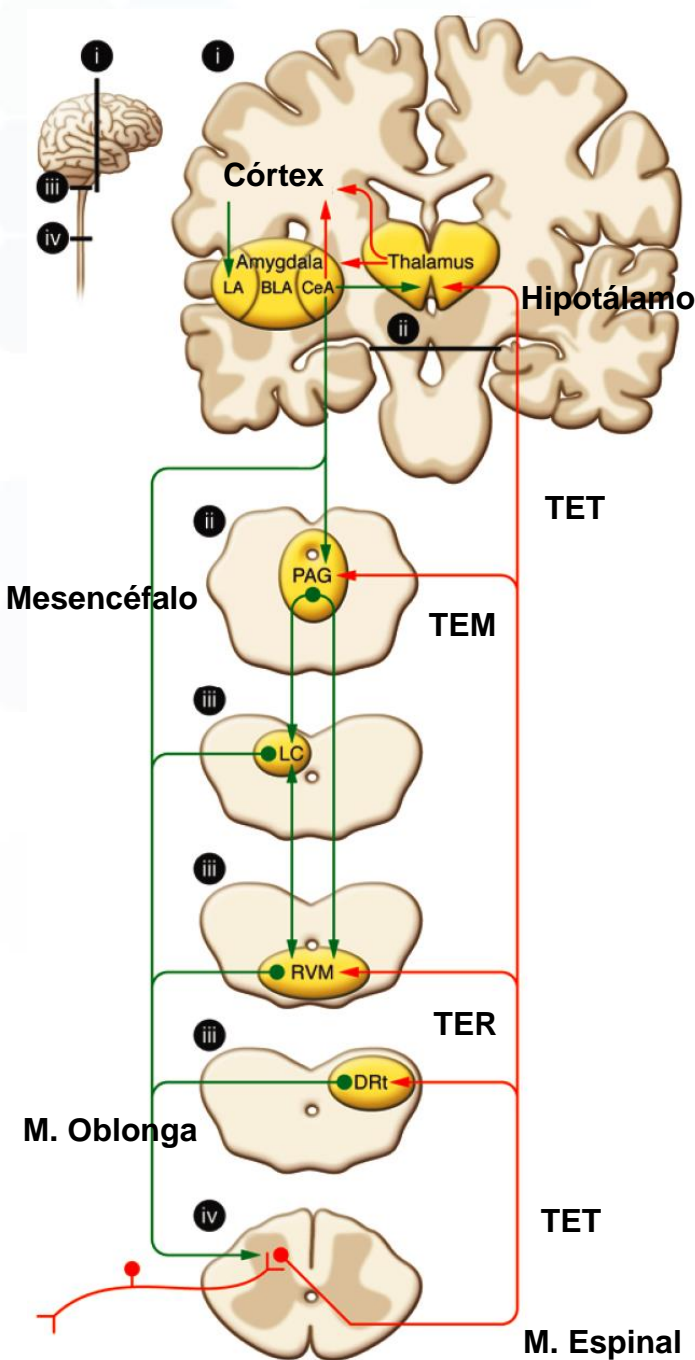
- Perda dos Controles Inibitórios Nocivos Difusos

Condições sem “causa orgânica”

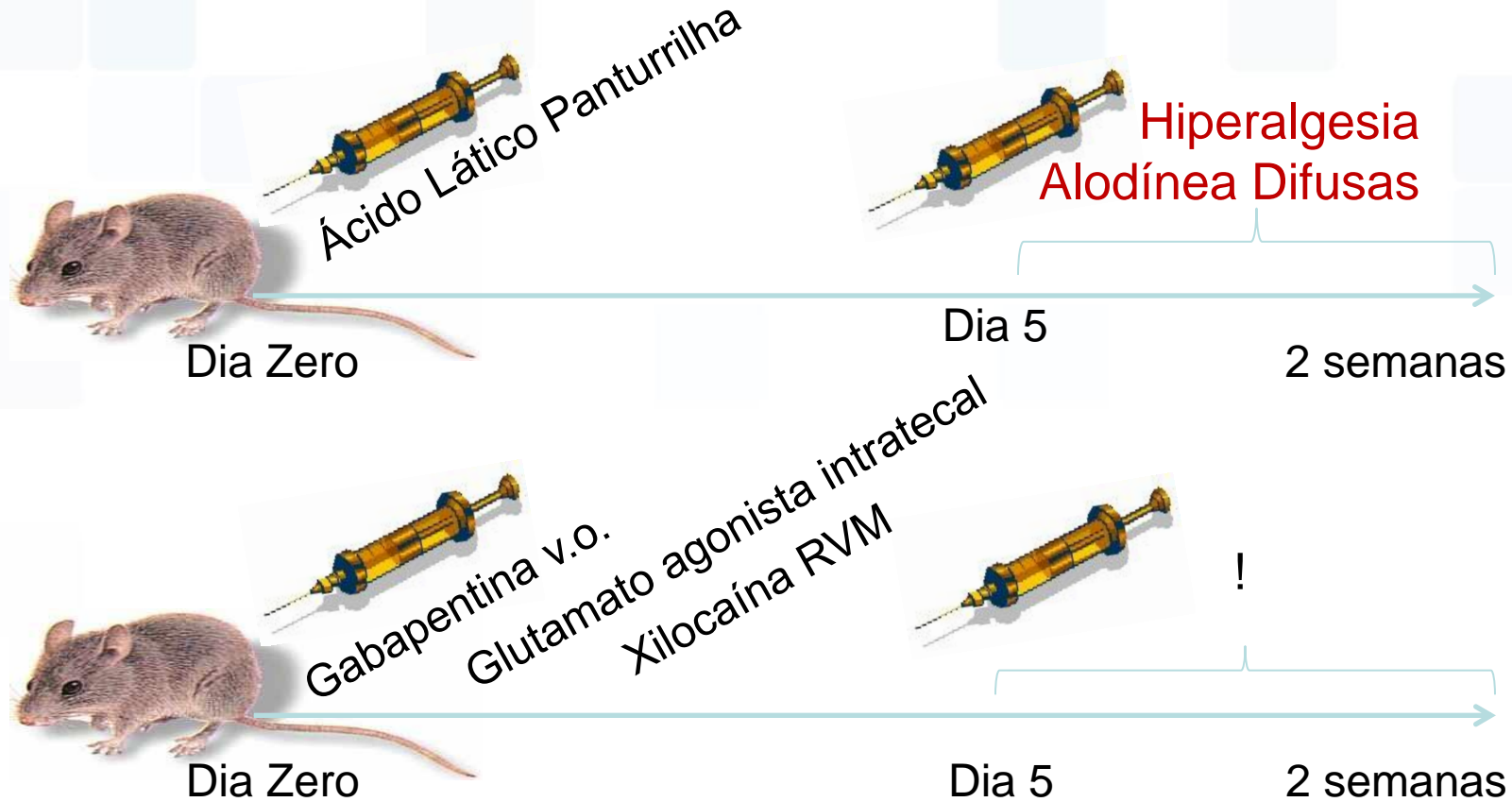
- Síndrome do cólon irritável
- Desordem têmporo-mandibular
- Cefaleia tensional
- Mialgia crônica do trapésio
- Fibromialgia

Condições com causa orgânica

- Artrite reumatóide
- Osteoartrose de joelhos
- Pancreatite crônica



Dor local -> Dor sistêmica



Nagakura, Y., I. Hiroyuki, and Y. Shimizu, *Animal Models of Fibromyalgia*, in *New Insights into Fibromyalgia*, W.S. Wilke, Editor. 2012, InTech.

Dor Local -> Dor generalizada

- “Wind-up”
 - Excitabilidade crescente de fibras C
- Diminuição da atividade da via descendente inibitória da dor
- Atenção à dor

Nagakura, Y., I. Hiroyuki, and Y. Shimizu, *Animal Models of Fibromyalgia*, in *New Insights into Fibromyalgia*, W.S. Wilke, Editor. 2012, InTech.

Objetivos da aula:

- Definições ✓
- Estruturas envolvidas
 - Noções anatômicas ✓
 - Noções Fisiológicas ✓
- Plasticidades funcionais
 - Inibição ✓
 - Amplificação ✓
- Ação dos principais fármacos

Principais medicamentos na dor

- Anti-inflamatórios
- Analgésicos não opióides
- Opióides
- Antidepressivos
 - Inibidores de recaptção de serotonina
 - Tricíclicos
 - Duais
- Anticonvulsivantes
 - Gabapentina
 - Pregabalina
 - Cabarmazepina



Ossipov, Michael, The Journal of Clinical Investigation,
V.120 Number 11 November 2010, pg 3779

Antinflamatórios

- Não esteroidais
 - Inibidores da COX-1 e 2
 - Prostaglandinas
 - Vasodilatação; agregação plaquetária, inflamação,
 - Termorregulação
 - Diminui H⁺ no TGI e filtração renal
 - Modulação da dor
 - Sensibilidade de receptores
 - Sensibilidade N. 1, 2, 3 e intermediários
 - Estímulo NA em SNC
 - Tromboxanos
- Esteroidais

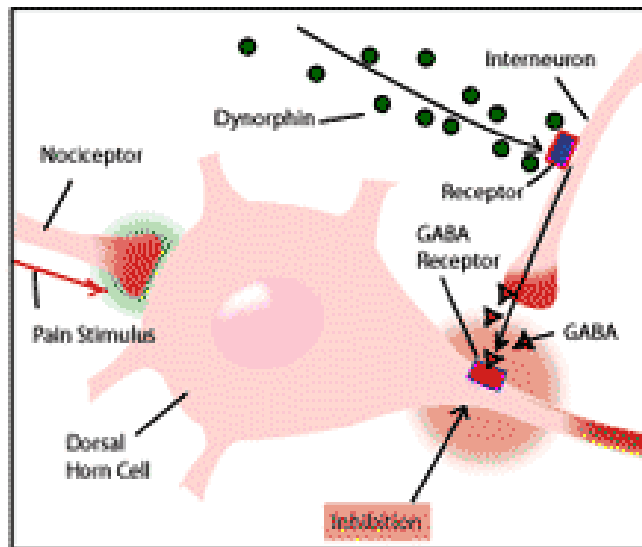
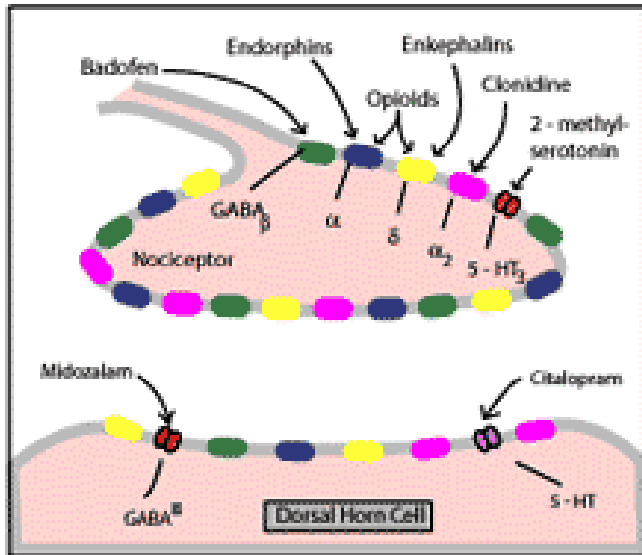
Life Science Research
<http://lsresearch.thomsonreuters.com/maps/2384/>

Analgésicos Não Opióides

- Dipirona & Paracetamol
- Inibidores da COX-1 e 2 = AINHs
- Ação central >>> Periférica
- Metabólitos têm ação em outros receptores

Life Science Research
<http://lsresearch.thomsonreuters.com/maps/2384/>

Opióides



- Endógenos:
 - Dinorfinas, encefalinas, endorfinas, nociceptinas.
- Exógenos
 - Fortes e fracos
- Receptores em todo o S. nervoso, TGI e S. imune
 - Córtex, Amígdala, PAG, RVM e DRt
 - N. 1, 2, 3, interneurônios
- Tramadol:
 - Secreção 5-HT; Recaptação de NA; Antagonista NMDA, 5-HT_{2C}, TRPV1

Figura: Adaptada de AnesthesiaUK; <http://www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=148>

Antidepressivos

Inibidores de recaptação de serotonina

- Receptores SNC, N. 1, 2, 3
- Vias descendentes serotoninérgicas

Tricíclicos

- 5-HT, NA & Dopamina (DA)
- Vias descendentes noradrenérgicas
- Fisiologia do sono

Duais

- Duloxetina
- 5-HT & NA

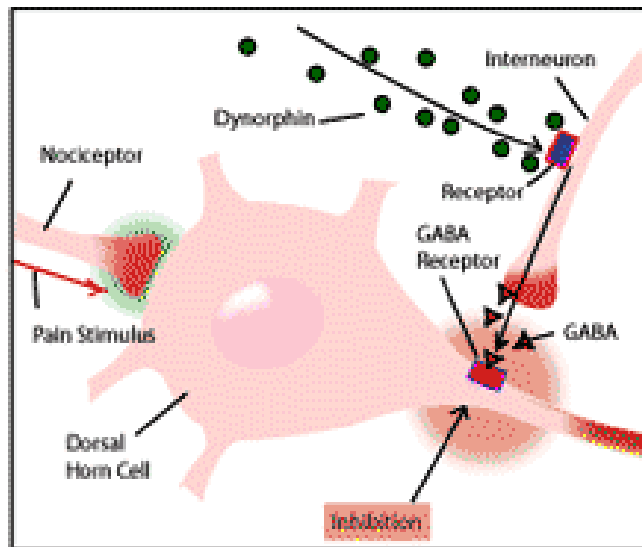
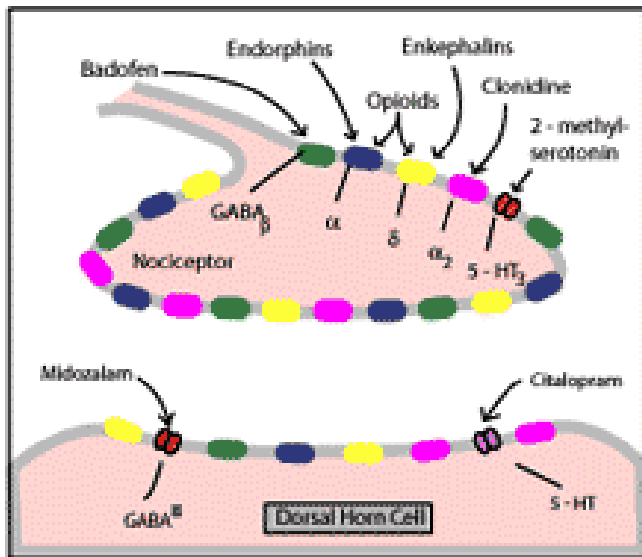


Figura: Adaptada de AnesthesiaUK; <http://www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=148>

Anticonvulsivantes

Gabapentina

- Inibe glutamato decarboxilase e “branched chain aminotransferase”
 - Disponibilidade de GABA
 - Interneurônios & SNC
- Canais Ca⁺ α2δ
 - Diminui disparo de neurônios e liberação de diversos neurotransmissores

Pregabalina

- ~ gabapentina, melhor posologia

Carbamazepina

- Canais Ca⁺ α2δ
- Potencializa receptores GABA

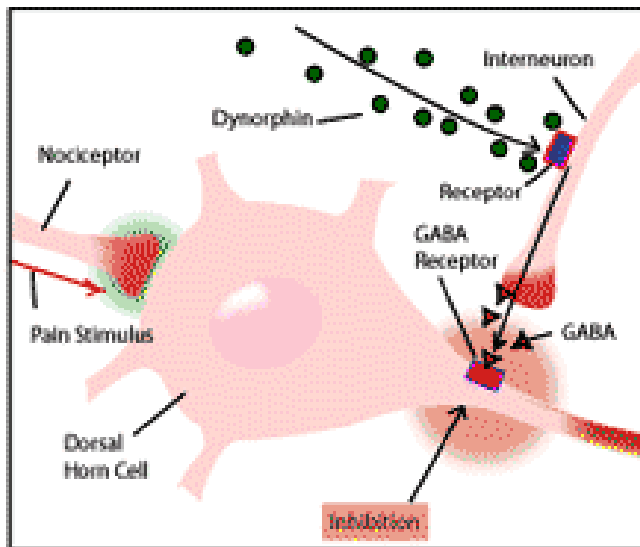
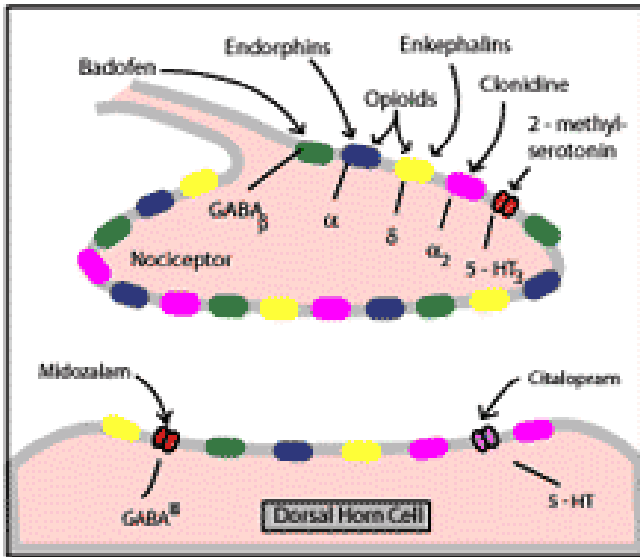


Figura: Adaptada de AnesthesiaUK; <http://www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=148>

Objetivos da aula:

- Definições ✓
- Estruturas envolvidas ✓
 - Noções anatômicas ✓
 - Noções Fisiológicas ✓
- Plasticidades funcionais ✓
 - Inibição ✓
 - Amplificação ✓
- Ação dos principais fármacos ✓

WWW.REUMATOLOGIAAVANCADA.COM.BR