



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



André Ricardo Massensini, Ph.D. Bruno Rezende de Souza, Ph.D.
Grace Schenatto Pereira, Ph.D. Juliana Carvalho Tavares, Ph.D.
Márcio Flávio Dutra Moraes, Ph.D.

Núcleo de Neurociências
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biológicas
UFMG



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



*"A dor enerva a alma,
torna-a mais temerosa,
degenera-a ...*

é o veneno da beleza."

Hipócrates



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação





NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



INTRODUÇÃO

Dor e Nocicepção

Valor adaptativo da dor

MECANISMOS PERIFERICOS DA DOR

Receptores sensoriais

Vias aferentes

Hiperalgesia

MECANISMOS CENTRAIS DA DOR

Vias da dor

Percepção sensorial

Teoria do Portão da dor

ANALGESIA ENDOGENA

Mecanismos periféricos

Mecanismos centrais

DOR REFERIDA

DOR DO MEMBRO FANTASMA

Reneé Descartes (400 anos atrás)

“A chama que queima a mão é transmitida ao longo do sistema nervoso para o cérebro como um estímulo onde atormenta o homem com uma pequena chama”.



1 = calor

Traduzindo...

- 1 Estimulo nocivo
- 2 Ativação do nociceptor
- 3 Transmissão para o cérebro
- 4 Percepção como dor

Mas o que é dor ?

DOR: sensação desagradável cuja experiência emocional está associada com estímulos de lesão tecidual real ou potencial. ***Associação Internacional para o Estudo da Dor***

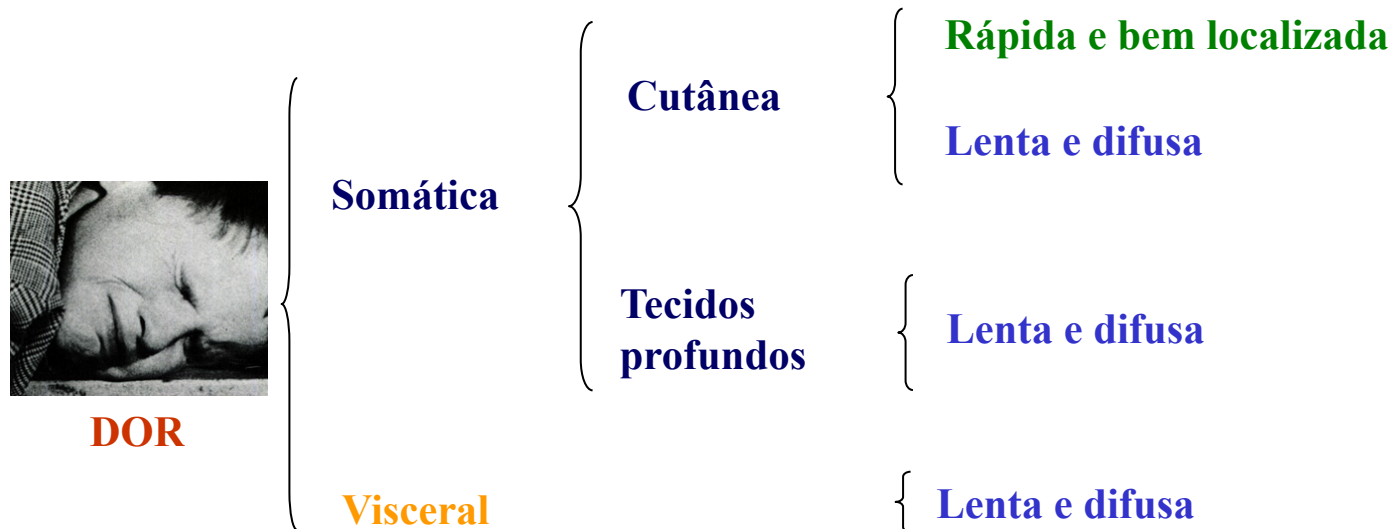
Anuncia um estado de emergência e urgência para o organismo.

Apesar de causar desconforto é uma modalidade sensorial de grande valor adaptativo.

Clinicamente é parte integrante dos sintomas de muitas doenças e auxilia no diagnóstico.



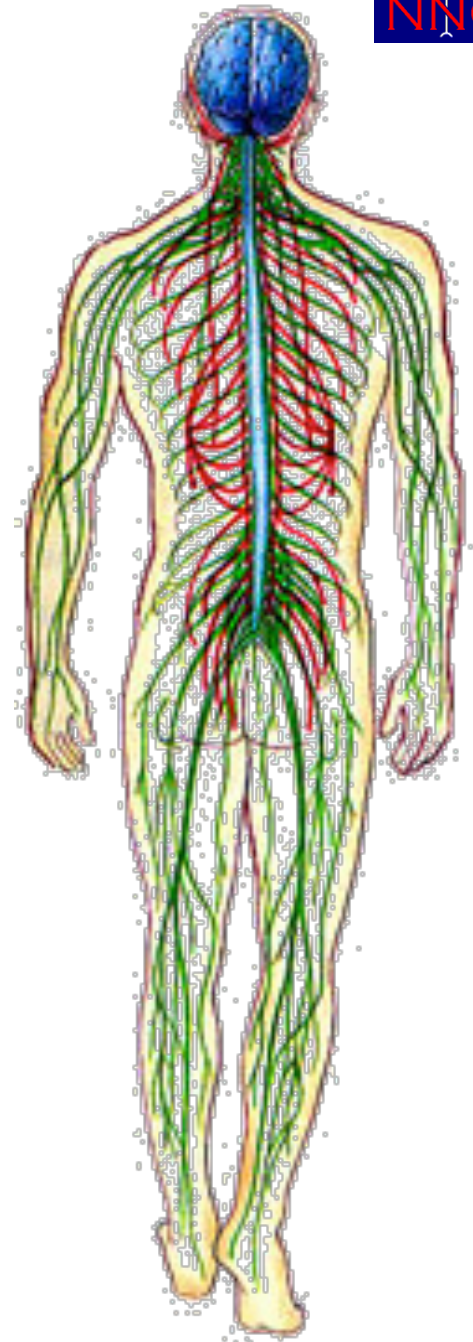
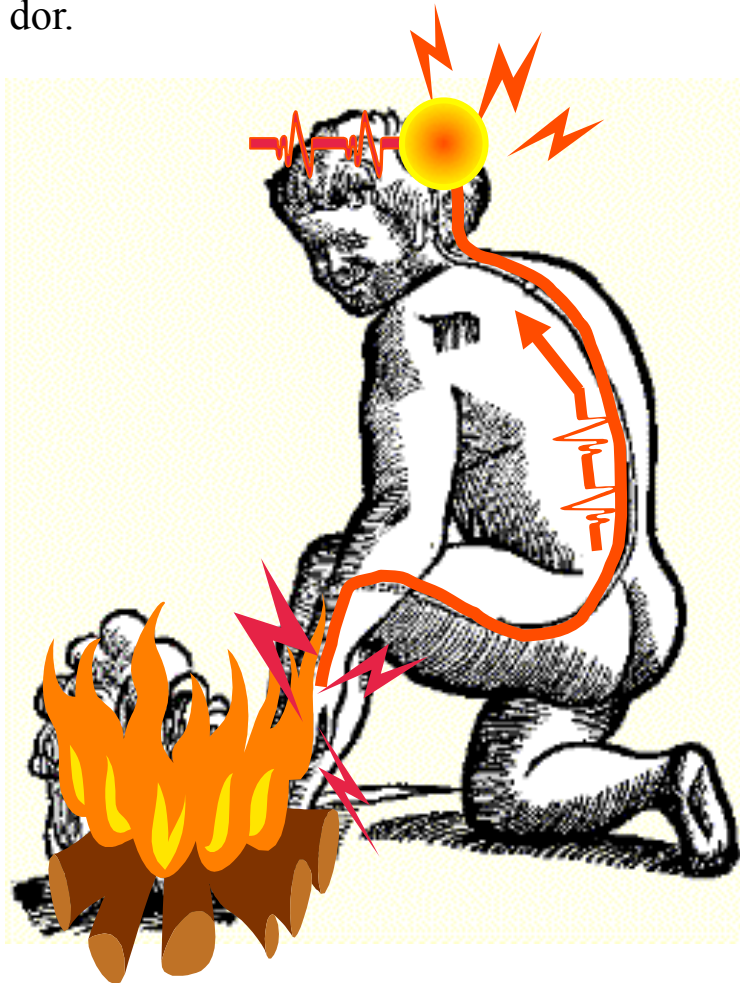
CLASSIFICAÇÃO DA DOR



Dor aguda
Dor crônica

Dor nociceptiva
Dor neuropática

NOCICEPÇÃO: conjunto de eventos neurais através do qual os estímulos nocivos são detectados, convertidos em impulsos nervosos e transmitidos da periferia para o SNC. No encéfalo, particularmente no cérebro, os estímulos associados à lesão real ou potencial são interpretados como dor.



A dor evoca experiências e reações múltiplas



EXPERIÊNCIA SENSORIAL

Dor rápida (percepção objetiva)

Dor lenta (percepção subjetiva)

RESPOSTA MOTORA

Somáticas

reflexo de retirada

vocalização

expressão facial

posição anti-álgica

choro

Viscerais

sudorese

vasoconstrição periférica

náuseas

vômitos, etc

EXPERIÊNCIA PSICOLÓGICA

Ansiedade, Depressão (dor crônica)

Sofrimento

Alterações de comportamento

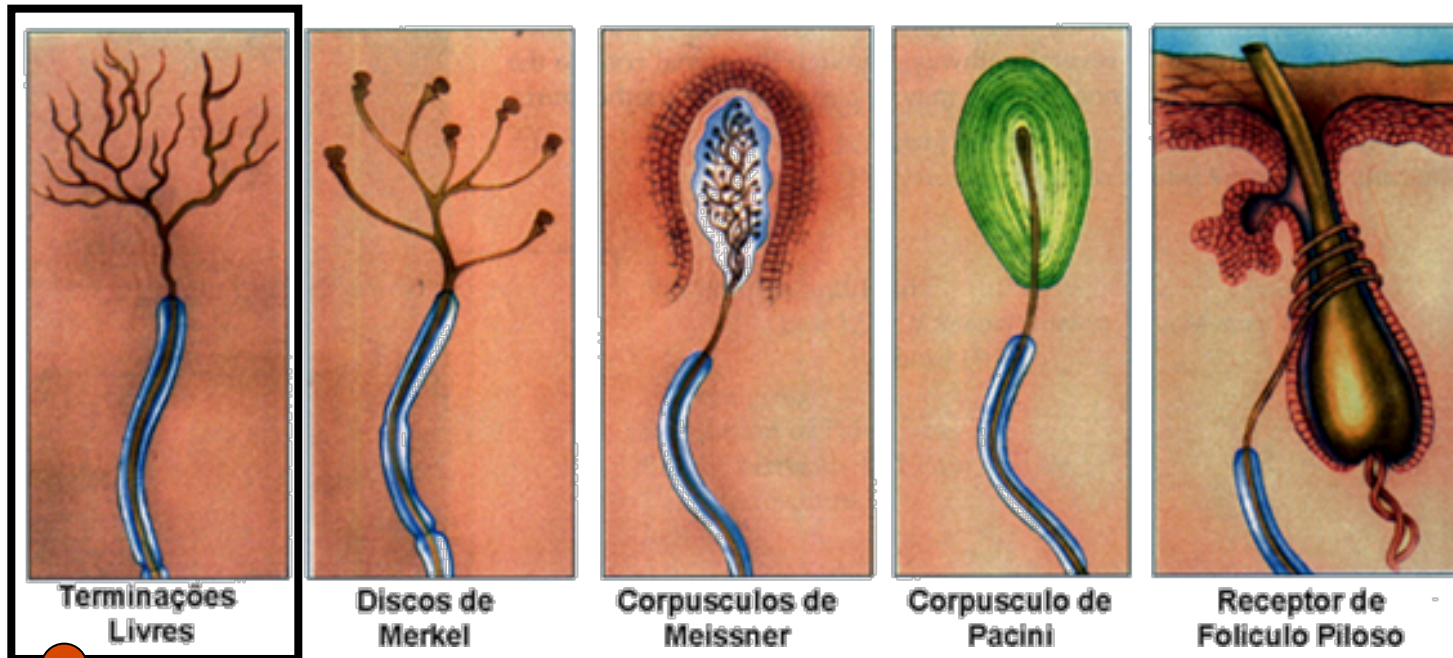




MECANISMOS PERIFÉRICOS DA DOR

Como os estímulos nocivos de naturezas diferentes (química, mecânica, térmica) são convertidos em impulsos nervosos?

RECEPTORES SENSORIAIS



Receptores da dor = nociceptores

Amplamente espalhados em todos os tecidos, com a **exceção** do tecido nervoso!!

Terminações livres

Térmicos

Mecânicos

Químicos

Calibre dos axônios



13-20 μm
80 a 120 m/s

Proprioceptores
Músculos
Esqueléticos



6-10 μm
35 a 75 m/s

Mecanorreceptores
da Pele



A δ

III



1 - 5 μm
5 a 300 m/s

Dor
Temperatura



C

IV



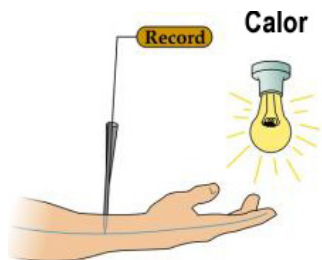
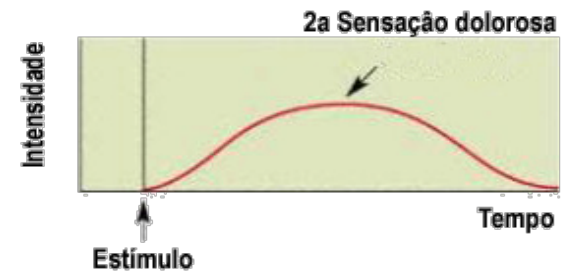
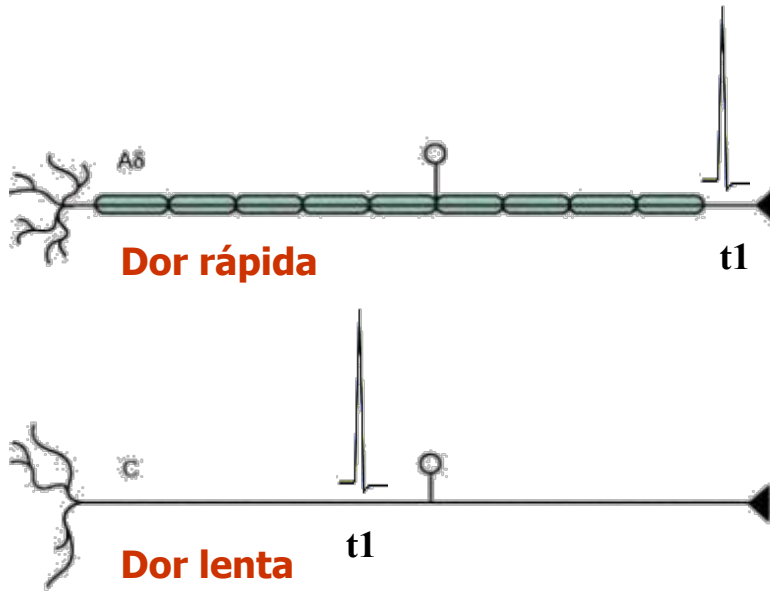
0,2 - 1,5 μm
0,5 a 2 m/s

Dor, Temperatura
Vibração

Dor lenta

Dor rápida

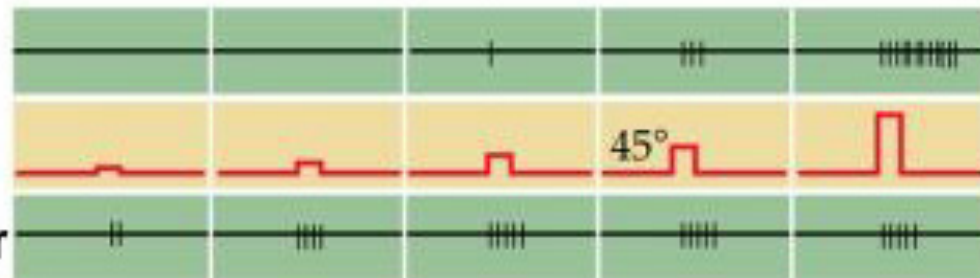
calor



Nociceptor

Estímulo

Termoceptor





NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Dor rápida

Em pontada e bem localizada

Fibras A δ

Condução rápida (12-30 m/s)

mecanorreceptores de alto limiar

Nociceptor unimodais

Dor lenta

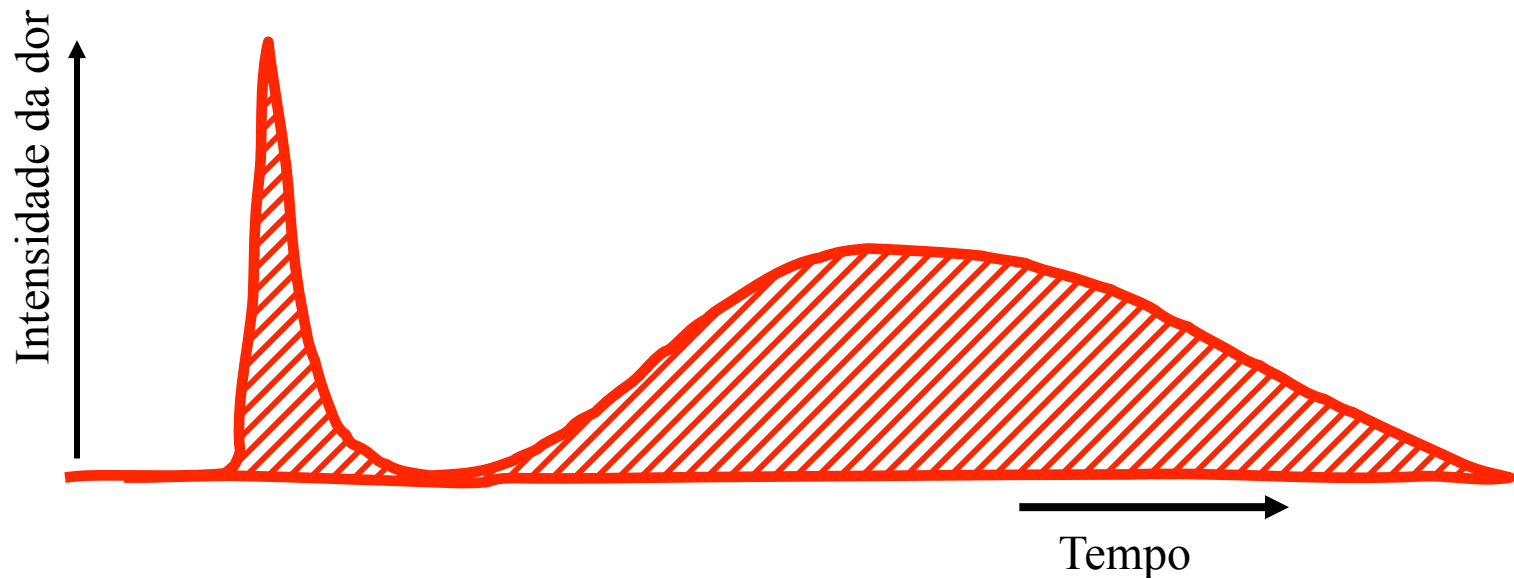
Em queimação, mal localizada e difusa

Fibras C

Condução lenta (0.5 - 2 m/s)

Receptores mecânicos, térmicos e químicos

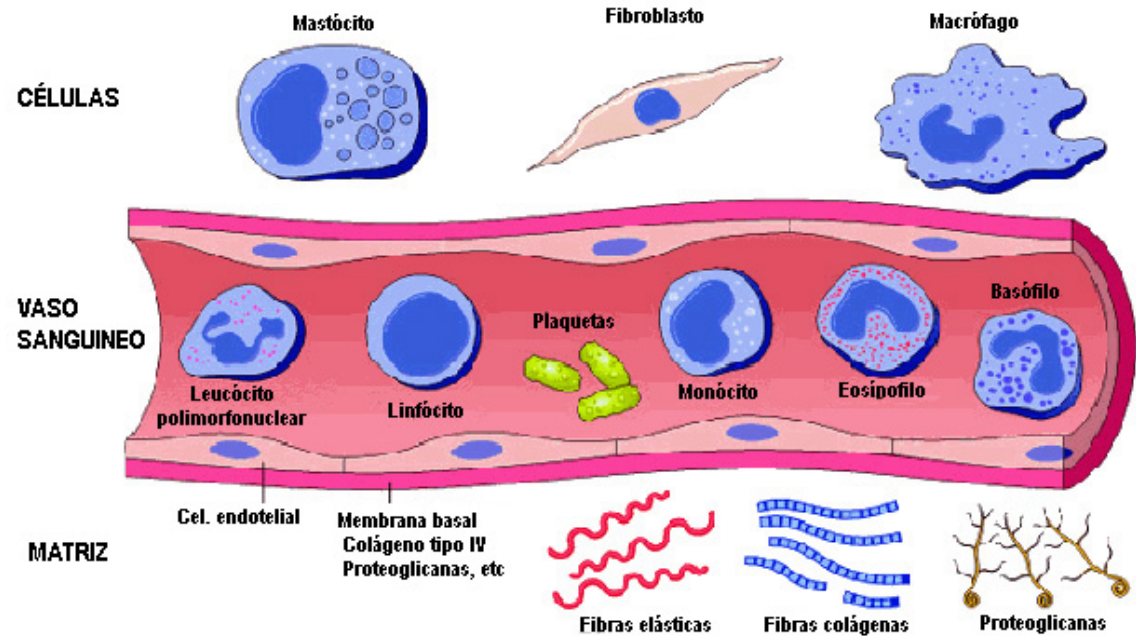
Nociceptores polimodais





Hiperalgesia

Por que o organismo apresentaria mecanismos que exacerbam a sensibilidade dolorosa?



INFLAMAÇÃO

Calor

Dor (hiperalgesia)

Rubor

Tumor

Perda de função

Os mecanismos da dor lenta são mais complexos.
Envolvem:

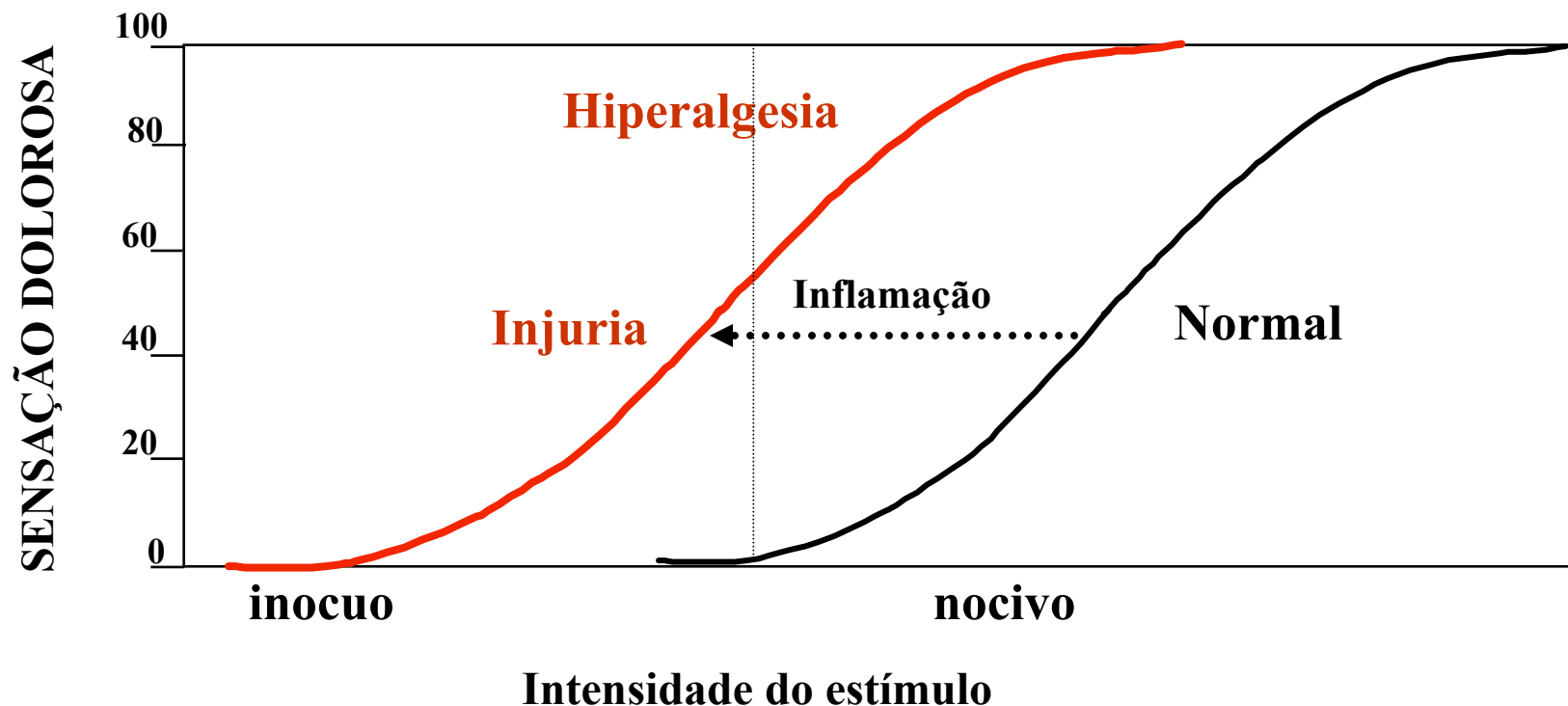
Mobilização de células

Cascata de reações bioquímicas

processo reativo do tecido diante de
um agente agressor.

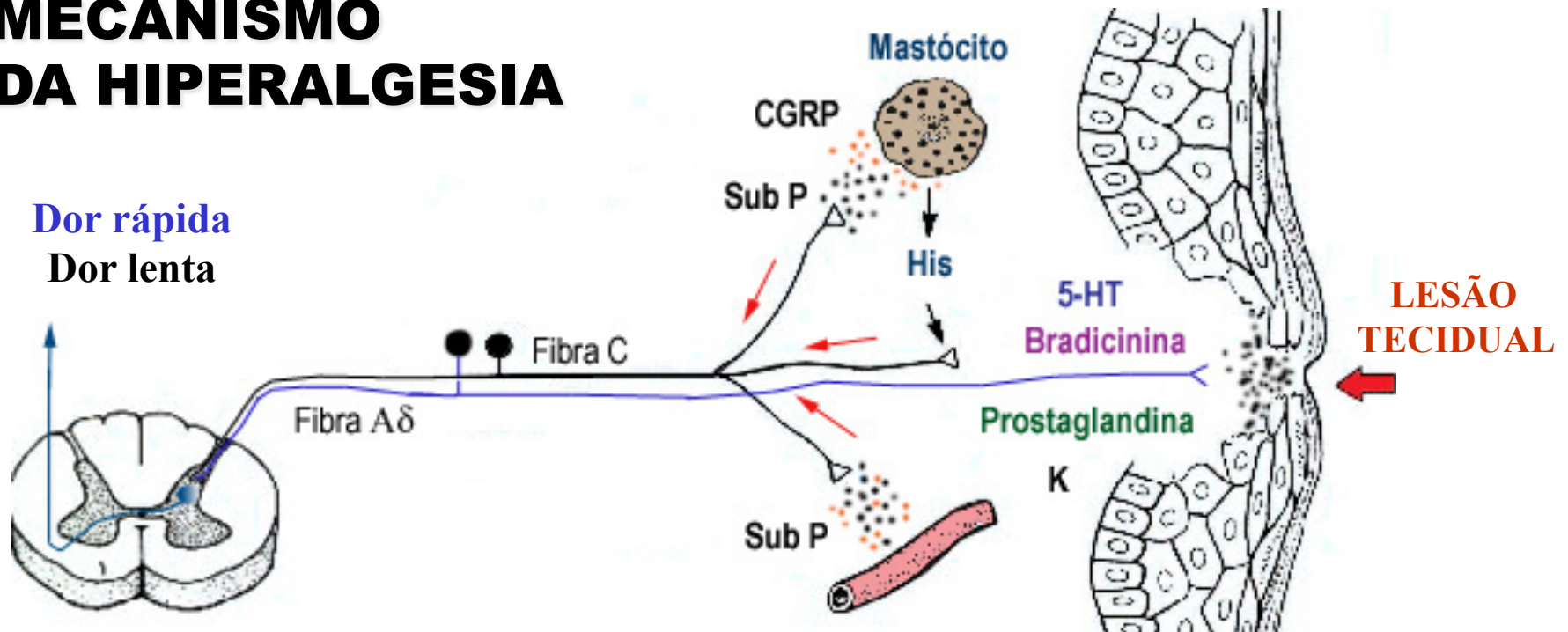
A membrana do neurônio nociceptivo fica com limiar
mais baixo por causa das substâncias inflamatórias
(PG, bradicininas, etc).

Hiperalgesia: aumento da sensibilidade dolorosa. Estímulos antes inócuos passam a causar dor devido a facilidade de despolarização dos neurônios aferentes nociceptivos polimodais.



Que mecanismo causariam o aumento da sensibilidade dos receptores nociceptivos? Que vantagem haveria em tornar a região da lesão dolorido?.

MECANISMO DA HIPERALGESIA

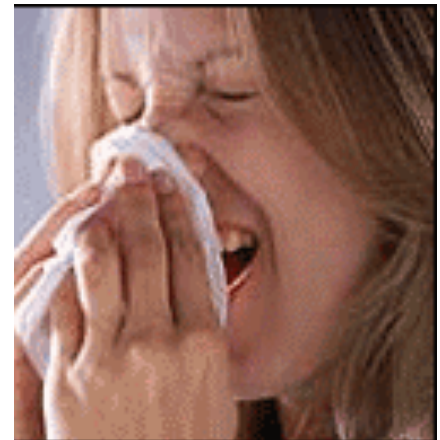
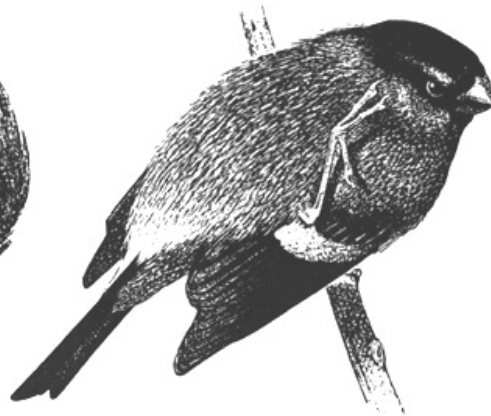


1. Sangramento → anóxia
2. Extravasamento de conteúdo celular (K, bradicinina, etc)
3. Migração de mastócitos (histamina e serotonina)
4. Reação do ácido aracídico → prostaglandinas e prostaciclina
5. Os nociceptores ficam mais excitáveis, inclusive a estímulos inócuos
6. Os nociceptores apresentam **reação inflamatória neurogênica**: liberam prostaglandinas e sub P acentuando o processo inflamatório

Coceira ou prurido

A coceira (ou prurido)

- mediadas por fibras do tipo A δ e C
- estimuladas por substâncias químicas (Histamina liberação pelos mastócitos)
- na pele: reflexo de coçar
- na mucosa: espirros, tosse





MECANISMOS CENTRAIS DA DOR

Onde percebemos a dor?

Por que a dor evoca sensações emocionais?

Projeções na Medula

◆ Fibras C

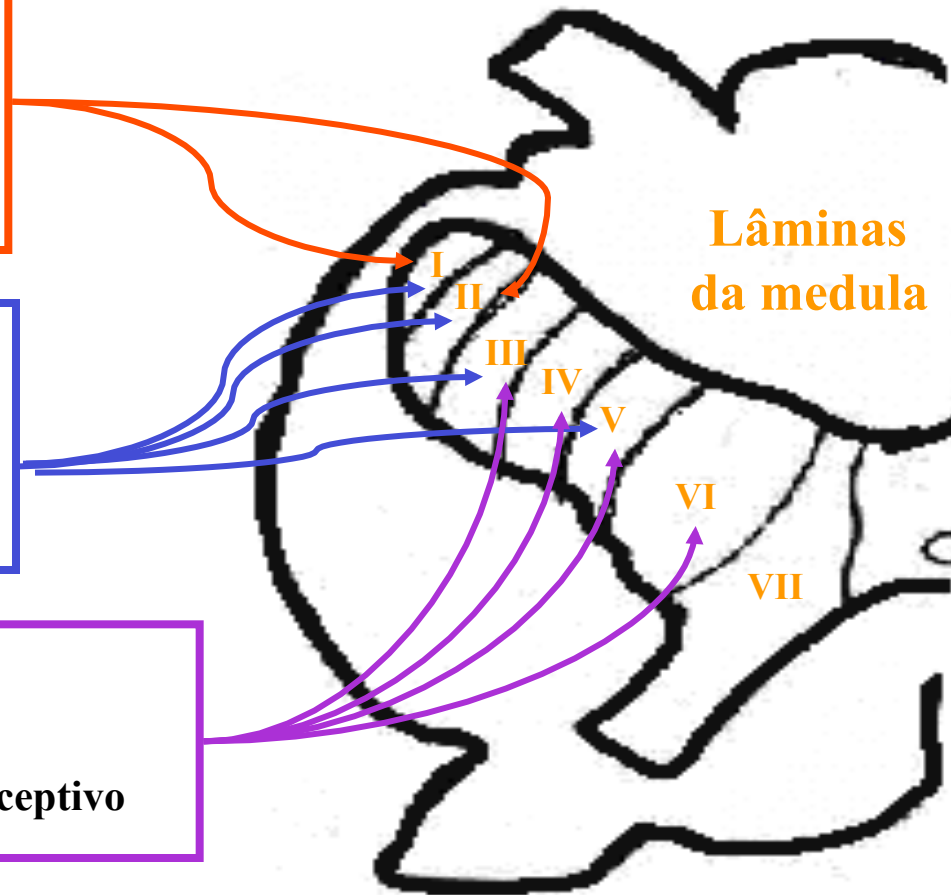
- ◆ **nociceptor**
- ◆ **termorreceptor**
- ◆ **mecanorreceptor**

◆ Fibras A- δ

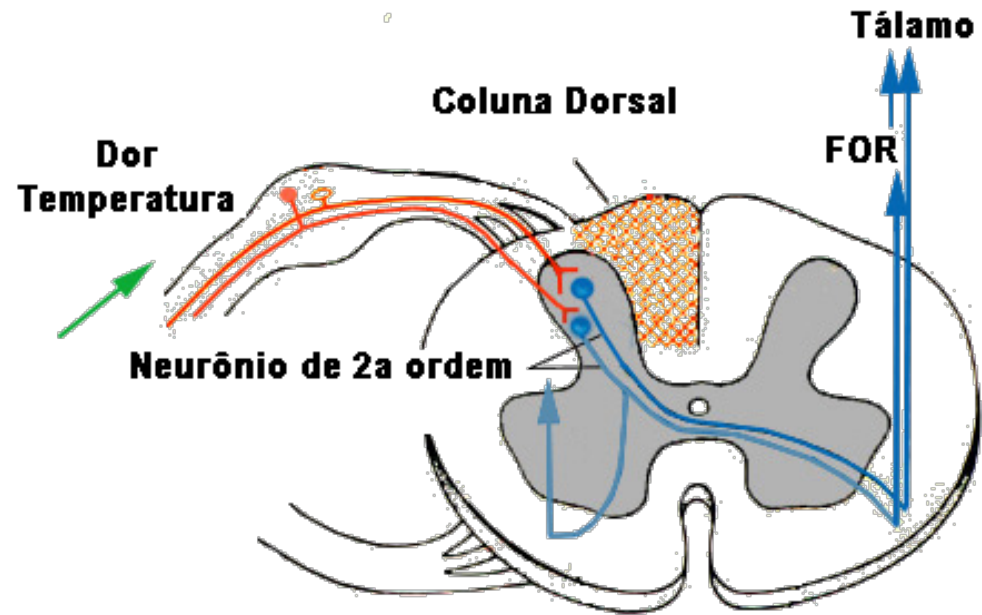
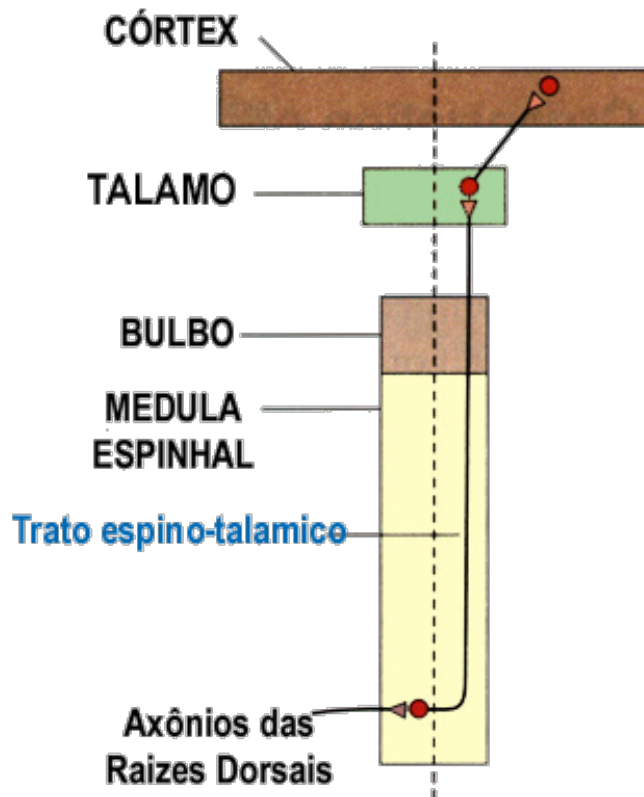
- ◆ **nociceptor**
- ◆ **mecanorreceptor**

◆ Fibras A β fibras

- ◆ **mecanorreceptor**
- ◆ **Normalmente nao nociceptivo**



Sistema da Coluna Antero-Lateral



SISTEMA DA COLUNA ANTERO-LATERAL

a) Trato espino-talâmico lateral (NEO)

Dor rápida e bem localizada

b) Trato espino-(retículo)talâmico (PALEO)

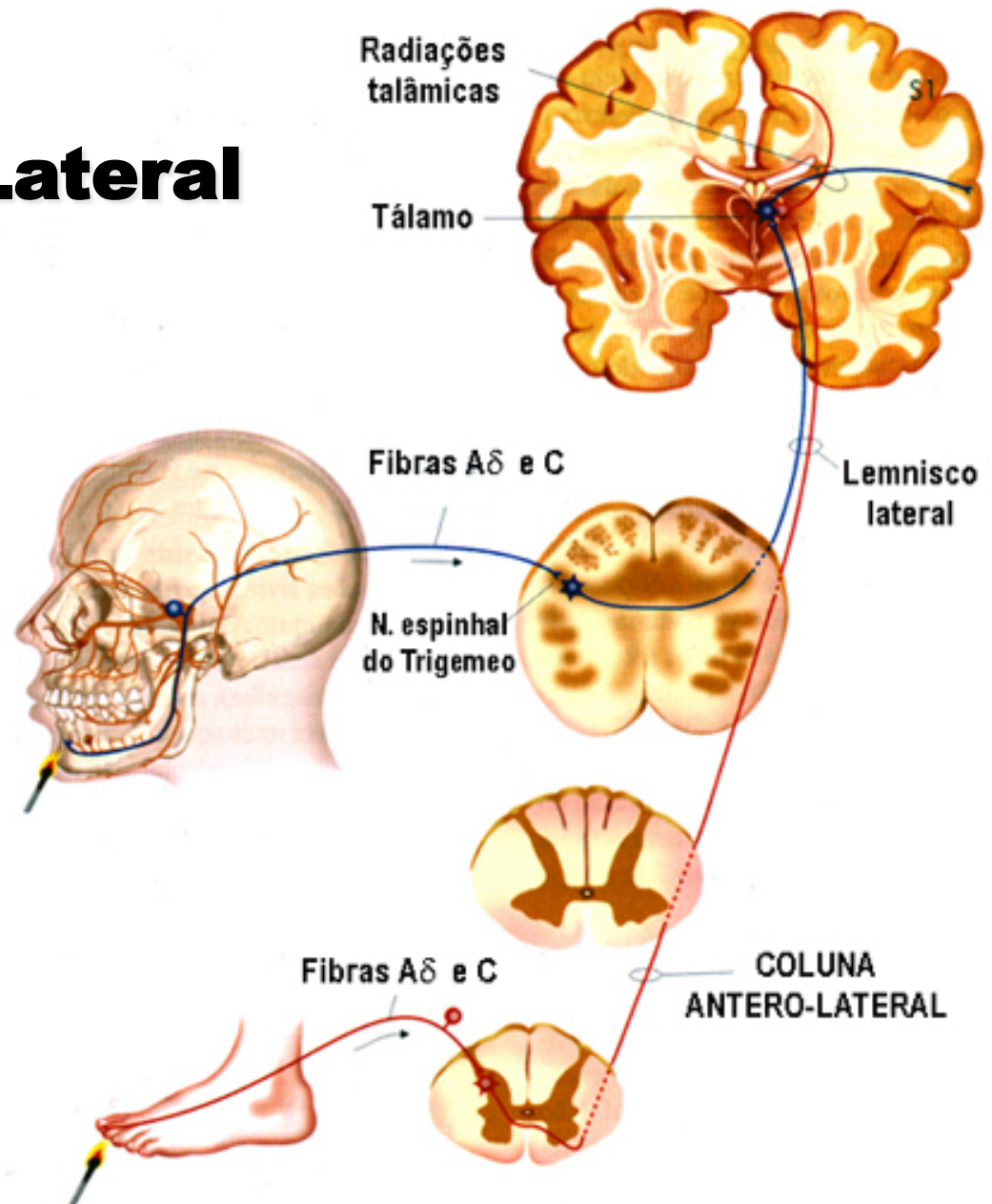
Dor lenta e difusa

A projeção para a FOR causa reações comportamentais e autonômicas da dor

Vias da dor Sistema antero-Lateral

Nervos cranianos
somestésicos que
penetram pelos nervos
cranianos **V, VII, IX e X**

Nervos espinhais





NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Via Neo espinotalâmica

Poucos neurônios (3)

Conservação da somatotopia,

Via núcleos talâmicos ventrais (PL)

Dor rápida e grande resolução espacial

Via Paleo espino-retículo-talâmica

Muitos neurônios

Projeção difusa,

Via núcleos intra-laminares

Dor lenta e difusa

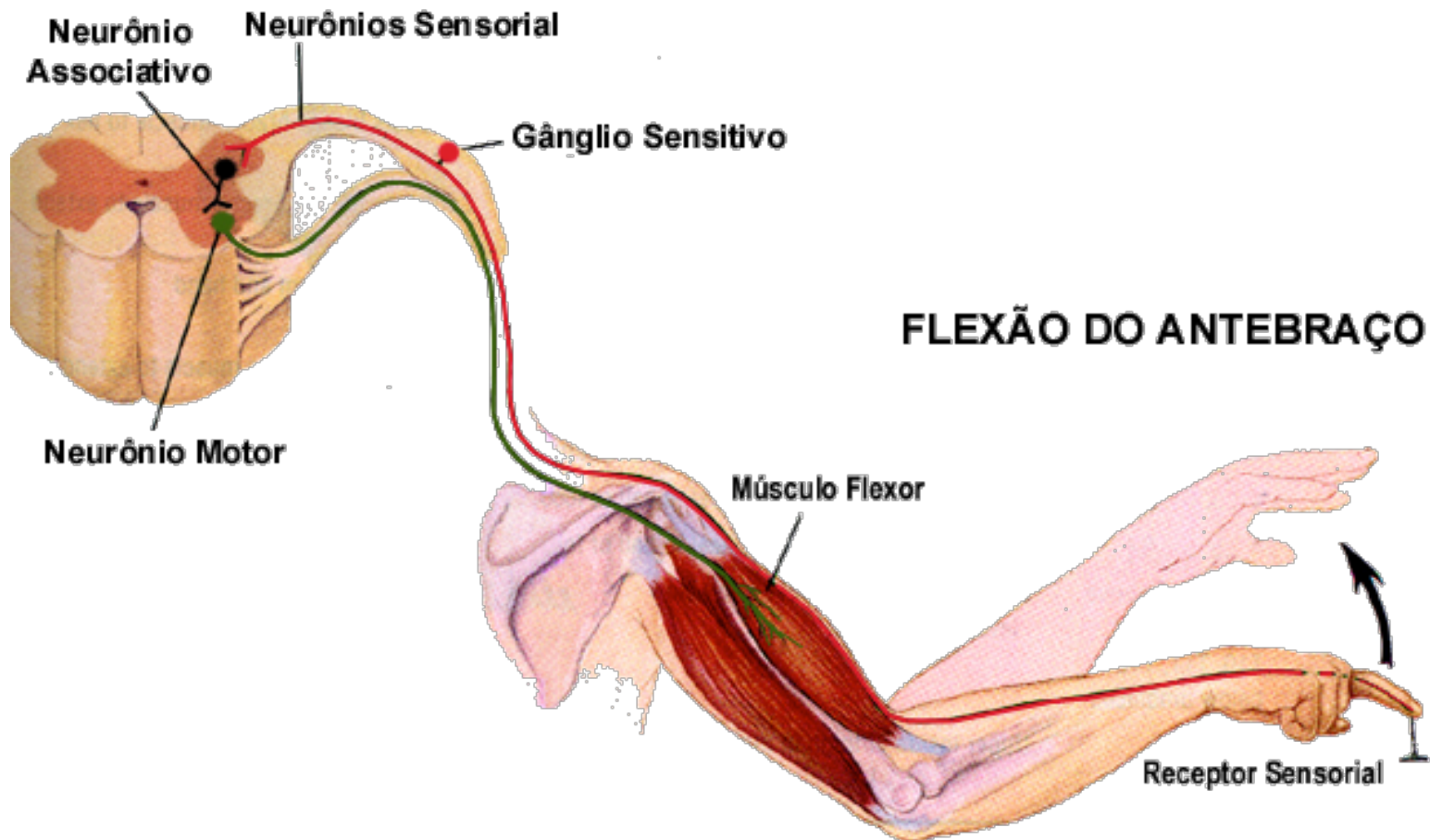
Tronco encefálico: colaterais para a FOR e Substancia periaquedual cinzenta promovendo reações comportamentais e vegetativas da dor.

Repercussão emocional: sofrimento

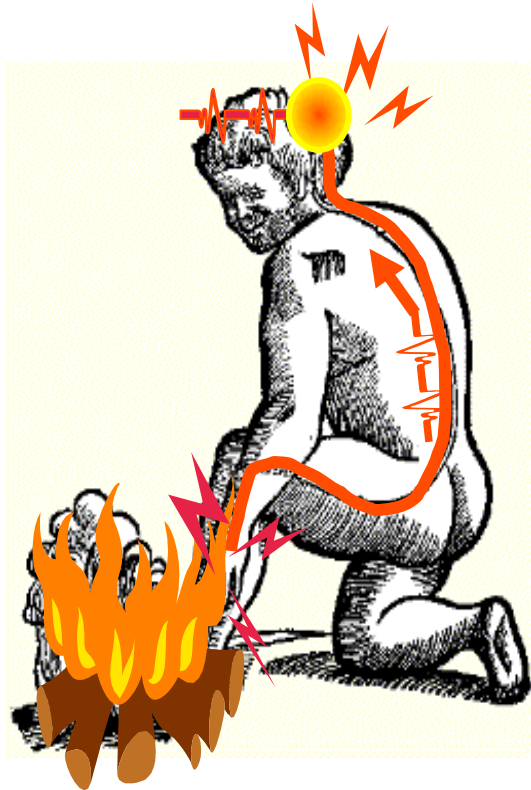
Dor referida

Dor rápida

Estímulos cutâneos causam reações motoras inatas denominadas **reflexos de retirada** que afastam rapidamente o membro afetado do estímulo nocivo.



APRENDENDO COM A EXPERIÊNCIA **DOLOROSA**



... pessoal



...ou alheia

A **experiência dolorosa** sempre acompanhada de desconforto emocional condiciona as pessoas a evitarem a reincidência dos estímulos nocivos.



O PORTÃO DA DOR

Mecanismos endógenos de analgesia

É possível regular o nível de excitabilidade do neurônio de 2ª ordem da via nociceptiva?

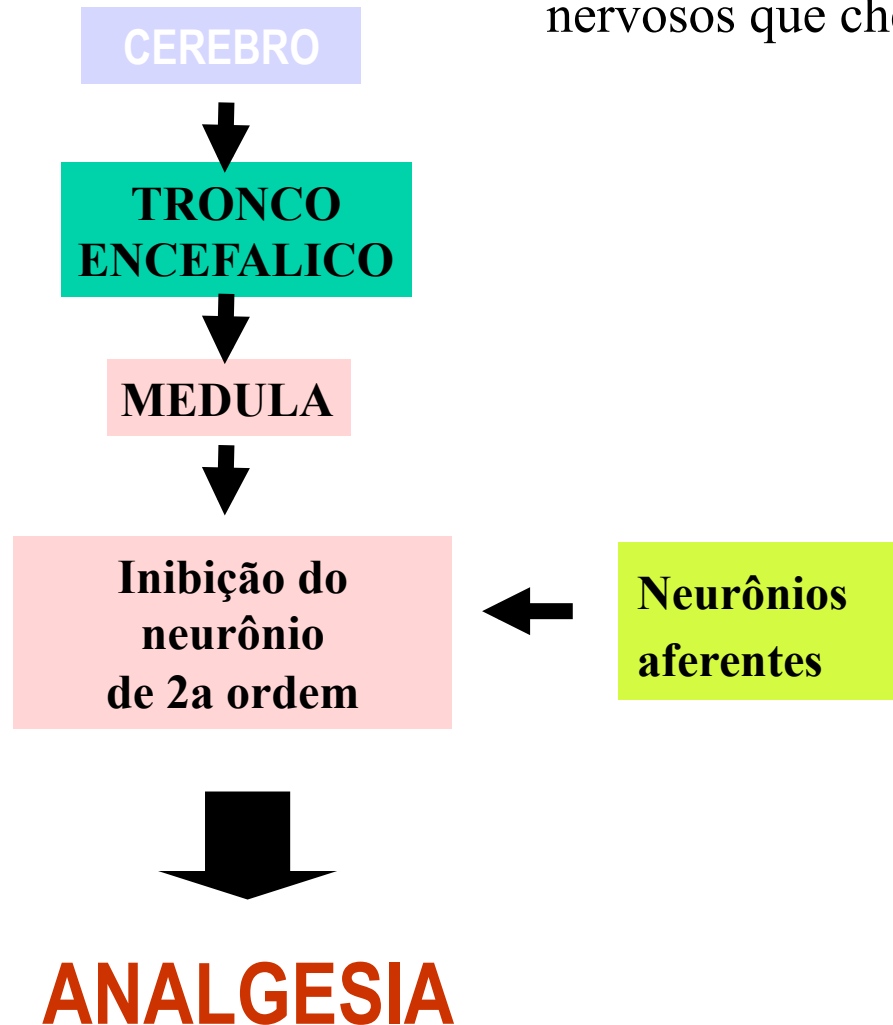


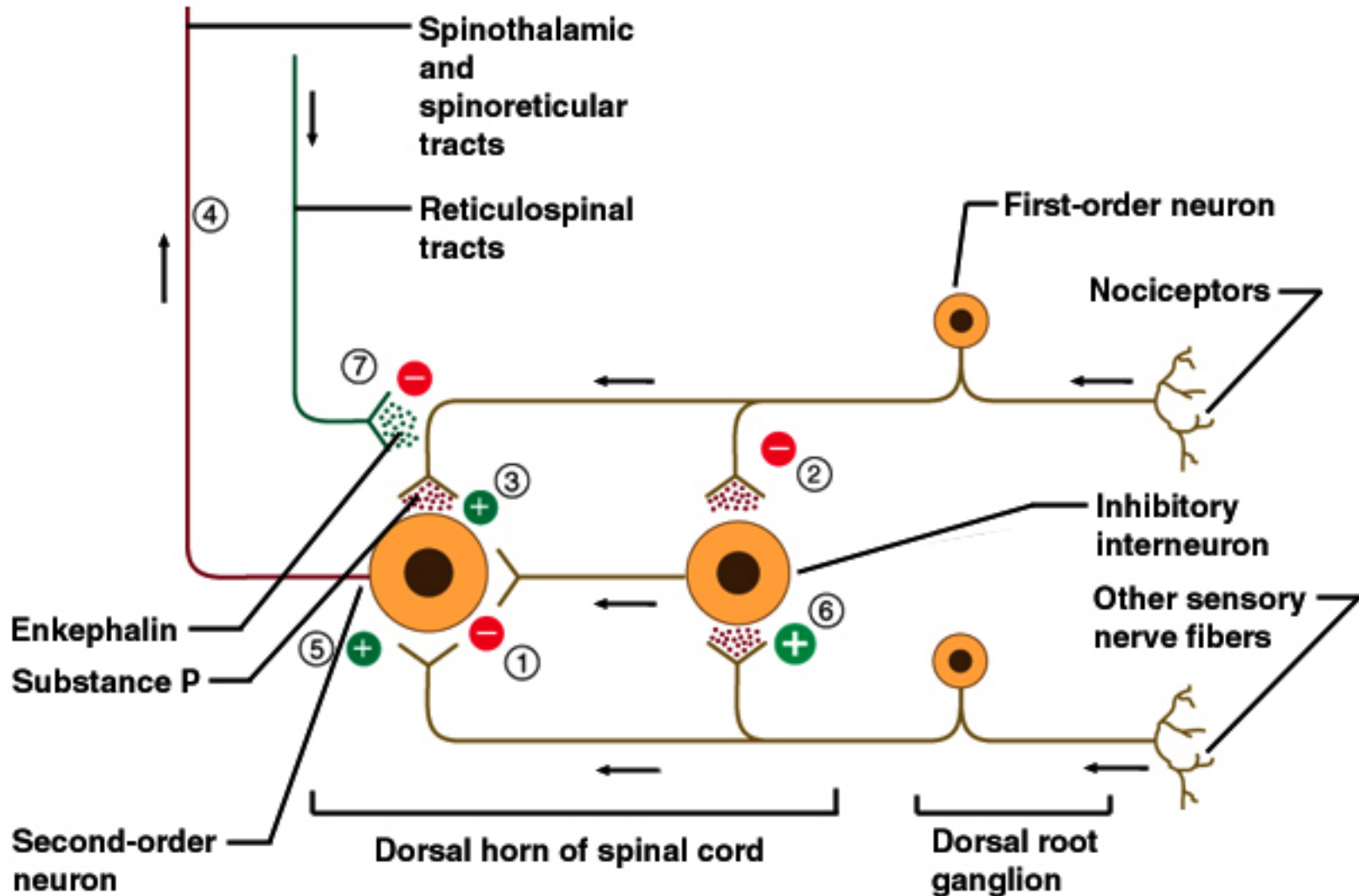
NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação

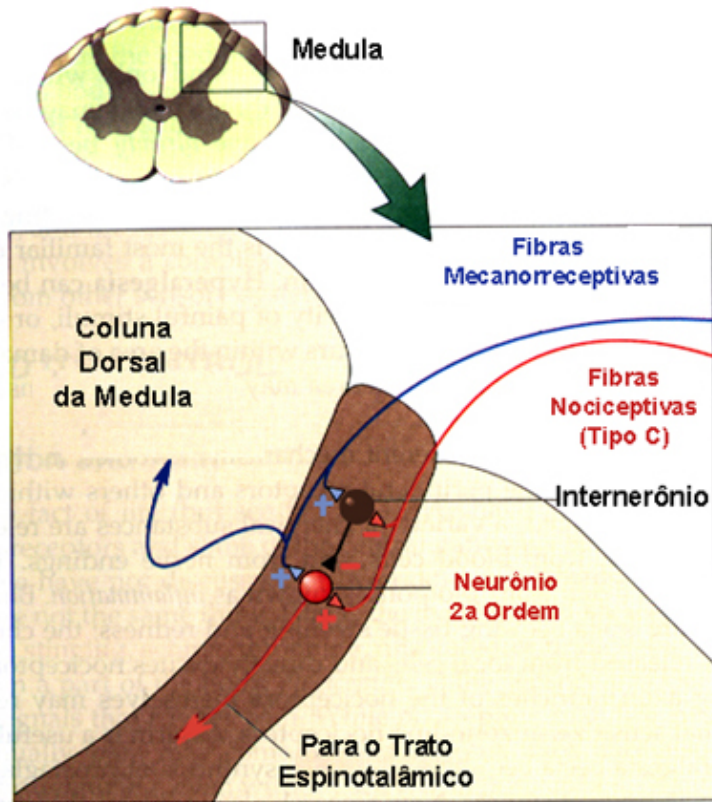


Mecanismos endógenos de analgesia:
modulação ou inibição dos impulsos
nervosos que chegam ao córtex

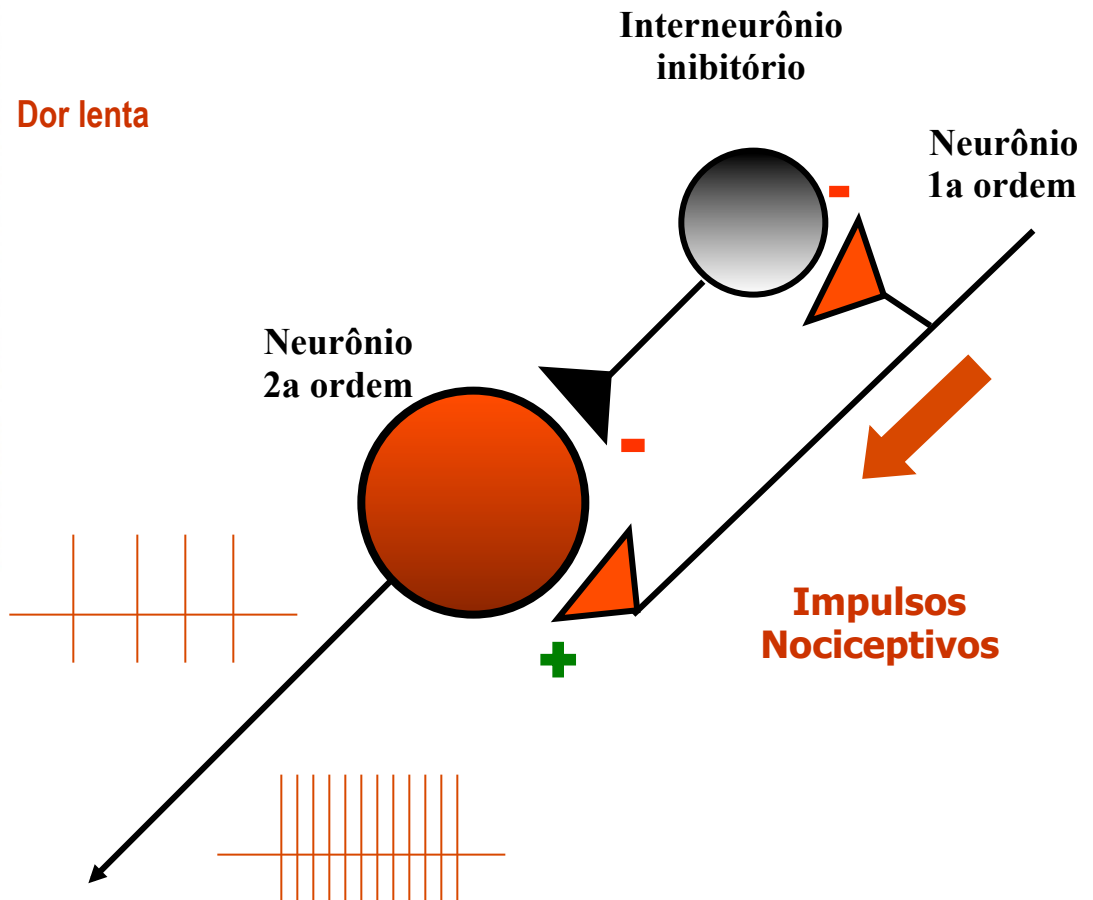




Teoria do Portão da Dor

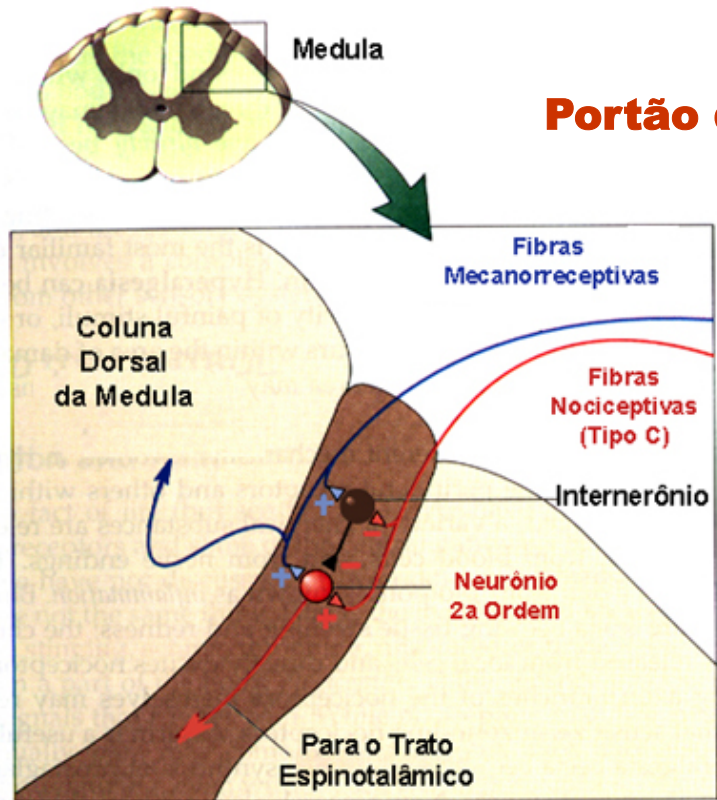


O **neurônio de 2a ordem** da via nociceptiva comporta-se como um portão mudando a frequência dos PA que gera, conforme o nível de atividade dos neurônios aferentes .



Coçar
local afetado

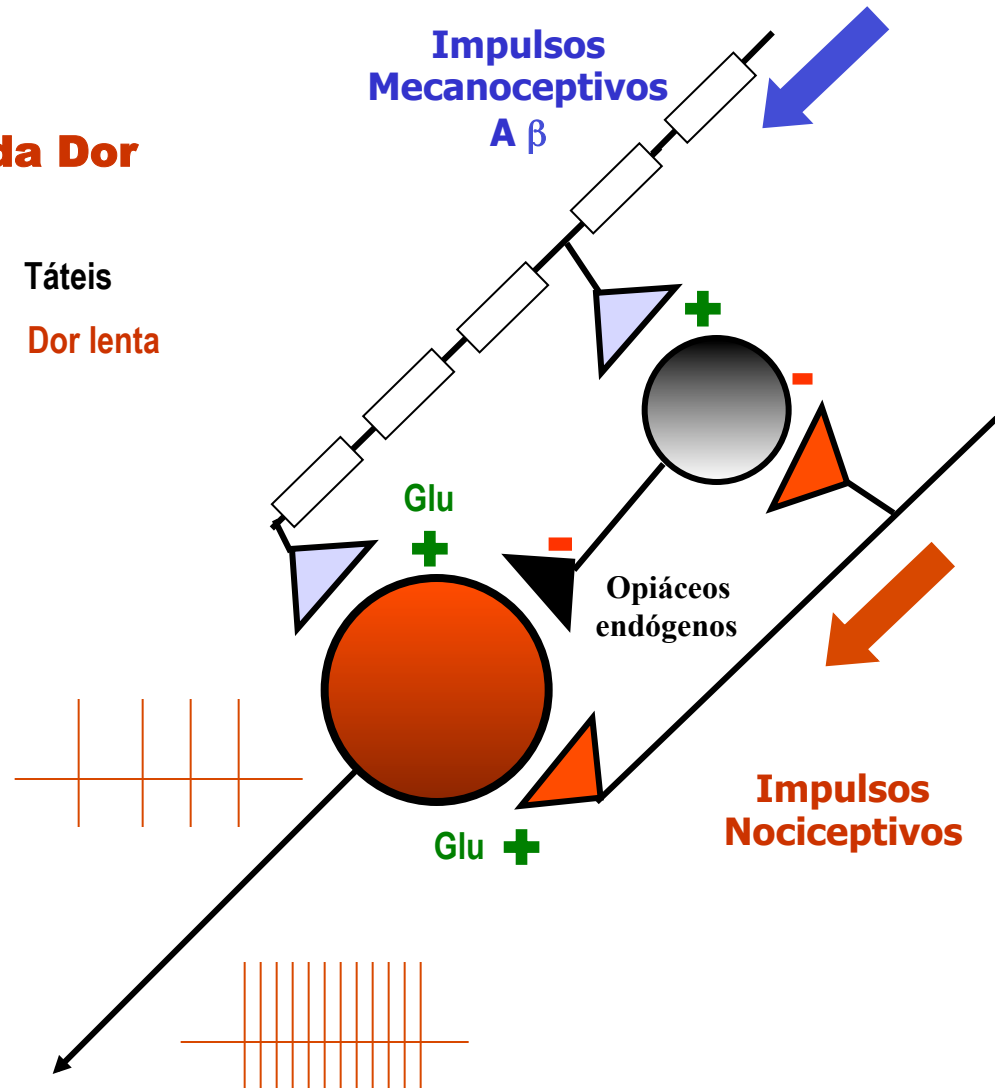
Mecanismos de analgesia periféricos



Portão da Dor

Táteis

Dor lenta



CEREBRO



TRONCO
ENCEFÁLICO

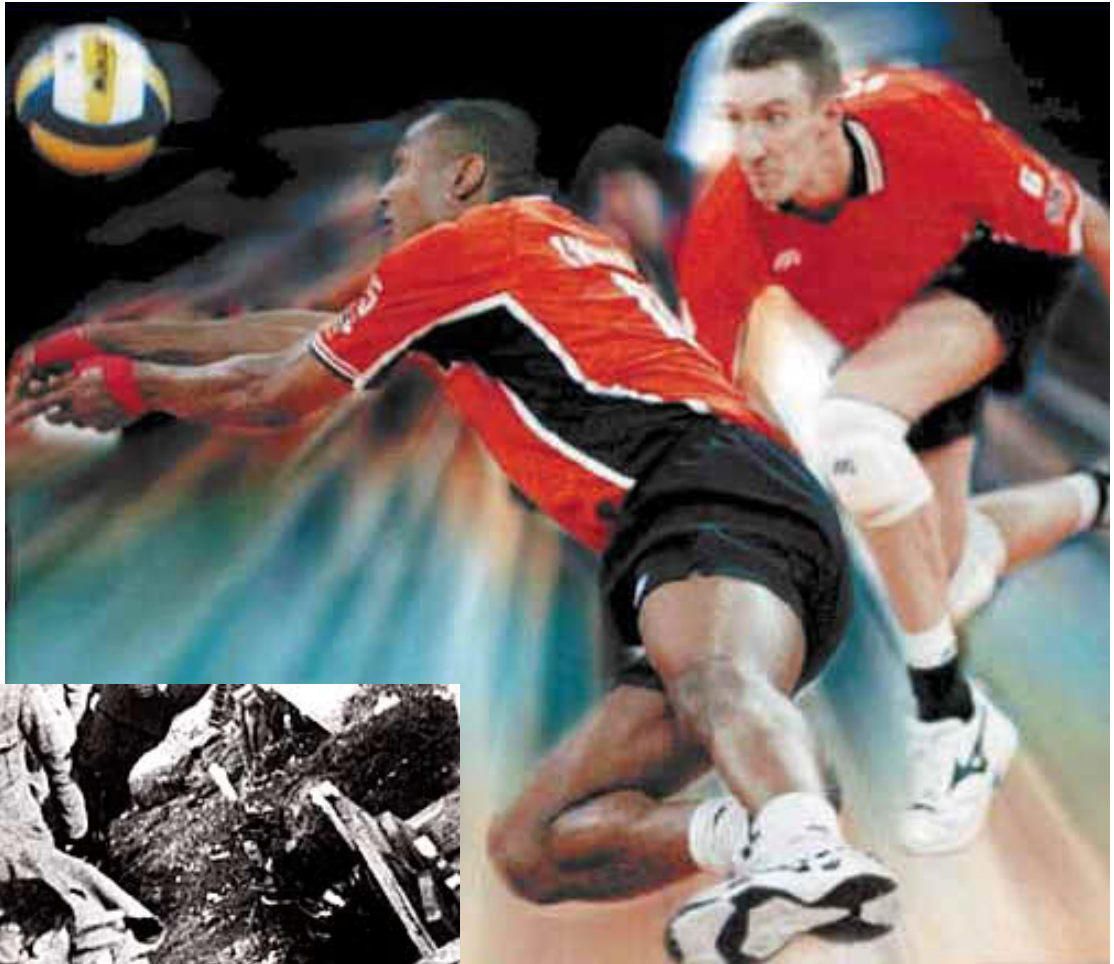


MEDULA



Inibição do neurônio
de 2ª ordem

ANALGESIA
CENTRAL



CÉREBRO

S1 e Hipotálamo



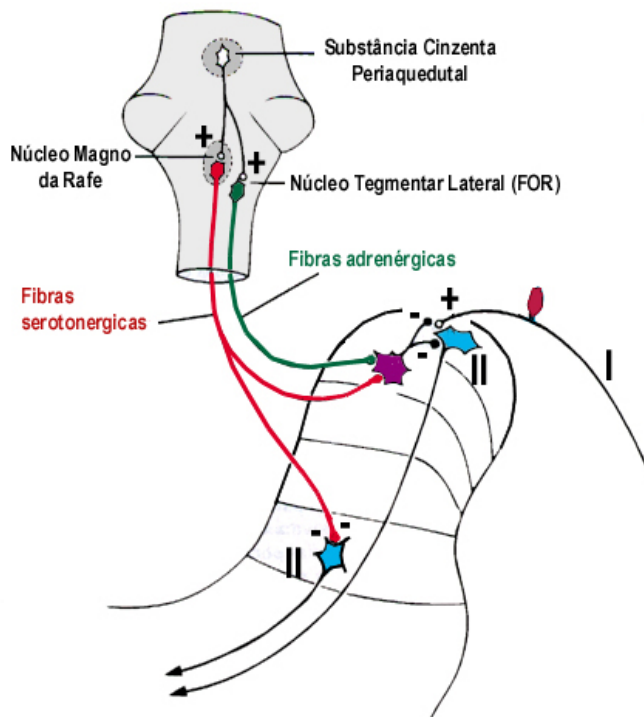
TRONCO ENCEFÁLICO

Mesencéfalo

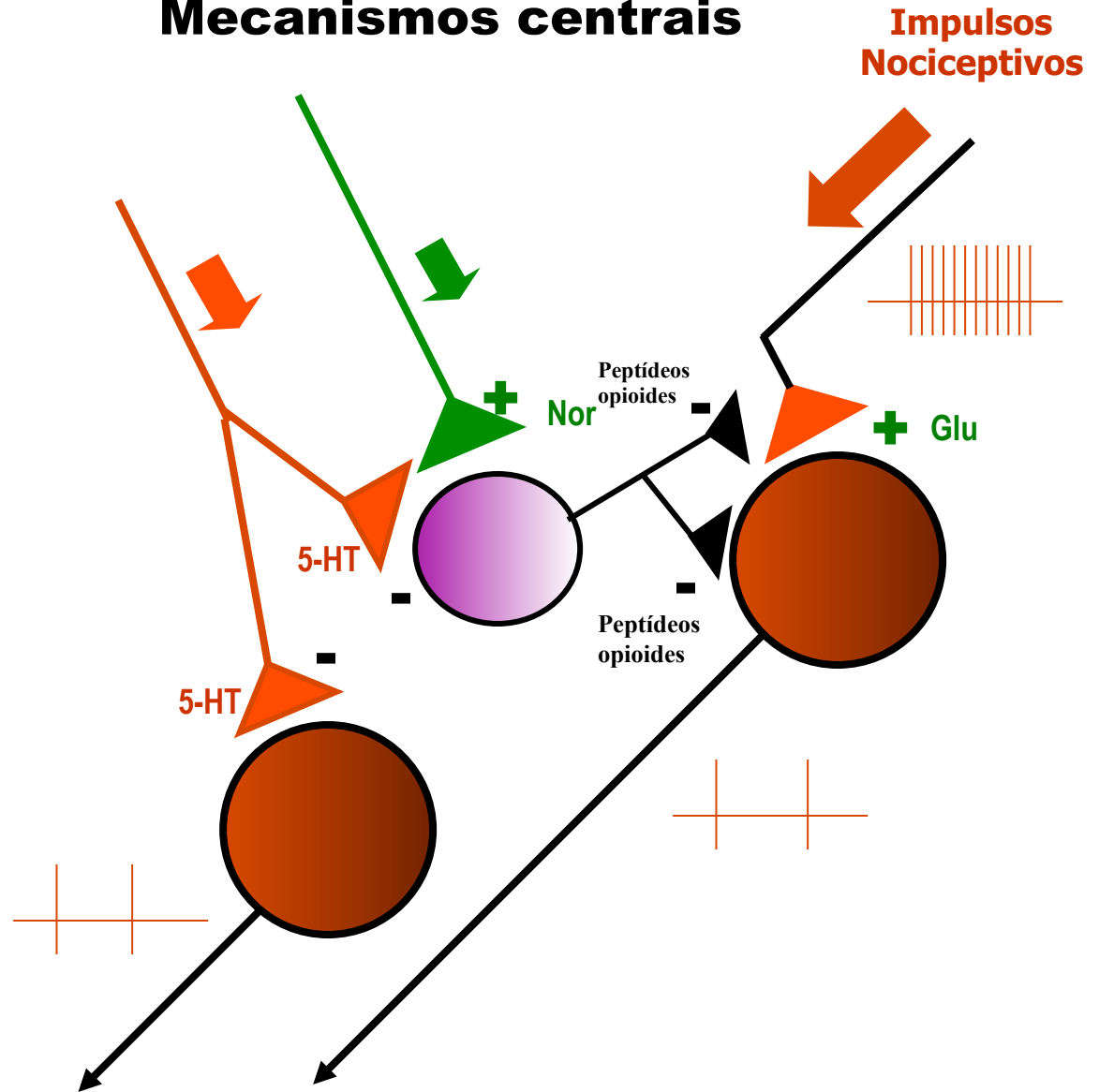
Bulbo



Medula



Mecanismos centrais





NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Morfina = derivada do ópio

Receptores para morfina endógenas (=peptídeos opioides) :

Endorfinas

Enkefalinas

Dinorfinas

Presença em vários locais do SNC:

Substância cinzenta periaquedutal

Núcleos da rafe

Corno dorsal da medula

Função

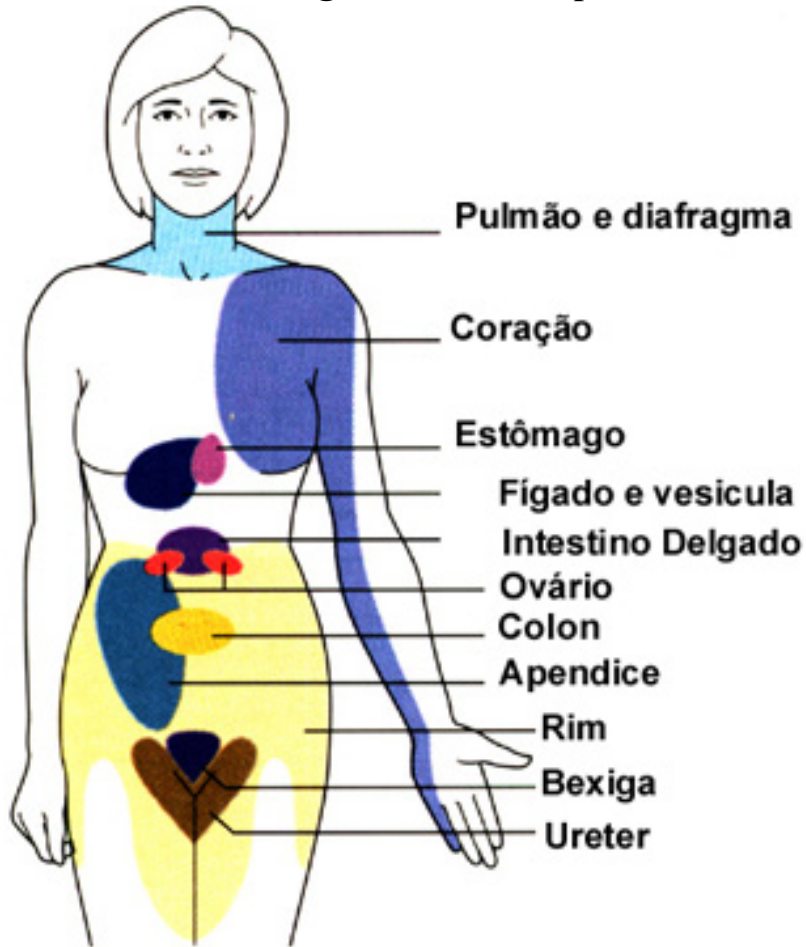
Modulação da neurotransmissão nociceptiva

a) inibindo a liberação do NT excitatório

b) hiperpolarizando a membrana pré-sináptica

Dor Referida

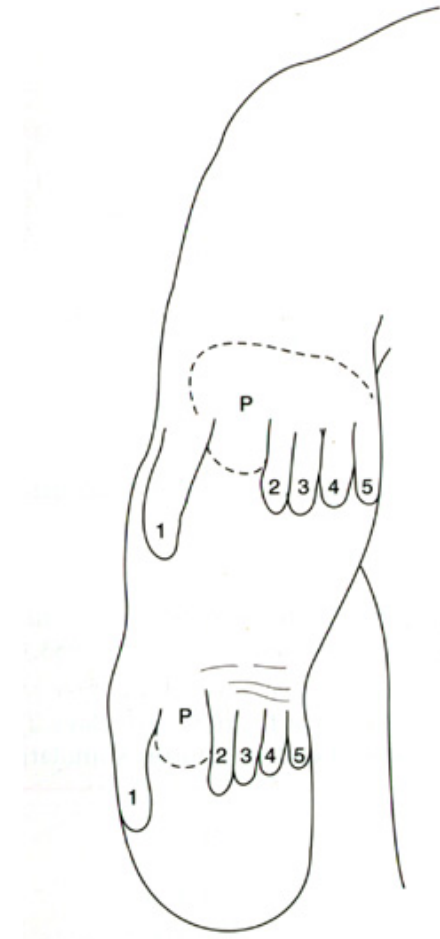
Referência à dor de origem visceral na pele



Convergência de fibras aferentes viscerais sobre os neurônios de 2ª ordem provenientes da pele

Dor do membro fantasma

Referência à dor do membro ausente



Percepção da estimulação espontânea nos cotos nervosos remanescentes da via nociceptiva



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação

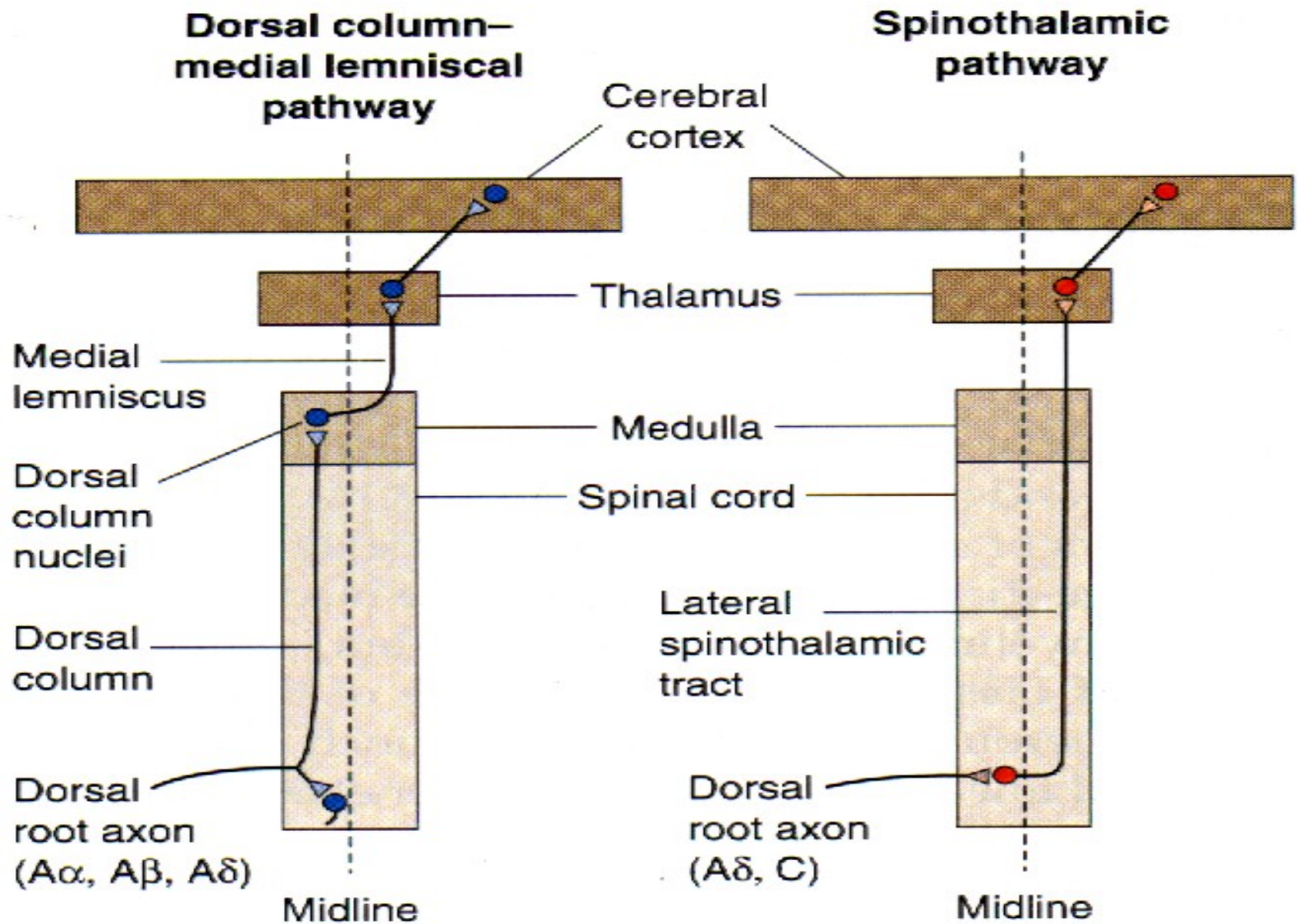




NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação





Touch, vibration, two-point discrimination, proprioception

Pain, temperature, some touch

Sistema coluna dorsal – leminisco medial

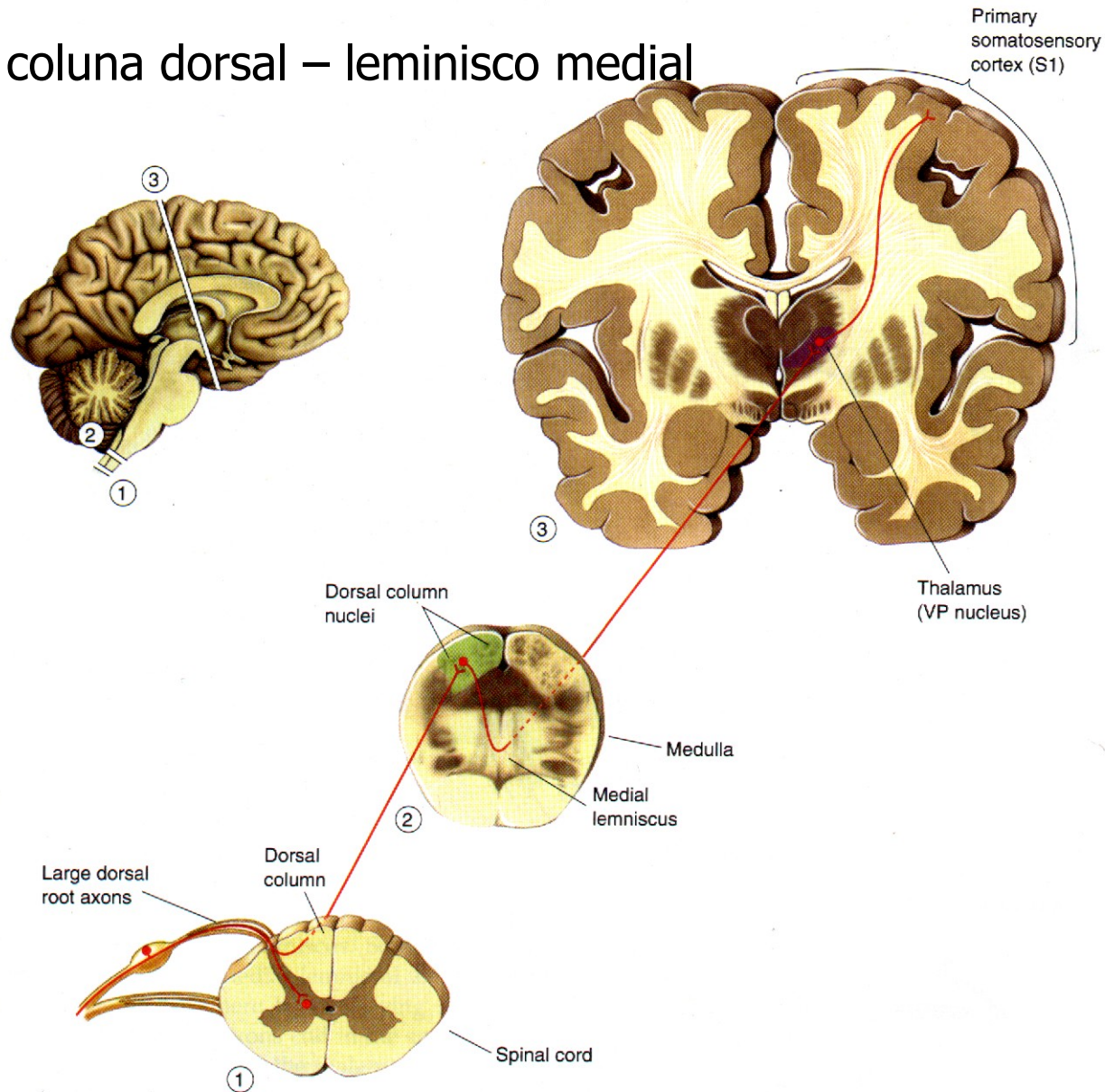


Figure 12.15

The dorsal column-medial lemniscal pathway. This is the major route by which touch and proprioceptive information ascend to the cerebral cortex.

Sistema ântero-lateral (espino-talâmico)

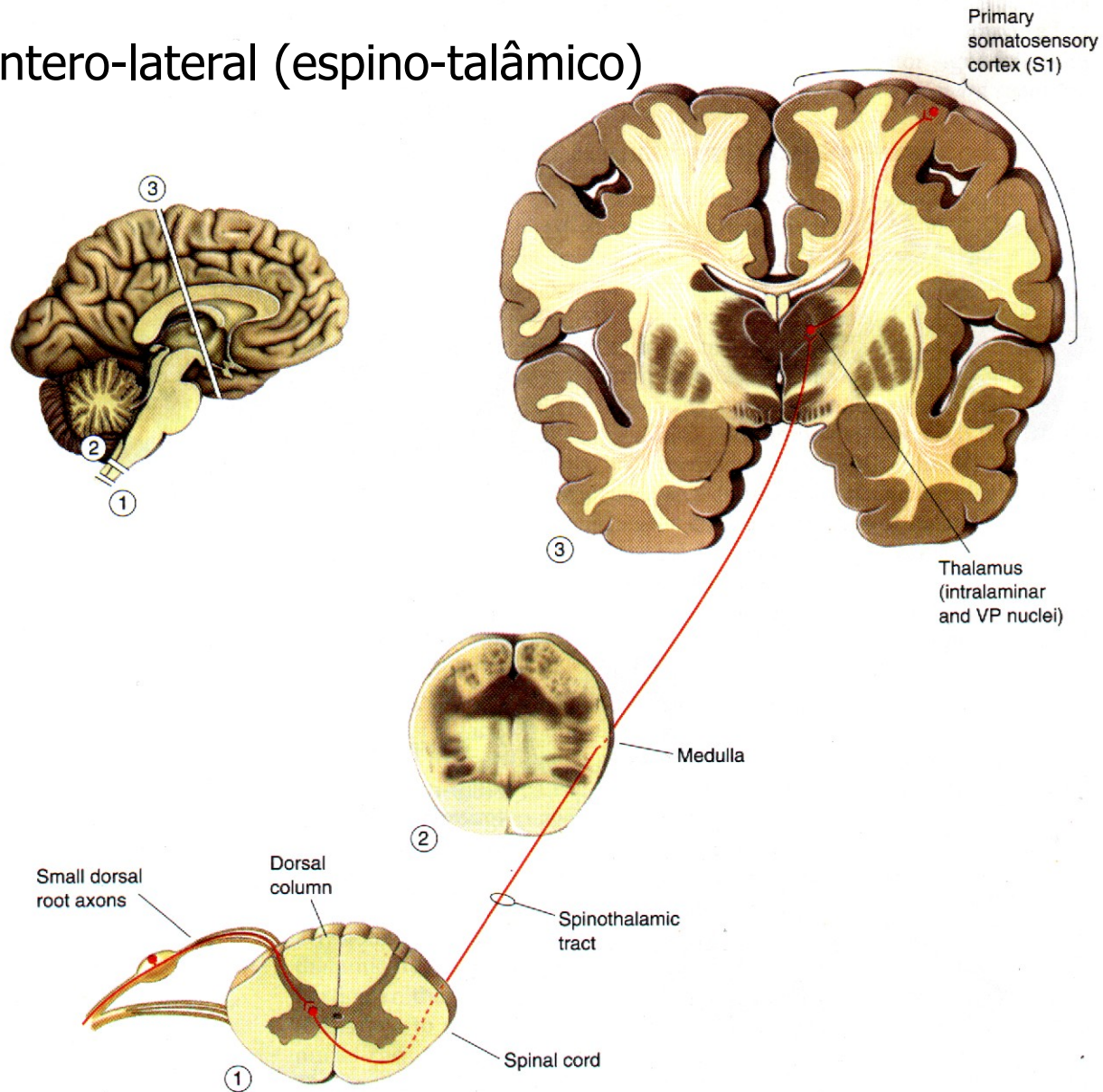
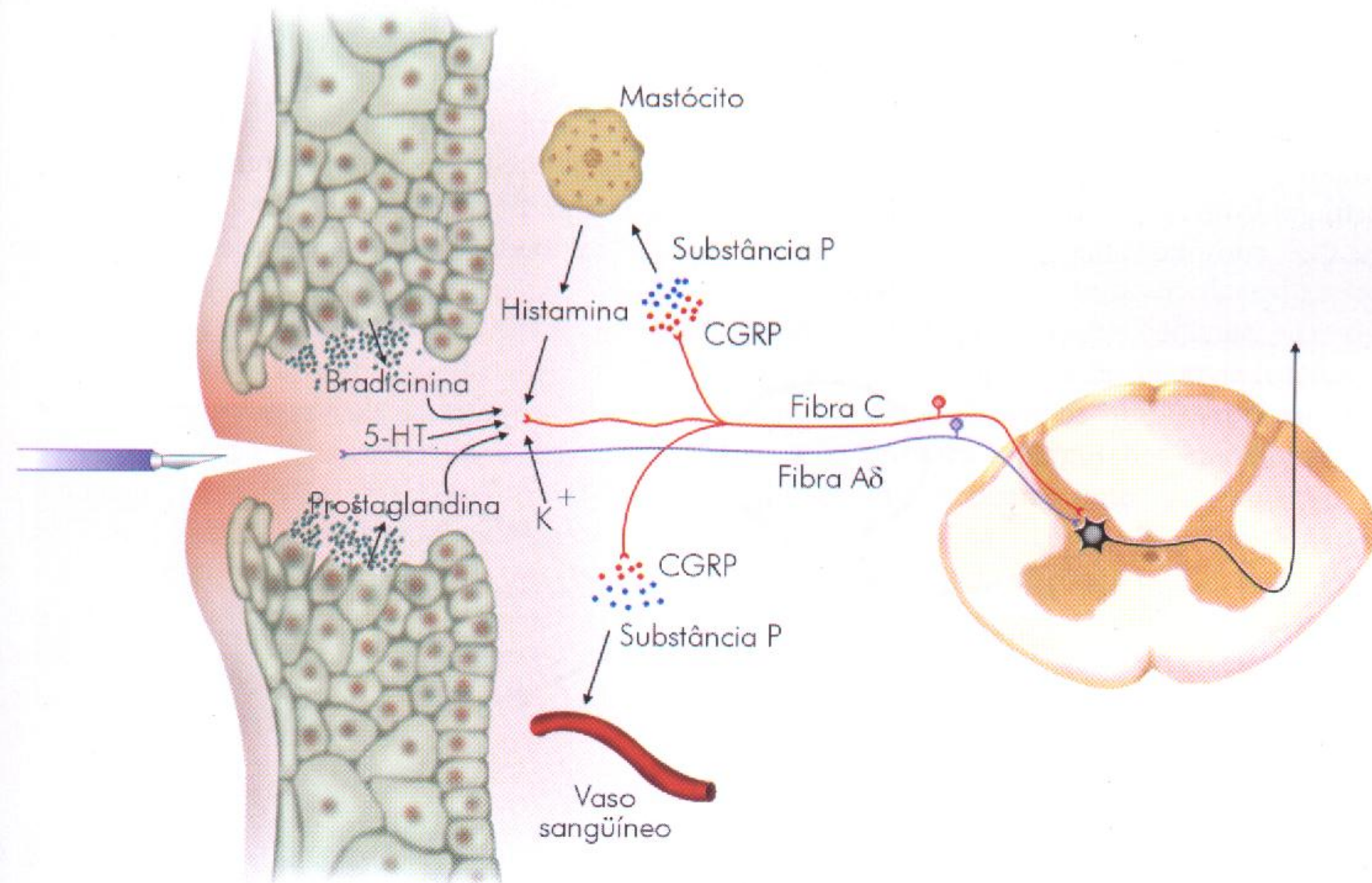


Figure 12.16

The spinothalamic pathway. This is the major route by which pain and temperature information ascend to the cerebral cortex.

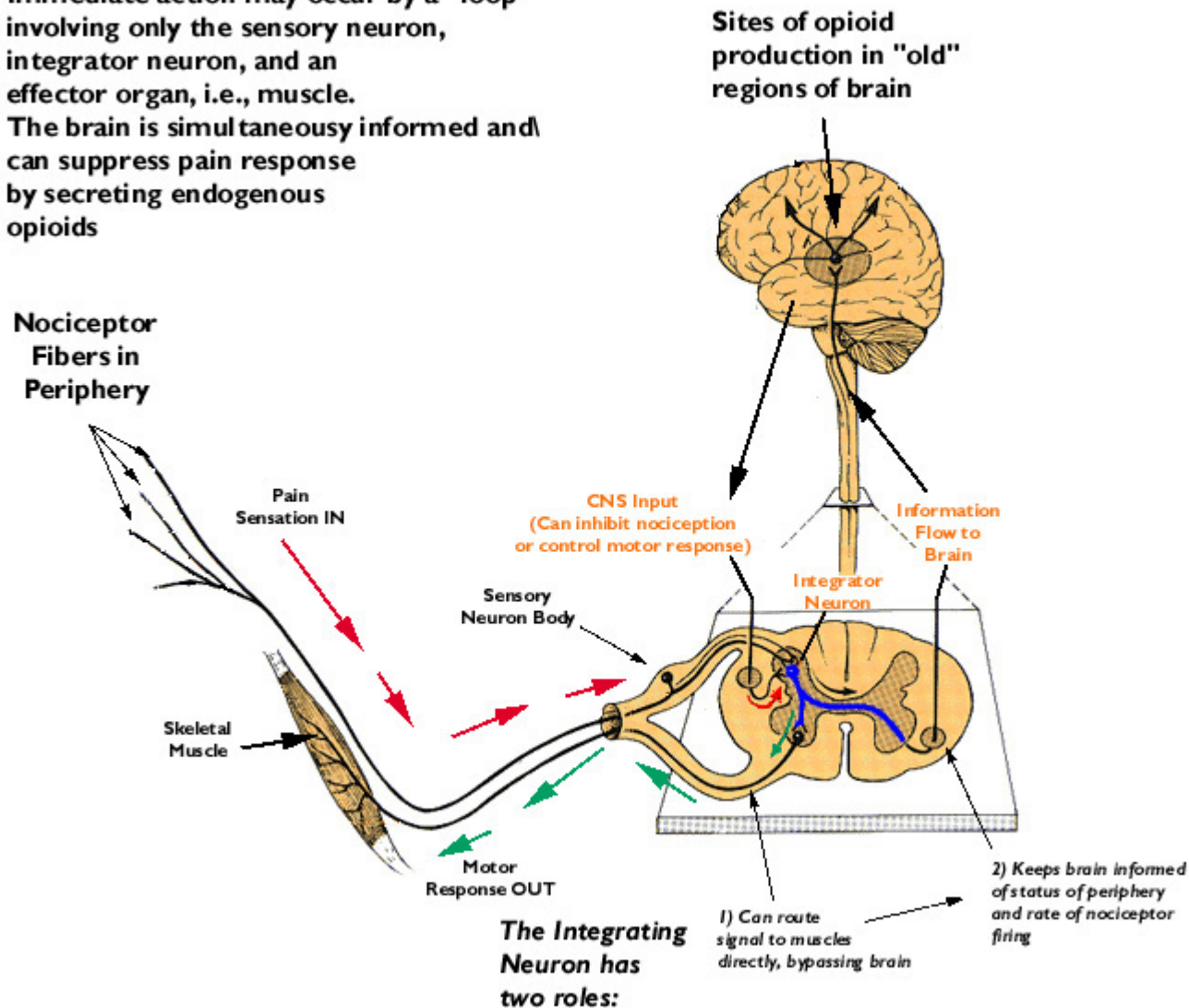


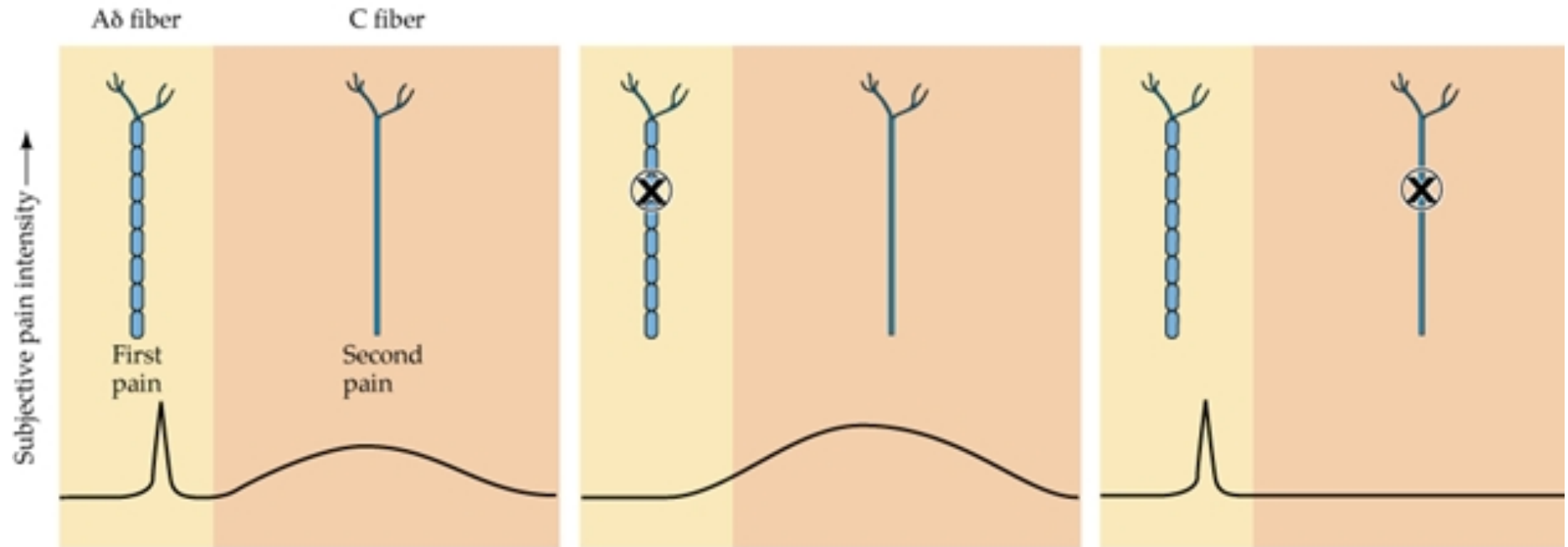


Professor Beraldo e Professor Diniz

PAIN RECEPTION & RESPONSE:

The stimulus received is sent to the CNS. Immediate action may occur by a "loop" involving only the sensory neuron, integrator neuron, and an effector organ, i.e., muscle. The brain is simultaneously informed and can suppress pain response by secreting endogenous opioids







NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Teoria da Comporta para o Controle da Dor

(Gate Control Theory)

Melzack & Wall



Pain Supplement 6 (1999) S121-S126

PAIN

From the gate to the neuromatrix

Ronald Melzack

Department of Psychology, McGill University, 1205 Dr. Penfield Avenue, Montreal, Quebec H3A 1B1, Canada



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



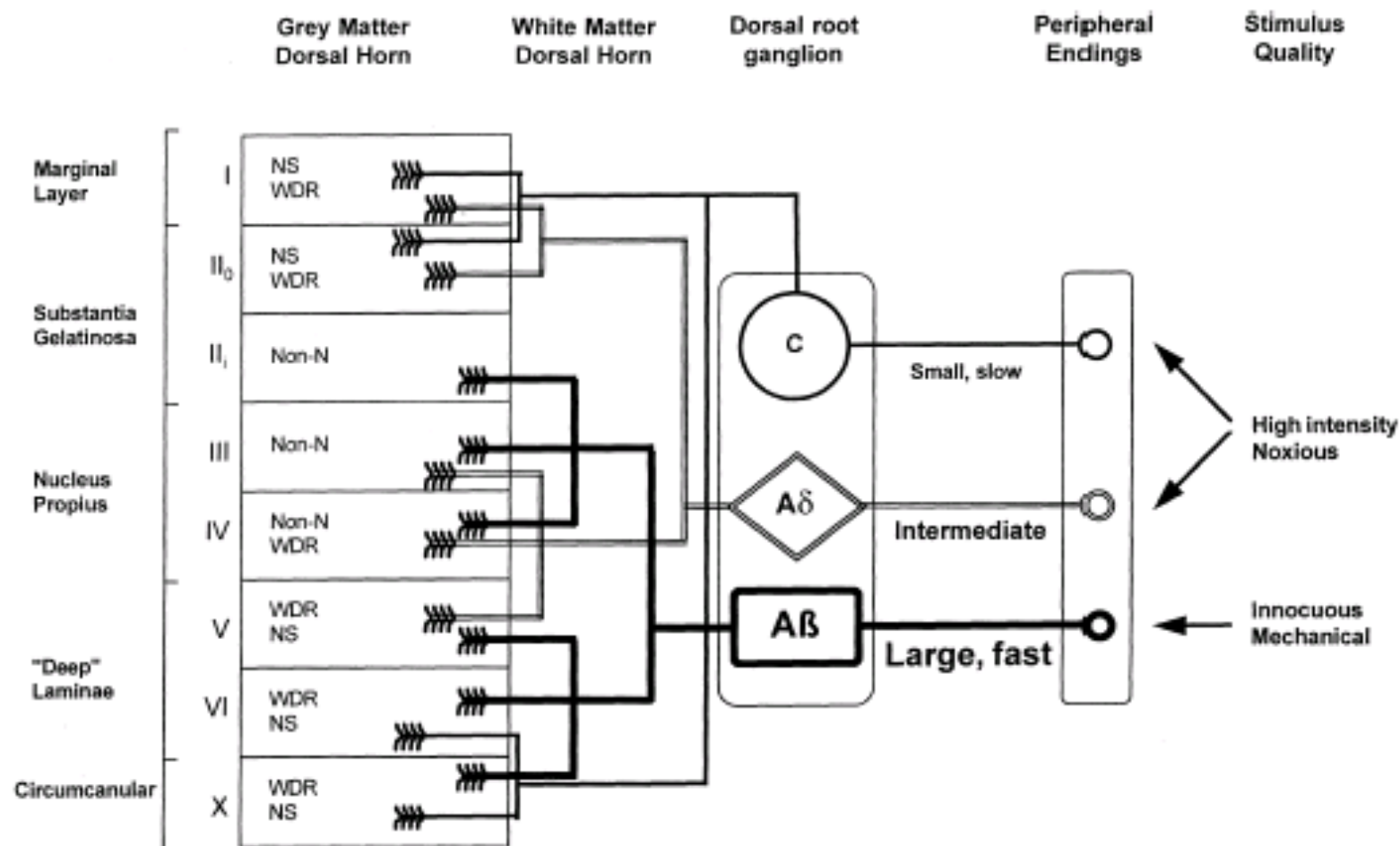
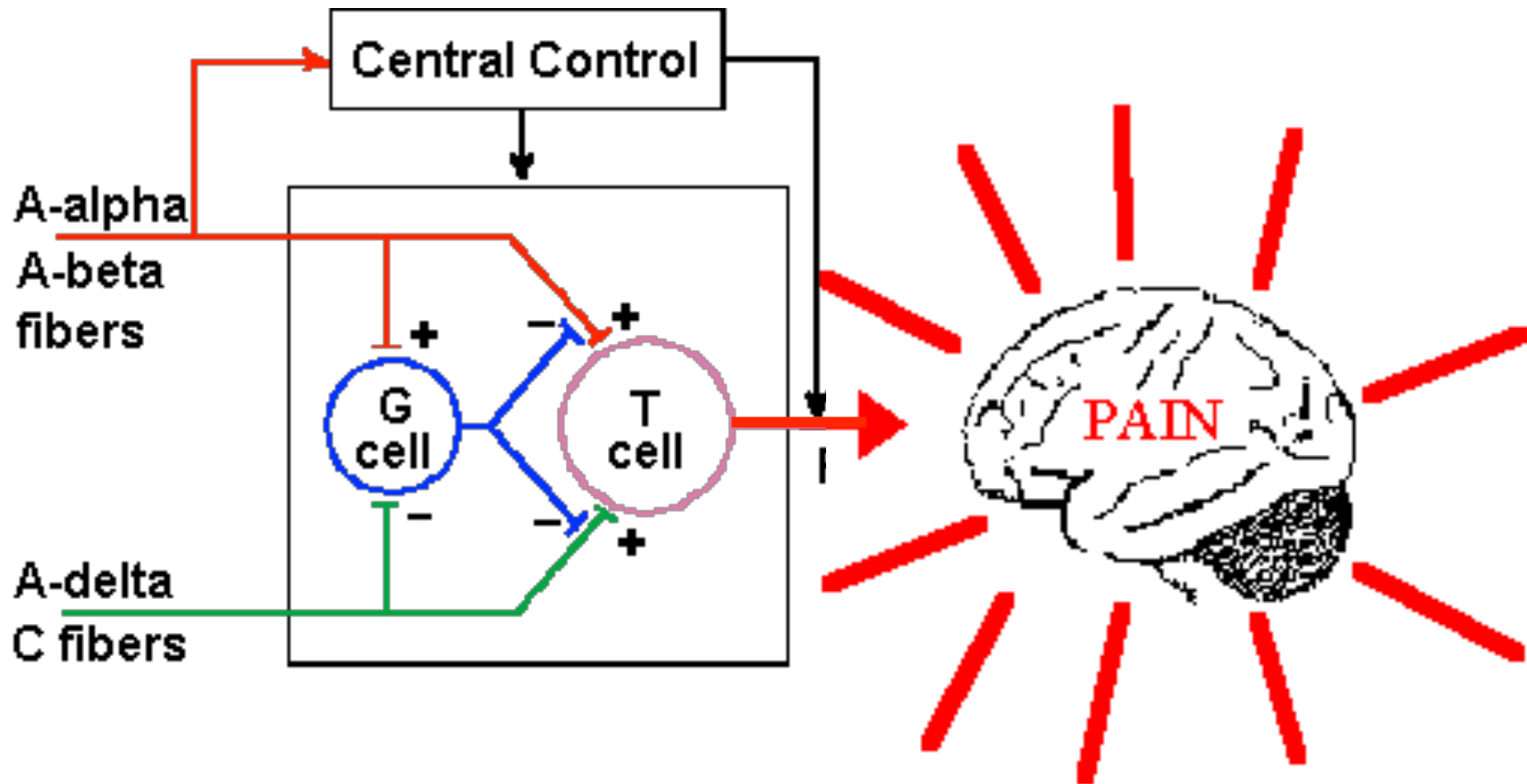


Fig. 1. Organization of cutaneous, primary afferent input to the dorsal horn of the spinal cord. Abbreviations are as indicated in the general list. This schema does *not* quantitatively differentiate between various laminae as concerns PAF input. For example, the density of A δ fibres innervating lamina I is considerably greater than that projecting to lamina II₀, a principal target of C fibre input. Unmyelinated fibres from muscle, viscera and joints appear to preferentially innervate laminae I and IV/V/IV rather than II. Cell types (NS, WDR or NON-N) are also qualitatively—rather than quantitatively—indicated in terms of the major class encountered in various laminae. Laminae VI, which functionally complements lamina V, is clearly identifiable only at the level of the cervical and thoracic cord.

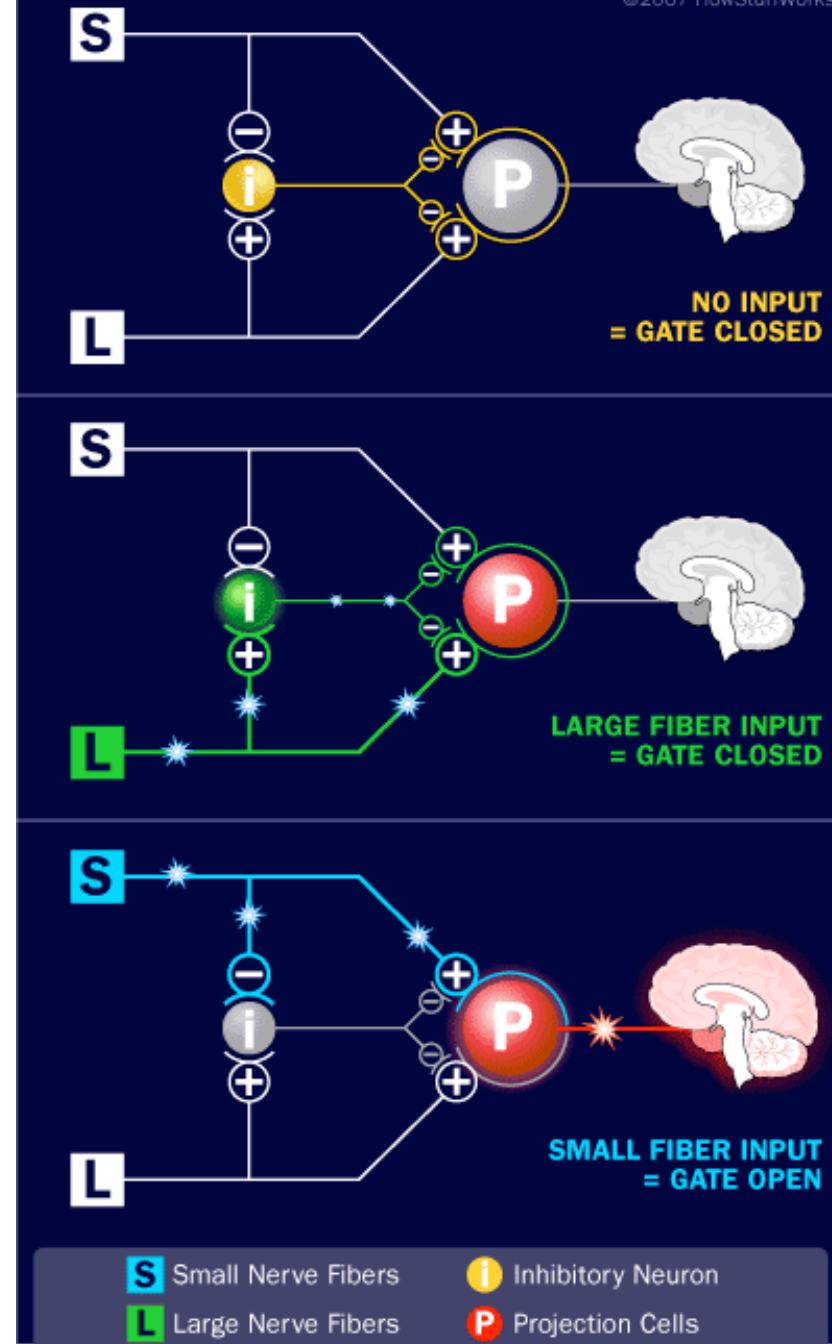
Lamina X corresponds to the grey matter surrounding the central canal (Sections 3 and 4).





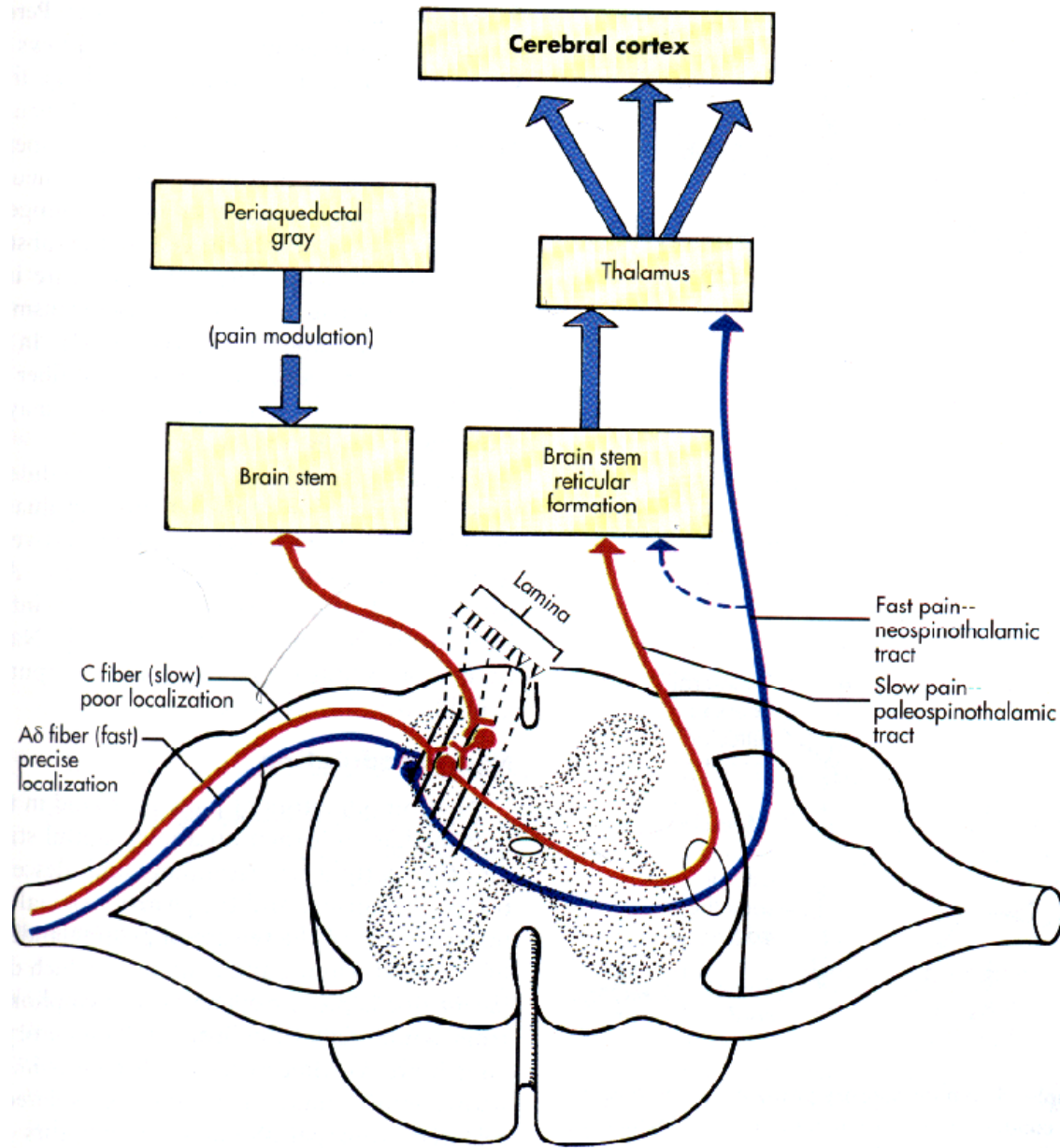
How Pain Works The Melzack-Wall Pain Gate

©2007 HowStuffWorks



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Grupo de Neurofisiologia/Neurociências Graduação

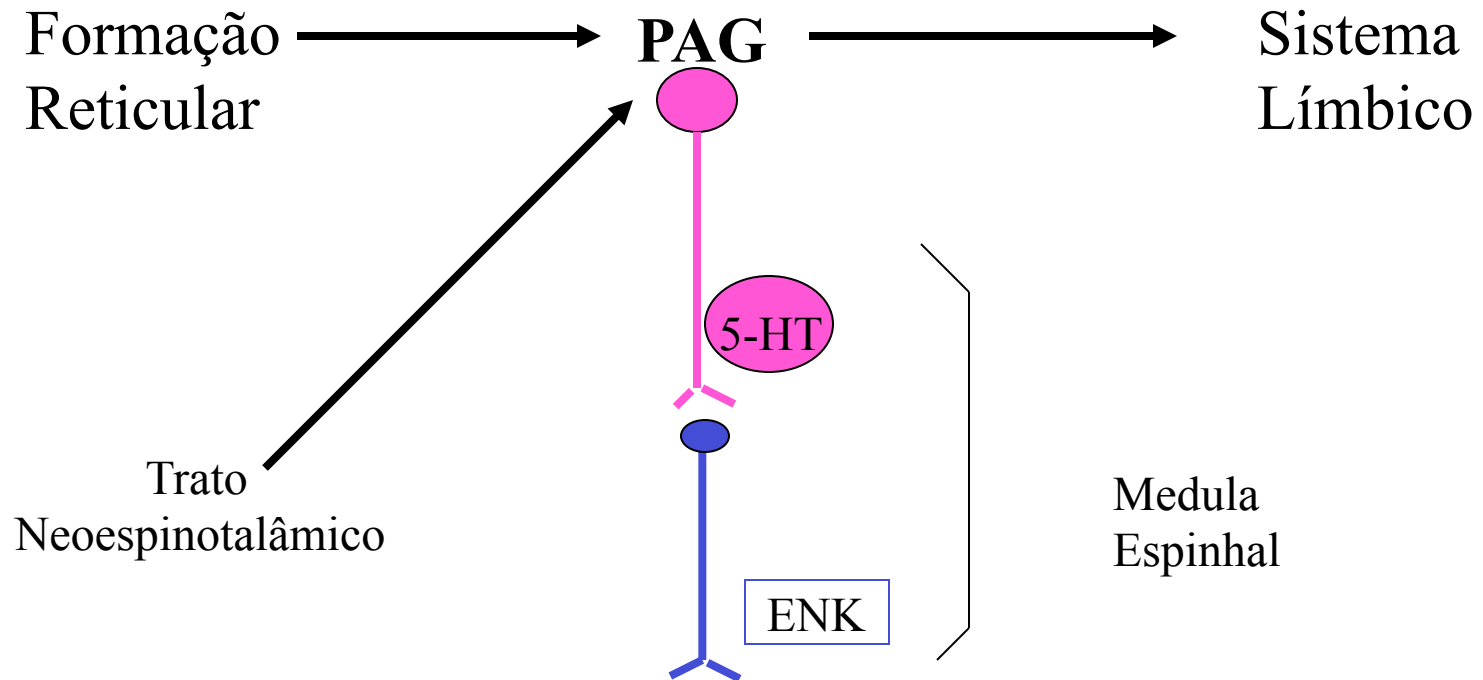


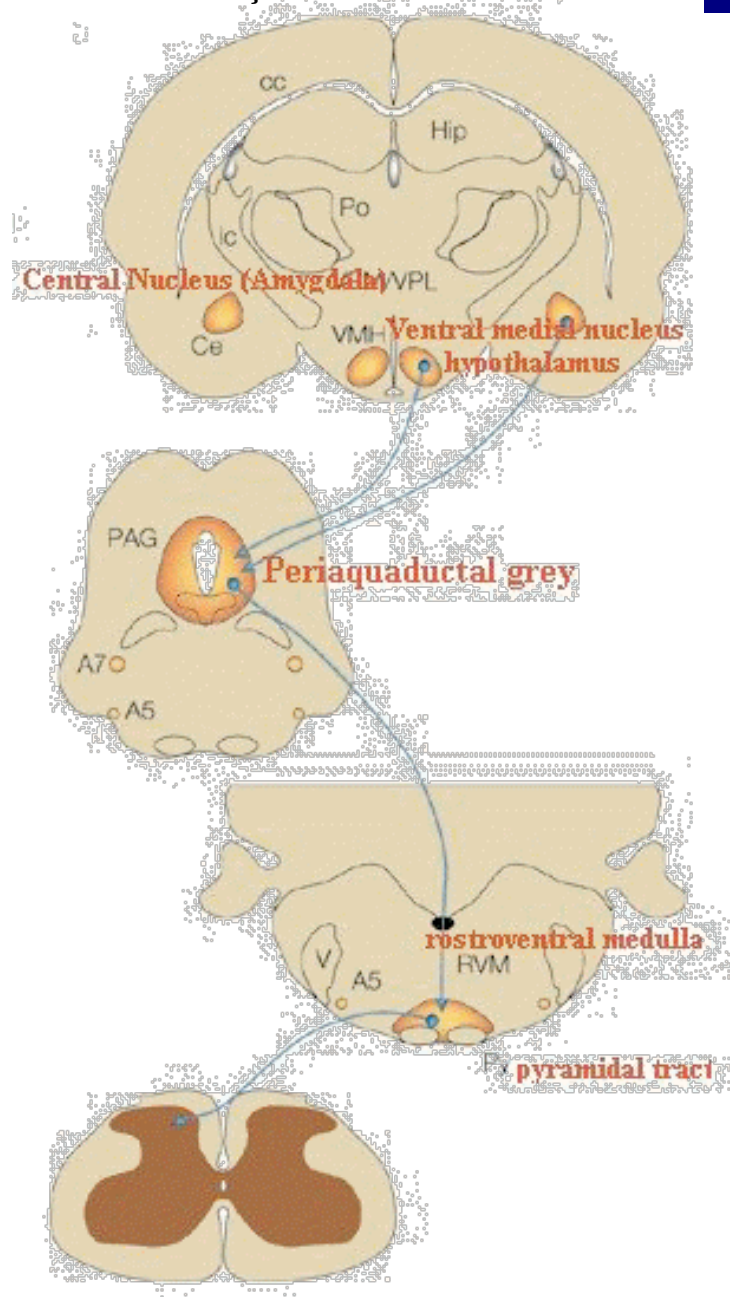
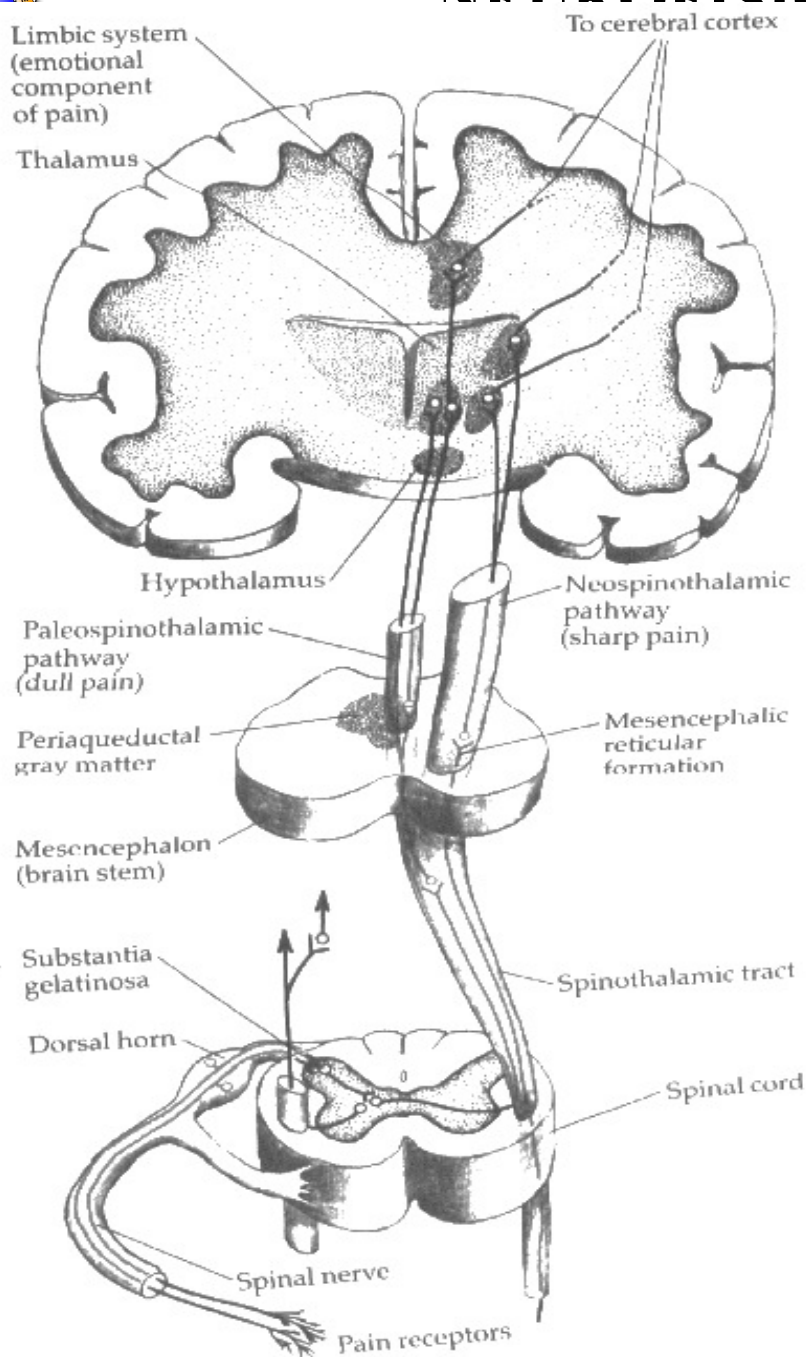


NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação

SISTEMA ANALGÉSICO ENDÓGENO





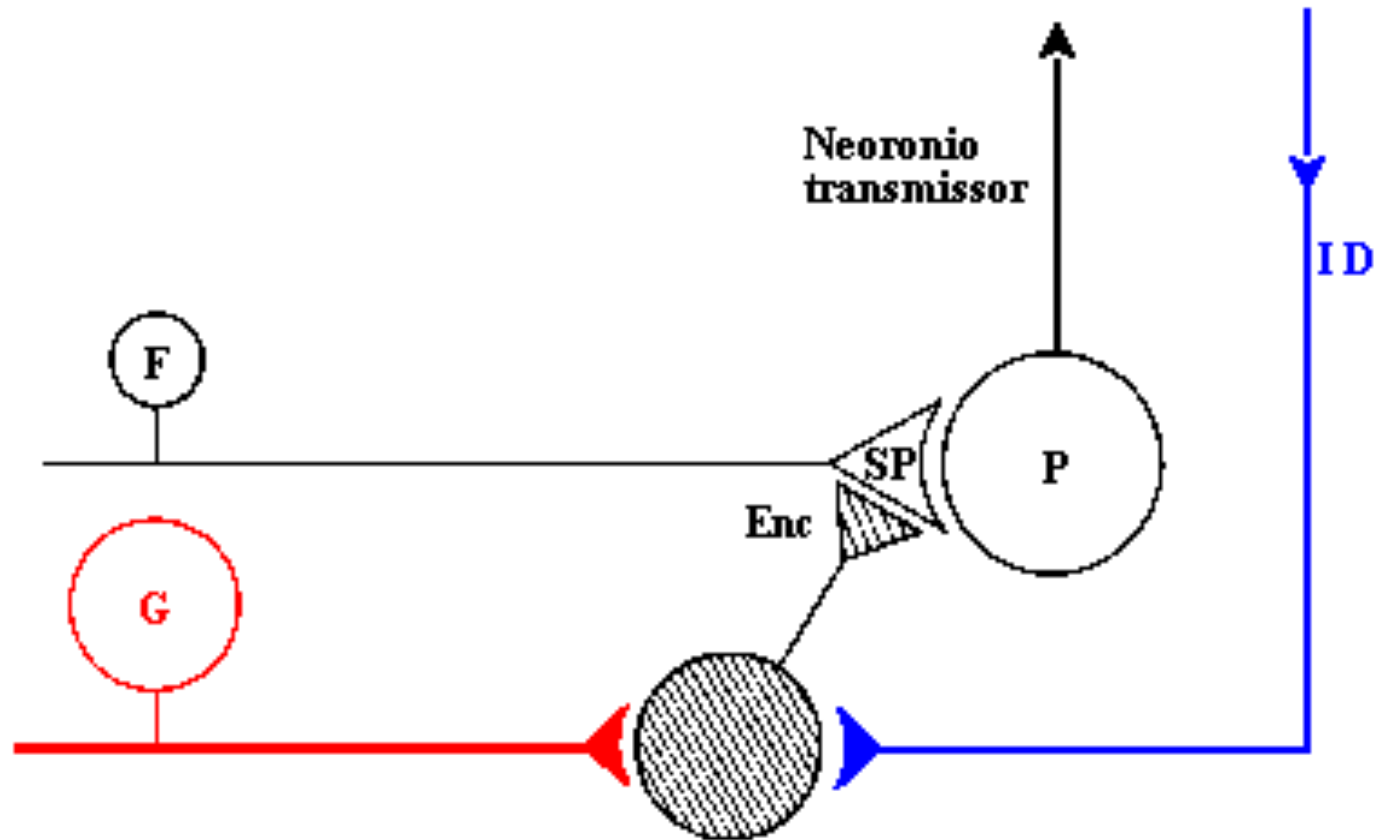


NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



PORTÃO DA DOR



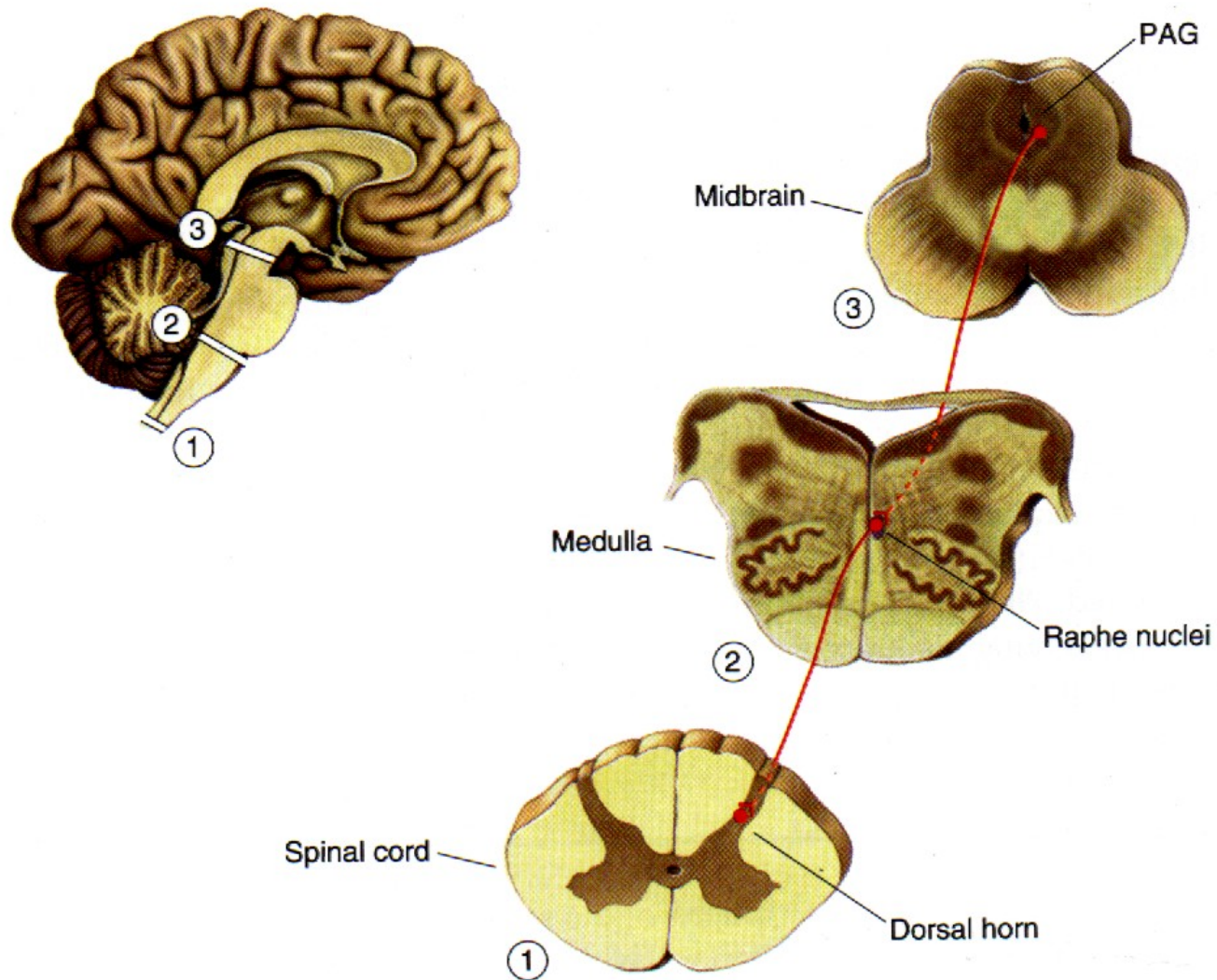


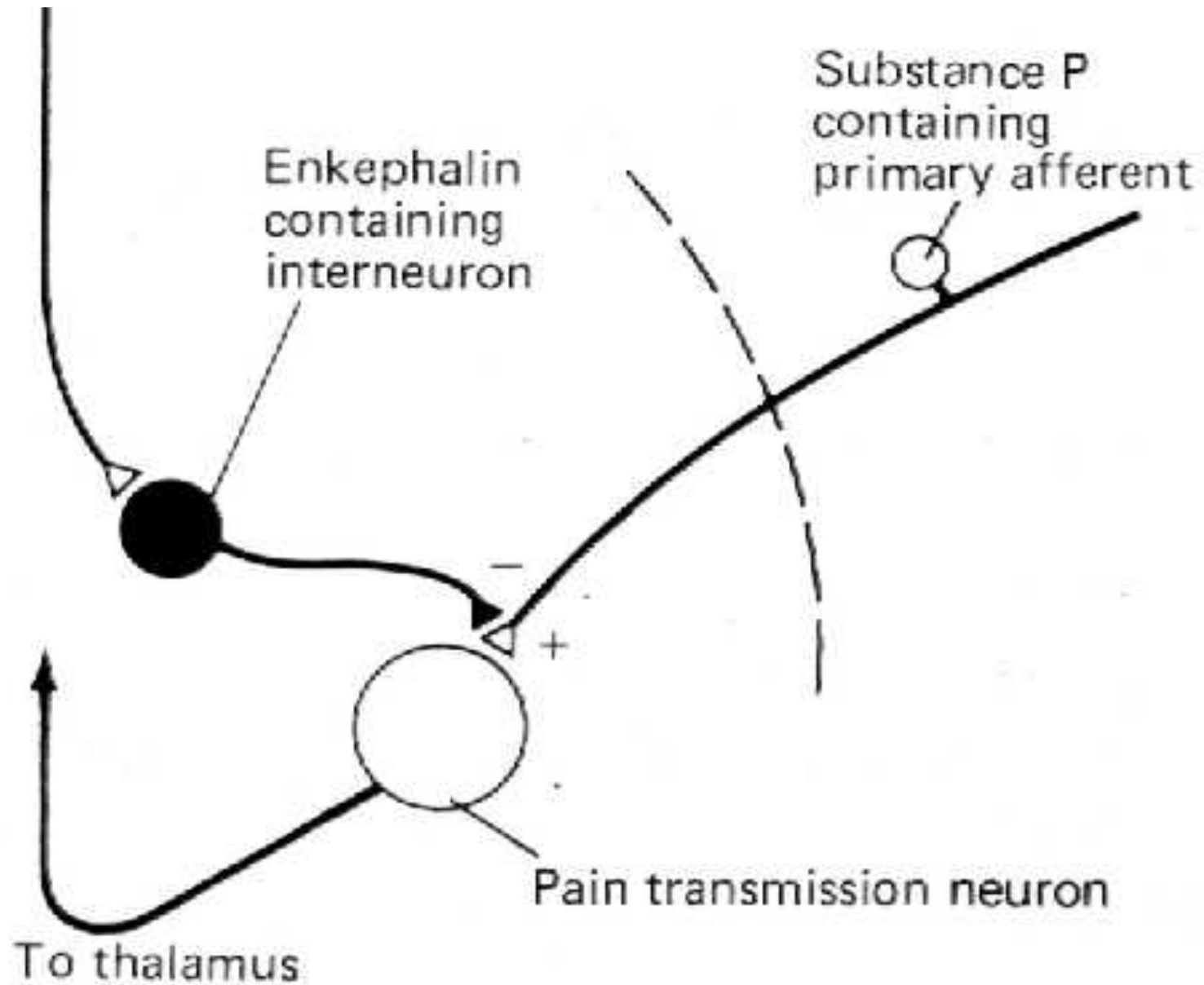
Figure 12.26

Descending pain-control pathways. A variety of brain structures, many of which are affected by behavioral state, can influence activity within the periaqueductal gray matter (PAG) of the midbrain. The PAG can influence the raphe nuclei of the medulla, which in turn can modulate the flow of nociceptive information through the dorsal horns of the spinal cord.



Estimulação elétrica da PAG

- Provoca profunda analgesia
- O efeito antinociceptivo é específico
- O efeito na dor crônica pode durar minutos ou horas (>24h)
- O efeito ocorre por inibição ativa dos impulsos aferentes
- Melhores efeitos ocorrem por estimulação da PAG mesencefálica (núcleo dorsal da rafe - 5 HT)
- Lesões que interrompem os axônios descendentes que contém 5-HT da rafe bloqueiam a analgesia provocada por estimulação da PAG



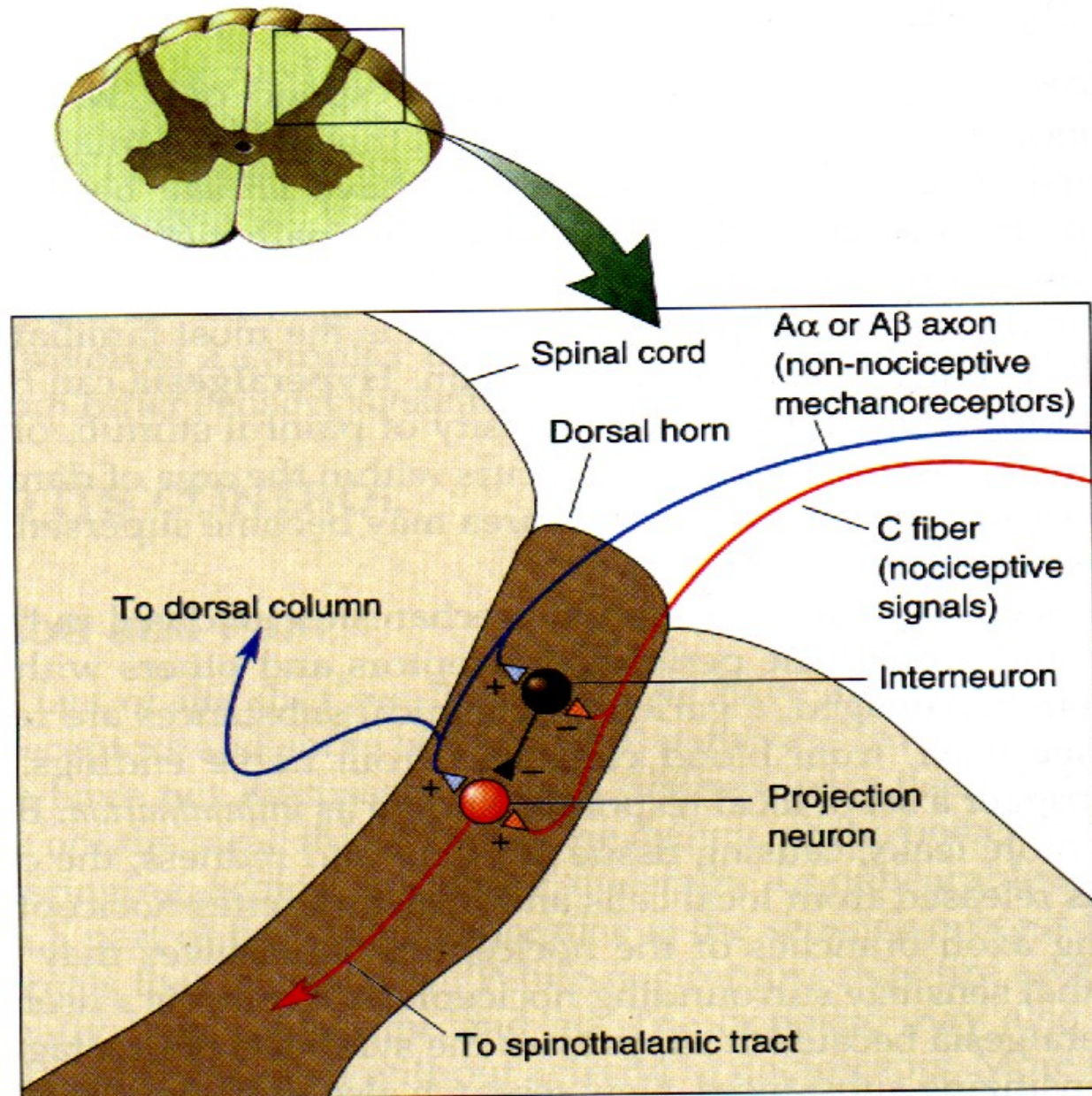


Figure 12.25
Melzack and Wall's gate theory of pain.



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação

A dor pode ser alterada por



- Drogas
- Acupuntura
- Cirurgia (secção de vias)
- Medo
- Estresse
- Hipnose
- Estímulos periféricos
- Rituais religiosos



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

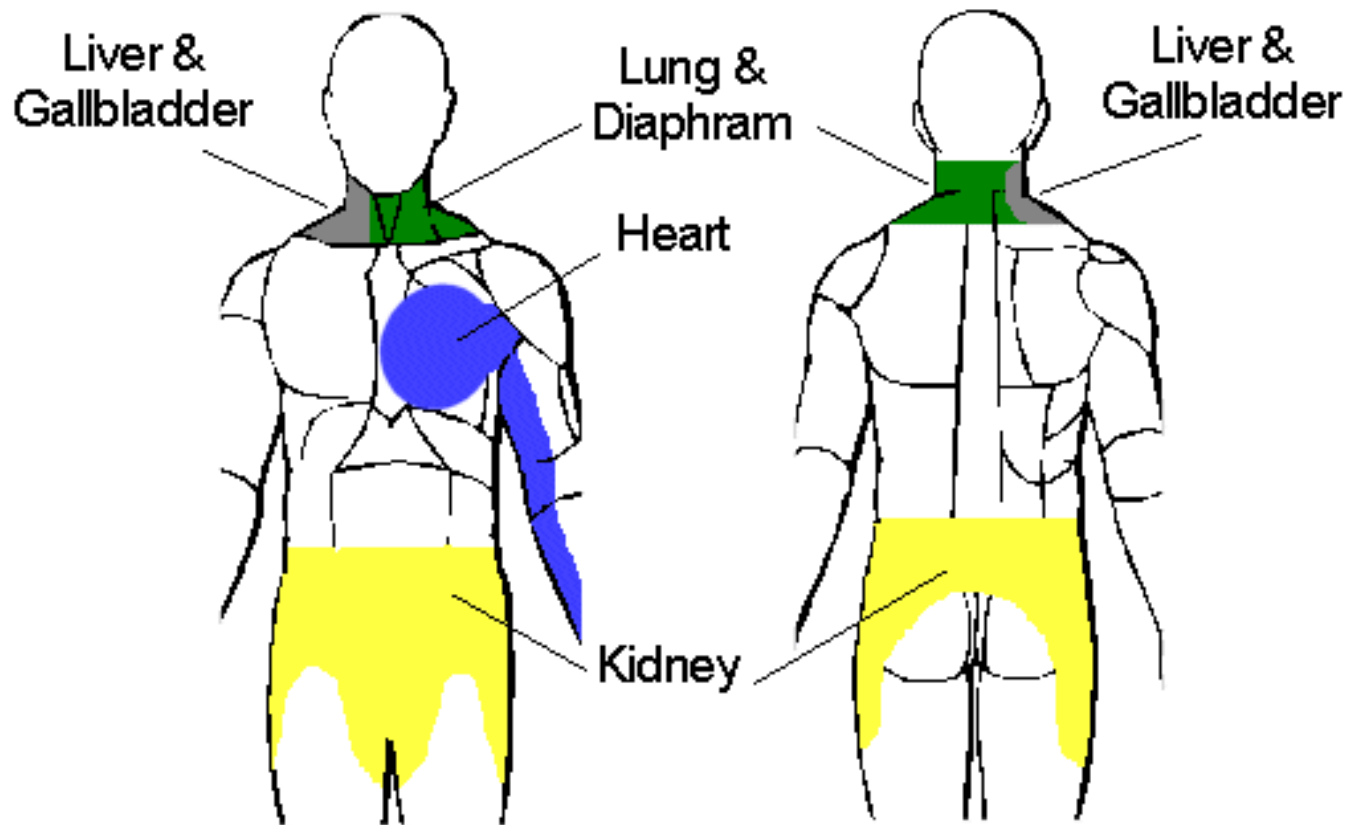
Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Tipos de dor

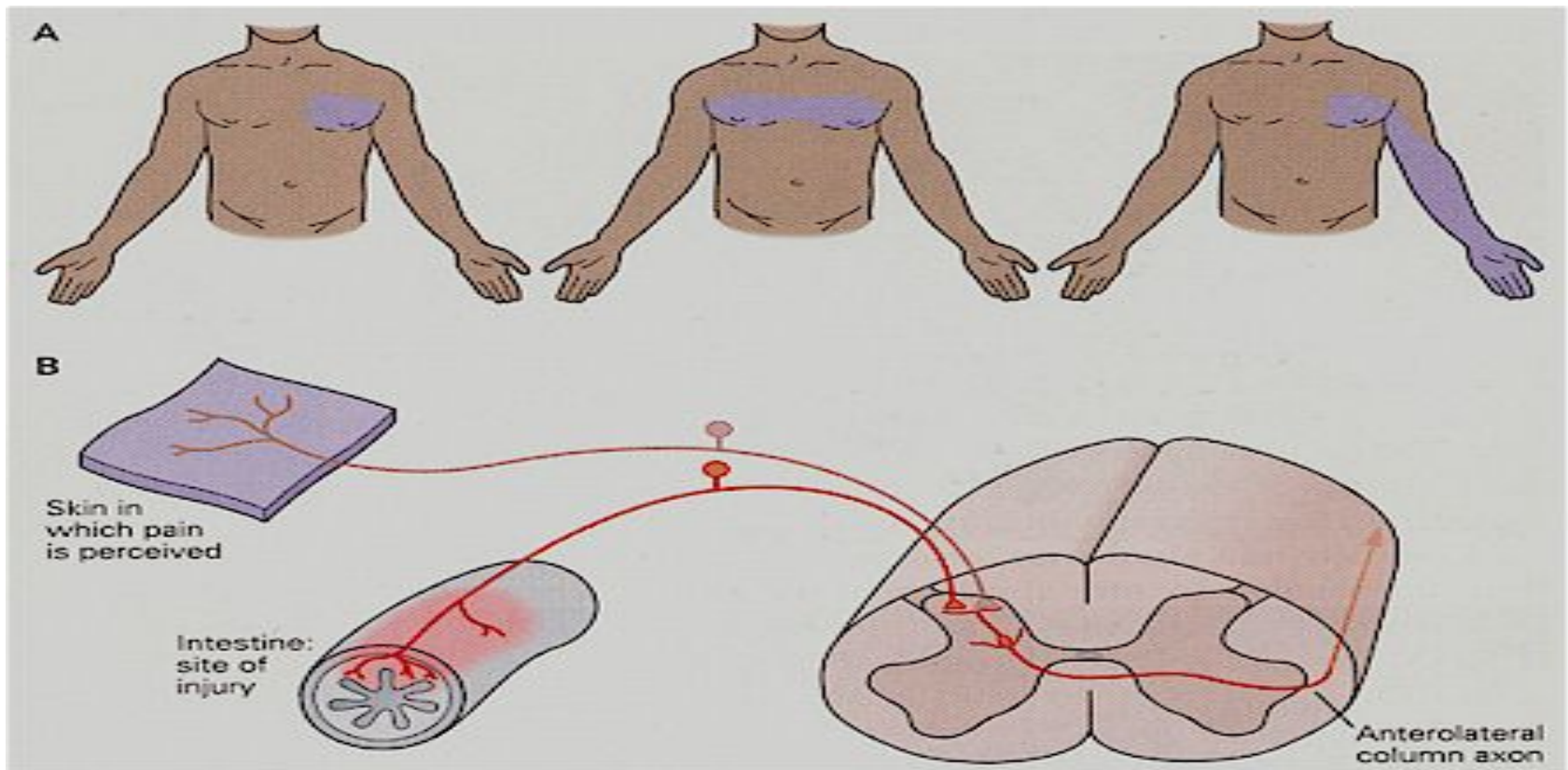
- Dor aguda e dor crônica
- Dor visceral
- Dor referida
- Dor projetada
- Dor psicogênica
- Alodnia
- Dor neurológica
 - Neuralgia
 - Dor central
- Dor fantasma

Dor referida



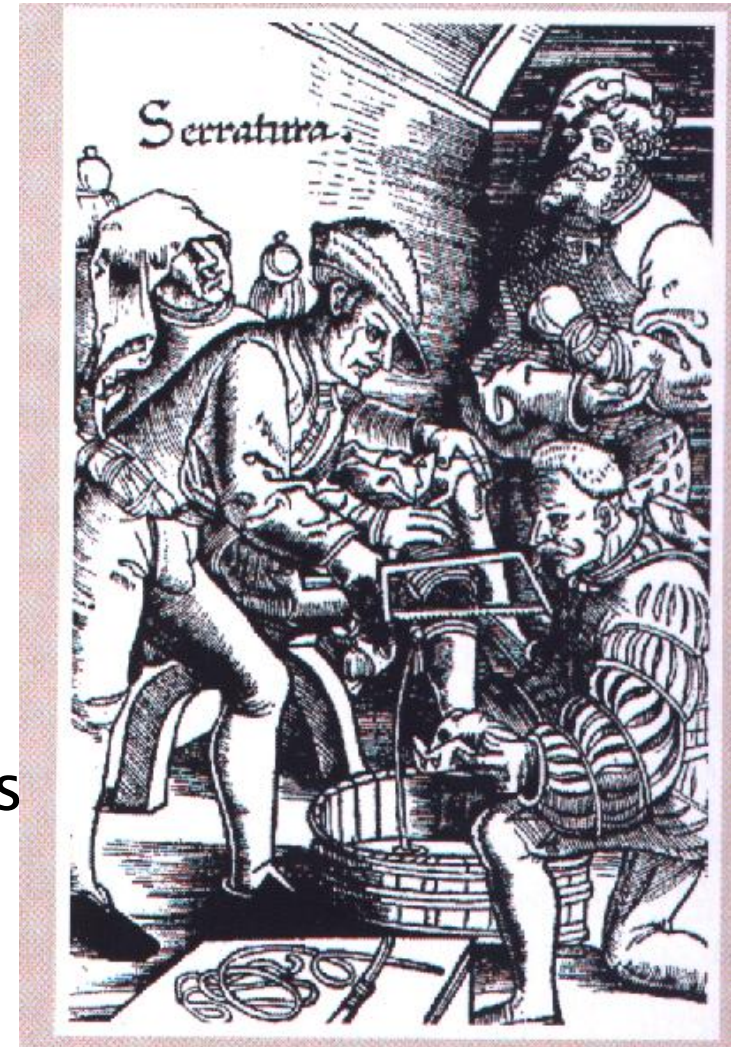
Dor Referida

É a projeção na superfície de uma dor visceral.



Dor fantasma

- Ambroise Paré (1510-1590)
- René Descartes (1596-1650)
- François Magendie (1783-1855)
- Silas Weir Mitchell (1829-1914)
 - Guerra civil americana – 90 cas



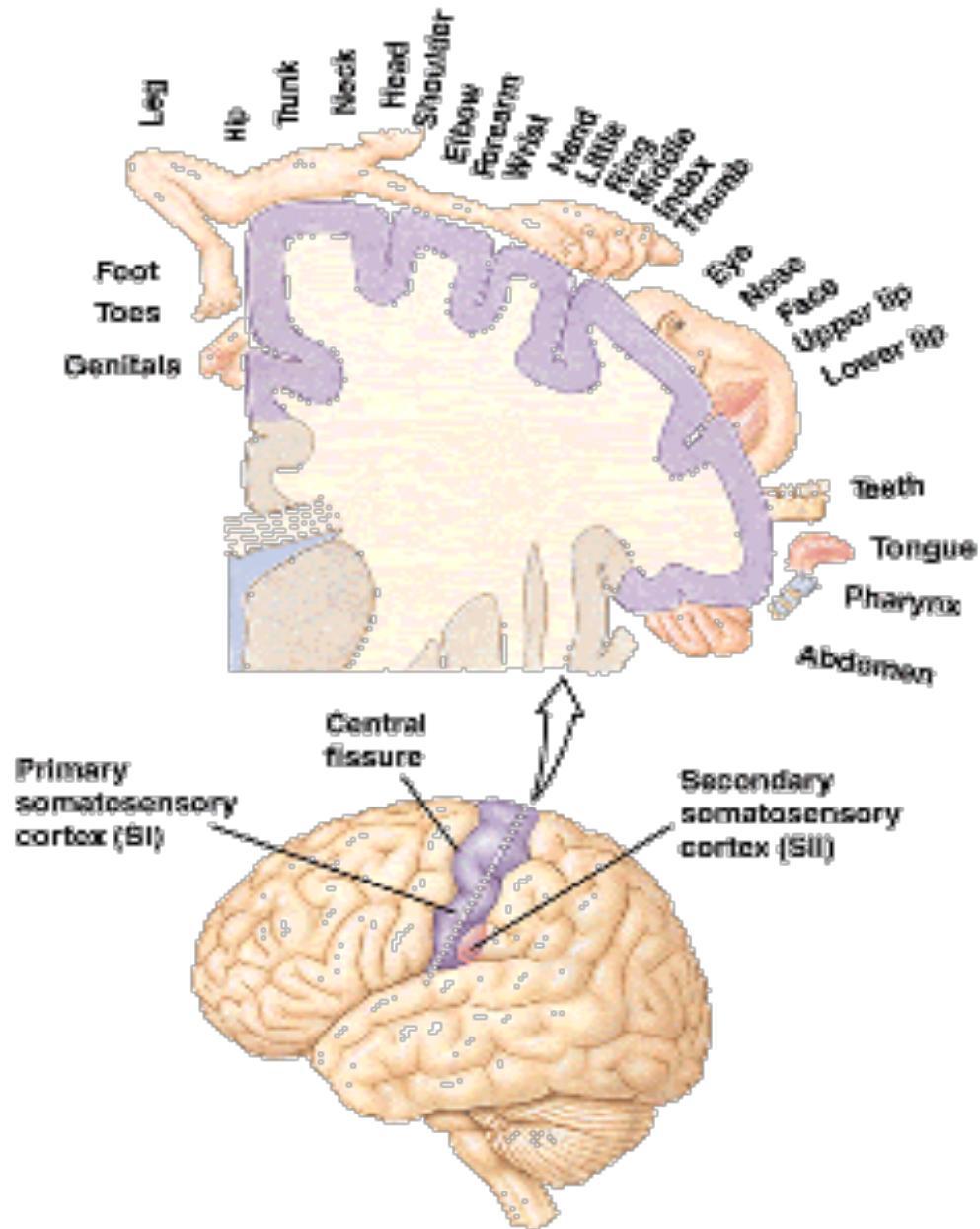


Dor fantasma

- Século XX – registros eletrofisiológicos
- A área do córtex somestésico deaferentado é invadida
por aferentes de áreas corticais vizinhas
- A porção do córtex deaferentada pela amputação é ativada por estímulos nas regiões vizinhas
- O córtex mantém a “memória” da representação original
- O fantasma do membro aparece

NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação





Dor fantasma

- a causa não é periférica
- correlação direta entre o grau de reorganização cortical e a intensidade da dor

*“Os fantasmas não são pura imaginação.
São produtos de um cérebro que muda com a nova realidade
mas não esquece suas imagens passadas”.*

Suzana Herculano-Houzel



ANALGESIA CONGÊNITA: A MISÉRIA DA VIDA SEM DOR

- Vida em constante perigo – auto-destruição
- Geralmente morrem jovens
 - Degeneração progressiva das articulações e da coluna vertebral
 - Deformação do esqueleto



ANALGESIA CONGÊNITA: A MISÉRIA DA VIDA SEM DOR

Causas

- níveis anormalmente altos de endorfinas - o uso de drogas que bloqueiam as endorfinas melhoram a resposta nociceptiva
- Perda de fibras C
- Perda da zona de Lissauer na medula espinhal
- Impedimento da transmissão sináptica nas vias da dor



Hiperalgesia

- Inclinação à esquerda da curva dose-efeito da intensidade de estímulo e a magnitude da dor
- É uma característica consistente de lesão tecidual ou inflamação de estruturas somáticas e viscerais.

Exemplos:

- Faringite
- Micção na presença de inflamação do trato urinário
- Artrite – pequena movimentação da articulação ocasiona dor
- **Tipos**
 - Hiperalgesia primária
 - Hiperalgesia secundária



Mecanismos da hiperalgesia

- *Hiperalgesia primária*

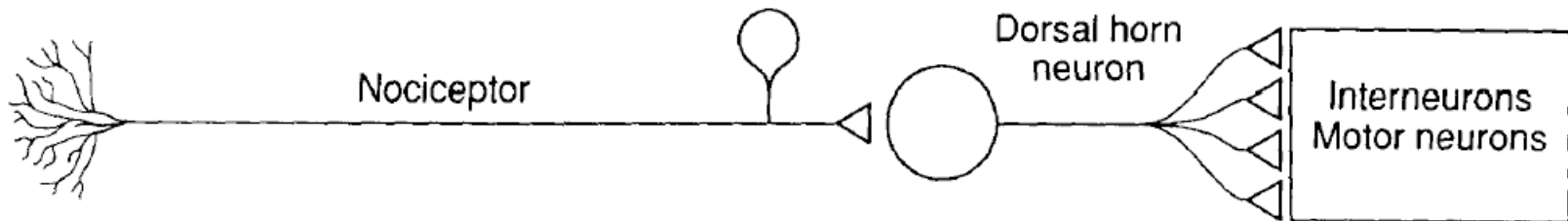
Sensitização de nociceptores

Sensitização – desvio à esquerda da função que relaciona a magnitude da resposta neural à intensidade do estímulo

- É caracterizada por diminuição do limiar
- Resposta aumentada a estímulos supralimiáres
- Atividade espontânea

Estas propriedades da sensitização correspondem às propriedades da hiperalgesia

Mammals



Peripheral

Central

Functional Alterations

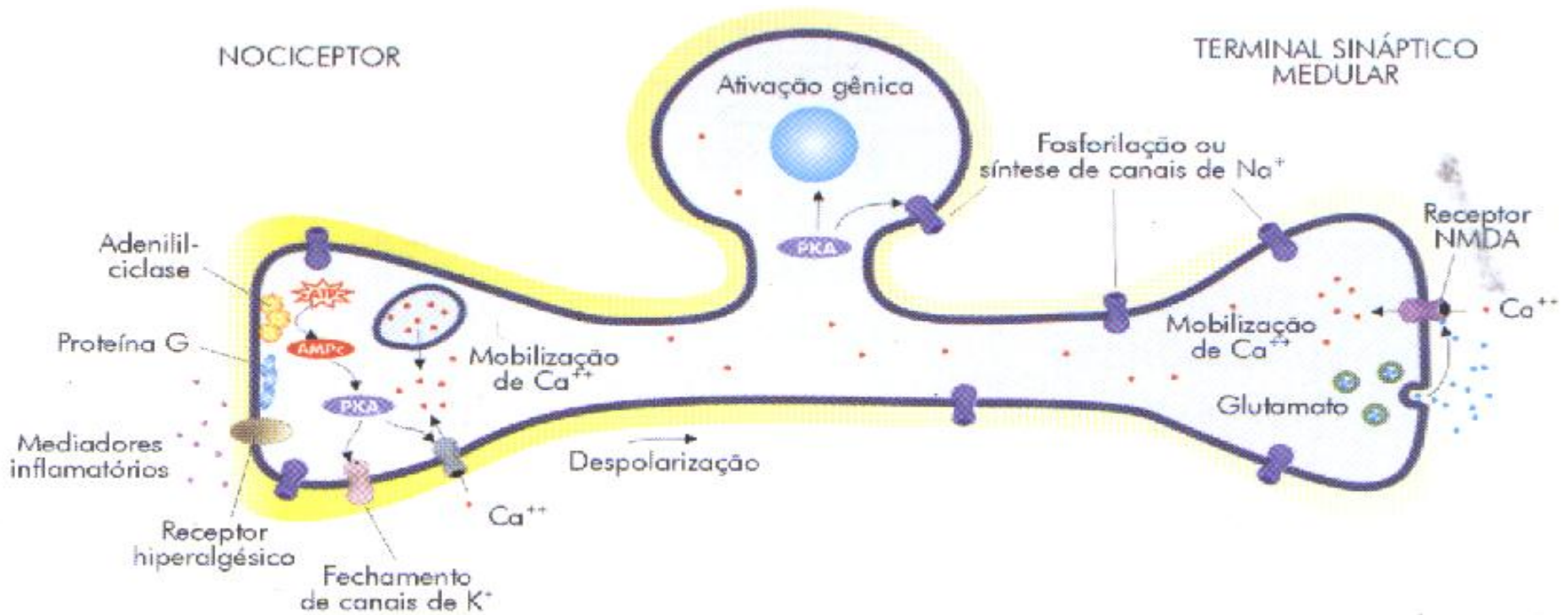
- Reduced threshold
- Increased spike frequency
- Afterdischarge
- Persistent activity
- Compensatory growth?

- Depolarization
- Afterdischarge
- Increased excitability?
- Subthreshold input recruitment
- Receptive field expansion
- Low-threshold input recruitment

Mediators

- Nociceptor terminals
- Sympathetic terminals
- Inflammatory cells
- H^+ , K^+
- 5-HT
- NE, histamine, purines
- Bradykinin, neurokinins
- Arachidonic acid metabolites

- Neuropeptides
- Glutamate, NMDA receptors
- Ca^{2+} influx?
- Protein phosphorylation
- Immediate early genes?
- Late effector genes?





"Memória causada por inputs na fibra C"

- ↑ de c-fos - ↑ aumento de fatores de transcrição
- ↑ de expressão de neuropeptídeos, neurotransmissores e seus receptores

↑ Excessivo de estimulação de fibra C

- ↓ do limiar
- dor espontânea



Sensitização - "WIND-UP"

- Estimulação persistente das fibras C - aumento progressivo das respostas nos neurônios do corno dorsal
- Esta resposta é mediada por glutamato através de receptores do tipo NMDA
- A estimulação dolorosa pode produzir nos neurônios do corno dorsal um fenômeno semelhante à LTP
- Esta alteração na excitabilidade de longo prazo nos neurônios do corno dorsal constitui a

"memória causada por inputs na fibra C"

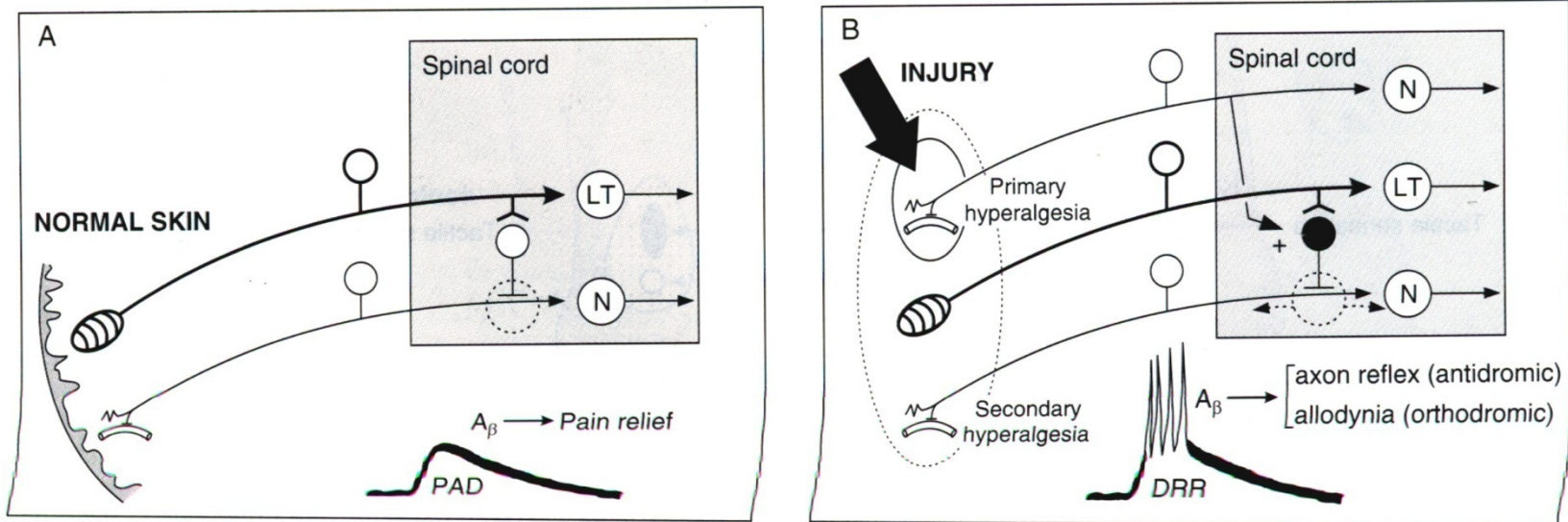


Fig. 1.15. Model to explain touch-evoked pain in the zone of secondary hyperalgesia. **A** In normal skin, stimulation of A_{β} low-threshold mechanoreceptors evokes primary afferent depolarization (PAD) in small-diameter nociceptive fibres. **B** Following an injury, the interneurons associated with PAD are sensitized by the nociceptive barrage during the tissue injury (black neuron). Now stimulation of low-threshold mechanoreceptors leads to a PAD that is sufficient to generate action potentials in the nociceptive afferents. These action potentials propagate to second-order nociceptive neurons (N) and account for the pain to light touch. LT = Low threshold neuron, DRR = dorsal root reflex (Reprinted from Cervero & Laird 1996b with permission.)

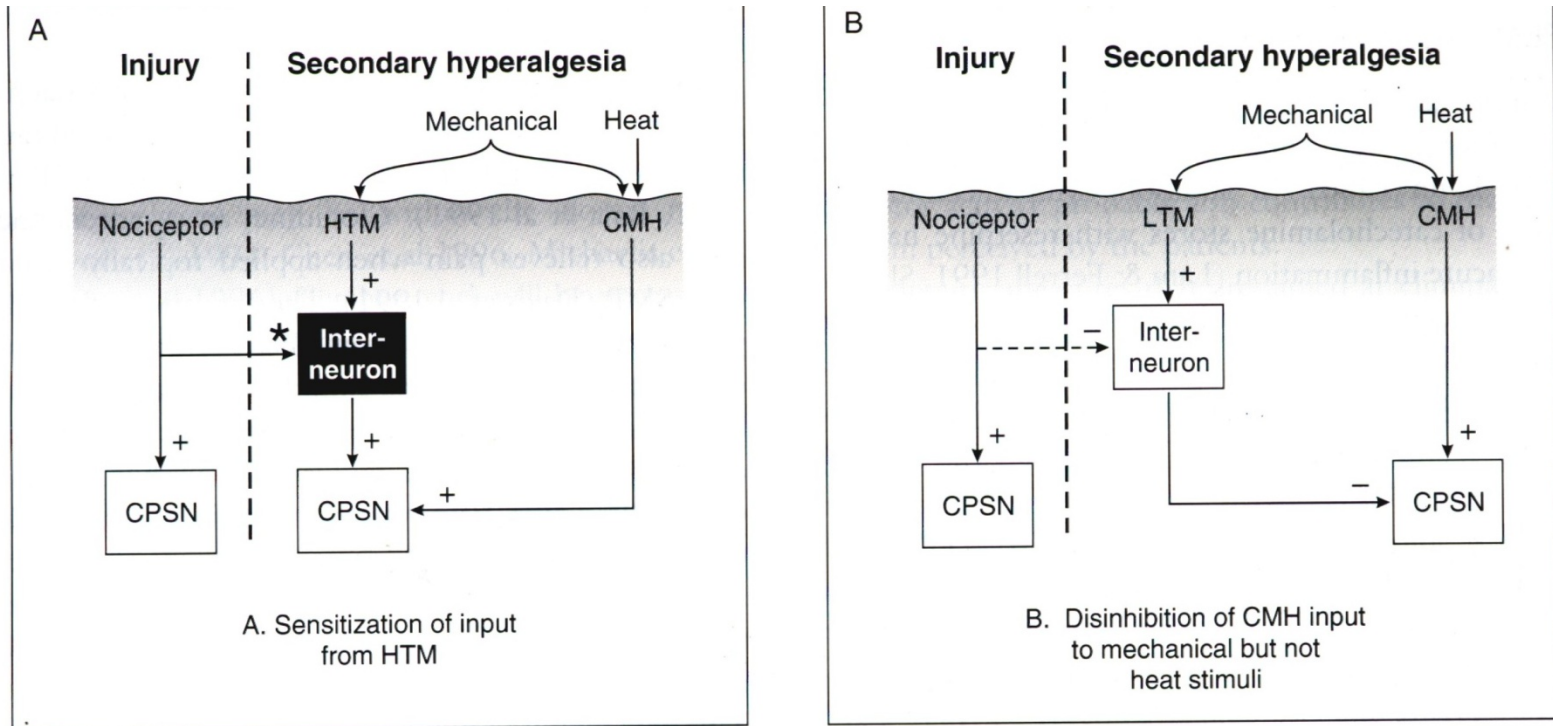


Fig. 1.16 Two possible models to account for the lack of heat hyperalgesia in the zone of secondary hyperalgesic to punctuate stimuli.

A Sensitization of a mechano-specific sensory channel. An injury or capsaicin injection sensitizes (*) mechano-sensitive dorsal horn interneurons which receive input from afferents that innervate the skin surrounding the injury site. Responses to mechanical stimulation of the skin surrounding the injection site are conveyed to sensitized mechano-sensitive dorsal horn neurons by high-threshold mechanoreceptive nociceptors (HTMs), resulting in a zone of secondary mechanical hyperalgesia. Heat-sensitive primary afferents (CMH) project to non-sensitized central pain signalling neurons (CPSN) so that there is no corresponding zone of heat hyperalgesia. **B** Disinhibition by low-threshold mechanoreceptors. CPSNs receive both excitatory (+) and inhibitory (-) inputs. High-intensity mechanical stimulation coactivates both low-threshold mechanoreceptors (LTMs) and CMHs, while radiant heat activates only CMHs. Activity in LTMs (+) normally activates inhibitory interneurons in the dorsal horn, tempering the effects of mechanical stimulation of CMHs. Injury or capsaicin injection removes the inhibitory influences of the dorsal horn interneurons that innervate the skin surrounding the injection site, resulting in a zone of mechanical hyperalgesia surrounding the injection site. (Adapted from Ali et al 1996a with permission.)



Vias da dor

- Trato neoespinotalâmico
- Trato espino-reticular
- Trato espino-mesencefálico
- Trato cervico-talâmico
- Trato espino-hipotalâmico
- Fibras cruzadas e não cruzadas



Vias da dor

Trato neoespinotalâmico

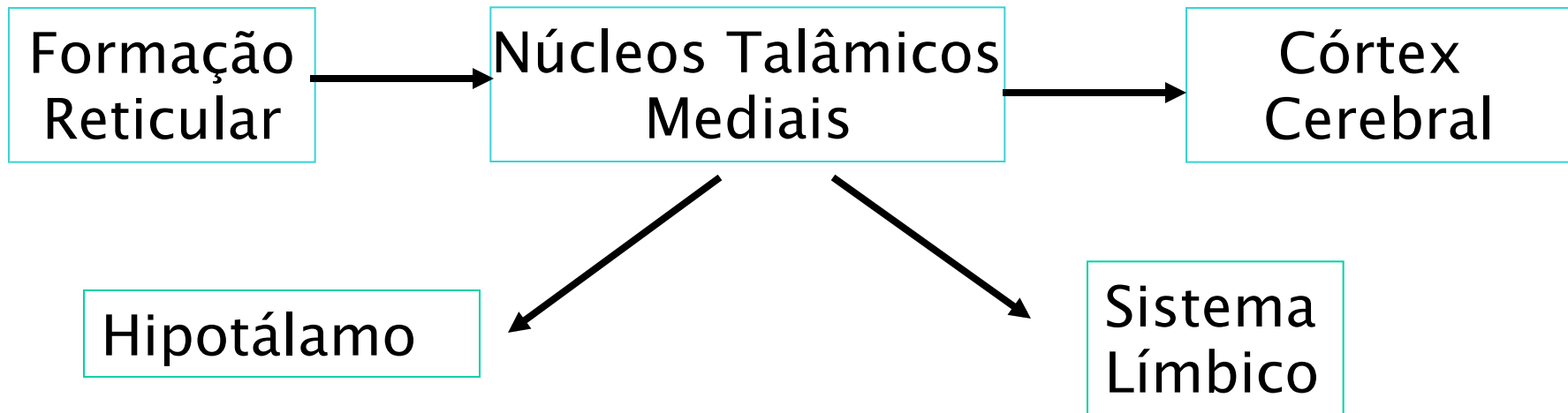
- Tálamo ventrobasal → Córtex parietal
- É ativado por fibras A delta
- Responsável pela discriminação
têmporo-espacial do estímulo doloroso

NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação

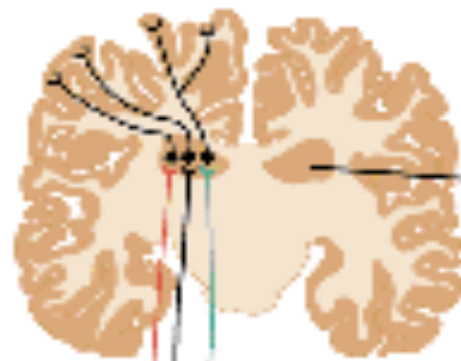
Vias da dor

Trato paleoespinotalâmico



- É ativado por fibras C finas
- Respostas vegetativas
- Integração afetivo-emocional da dor

Forebrain



Thalamic nuclei
(ventral posterior,
intralaminar,
parafascicular,
etc.)

Midbrain



Tectum

Reticular
formation

Hindbrain



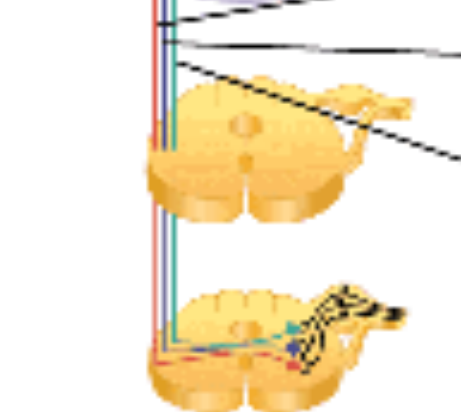
Three branches
of trigeminal
nerve

Spinothalamic
tract

Spinotectal
tract

Spinoreticular
tract

Spinal
cord



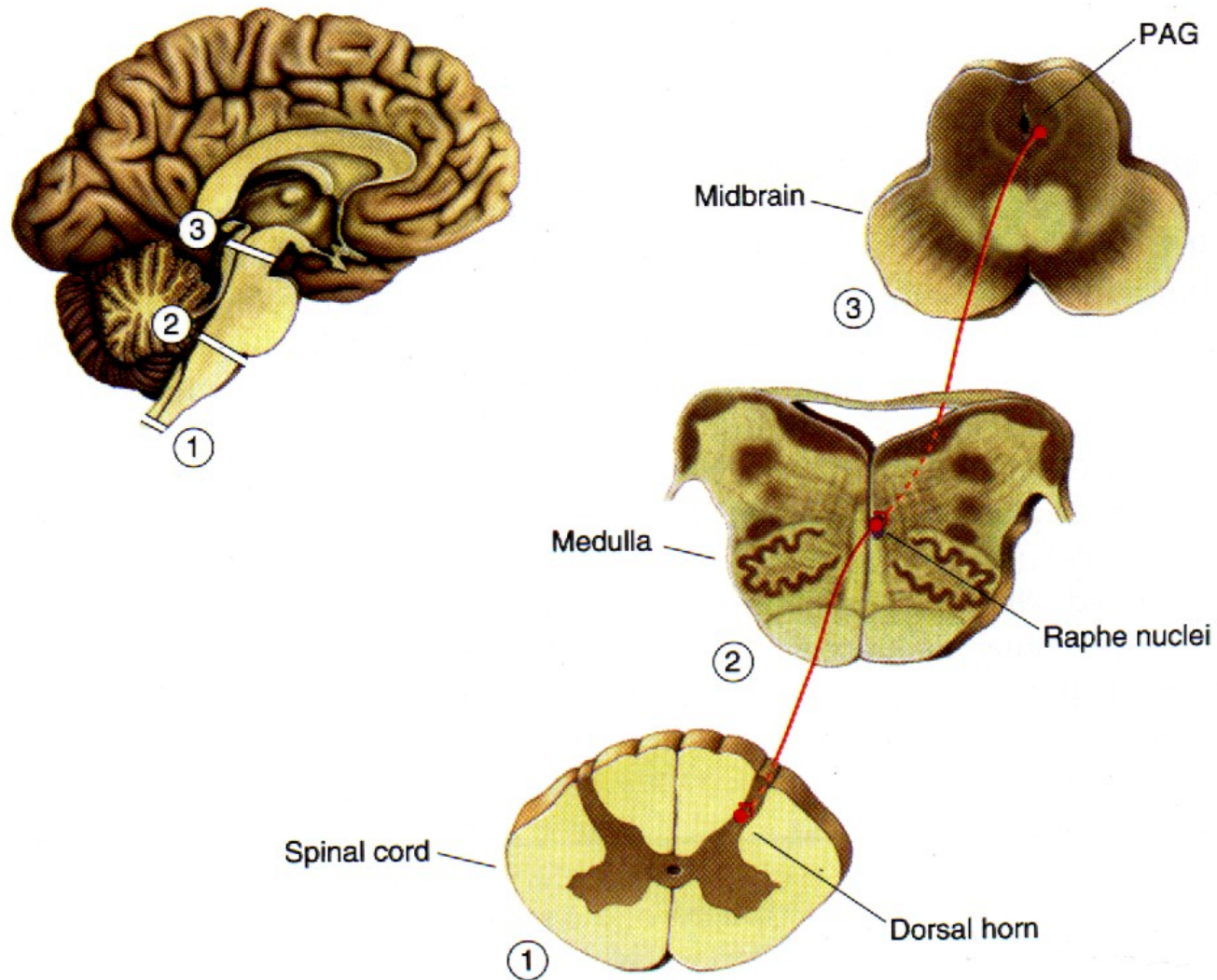


Figure 12.26

Descending pain-control pathways. A variety of brain structures, many of which are affected by behavioral state, can influence activity within the periaqueductal gray matter (PAG) of the midbrain. The PAG can influence the raphe nuclei of the medulla, which in turn can modulate the flow of nociceptive information through the dorsal horns of the spinal cord.



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Tratamento alternativo para o tratamento da dor de cabeça tensional crônica:

A dor de cabeça tensional crônica pode acometer cerca de 3% da população adulta e sua frequência pode chegar a 15 dias por mês por mais de 6 meses (Fonte:

http://www.dordecabeca.com.br/htm/sht_tensdiag.shtm).

Na tentativa de avaliar um tratamento não-farmacológico para este tipo de dor, Quinn e cols., do Boulder College of Massage Therapy de Boulder (Estados Unidos), avaliaram o efeito de uma terapia de massagens em pacientes portadores de dores de cabeça do tipo tensional crônica. Neste estudo, os pacientes receberam massagens localizadas nos músculos do pescoço e dos ombros e avaliou-se a frequência, duração e intensidade das dores. Após uma semana de tratamento, os pacientes relataram diminuição significativa da frequência e da duração das dores, no entanto, não se observou queda da intensidade. Esta técnica pode ser uma alternativa coadjuvante para o tratamento da dor de cabeça do tipo tensional crônica, na tentativa de se diminuir a utilização dos analgésicos convencionais. (CLP).

Referência: Am J Public Health 2002, 92(10): 1657-61



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Neuromodulação pode aliviar cefaléia refratária:

Durante o “Migraine Trust International Symposium”, o Dr. David Dodick apresentou o caso de um paciente portador de cefaléia em salvas que era acometido de 4 ou 5 ataques diários ao longo de 2 anos. Foi efetuado bloqueio do nervo occipital e o paciente permaneceu sem dor por 3 dias. Com o retorno dos ataques foi realizado novo bloqueio e o paciente relatou ausência de cefaléia por uma semana. Tal resultado levou o Dr. Dodick a tentar o controle da dor com o implante subcutâneo crônico de um pequeno estimulador (tipo marca-passo) que permitiu a estimulação intermitente do nervo occipital. Há cerca de 7 meses o paciente tem passado bem. Novos casos têm sido tratados com o mesmo procedimento, porém os resultados ainda não estão completos. (WAP)

Fonte: www.medscape.com

[Veja texto original](#)



TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- Anti-inflamatórios
- Medicamentos ativos no SNC
- Analgésicos narcóticos



TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

- Atividade física
- Terapia cognitivo-comportamental
- Acupuntura

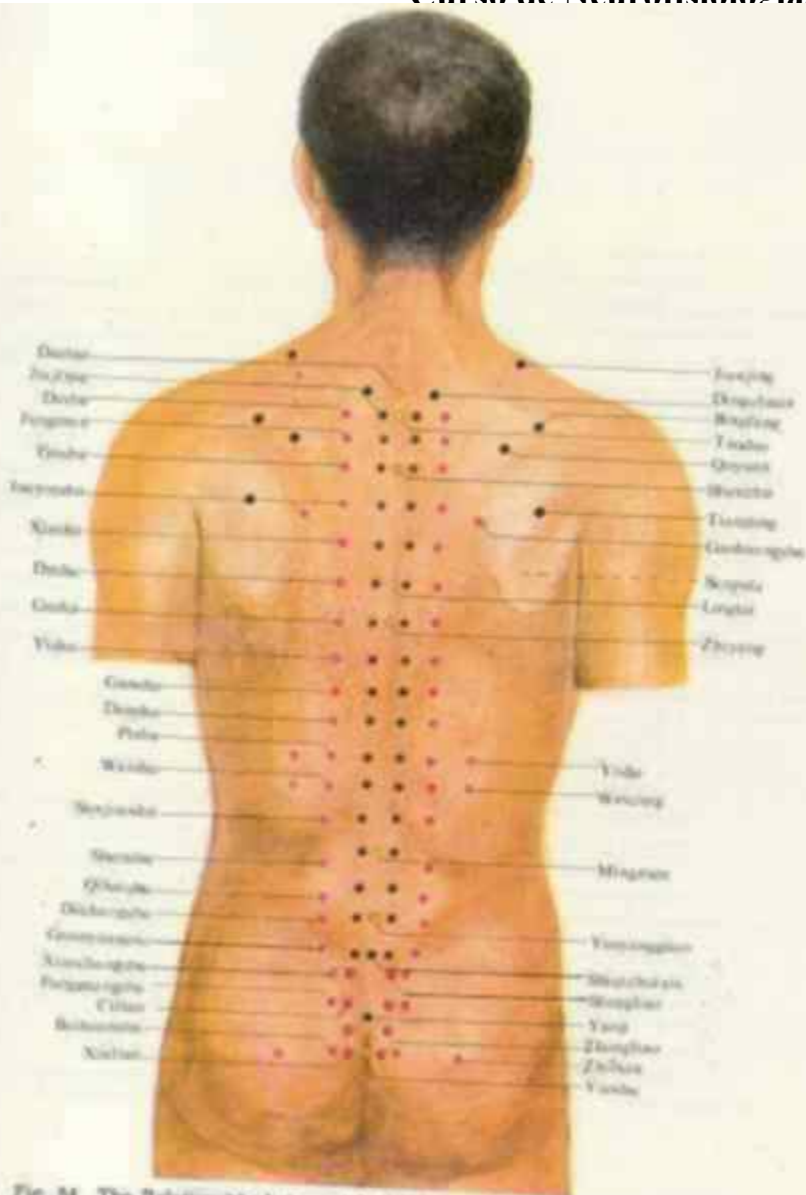
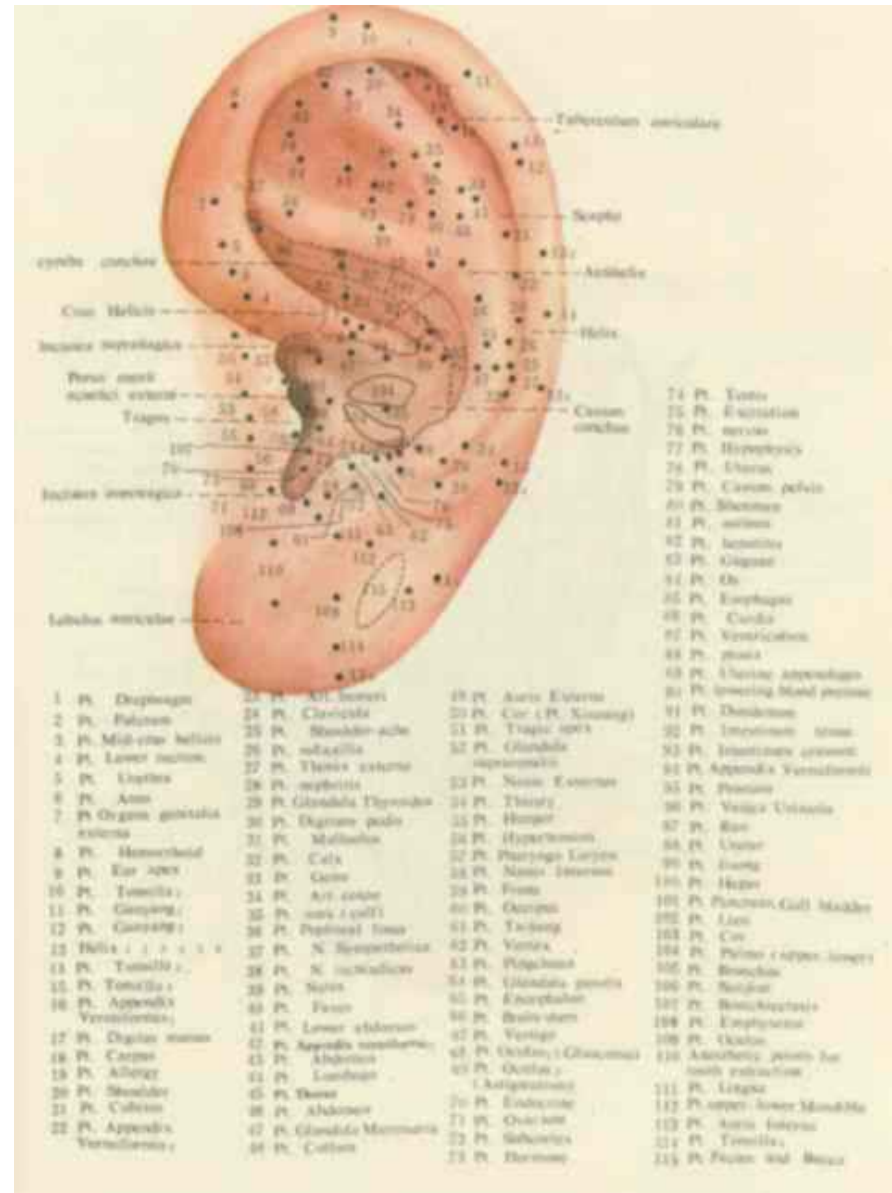


Fig. 14 The Relationship between the Points and Surface Anatomical Structures of the Posterior Aspect of the Trunk





Acupuntura e Medicina Chinesa

- Canais de energia – Meridianos
- Acupuntura - reorganiza os fluxos de energia através da estimulação de pontos específicos



Como a acupuntura pode interferir no mecanismo da dor

- Estimular SNC e liberar substâncias supressoras da dor
- Liberação da encefalinas - Estimulação dolorosa bem discriminada e de baixa frequência



Efeito analgésico da acupuntura

- Atua aumentando a atividade do sistema supressor da dor
- Liberação dos neurotransmissores encefalina e dinorfina
- Liberação de endorfina no local inflamado



*“Sedare dolorem
divinus opus est”*

Hipócrates



A reação inflamatória

- Reação inata, não imunológica
 - Eventos vasculares
 - Eventos celulares
- Resposta imune, específica
 - Fase de indução
 - Fase efetora



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação

Reações inatas



– Eventos vasculares

- Dilatação inicial das pequenas arteríolas
 - Causada: Histamina, prostaglandinas E_2 e I_2 , etc.
- Aumento do fluxo sangüíneo, seguido de redução
- Estase do sangue
- Aumento permeabilidade vênulas pós-capilares
 - Causada: Histamina, fator de ativação plaquetária
- Exsudação de líquido.
 - Contém mediadores: sistema do complemento, o sistema de coagulação, sistema fibrinolítico e o sistema das cininas.



Cascatas enzimáticas ativadas

- Fig. 12.1



NEUROFISIOLOGIA DA DOR

Curso de Neurofisiologia/Neurociências Graduação



Reações inatas

- Eventos celulares
 - Mastócitos:
 - ativados por IgE, componentes C3 e C5.
 - Liberam histamina
 - Leucócitos
 - polimorfonucleares
 - Neutrófilos, basófilos, eusínófilos
 - » Englobam e digerem os invasores.
 - Mononucleares
 - Monócitos e linfócitos
 - » Macrófagos
 - Células endoteliais vasculares
 - Vasodilatação
 - Expressam moléculas de adesão, receptores H, ACh, Interleucina-1
 - Secretam: prostaciclina, endotelina, fator ativ. Plaquetária, citocinas
 - Angiogênese
 - Plaquetas, neurônios, células Killer naturais.



Resposta imunológica específica

- Linfócitos
 - Células B
 - Produção de anticorpos
 - Células T
 - Reações imunes mediadas por células
 - Células Killer naturais
 - Ativas na resposta inata não imunológica
- Fase de indução e fase efetora
 - Fig.12.3



Mediadores da inflamação

- Histamina
- Eicoisanóides
- Fator ativação das plaquetas
- Bradicinina
- Óxido nítrico
- Neuropeptídeos
- Citocinas



Histamina

- Formada a partir da histidina por descarboxilação.
- Encontrada na maioria dos tecidos do corpo. Altas conc.: pulmão, pele, TGI.
- Liberada dos mastócitos via exocitose, e dos histaminócitos (estômago) ou neurônios (cérebro).
- Receptores
 - H_1 (anti-histamínicos de 1ª geração)
 - H_2 (secreção de ácido gástrico)
 - H_3
- Ações:
 - Secreção ácido gástrico (H_2).
 - Contração de músculo liso (H_1).
 - Dilatação vasos sanguíneos (H_1).
 - Aumenta freq. e débito cardíaco (H_2).



Eicosanóides

Produzidos a partir de fosfolípides

- Ácido araquidônico
- Figs. 12.4, 12.5, 12.6
- Prostaglandinas, tromboxanos
 - COX
 - COX1 (constituente das células, homeostasia)
 - COX2 (induzida por células inflamatórias)
- Leucotrienos
 - 5-lipoxigenase
- Inflamação: PGE_2 e PGI_2 ; TXA_2 ; LTB_4



Fator de ativação plaquetário

- Liberado diretamente pela maioria das células inflamatórias.
- Atua sobre receptores específicos.
- Efeitos:
 - Vasodilatação
 - Permeabilidade vascular
 - Quimiotaxia para leucócitos
 - Ativa leucócitos
 - Ativa e agrega plaquetas
 - Espasmogênico para musculatura lisa



Bradicinina

- Fig. 12.12
- Ações:
 - Vasodilatação (dependente da célula endotelial, devido produção de NO e ativação de PLA2, com liberação de PGI2)
 - Aumento permeabilidade vascular
 - Est. terminações nervosas para a dor
 - Contração músculo liso intestinal e uterino
- Receptores
 - B1 e B2
 - Humanos B2



Mecanismos neurais da sensação de dor

- Fig 37.2



Agentes antiinflamatórios não esteróides (AINEs)

- Efeitos:
 - Antiinflamatório
 - Modificação da reação inflamatória
 - Analgésico
 - Redução de certos tipos de dor
 - Antipirético
 - Redução da temperatura elevada
- Ação sobre a COX
 - Inibição da produção de PG e TX



AINEs

- Quadro 13.1
- Efeito antipirético
 - Inibição de PGs no hipotálamo
 - Inflamação: endotoxinas =>interleucina-1(pirógeno), estimula prod. de PGE
- Efeito analgésico
 - Diminuem a produção de PGs
 - Bradicinina
- Efeito antiinflamatório
 - Inibição da COX2 (fig. 12.7)



Efeitos colaterais AINEs

- Distúrbios gastrointestinais
 - Dispepsia, diarreia, náusea e vômito
 - Lesão gátrica
 - piroxicam>diclofenaco>ibuprofeno>nimuselida
- Lesões cutâneas
 - Ácido mefenâmico > sulindaco
- Efeitos renais
 - Inibição de PGE2 e PGI2: insuficiência renal
 - Uso crônico: nefropatia por analgésicos
 - paracetamol



Os salicilatos

- Produtos naturais contendo ác. salicílico
 - Casca do salgueiro (salicina)
 - Óleo de cautéria (metilsalicilato)
- Primeiros sintetizados
 - Ácido salicílico e AAS
- Usos condições ã inflamatórias
 - Antiplaquetária
 - Reduz risco câncer no cólon, retal
 - Reduz risco e retarda Doença de Alzheimer
 - Tratamento da diarreia induzida pela radiação.



paracetamol

- Usado como analgésico e antipirético. Fraco efeito antiinflamatório
- Adm. via oral e metabolizado no fígado
- Altas doses causam náusea, vômito, e lesão hepática (saturação das enzimas leva a formação de N-acetil-p-benzoquinona =>toxica)



Anti-reumatóides

- Doença reumatóide: inflamação crônica
- Interleucina-1 e o fator de necrose tumoral
- Terapia:
 - AINEs
 - Agentes anti-reumatóides modificadores da doença (DMARDs)
 - Compostos de ouro
 - Penicilamina
 - sulfasalazina



Drogas utilizadas na gota

- GOTA: doença metabólica em que ocorre produção excessiva de purinas.
 - Metabólito: urato de sódio se deposita nas articulações
 - Resposta inflamatória
 - Ativação de cininas, do complemento e do sist. Plasmina
 - Formação de produtos da lipoxigenase (LTB₄)
 - Acúmulo local de granulócitos neutrófilos
- Fármacos:
 - Alopurinol: inibe a síntese de ácido úrico (fig. 13.2)
 - Probenecida e sulfimpirazona: aumentam excreção de ácido úrico
 - Colchicina: inibe migração de leucócitos na articulação
 - AINEs



Antagonistas receptores H_1

- Quadro 13.3



Glicocorticóides

- Quadro 24.2
- Inibem as manifestações iniciais e tardias da inflamação.
- Afetam todos os tipos de reações inflamatórias
 - Patógenos invasores
 - Estímulos químicos ou físicos
 - Respostas imunes inadequada// desenv.



Ações sobre células inflamatórias

- Inflamação aguda:
 - redução do influxo e da atividade dos leucócitos
- Inflamação crônica:
 - redução da atividade das células mononucleares
 - menor proliferação de vasos, menos fibrose.
- Áreas linfóides:
 - Diminuição da expansão clonal das células T e B
 - Ação reduzida das células T secretoras de citocinas



Ação sobre mediadores inflamatórios

- Diminuição na produção e ação das citocinas (Interleucinas, TNF- γ , GM-CSF)
 - Inibição da transcrição dos genes relevantes
- Produção diminuída de eicosanóides
 - Expressão diminuída de COX₂
- Menor liberação de histamina dos basófilos
- Diminuição dos componentes do complemento no sangue



Mecanismos de ação

- Inibição da transcrição dos genes da COX2, de citocinas, moléculas de adesão celular.
- Aumento da síntese da lipocortina-1
 - Retroalimentação negativa do hipotálamo e da hipófise anterior
 - ações antiinflamatórias



Efeitos colaterais

- Uso sistêmico prolongado
 - Supressão da resposta à infecção
 - Supressão da síntese de glicocorticóides endógenos
 - Ações metabólicas
 - Metabolismo de proteínas
 - Osteoporose
 - Síndrome de Cushing iatrogênica