

Marina Afonso

Controlo Farmacológico da Dor

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Controlo Farmacológico da Dor

Marina Afonso

Controlo Farmacológico da Dor

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

Controlo Farmacológico da Dor

Controlo Farmacológico da Dor

Marina Afonso

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Sumário

A IASP (*International Association for the Study of Pain*) define a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesão tecidual residual ou potencial ou descrita em termos de tal lesão”. Clinicamente a dor é classificada em dois tipos principais: aguda ou crónica. A dor aguda é o sintoma mais frequente que leva as pessoas a recorrerem aos serviços médicos, ao passo que a dor crónica constitui um problema de saúde mais grave devido à sua elevada prevalência nos indivíduos, devido à dificuldade do seu tratamento e ainda porque esta persiste para além da cura da lesão que lhe deu origem. Compreender os mecanismos que estão subjacentes à dor e as estruturas anatómicas responsáveis quer pela sua transdução, transmissão e modulação é de extrema importância na altura de decidir qual o tratamento a aplicar. O controlo da dor deve ser encarado como uma prioridade no âmbito da prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade quer devido ao facto da indispensável humanização dos cuidados de saúde quer devido ao facto das repercussões socioeconómicas da dor serem equiparadas às causadas pelas doenças cardiovasculares ou pelo cancro. Assim, o tratamento da dor passa pela utilização de fármacos “clássicos” nomeadamente os AINE’s (Anti-Inflamatórios Não Esteroides), Opioides, Antidepressivos, Anticonvulsivantes, Anestésicos Locais e Relaxantes Musculares. Por outro lado, está-se continuamente a investir na investigação de outras classes de fármacos que sejam mais eficazes e com menos efeitos secundários que os atuais. Algumas das novas classes são: canabinoides, fármacos que interagem com os canais TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid type 1*), bloqueadores dos canais de sódio e antagonistas do NGF (*Nerve Growth Factor*).

Palavras chave: dor, dor aguda, dor crónica, fisiopatologia da dor, avaliação da dor, tratamento farmacológico.

Abstract

The IASP (*International Association for the Study of Pain*) defines pain as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”. In clinical treatment, pain can be classified in two ways: acute pain or chronic pain. Acute pain is the most common symptom that leads people into seeking medical assistance, whereas chronic pain constitutes a much more serious health issue due to its high prevalence, difficulty in treatment and persistence after treatment of the lesion that originated the pain. Understanding the physiological mechanisms responsible for pain and the anatomical structures responsible for its transduction, transmission and modulation is of extreme importance when deciding which treatment to apply. Pain control must be dealt as a priority when providing high quality health care, whether due to the need to provide a more humane treatment in healthcare or due to the fact that the socioeconomic repercussions caused by pain being matched to those caused by cardiovascular diseases or even cancer. Thus, pain treatment is approached by using "classic" medications, namely AINE's (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*), opioids, antidepressives, anticonvulsants, local anesthesia and muscle relaxers. On the other hand, continuous effort is being made in the investigation of other classes of pharmaceuticals that may be more effective with lesser side effects in pain treatment. Some of these new classes are cannabinoids, drugs that interact with the TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid type 1*) channels, sodium channels blockers and NGF (*Nerve Growth Factor*) antagonists.

Key words: pain, acute pain, chronic pain, pain pathophysiology, pain evaluation, pharmacological treatment.

Agradecimentos

Foram várias as pessoas que de uma forma ou de outra contribuíram para que a dissertação fosse realizada da melhor forma possível. Numa perspetiva que vai de encontro ao acompanhamento e ajuda em relação ao conteúdo e rigor científico existente na dissertação tenho a agradecer ao meu orientador, o Professor Doutor Sérgio Gonçalves. Mostrou-se sempre disponível e atencioso na resolução das minhas dúvidas e incertezas que iam aparecendo ao longo da realização deste trabalho. Nesta área tenho ainda a agradecer a uma grande amiga, a Ana Leonor Escaleira, que me ajudou e apoiou na pesquisa de determinada informação necessária à execução da dissertação.

Para além de todo o trabalho de pesquisa e de escrita subjacente à construção da dissertação, é também necessário um ambiente de energia e suporte que me foi dado por imensas pessoas que foram, são e serão as mais importantes da minha vida. Impossível não nomear uma grande amiga, a Margarida Sousa, o meu namorado, Pedro Monteiro, a minha doce irmã, Diana Afonso e a minha prima, Alexandra Afonso.

Por último e não menos importante, agradeço aos meus pais por tudo o que fazem por mim. Sem eles nada disto seria possível. Muito obrigada!

Índice

I. Introdução.....	1
Materiais e Métodos	3
II. Desenvolvimento	4
1. Definição de dor	4
2. Classificação da dor quanto à duração.....	5
2.1 <i>Dor aguda</i>	5
2.2 <i>Dor crónica</i>	5
3. Classificação da dor quanto à sua fisiopatologia	7
3.1 <i>Dor Nocicetiva</i>	7
3.2 <i>Dor Neuropática</i>	8
4.3 <i>Dor Psicogénica</i>	9
4. Avaliação da Dor	9
5. Fisiopatologia da dor	16
5.1 <i>Nociceção</i>	17
5.2 <i>Transdução</i>	18
5.3 <i>Transmissão</i>	19
5.4 <i>Modulação descendente</i>	21
5.5 <i>Sensibilização Central</i>	23
5.6 <i>Sensibilização periférica</i>	24
6. Tratamento Farmacológico da dor	25
6.1 <i>AINE's</i>	26
6.2 <i>Paracetamol</i>	28
6.3 <i>Opioides</i>	28

6.4 Antidepressivos.....	32
6.5 Anticonvulsivantes.....	34
6.6 Anestésicos Locais.....	35
6.7 Relaxantes musculares	36
6.8 Terapia Combinada.....	37
7. Novas alternativas terapêuticas farmacológicas.....	39
7.1 Canabinoides.....	39
7.2. Canais TRPV1	42
7.3. Bloqueadores dos VGSC	43
7.4 Antagonistas do NGF	44
III. Discussão/Conclusão	46
IV. Referências Bibliográficas	48

Índice de figuras

Figura 1 - Escala PAINAD.....	11
Figura 2 - Escala Visual Analógica.....	12
Figura 3 - Escala Numérica de Avaliação.....	12
Figura 4 - Escala de descritores verbais.....	12
Figura 5 - Escala de Faces.....	13
Figura 6 - Escala comportamental da dor FLACC.....	14
Figura 7 - Termómetro da Dor.....	15
Figura 8 - Escada analgésica da OMS.....	26

Lista de Abreviaturas

AINE: Anti-Inflamatório Não Esteroide

AMPA: Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

ADT: Antidepressivos Tricíclicos

APED: Associação Portuguesa para o Estudo da Dor

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (do Inglês: Brain-Derived Neurotrophic Factor)

BPI: Inventário Breve da Dor (do Inglês: Brief Pain Inventory)

CAPA: do Inglês: Clinically Aligned Pain Assessment

CBD: Canabidiol (do Inglês: Cannabidiol)

CGRP: Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (do Inglês: Calcitonin Gene-Related Peptide)

COX: Cicloxigenase

DGS: Direção-Geral da Saúde

EDV: Escala de Descrição Verbal

ENA: Escala Numérica de Avaliação

EVA: Escala Visual Analógica

FDA: do Inglês: Food and Drug Administration

FLACC: face, pernas, atividade, choro e consolabilidade (do inglês Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability)

GABA: Ácido Gama Aminobutírico (do Inglês: Gamma Aminobutyric Acid)

IASP: Associação Internacional para o Estudo da Dor (do Inglês: International Association for the Study of Pain)

LTP: Potenciação a Longo Prazo (do Inglês: Long Term Potentiation)

NESARC: do Inglês: National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

NGF: Fator de Crescimento Nervoso (do Inglês: Nerve Growth Factor)

NK1: Neuroquinina 1 (do Inglês: Neurokinin 1)

NMDA: Ácido N-metil-D-aspartato (do Inglês: N-methyl-D-aspartate)

NOP: Nocicetina (do Inglês: Nociceptin)

OMS: Organização Mundial de Saúde

PAINAD: Avaliação da Dor em Demência Avançada (do Inglês: Pain Assessment in Advanced Dementia)

PCA: Analgesia Controlada pelo Paciente (do Inglês: Patient Controlled Opioid Analgesia)

PET: Tomografia por emissão de Positrões (do Inglês: Positron Emission Tomography)

PG: Prostaglandina

PNLCD: Plano Nacional de Luta Contra a Dor

RM: Ressonância Magnética

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SNRI: Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (do Inglês: Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors)

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SSRI: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (do Inglês: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

Δ^9 -THC: delta-9-tetra-hidrocanabinol (do Inglês: delta-9-tetrahydrocannabinol)

TrkA: Recetor Tropomiosina Quinase A (do Inglês: Tropomyosin Receptor kinase A)

TRP: Recetores de Potencial Transitório (do Inglês: Transient Receptor Potential)

TRPV₁: Membro Transitório 1 da subfamília V do canal de catiões (do Inglês: Transient Receptor Potential Vanilloid type 1)

TX: Tromboxano

VGCC: Canais de Cálcio Dependentes de Voltagem (do Inglês: Voltage-Gated Calcium Channels)

VGPC: Canais de Potássio Dependentes de Voltagem (do Inglês: Voltage-Gated Potassium Channels)

VGSC: Canais de Sódio Dependentes de Voltagem (do Inglês: Voltage-Gated Sodium Channels)

WDR: Nociceptores de Campo Dinâmico Amplo (do Inglês: Wide Dynamic Range)

5-HT: do Inglês: 5-hydroxytryptamine

I. Introdução

A dor constitui um fenómeno fisiológico fundamental para a integridade física do indivíduo. O sistema nociceptivo é formado por estruturas com função de deteção de estímulos lesivos ou potencialmente lesivos, de forma a desencadear tanto respostas reflexas como respostas cognitivas que evitem o aparecimento de lesões e previnam o seu agravamento. A dor corresponde a um sintoma, particularmente no que se refere à dor aguda, e constitui o principal motivo para a procura de cuidados de saúde. É um dos sintomas mais importantes e fulcrais no estabelecimento de um diagnóstico correto. No entanto, particularmente a dor crónica, pode estar presente na ausência de qualquer lesão e, nesse caso, a dor passa de sintoma a doença. Quase todas as pessoas sentem ou já sentiram dor e, uma vez que a dor crónica atinge mais de três milhões de portugueses, torna urgente e de extrema importância o desenvolvimento de fármacos adequados para o seu tratamento (SNS, 2008).

O conceito de dor, tal como muitos outros, sofreu diversas evoluções ao longo da História, sendo que nos primórdios se atribuíam a causa da dor aos fenómenos cósmicos e cujo tratamento era incumbido à magia. Na civilização Judaico-Cristã, entendia-se a dor como um castigo divino. Posteriormente, Hipócrates estabeleceu que a dor era um sinal imprescindível para o diagnóstico de doenças. No entanto, foi Descartes que definiu primeiramente a dor como um fenómeno nervoso criando a teoria “Puxão de corda”. Postulou que qualquer estímulo que atingisse uma região corporal seria responsável por uma sensação que transportada até ao cérebro iria permitir a libertação dos “espíritos animais” e, assim, desencadear um impulso. Até meados do século XX a dor foi sempre entendida de forma rudimentar. Atualmente, um dos maiores desafios para a comunidade científica é a dor, procurando perceber a sua fisiopatologia e, conseqüentemente, a procura de terapias eficazes para o seu tratamento e controlo (Varandas, 2013).

No final dos anos 90, a Direção-Geral da Saúde (DGS) reconheceu que a abordagem da dor em Portugal necessitava de ser melhorada. Para isso, conjuntamente com a Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), foi realizado o Plano Nacional da Luta Contra a Dor (PNLCD) em 2001. A este, seguiram-se, em 2008, o Programa Nacional de Controlo da Dor e, em 2012, foi estabelecido o Plano Estratégico Nacional para a Prevenção e Controlo da Dor (SNS, 2017).

Nos dias de hoje, cada vez mais se estabelece a ligação entre a dor e a sua componente emocional. Investigações feitas na área da psicologia da emoção e da dor tem proliferado em várias frentes. As emoções, principalmente as negativas, derivam de muitas fontes incluindo eventos stressantes no quotidiano e da experiência da dor. Foram conceitualizados quatro processos psicológicos que, embora se sobreponham um pouco e não estejam linearmente relacionados, são particularmente relevantes. Estes incluem *consciência* emocional (atenção, diferenciação), *expressão* (revogação ou supressão vs. expressão da emoção), *experiência* e *modulação* emocional da experiência da dor através da influência cognitiva e comportamental (Lumley *et al.*, 2011).

A prática contemporânea do controlo da dor tem uma abordagem multidisciplinar, uma vez que não está limitada apenas aos clínicos (internistas, cirurgiões, anestesistas...), mas também está recetiva a outras vertentes como a psicologia, e outras práticas consideradas importantes (Bell, 2018).

O principal objetivo desta dissertação é compreender a fisiopatologia que está subjacente ao mecanismo da dor e, deste modo, perceber qual a farmacologia implementada no controlo da mesma. Irá realizar-se uma compilação da terapêutica atualmente empregue bem como das novas estratégias e alternativas nesta área. A grande motivação para a realização desta dissertação deve-se ao facto da dor ser um conceito presente e experienciado por todas as pessoas em determinada altura da sua vida e, por isso, o seu controlo é uma constante no dia-a-dia tanto dos clínicos como dos indivíduos que a experienciam.

Materiais e Métodos

A metodologia assenta na pesquisa de artigos científicos, bem como na procura de informação em livros e em websites de interesse. Para a pesquisa de artigos foram usados bases de dados bibliográficos como o PubMed (Medline), o b-On e o Science Direct. Também recorri ao Google Académico como ferramenta de pesquisa.

As palavras chave introduzidas nas bases de dados bibliográficos foram: “Acute pain”, “Chronic pain”, “Neuropathic pain”, “Pain pharmacology”, “Physiopathology of pain” e “Pain evaluation”. Com a introdução das palavras “Acute pain” e utilizando um filtro de publicações a partir do ano de 2005 foram obtidos 10 864 resultados. Destes foram usados 5 artigos. Com a inserção de “Chronic pain” nas bases de dados e usando o mesmo filtro acima referido, foram exibidas 19 394 publicações, dos quais foram utilizados 10 resultados. Através da introdução das palavras “Neuropathic pain” e da utilização do mesmo filtro das restantes pesquisas, foram conseguidos 6 052 artigos dos quais foram consultados 10 para a realização desta dissertação. Aquando da inserção das palavras “Pain pharmacology” nas bases de dados bibliográficas e com o filtro já atrás referido foram exibidos 22 011 resultados, dos quais 46 foram utilizados. Do mesmo modo, aplicando sempre os mesmos filtros, com a inserção das palavras “Physiopathology of pain”, foram encontradas 13 563 publicações, tendo sido utilizadas 8. Por último, foram também introduzidas as palavras “Pain evolution” nas bases de dados, tendo sido obtido um resultado de 930 publicações, das quais foram tidas em conta 5 na realização da dissertação. Foi ainda usado mais um critério na escolha dos artigos alvos de análise para a realização da dissertação, que foi a escolha de artigos em revistas com maior fator de impacto.

Também optei pela pesquisa de teses de mestrado que se encontram no Repositório da Universidade Fernando Pessoa. Introduzindo no motor de busca do Repositório a palavra “dor”, usando como filtro no assunto “Ciências Médicas” e seleccionando o ano 2000 como ano limite de pesquisa, obtive um resultado de 582 teses, entre as quais utilizei 2.

Para criar as referências bibliográficas usei o EndNote como ferramenta indispensável e consultei o “Manual de elaboração de trabalhos científicos” para que estas estivessem de acordo com o que está estipulado pela Universidade nesse âmbito.

II. Desenvolvimento

1. Definição de dor

A dor é um sintoma comum a numerosas patologias e, normalmente, alerta para a ocorrência de danos tecidulares. Embora a dor seja desagradável para a pessoa, é um mecanismo útil que promove a resolução da sua causa através da procura de ajuda médica e também pelo facto de promover o inevitável descanso necessário para a cura da situação. No entanto, para além dessa vantagem, a dor não constitui um elemento necessário para o organismo. Pelo contrário, a dor origina sofrimento e morbidade associada. (White *et al.*, 2017).

Assim, durante muito tempo a dor foi associada a uma simples reação a um estímulo nocicetivo e com a função de ser um mecanismo destinado a proteger o Homem. Atualmente, sabe-se que esta é algo muito mais complexo que isso, sendo vista como uma experiência e não como apenas uma sensação (Fernandes and Gomes, 2011). Segundo a IASP, a dor define-se como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesão tecidular residual ou potencial ou descrita em termos de tal lesão”. O estabelecimento de uma definição sobre a dor foi difícil porque esta vai muito para além da sua componente física, sendo por isso descrita como uma experiência sensorial (Treede *et al.*, 2019).

Desde 1993 que Portugal considera a dor como o 5º sinal vital, sendo os restantes quatro a temperatura, a frequência respiratória, o ritmo cardíaco e a pressão arterial. A avaliação constante da intensidade da dor deve ser feita pois esta é um sinal de alarme tanto para a integridade da pessoa como para o diagnóstico e monitorização de diferentes estados clínicos. É também importante referir o facto da dor ser uma experiência subjetiva impossível de mensurar de forma exata. Com os conhecimentos até ao momento, a dor é apenas algo que o doente refere e que carece de um indicador biológico mensurável (SNS, 2017).

Constata-se que muitos indivíduos desvalorizam a dor, partindo do princípio que esta é “normal”, e esta situação acentua-se com o decorrer dos anos. É também reconhecido pelos doentes o facto da descrição e caracterização da dor como sendo um processo moroso e complexo e quando os clínicos inquirem sobre ela, estes limitam-se a dizer que “dói”. Tem de existir um esforço de ambas as partes, tanto da parte do clínico

como do paciente, para que se consiga encontrar uma solução para a situação clínica em questão (White *et al.*, 2017).

2. Classificação da dor quanto à duração

2.1 Dor aguda

A dor aguda é essencial para garantir a preservação do organismo, uma vez que se trata de um sintoma que gera um alerta para uma possível situação de destabilização tecidual no indivíduo. Esta característica da dor aguda é fundamental para a sua distinção da dor crónica, sendo esta última uma importante causa de morbilidade. É um importante problema de saúde pública uma vez que se trata do sintoma mais comum em doentes que se dirigem às urgências à procura de assistência médica. No geral, a dor aguda tende a ser eliminada aquando da remoção do fator causal (Fernandes and Gomes, 2011) .

A dor aguda constitui uma resposta adversa perante um estímulo químico, mecânico ou térmico. As medidas de tratamento deste tipo de dor têm evoluído com o tempo e essa evolução encontra-se ligada ao facto do reconhecimento que a nociceção é um dos mecanismos que controla o fenómeno da dor aguda. Assim, esta dor é produzida por um estímulo que excita os nociceptores e que através das vias ascendentes da medula espinal atingem as estruturas superiores onde será percebida como dor (Varandas, 2013).

2.2 Dor crónica

A dor crónica descreve um síndrome que se caracteriza por dor persistente, incapacidade, perturbação emocional e social (White *et al.*, 2017). Define-se como sendo uma dor que persiste ou recorre durante mais de 3 ou 6 meses, estendendo-se para lá do período de cura. Esta não tem uma função de alarme, ao contrário do que acontece com a dor aguda, envolvendo múltiplos mecanismos neurofisiológicos do sistema somatossensorial (Ciaramella, 2019). Assim, a dor crónica não pode ser considerada uma dor aguda persistente, pois há diferenças a nível da sua neurofisiologia, neuropsicologia e do comportamento que legitima abordagens completamente diferentes (Bastos, 2005).

Esta dor pode ter uma causa determinada como é exemplo o cancro, artrite, diabetes, traumatismos ou cirurgias ou mesmo não ter uma causa definida. Tem um impacto arrasador na qualidade de vida das pessoas pelo sofrimento que causa e pelas limitações que acarreta no quotidiano dos doentes. Tem ainda um grande impacto económico devido ao elevado número de consultas prestadas pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), maior número de baixas médicas, reformas antecipadas e perdas de emprego tendo, por isso, um grande impacto ao nível da Saúde Pública. Há ainda outro fator que contribui para o impacto económico da dor crónica que é a necessidade de formar médicos e outros profissionais de saúde nesta área que é bastante limitada ao nível pós-graduado (Lopes *et al.*, 2010).

Trata-se de uma dor que persiste após implementação de uma farmacoterapia convencional e que existe na ausência de dano tecidual. No tratamento farmacológico da dor crónica justificam-se reajustes mais ou menos frequentes, tendo em conta a etiologia do sintoma e pela necessidade imperativa de prevenir efeitos secundários da terapia (Bastos, 2005).

Sabe-se também que a dor crónica tem uma componente biopsicossocial e, por isso, é necessária uma abordagem multidisciplinar de forma a obter-se um controlo dos níveis de dor. É necessário ter em conta causas biomédicas, sem deixar de considerar os papéis das dimensões psicológicas e sociais. (White *et al.*, 2017). Foi a partir de 1961 que John Bonica desenvolveu a ideia de multidisciplinaridade e que levou à criação de Unidades de Dor para o acompanhamento de doentes. Esta necessidade resulta dos múltiplos mecanismos que estão na génese e persistência da dor, dos seus componentes comportamentais e psicológicos e, que por isso, englobam equipas com as especialidades de Psiquiatria, Anestesiologia, Oncologia, Fisiatria entre outras que variam de caso para caso. Surgem ainda nestas Unidades de Dor enfermeiros, fisioterapeutas, assistentes sociais, nutricionistas, farmacêuticos que constituem uma espécie de equipa paramédica que serve como elo de ligação entre o doente e a sociedade (Bastos, 2005).

Entre janeiro de 2007 e março de 2008 foi feito em Portugal um estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência da dor crónica na população portuguesa e o impacto da mesma. No estudo participaram um total de 5 094 adultos escolhidos de forma aleatória. A prevalência de dor crónica, de acordo com a definição da IASP, foi de 36,7%. Dor recorrente ou contínua estava presente em 85% dos que apresentavam dor crónica; dor com intensidade moderada a severa e incapacidade foram observadas em 68% e 35%,

respetivamente. Constatou-se ainda que a prevalência de dor crónica era superior na faixa etária idosa, em reformados, desempregados e em classes mais desfavorecidas. 13% reportaram que tinham depressão e 49% referiram que a dor crónica lhes interfere no trabalho (Azevedo *et al.*, 2012).

3. Classificação da dor quanto à sua fisiopatologia

3.1 Dor Nocicetiva

De acordo com a IASP, a dor nocicetiva é definida como uma dor que aparece devido à ativação de nervos periféricos, os nociceptores, que respondem a estímulos danificadores. Esta surge de um dano potencial ou factual de tecido não neural que pode ser categorizada em dor somática ou visceral. A ativação dos nociceptores tem um papel protetor atuando, deste modo, como um sistema de alarme a estímulos que indicam lesão tecidular (Cohen and Mao, 2014).

Há um século atrás, Sherrington propôs a noção de nociceptor, sendo este um neurónio sensorial primário que é ativado por estímulos térmicos, químicos ou mecânicos. Tendo em conta este modelo, os nociceptores tem limiares próprios que os distinguem de outras fibras nervosas sensoriais. Os nociceptores estão consideravelmente presentes na pele, vasos sanguíneos, músculos, articulações e vísceras (Guginski, 2008). Assim, a dor nocicetiva pode ser classificada como somática (em resposta aos nociceptores que estão nas articulações, músculos...) e como visceral (em resposta aos nociceptores presentes nos órgãos internos). Devido à grande concentração de nociceptores nos tecidos somáticos, a dor somática é tipicamente bem localizada, intensa e pode ser resultado de processos degenerativos como é o caso da artrite. Em oposição, a dor visceral é sentida de forma mais difusa, mal localizada, vaga e esta ocorre em situações de isquemia (por exemplo no caso da angina de peito), inflamação (é o caso da apendicite) ou oclusão de um fluxo resultando em distensão capsular (obstrução intestinal) (Barakat *et al.*, 2018).

3.2 Dor Neuropática

Até há bem pouco tempo que o mecanismo da dor neuropática não era conhecido. Com o emergir de técnicas cada vez mais avançadas nas áreas da imagiologia, da genética e da biologia molecular, tornou-se possível conhecer mais sobre o reconhecimento e resposta à dor. Alterações na atividade cerebral foram reveladas a partir da utilização da neuro-imagem funcional como é o caso da tomografia por emissão de positrões (PET) e da ressonância magnética funcional (RM) (Quintal, 2004).

De acordo com a IASP, a dor neuropática caracteriza-se por ser uma “dor iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso”. Esta não tem uma função biológica protetora, e é considerada uma doença tal é a incapacidade que provoca podendo durar anos (Guginski, 2008).

As causas de dor neuropática dividem-se em periféricas e centrais. Como exemplo de causas periféricas são os traumatismos, compressão radicular, lesão dos plexos, amputação, nevralgia pós-herpética. Quanto às causas centrais elas podem ser esclerose múltipla, epilepsia, seringomielia, lesões tumorais ou vasculares (Jaggi *et al.*, 2009).

A dor neuropática é caracterizada por se apresentar na forma de disestesia, sensações anormais como formigueiros e queimaduras; hiperalgesia, uma sensação exagerada à dor; ou alodinia, sensação de dor perante um estímulo que normalmente não causa dor (Jaggi *et al.*, 2009). A dor neuropática diferencia-se da dor nociceptiva por dois motivos. O primeiro é porque neste tipo de dor não há transdução (conversão de um estímulo nociceptivo num impulso elétrico). O segundo aspeto é que o prognóstico é bastante pior (Cohen and Mao, 2014).

4.3 Dor Psicogénica

A dor psicogénica é aquela que persiste após resolução médica ou que surge sem qualquer processo lesional. Normalmente emerge de uma disfunção neuropsíquica com ou sem patologia associada (distúrbios de ansiedade, depressão ou distúrbios de personalidade). Apesar destas características, este tipo de dor causa diminuição da qualidade de vida do indivíduo, sofrimento e desconforto (Varandas, 2013). Algumas características que apontam para esta etiologia: ausência de outra doença identificável, localização imprecisa, dramatismo da descrição da dor, sucessão de dores com topografias variáveis, existência de outros sintomas sem organicidade demonstrável, perturbações psicológicas associadas e má resposta aos analgésicos (Soares, 2015).

4. Avaliação da Dor

Campanhas realizadas nos anos 90 para que a dor fosse o quinto sinal vital levaram a uma maior visibilidade da necessidade da dor ser avaliada. Uma avaliação válida e rigorosa da dor é essencial para um tratamento clínico efetivo. Esta avaliação é importante uma vez que permite determinar o tipo de dor, se a dor está a ser tratada de forma adequada, saber se é necessário fazer um ajuste na dose da medicação ou até mesmo mudar de fármaco e para saber se são necessárias intervenções adicionais. Apesar de ser do conhecimento geral que a dor é uma experiência subjetiva multidimensional, normalmente a sua avaliação é feita com ferramentas unidimensionais que não são efetivas para a descrição da dor de uma forma plena (Gordon, 2015).

Bates indica que os pontos essenciais da avaliação da dor são: localização, intensidade, duração, fatores de alívio e agravamento, fatores associados e o seu impacto no quotidiano (Powell *et al.*, 2010).

A avaliação da dor consiste num diálogo entre o paciente e o clínico, no qual o profissional de saúde faz as suas questões. As perguntas tipicamente feitas são:

- Localização/Irradiação
 - Onde (pedir para apontar)
 - Para onde irradia
- Qualidade (caracterização)
 - Qual a sensação que provoca – aperto, peso, picada, cólica, moedeira

- Intensidade
- Cronologia
 - Início
 - Quando começou
 - Como começou (súbito/gradual)
 - 1º vez ou repetição
 - Duração
 - Há quanto tempo sente a dor
 - Frequência (contínua, intermitente)
- Fatores
 - Desencadeantes
 - Agravantes
 - Atenuantes
- Manifestações Associadas
- Medicação/Tratamento
 - Qual (prescrita ou automedicada)
 - Resultado (melhorou, piorou ou não alterou)
- Evolução

Quanto à qualidade da dor, isto é, qual a expressão que melhor define o seu carácter, se é tipo cólica, ardor, queimadura, peso, aperto, picada ou em moedeira, indica-nos se a causa é superficial ou profunda. A dor por lesão superficial é bem definida e bem localizada. A dor visceral ou somática profunda é difusa e mal localizável. É também essencial distinguir o carácter nociceptivo da dor, que é bem definida, brusca ou constante, por vezes, com sensação de ardor como ocorre no caso do aparelho músculo-esquelético, de uma dor neuropática, difícil de descrever e de localizar, tipo queimadura, lancinante tipo rasgão ou choque elétrico (Soares, 2015).

No que diz respeito à intensidade há métodos de avaliação unidimensionais e multidimensionais. Os unidimensionais medem a intensidade da dor através de um valor numérico ou qualitativo, como são exemplo a Escala Visual Analógica (EVA), a Escala Numérica de Avaliação (ENA), Escala de Descrição Verbal (EDV) e a Escala de Faces. As escalas unidimensionais concentram-se num aspeto ou dimensão em particular, sendo que a sua utilização implica menos tempo e requer uma funcionalidade cognitiva menor dos doentes. Exemplos de ferramentas multidimensionais são o Questionário da Dor de

McGill (usado em síndromes dolorosas crónicas, e permitem diferenciar o componente emocional do componente sensitivo da dor), *Brief Pain Inventory* (BPI), o Questionário da Dor de Dartmouth, o Inventário Multifásico de personalidade de Minnesota, o Inventário da Depressão de Beck, entre outros (Varandas, 2013).

Em doentes idosos a avaliação da dor deve ser feita tendo em conta cuidados acrescidos, pois estes podem apresentar défices a nível auditivo, visual, cognitivo ou ainda possuir demência. São conhecidos casos em que devido a estas perturbações a analgesia implementada pelos clínicos não é a mais adequada. Da mesma forma que é necessário ter uma atenção especial no caso dos idosos, é também importante ter em conta a avaliação da dor em crianças (Powell *et al.*, 2010).

No caso de pacientes com perturbações cognitivas e com demência avançada deve utilizar-se a Escala *Pain Assessment in Advanced Dementia* (PAINAD). É constituída por cinco pontos (respiração, vocalizações negativas, expressões faciais, linguagem corporal e consolabilidade), em que cada ponto tem 3 opções de resposta, variando a pontuação de 0 a 2, resultando no final um valor de 0 (Sem Dor) a 10 (Dor Máxima) (Powell *et al.*, 2010).

Itens*	0	1	2	Pontuação
Respiração independentemente da vocalização	Normal	Respiração laboriosa ocasionalmente. Curto período de hiperventilação	Respiração laboriosa e ruidosa. Longo período de hiperventilação. Respiração Cheyne-Stokes.	
Vocalização negativa	Nenhuma	Gemido ou queixa ocasionais. Discurso de baixo nível com qualidade negativa ou reprovadora.	Chamamento repetido e perturbado. Gemidos ou queixas altos. Choro.	
Expressão facial	Sorridente ou sem expressão	Triste, assustado. Sobrolhos franzidos.	Caretas.	
Linguagem corporal	Descontraído	Tenso. Caminha angustiado. Impaciente.	Rígido. Punhos cerrados. Joelhos para cima. Dá empurrões, pancadas.	
Consolabilidade	Não precisa de ser consolado	Distraído ou tranquilizado pela voz ou pelo toque.	Incapaz de ser consolado, distraído ou tranquilizado	
				Total**

Figura 1 – Escala PAINAD (Powell *et al.*, 2010)

A EVA para a avaliação da intensidade da dor consiste numa linha horizontal com 10 cm que tem assinalada numa extremidade as palavras “Sem Dor” e na outra extremidade “Dor Máxima”. O indivíduo terá de assinalar com uma cruz ou um traço perpendicular no ponto que representa a intensidade da sua dor, havendo uma relação entre a intensidade da dor e a posição assinalada (Varandas, 2013).

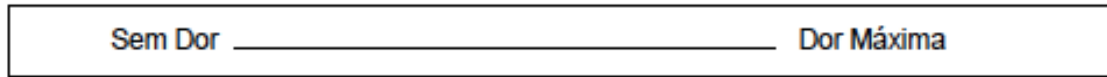


Figura 2 – Escala Visual Analógica (adaptado da Direção Geral de Saúde). Circular normativa nº9/DGCG de 14/6/2003

A ENA é semelhante à escala anterior, mas, neste caso, propõe-se ao indivíduo que faça a correspondência entre a sua dor e um número de 0 a 10, em que 0 corresponde à ausência de dor e 10 corresponde à dor máxima (Varandas, 2013).

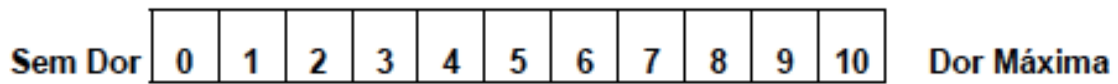


Figura 3 – Escala Numérica de Avaliação (adaptado da Direção Geral de Saúde). Circular normativa nº9/DGCG de 14/6/2003

Na EDV é pedido ao indivíduo que verbalize a sua dor em termos dos descritores verbais que se encontram na escala (Varandas, 2013).

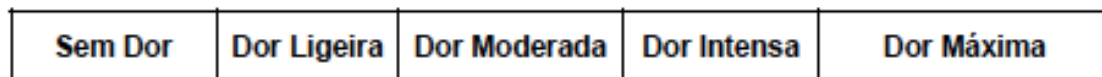


Figura 4 – Escala de descritores verbais (adaptado da Direção Geral de Saúde). Circular normativa nº9/DGCG de 14/6/2003

Na escala de faces a expressão de felicidade corresponde à classificação “Sem Dor” e a expressão de maior tristeza corresponde à categorização “Dor Máxima”. Assim, é pedido ao doente que escolha uma das faces que esteja de acordo com a intensidade de dor sentida pelo indivíduo (Varandas, 2013).

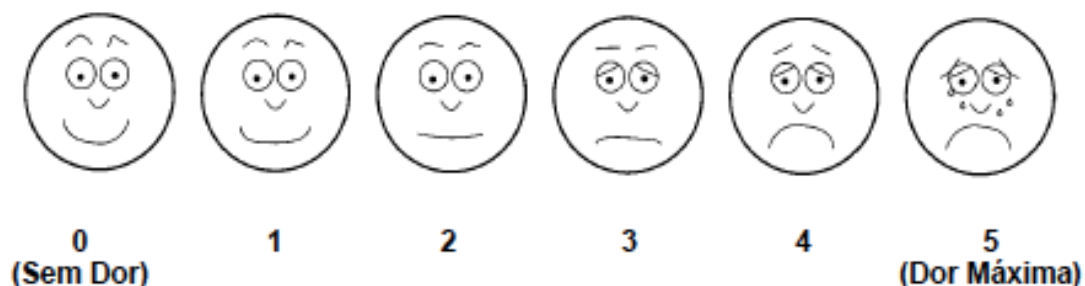


Figura 5 – Escala de Faces (adaptado da Direção geral de Saúde). Circular normativa nº9/DGCG de 14/6/2003

As ferramentas mais comuns usadas para determinar a intensidade de dor nos adultos e idosos são as escalas que foram acima expostas. Também podem ser usadas em crianças (acima dos 7 anos), mas para além dessas inclui-se também a escala comportamental da dor FLACC (face, legs, activity, cry and consolability) usada em crianças com idades inferiores a 3 anos. Esta escala é uma ferramenta de avaliação da dor dirigida a doentes que são incapazes de comunicar a sua dor verbalmente. Assim, cada uma das cinco categorias – face, pernas, atividade, choro, consolabilidade – é classificada de 0 a 2, o que irá resultar num resultado entre 0 e 10. Deste modo, os resultados agrupam-se da seguinte forma: 0: descontraído e confortável; 1-3: ligeiro desconforto; 4-6: dor moderada; 7-10: forte desconforto/dor. Para obter estes resultados, o profissional de saúde tem de observar a criança durante 2-5 minutos, tendo esta de ter o corpo e as pernas descobertas (Powell *et al.*, 2010).

DATA/HORA						
Face 0 – Sem expressão ou sorriso particulares 1 – Careta ou sobrolhos franzidos ocasionalmente, ausente, desinteressado 2 – Queixo trémulo frequente a constantemente, maxilares cerrados						
Pernas 0 – Posição normal ou descontraída 1 – Inquietas, agitadas, tensas 2 – Aos pontapés ou esticadas						
Atividade 0 – Deitado tranquilamente, em posição normal, move-se facilmente 1 – A contorcer-se, a balançar-se para trás e para a frente, tenso 2 – Arqueado, rígido, ou com movimentos bruscos						
Choro 0 – Sem choro (acordado ou adormecido) 1 – Geme ou choraminga, queixa-se ocasionalmente 2 – Chora em permanência, grita ou soluça, queixa-se com frequência						
Consolabilidade 0 – Satisfeito, descontraído 1 – Tranquilizado por toque, abraços ou conversa ocasionais, pode ser distraído 2 – Difícil de consolar ou reconfortar						
PONTUAÇÃO TOTAL						

Figura 6 – Escala comportamental da dor FLACC (Powell *et al.*, 2010)

Para crianças acima dos 7 anos de idade há outra ferramenta para a determinação da intensidade da dor, denominada de Termómetro da Dor. É resultado de uma adaptação da EDV e, antes de ser usada em crianças, era utilizada em doentes com limitações cognitivas moderadas a graves ou com dificuldade de comunicar verbalmente. Baseia-se na explicação ao doente de que tal como a temperatura aumenta num termómetro à medida que se faz sentir mais calor, também a dor aumenta à medida que se sobe na escala, aqui representada como um termómetro. Deste modo, a criança deve escolher o descritor que melhor traduz a dor que está a sentir. É da competência do profissional de saúde registar o descritor escolhido pelo paciente e ir avaliando a intensidade da dor ao longo do tempo (Powell *et al.*, 2010).

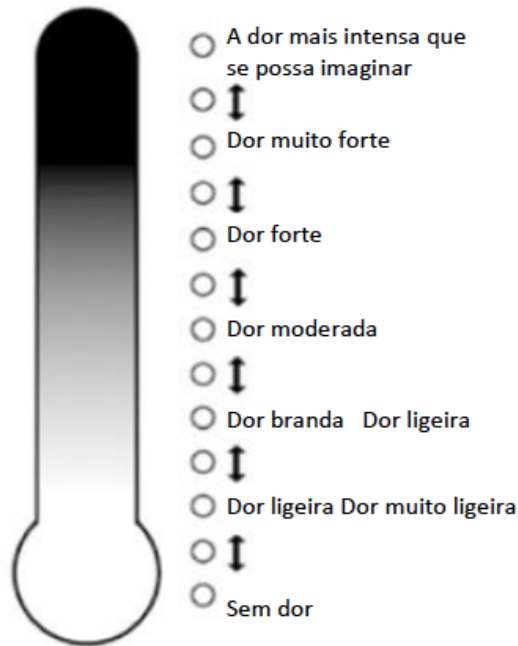


Figura 7 – Termómetro da Dor (Powell *et al.*, 2010)

A necessidade de ter mais ferramentas que não se cinjam apenas na determinação da intensidade da dor levou à criação do CAPA (*Clinically Aligned Pain Assessment*). O CAPA consiste numa conversa guiada por determinadas perguntas com o objetivo de juntar informação relevante sobre a dor do paciente. A abordagem assenta na descrição do conforto do paciente, se o desconforto está a piorar ou a melhorar, se o paciente se encontra em condições de participar em atividades de recuperação e se a dor interfere com o sono. Um estudo realizado durante 4 semanas nas unidades de cirurgia, medicina interna, oncologia e ortopedia revelou que tanto os pacientes como a equipa de enfermagem preferiram o CAPA do que a ENA. A probabilidade de efetuar uma classificação correta da dor foi de 82% usando o CAPA e de 42% usando a ENA (Gordon, 2015).

Assim, é importante reter que não há um único método de avaliação da dor que sirva para todas as situações. É necessário ter em conta a idade do paciente, o seu estado de consciência e cognição e ainda o nível educacional (Gordon, 2015).

5. Fisiopatologia da dor

A dor constitui o sintoma mais comum que leva as pessoas à procura de um profissional de saúde acarretando enormes custos socio-económicos. Assim, é de vital importância a compreensão da sua fisiopatologia para estarmos habilitados a proporcionar o melhor tratamento para cada situação que possa surgir. Torna-se, deste modo, fundamental o ensino da fisiopatologia e terapêutica da dor aos inúmeros profissionais incumbidos de tratar os doentes que os procuram (Lopes, 2003).

A dor é um importante mecanismo de sobrevivência e proteção que surgiu para consciencializar o ser humano de possíveis ameaças ao seu bem-estar e à integridade do organismo. O sistema somatossensorial é o responsável pelo processamento de estímulos dolorosos sendo que este sistema está funcionalmente e topograficamente organizado (Lee and Spanswick, 2006).

Já desde 1965 que se pretende saber mais acerca da fisiologia da dor. Melzack e Wall propuseram a “Teoria do Portão” como um método explicativo da modulação da dor. Segundo esta teoria, a modulação da dor é feita a três níveis, sendo eles a periferia, a medula espinhal e o cérebro, sendo que os três formam os “portões de controlo”. O controlo é feito no sentido ascendente e descendente. No sentido ascendente ocorre a inibição ou facilitação da propagação do estímulo da periferia para o cérebro, e no sentido descendente o controlo é feito do cérebro até aos cornos posteriores da medula espinhal. Os neurotransmissores são responsáveis pela abertura ou fecho dos “portões”. Os neurotransmissores excitatórios sintetizados aquando de uma lesão atuam abrindo o portão (o que simboliza a passagem da informação dolorosa) se não forem bloqueados pelos neurotransmissores inibitórios, como é o caso da serotonina, encefalinas e outras endorfinas. As fibras nervosas também assumem um papel na modulação da dor, sendo que as fibras A β levam à interrupção da passagem de informação dolorosa enquanto que as fibras A δ e as C levam à “abertura do portão”. No sentido descendente, funções cognitivas como a atenção, a memória e as funções emotivas como o stress, estímulos visuais e táteis intervêm na modulação da dor através da produção de neurotransmissores e transmissão de estímulos sensitivos (Lopes, 2003).

5.1 Nociceção

A dor, uma experiência complexa, não é apenas a simples transdução de estímulos nociceptivos provenientes do ambiente, mas sim um processamento cognitivo e emocional protagonizado pelo Sistema Nervoso Central (SNC) (Guginski, 2008). A complexidade da experiência da dor deve-se à variabilidade que existe na percepção da intensidade do estímulo, deve-se também à suscetibilidade individual e ainda à resistência individual à dor (Swieboda *et al.*, 2013).

Este complexo processo inicia-se pela ativação física de neurónios sensoriais primários, os nociceptores. Na maior parte dos casos, a dor advém da ativação dos nociceptores ou pode ocorrer o dano desses nociceptores ou até mesmo do SNC. Neste último caso fala-se da dor neuropática (Lopes, 2003).

Os nociceptores são células nervosas integrantes do sistema nervoso periférico com a função de detetar e transmitir os estímulos dolorosos. Estão presentes na pele, em tecidos somáticos profundos, como os músculos e articulações, e ainda nas vísceras. Estes possuem o seu corpo celular no gânglio das raízes dorsais da espinal medula. A partir desse corpo celular ocorre uma bifurcação que origina um prolongamento para o corno dorsal da espinal medula (com a possibilidade de estabelecer sinapses com os neurónios espinhais, sendo que estes últimos cruzam a linha média e ascendem para diversos núcleos supraespinhais através da substância branca contralateral) e outro prolongamento periférico que termina nos vários órgãos periféricos formando a fibra sensitiva. As fibras aferentes primárias dividem-se em três tipos, fibras A β , fibras A δ e fibras C, tendo em conta critérios anatómicos e funcionais, sendo estes o diâmetro da fibra, a velocidade de condução e o grau de mielinização. Qualquer uma das fibras mencionadas podem transmitir informação inócua, no entanto só as fibras C e as A δ transmitem estímulos nociceptivos. As fibras A β são as mais mielinizadas, com maior diâmetro (10 μ m) e maior velocidade de condução (30-100 m/s). São sensibilizadas através do toque leve e são responsáveis pela proprioceção (capacidade em reconhecer a localização do corpo). Têm a propriedade interessante de aliviar a sensação dolorosa através da fricção da pele. Já as fibras A δ tem pouca mielinização, tem um diâmetro de 2-6 μ m, uma velocidade de condução de 1,2-30 m/s, responde a temperaturas superiores a 53°C no caso das fibras Tipo I e a temperaturas maiores que 43°C no caso das fibras Tipo II. Quanto às fibras C, estas não possuem mielina, o diâmetro varia de 0,4-1,2 μ m, têm uma velocidade de condução de 0,5-2 m/s e são sensíveis a temperaturas superiores a 43°C. Quando surge

um estímulo nocicetivo na pele, as fibras A δ respondem com a mobilização de processos que irão resultar numa dor aguda que é imediata e, logo a seguir, as fibras C originam uma resposta com uma dor difusa (Guginski, 2008).

A ativação dos nociceptores ocorre através de estímulos nocicetivos que podem ser mecânicos, químicos ou térmicos. Para que um estímulo desencadeie dor é necessário que este tenha uma intensidade acima de um valor limiar. Exemplos de estímulos químicos são ácidos e a capsaicina (componente de um tipo de pimenta); temperaturas acima dos 42°C e abaixo dos -15°C são exemplos de estímulos térmicos; o ato de fazer pressão “afiada”, rotação para além da amplitude funcional de uma articulação ou uma distensão do intestino são exemplos de estímulos mecânicos. No que diz respeito aos nociceptores C, a maioria são polimodais uma vez que são sensíveis aos três tipos de estímulos. Há ainda alguns nociceptores C que são apenas sensíveis a estímulos térmicos e mecânicos ou só sensíveis a cada um destes dois estímulos. Já os nociceptores A δ do tipo I, em situação fisiológica, respondem essencialmente a estímulos mecânicos, mas após sensibilização são também sensíveis a estímulos químicos e térmicos. Por outro lado, existem ainda os nociceptores A δ tipo II que apenas respondem a estímulos térmicos. Convém ainda referir a existência de nociceptores silenciosos que em condições fisiológicas não respondem a qualquer tipo de estímulo, mas após sensibilização por mediadores químicos em situação de inflamação começam a responder a vários estímulos (Swift, 2015).

5.2 Transdução

Decorrente da captação de um estímulo doloroso ocorrem eventos químicos e elétricos. Em primeiro lugar ocorre a transdução, que consiste na conversão de um estímulo nocicetivo num potencial de ação eletroquímico. Em segundo lugar dá-se a transmissão, que envolve estruturas e mecanismos relacionados com a condução do potencial de ação através da espinal medula até ao tálamo e tronco cerebral. Seguidamente dá-se a modulação que envolve o mecanismo de supressão da dor pelas próprias vias nocicetivas ascendentes e descendentes. Finalmente, dá-se a perceção na qual ocorre a integração de respostas cognitivas e afetivas, sendo que a componente emocional tem uma importância considerável na experiência da dor (Moffat and Rae, 2010).

Durante a transdução, para qualquer que seja a natureza de estímulo, ocorre uma mudança do potencial de membrana nas células nervosas de forma a que ocorra a

transmissão do impulso nervoso. Em repouso, estas células apresentam no seu interior um potencial negativo relativamente ao exterior, uma vez que a membrana plasmática bombeia, através da bomba sódio potássio, três iões de sódio para o exterior e dois iões de potássio para o interior da célula. Quando ocorre a estimulação do neurónio há uma mudança transitória do potencial de membrana devido à abertura dos canais de sódio que permitem a entrada de grandes quantidades deste ião para o espaço intracelular, ocorrendo a despolarização da célula. Deste modo, ocorre a transmissão do impulso nervoso devido às ondas de despolarização e repolarização que ocorrem ao longo das células nervosas (Varandas, 2013).

5.3 Transmissão

Os neurónios aferentes primários entram na medula espinal através do gânglio dorsal, e é no corno dorsal que estabelecem uma sinapse com os neurónios de segunda ordem. Nesta sinapse ocorre a libertação de neurotransmissores excitatórios (por exemplo, o glutamato), de neuropéptidos (substância P), e neuromoduladores (por exemplo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)) pelo axónio pré-sináptico. Estes neurotransmissores/moduladores ligam-se aos recetores existentes no neurónio pós-sináptico, dos quais se destaca o recetor ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) e o recetor ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), recetores acoplados à proteína G e recetores tirosina cinase. Se os potenciais de ação do neurónio pré-sináptico ocorrerem a uma frequência e duração suficiente, a atividade no neurónio pós-sináptico aumenta propagando-se assim o potencial de ação. Deste modo, os impulsos gerados no corno dorsal da espinal medula ascendem através dos feixes espinhais até às estruturas supraespinhais onde ocorre a perceção da dor (Argoff, 2011).

É na substância cinzenta da espinal medula que se encontram os corpos celulares dos neurónios espinhais e é a substância branca que contém os axónios dos neurónios ascendentes ou descendentes. Em 1952, Rexed subdividiu a substância cinzenta em 10 lâminas, em que as lâminas de I a VI correspondem ao corno dorsal. É na lâmina I (zona marginal) e na II (substância gelatinosa) que as fibras C e A δ terminam, no entanto, algumas fibras A δ terminam na lâmina V. Os sinais nociceptivos que alcançam o corno dorsal são enviados para os centros supraespinhais através de vias ascendentes (Moffat and Rae, 2010). Classicamente as vias ascendentes dividem-se em dois grupos: a via

ascendente lateral que está relacionada com a componente sensorial e discriminativa da dor, isto é, com a deteção da localização, intensidade e duração do estímulo doloroso, e a via ascendente medial que está envolvida nos aspetos cognitivos e afetivos da dor (Lopes, 2003).

Dessas vias faz parte o feixe espinotalâmico que é considerado a principal via de transporte da dor. Este feixe provém de neurónios localizados nas lâminas I e V-VII. A maioria dos seus axónios cruzam para o lado contralateral e, por isso, ascendem contralateralmente. A via espinotalâmica divide-se em duas partes: uma componente lateral que ascende no funículo ventrolateral e termina na zona ventrobasal do tálamo, e uma componente medial que ascende no funículo dorsolateral contralateral e termina na zona medial do tálamo, como os núcleos ventromedial posterior, ventroposterior inferior. Referir também que a componente lateral está relacionada com a parte discriminativossensorial da dor e o componente medial é responsável pelo aspeto afetivocognitivo (Moffat and Rae, 2010).

O feixe espinomesencefálico, tal como o nome indica dirige-se aos núcleos mesencefálicos e tem responsabilidades na modulação descendente. Termina na substância cinzenta periaquedutal, está envolvido na resposta autonómica, e é responsável também pela resposta defensiva somatomotora. No núcleo parabraquial projeta-se um feixe que se subdivide em duas partes consoante o feixe se dirige para a amígdala ou para o hipotálamo. Trata-se do feixe espinobraquioamigdalino e o espinobraquiohipotalâmico estando envolvidos nos aspetos emocionais e afetivos da dor (Moffat and Rae, 2010).

Existe também um feixe chamado espinoreticular que se projeta nos núcleos da substância reticular a nível bulbar também envolvidos na modulação descendente. Também se projeta nos núcleos mediais do tálamo envolvidos na componente afetivocognitivo da dor (Moffat and Rae, 2010).

A informação nocicetiva atinge múltiplas estruturas supraespinhais nomeadamente o tálamo. A componente ventrobasal do tálamo é formada pelos núcleos ventroposteromedial e ventroposterolateral os quais estão implicados na função discriminativossensorial da dor, uma vez que essa zona recebe as aferências da componente lateral do feixe espinotalâmico que veiculam a informação originada nos neurónios WDR (wide dynamic range) da espinal medula. Estes neurónios têm como principal destino o córtex somatossensitivo primário. A componente medial do feixe

espinotalâmico dirige-se aos núcleos mais mediais do tálamo, que incluem o núcleo ventromedial posterior e a porção ventral da zona mediodorsal do tálamo. Estes núcleos, em simultâneo com os neurónios do núcleo ventroposterior inferior estão envolvidos nos componentes emocional e cognitivo da dor e projetam-se no córtex somatossensitivo secundário, córtex cingulado anterior e outras áreas do sistema límbico (como o córtex insular e o córtex pré-frontal medial) (Lopes, 2003).

5.4 Modulação descendente

A medula espinal, antes considerada como uma mera intermediária para que os estímulos dolorosos chegassem às estruturas superiores, é atualmente conhecida por ter uma grande variedade neuronal com um considerável número de neurotransmissores e neuropeptídeos responsáveis pela transmissão e modulação dos sinais nociceptivos (Fernandes and Gomes, 2011).

Até à data, são considerados três mecanismos que apresentam responsáveis pela modulação da dor: a inibição segmentar, o sistema opióide endógeno e o sistema nervoso inibitório descendente (Patel, 2010).

A perceção da dor não é proporcional à extensão da lesão nem à intensidade do estímulo. Uma das explicações para esta situação é a Teoria do Portão, que explica a inibição segmentar. Os impulsos nervosos responsáveis pela transmissão da lesão são influenciados por células nervosas existentes nas colunas posteriores nomeadamente na substância gelatinosa, agindo como se de um “portão” se tratasse, isto é, inibindo ou facilitando a transmissão do impulso nervoso. Assim, o “portão” é inibido quer pelas fibras descendentes como pelos impulsos veiculados pelas fibras das raízes dorsais. Sabe-se que as fibras do tato (as fibras A β) são responsáveis pelo “fecho do portão” e as fibras A δ (dor aguda) conjuntamente com as fibras C (dor crónica) “abrem o portão”. Esta teoria também indica que fibras colaterais das fibras A β dos fascículos grácil e cuneiforme inibem a transmissão do impulso nociceptivo. Tendo por base este efeito, surgiu a Técnica de Estimulação Transcutânea que se baseia na colocação de elétrodos sobre a pele do indivíduo estimulando as fibras A β de nervos periféricos ou do funículo posterior da medula (Fernandes and Gomes, 2011).

Enkefalinas, endorfinas e dinorfinas constituem o sistema opióide endógeno e ligam-se aos recetores opióides presentes principalmente na substância cinzenta periaquedutal e no bulbo raquidiano ventral e ainda em vários pontos da espinal medula. Tanto os fármacos opiáceos como os opióide endógenos são potentes agentes analgésicos (Argoff, 2011).

Processos mediados por neurotransmissores monoaminérgicos como a norepinefrina, serotonina e dopamina modulam os sinais dolorosos no corno dorsal. No entanto, alguns dos neurotransmissores podem tanto exercer um efeito antinocicetivo como um efeito pronocicetivo dependendo do subtipo e da localização dos recetores envolvidos. A serotonina pode inibir sinais nocicetivos através da ativação do recetor 5-HT₁ (5-hydroxytryptamine). Mais especificamente, a ativação do recetor 5-HT_{1A} inibe a excitabilidade dos neurónios de projeção do feixe espinotalâmico e também dos interneurónios excitatórios. Da mesma forma, a ativação de recetores 5-HT_{1B/D} é um processo antinocicetivo através da inibição da libertação de neurotransmissores libertados pelas vias nocicetivas aferentes primárias. Em contrapartida, a ativação do sistema descendente serotoninérgico promove a transmissão dolorosa ao ativar os recetores 5-HT_{2/3} (Argoff, 2011). Assim a utilização de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI's) e de antidepressivos tricíclicos exibem propriedades analgésicas (Patel, 2010).

Similarmente ao sistema serotoninérgico, a ativação central do sistema dopaminérgico pode tanto inibir como facilitar a perceção nocicetiva. A ativação dos recetores D2 e D3 nos aferentes nocicetivos primários e nos cornos dorsais inibem a sinalização dolorosa através da inibição da libertação de neurotransmissores pré-sinápticos. Contudo, a dopamina pode ser pronocicetiva se ativar os neurónios D1 ascendentes do feixe espinotalâmico (Argoff, 2011).

Em contraste com os sistemas monoaminérgicos acima descritos, a noradrenalina só tem efeito antinocicetivo. Há inibição da dor devido à ativação dos recetores α_{2A} nos terminais dos nocicetores primários ou também pela ativação pós-sináptica dos recetores α_1 causando a libertação do neurotransmissor inibitório GABA (Ácido Gama Aminobutírico) ou de glicina dos interneurónios inibitórios (Argoff, 2011).

5.5 Sensibilização Central

Sensibilização central pode ser definida como uma amplificação da sinalização neuronal no SNC que leva à hipersensibilidade. Esta definição pode ainda ser complementada referindo que se trata de uma resposta aumentada dos neurónios nociceptivos à estimulação aferente (Nijs *et al.*, 2016).

O fenómeno de sensibilização central pode ser desencadeado por uma estimulação dolorosa mais prolongada ou de alta frequência que leva a alterações neuronais que duram para lá do tempo de estimulação e que se tornam independentes da estimulação. A sensibilização central está, por isso, ligada à dor crónica e ocorrem alterações permanentes do sistema nociceptivo sem finalidade fisiológica (Nijs *et al.*, 2016).

Nociceptores do tipo C ativados repetidamente conduzem a um estado de hiperexcitabilidade dos neurónios WDR que se caracteriza pelo aumento dos campos recetivos (ocorrendo o fenómeno de hiperalgesia secundária) e pela redução do limiar de ativação (originando alodinia). A hiperalgesia compreende a hiperalgesia primária e a hiperalgesia secundária. Enquanto que na primária há uma sensibilidade aumentada na área afetada predominantemente devido à sensibilização periférica do nociceptor, a secundária consiste numa sensibilidade aumentada em redor da área não lesada mediada centralmente. A alodinia caracteriza-se por ser uma dor que é causada por um estímulo que não é suficiente para causar essa mesma dor em condições fisiológicas normais (Lopes, 2003).

Os neurónios WDR apresentam um estado de hiperexcitabilidade prolongado para além da estimulação que lhe deu origem. Assim, surge o conceito de Potenciação a Longo Prazo (LTP), que consiste na facilitação da transmissão sinática em várias regiões do SNC incluindo o corno dorsal da espinal medula. Outro fenómeno de sensibilização central é o *Windup* que se baseia no aumento da resposta dos neurónios WDR ao aplicar-se repetitivamente um estímulo com baixa frequência e de intensidade constante que ative as fibras C. É da recorrente ativação dos recetores NMDA do glutamato (tanto dos ionotrópicos, permeáveis a Na⁺ e a Ca²⁺, como dos metabotrópicos) que ocorrem os fenómenos de LTP e de *Windup* (Lopes, 2003).

5.6 Sensibilização periférica

Uma vez que ocorra lesão, inflamação e processos reparadores que levem a um estado de hipersensibilidade ocorre sensibilização periférica. Na maioria dos pacientes essa sensibilização desaparece quando o processo de reparação ocorre e a inflamação se resolve. No entanto, sempre que o estímulo nocicetivo se dá contínua e ininterruptamente (por exemplo, na diabetes) ocorrem alterações nos neurónios aferentes primários (Fein, 2012).

Vários fatores contribuem para que a sensibilização periférica ocorra. Mediadores inflamatórios como o Péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e a Substância P, libertados pelos terminais nocicetivos, aumentam a permeabilidade vascular, causam edema localizado e a libertação de produtos de lesão como as prostaglandinas, bradicinina, fatores de crescimento e citocinas formando uma “sopa inflamatória”. Estas substâncias podem tanto sensibilizar como excitar os nocicetores, resultando em menores valores limiares de estimulação e geração de focos ectópicos. Canais de sódio dependentes de voltagem (VGSC) e o recetor da capsaicina (TRPV₁) estão também intimamente envolvidos na ativação e sensibilização dos nocicetores periféricos. O facto de múltiplas substâncias estarem envolvidas no processo de sensibilização das vias aferentes primárias explica o porquê de nenhum fármaco ser universalmente efetivo (Cohen and Mao, 2014).

6. Tratamento Farmacológico da dor

Posteriormente à realização da avaliação do paciente, da determinação da causa da dor, quando possível, e da determinação do mecanismo responsável pela sensação nociceptiva, deverá instituir-se o tratamento farmacológico. Para isso, deve-se ter em conta aspetos como idade do paciente, outras patologias manifestadas pelo mesmo, a existência de medicação ou não, entre outros aspetos. Para o controlo da dor a terapia farmacológica é o tratamento de eleição, partindo-se para a não farmacológica quando os medicamentos não estão a ser eficazes ou quando se pretende uma terapia complementar à farmacológica (Varandas, 2013).

Em 1986, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu um conjunto de *guidelines* para o controlo da dor organizadas num esquema chamado “Escada da OMS” ou “Escada Analgésica de Três Níveis”. Esta escala tornou-se um esquema standard para o tratamento analgésico (Swieboda *et al.*, 2013). Embora tivesse sido criada para controlar a dor oncológica, acabou por ser usada para além desse tipo de dor. A utilização de analgésicos convencionais são, na maior parte das vezes, o primeiro tratamento a ser empregue. A escala sugere que a medicação deva ser administrada por via oral com aumento da dose e da potência até que se consiga controlar a dor (White *et al.*, 2017).

A clássica escada analgésica possui três níveis, sendo que no 1º nível encontram-se os fármacos não opióides, nomeadamente AINE’s e ainda o paracetamol. O 1º nível corresponde ao tratamento da dor leve, que numa escala de 10 pontos se situa numa intensidade entre 1 a 3. No 2º degrau encontram-se os opióides fracos da qual é exemplo a codeína, o tramadol e a dehidrocodeína, usadas na terapia da dor moderada que corresponde a uma intensidade de 4 a 6. Por último, no 3º nível estão os fármacos opióides fortes como a morfina, o fentanil e a buprenorfina usados no controlo da dor com intensidade de 7 a 10. Existem também os fármacos adjuvantes que pertencem a diferentes classes farmacológicas e são importantes no tratamento da dor crónica. Não se trata de verdadeiros analgésicos, mas potenciam os anteriores e atuam em determinados fatores que podem estar a agravar o quadro algico. Destacam-se os antidepressivos, os ansiolíticos, os anticonvulsivantes, os corticoides, os relaxantes musculares. Estes podem ser utilizados em qualquer nível da escada analgésica da OMS. É também possível utilizar medicamentos que estão no 1º nível juntamente com os do 2º e 3º degraus. Não se aconselha a utilização de dois fármacos do mesmo grupo farmacológico (Thomas and Gunten, 2009).

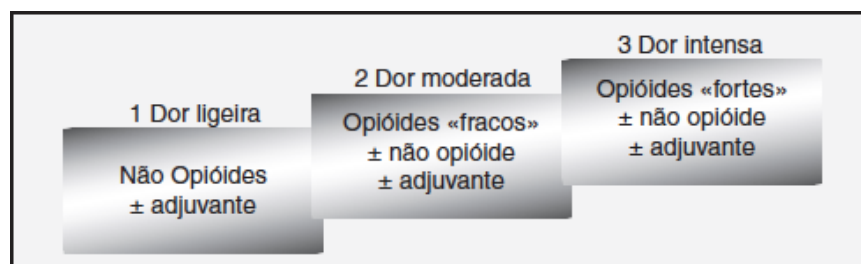


Figura 8 – Escada analgésica da OMS (Gonçalves *et al.*, 2007)

A OMS propõe algumas diretrizes na utilização dos analgésicos, nomeadamente o facto da administração do fármaco ser por via oral, a medicação deve ser tomada a horas certas, ter em conta a individualidade de cada um no sentido de a maneira de reagir à dor poder ser afetada por fatores como o sexo, a raça, a idade, cultura, entre outros (Varandas, 2013).

6.1 AINE's

O primeiro degrau da escada da OMS consiste na utilização de analgésicos não opioides como é o caso do paracetamol e dos AINE's. Estes últimos reduzem a inflamação e oferecem o alívio da dor reduzindo a produção de agentes inflamatórios pela inibição das enzimas cicloxigenase COX-1 e COX-2. Estas duas enzimas são responsáveis pela transformação do ácido araquidónico em prostaglandinas pela ação da enzima fosfolipase A₂. Tanto a COX-1 como a COX-2 catalisam a produção de dois tipos de eicosanoides: as prostaglandinas (PG's) que causam vasodilatação, aumentam a permeabilidade vascular, sensibilizam os nociceptores e inibem a secreção de ácido gástrico e a agregação plaquetária; e os tromboxanos (TX's) que causam agregação plaquetária e vasoconstrição. A COX-1 é uma enzima constitutiva encontrando-se na maioria dos tecidos produzindo PG's e TX's, os quais tem a função de proteger o trato gastrointestinal, manter o fluxo sanguíneo renal e promover a agregação plaquetária. Em contrapartida, a COX-2 é induzida nas células inflamatórias em resposta à lesão e é responsável pelos efeitos da inflamação incluindo a dor (Rang *et al.*, 2012).

Os inibidores não seletivos da COX atuam tanto na COX-1 como na COX-2 e incluem a Aspirina, Ibuprofeno e o Naproxeno. Os efeitos secundários são devidos à inibição da COX-1 e incluem úlceras gastrointestinais, que são minimizadas através da

utilização concomitante de inibidores da bomba de prótons de forma a proteger o estômago de secreções gástricas (Silverstein *et al.*, 2000).

Na década de 90, foram desenvolvidos inibidores seletivos da COX-2 (coxibs) que incluem o celecoxib, o etoricoxib... Estudos demonstraram que é possível alcançar alívio da dor e simultaneamente não ter os efeitos secundários renais e gastrointestinais dos tradicionais AINE's. No entanto, um número considerável de estudos revelaram uma forte associação entre a utilização dos coxibs e o aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares, o que levou à sua retirada. Isto porque os coxibs inibem a produção de prostaciclina (um inibidor da agregação plaquetária) mas não inibe a produção de TX-A₂ (um promotor da agregação plaquetária) mediado pela COX-1, levando a um estado vascular pro-trombótico (Schnitzer *et al.*, 2004).

A *European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human use* propõe *guidelines* que contraindicam o uso de coxibs em pacientes com doença coronária e o uso cauteloso destes em pacientes com fatores de risco para doença coronária. Este comité propõe ainda que se forem necessárias altas doses de AINE's para o controlo da dor, deve pensar-se num tratamento alternativo para não expor os indivíduos a problemas cardíacos, gastrointestinais e renais (White *et al.*, 2017).

Para além da inibição das COX, pensa-se que os AINE's exibam também um mecanismo de ação central no controlo da dor. Em modelos animais a administração de AINE's na espinal medula ou em regiões supraespinhais tem uma potência 10 a 100 vezes superior à administração sistémica. Quando administrados conjuntamente com a morfina demonstram uma interação sinérgica em vez de aditiva. A injeção intratecal de Ibuprofeno e Aspirina suprime a hiperalgesia induzida pelo recetor NMDA, AMPA e pela Substância P. Os AINE's diminuem também a atividade talâmica invocada pela electroestimulação produzida pelas vias aferentes primárias (Lynch and Watson, 2006).

6.2 Paracetamol

O paracetamol e a aspirina têm sido os medicamentos de venda livre mais usados para o tratamento de dores de pequena intensidade. O paracetamol difere dos AINE's porque não apresenta efeitos anti-inflamatórios, mas apresenta efeitos analgésicos e antipiréticos. Também não possui a tendência de causar ulceração gástrica ao contrário dos AINE's. A razão para a diferença entre o paracetamol e os AINE's ainda não está bem esclarecida. Estudos indicam que é um inibidor fraco da COX com seletividade para a COX cerebral (Rang *et al.*, 2012).

6.3 Opioides

O ópio é um extrato do suco da papoila *Papaver somniferum* que contém morfina e outros alcaloides relacionados. Há milhares de anos que é usado como promotor de euforia e analgesia. Foi em 1806 que o farmacêutico alemão Friedrich Wilhelm Serturmer isolou do ópio um único alcaloide, a morfina (Jamison and Mao, 2015).

A estrutura da morfina foi determinada em 1902 e, desde então, muitos opioides semissintéticos (produzidos por modificação química da morfina) e inteiramente sintéticos foram estudados. Os análogos da morfina são a codeína, papaverina; os opioides semissintéticos são a oxicodona, naloxona, buprenorfina e os inteiramente sintéticos são a metadona, fentanil, alfentanil, entre muitos outros (Pathan and Williams, 2012).

Há mais de uma década que a utilização de opioides não se resume apenas à dor oncológica ou a situações de doença terminal. Estes fármacos devem ser usados em situações de dor moderada ou severa, seja aguda ou crónica, independentemente da etiopatogenia da lesão. Foi a OMS que através da Escada Analgésica desmistificou a analgesia com a utilização de opioides (Pedro and Silva, 2017).

Atualmente existem quatro tipos de recetores opiáceos, sendo eles: μ , δ , κ e NOP (Nociceptin). São recetores acoplados à proteína G e estão distribuídos pelo SNC bem como pela periferia, nomeadamente no trato gastrointestinal, coração, sistema imunitário, entre outras localizações. Existe um grande polimorfismo genético nos recetores cujas consequências não são bem conhecidas. Foram detetados mais de 100 polimorfismos no gene de recetores μ , e esta situação influencia a sensibilidade à dor, a resposta analgésica,

os efeitos adversos e os riscos de dependência física e psicológica (Pedro and Silva, 2017).

Na prática clínica a estimulação dos diferentes recetores opioides produz um conjunto de efeitos que estão dependentes da localização do recetor. Agonistas do recetor μ causam analgesia, mas também sedação, depressão respiratória, bradicardia, náuseas, vômitos e diminuição da mobilidade gástrica. Ativação dos recetores δ causam analgesia e redução da motilidade gástrica, enquanto que estimulação dos recetores κ causa analgesia, diurese e disforia. Os recetores NOP causam analgesia, hiperalgesia e alodinia (McDonald and Lambert, 2005).

Os opioides não variam apenas na sua especificidade para recetores, mas também na sua eficácia nos diferentes recetores. Assim, alguns fármacos atuam como agonistas totais, agonistas parciais, antagonistas ou agonista/antagonista. Os agonistas totais apresentam acentuada afinidade pelos recetores μ e menos afinidade para os δ e κ , como acontece com o fentanil ou o sufentanil. Os agonistas parciais requerem uma maior ocupação dos recetores para uma resposta mais baixa, como é o exemplo a buprenorfina. Os antagonistas produzem muito pouco efeito quando administrados isoladamente, porém bloqueia os efeitos dos opioides. São exemplos deste caso a naloxona e a naltrexona. Quanto aos agonistas/antagonistas ocorrem quando um opioide é, por exemplo, agonista do recetor κ e antagonista do recetor μ , como é o caso da nalorfina (Powell *et al.*, 2010).

Quanto ao mecanismo de analgesia utilizado pelos opioides, sabe-se que estes atuam simultaneamente a nível pré-sináptico e pós-sináptico. A nível pré-sináptico, estes atuam nos neurónios aferentes primários inibindo a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCC) resultando numa diminuição da libertação de neurotransmissores como o glutamato e a substância P. A nível pós-sináptico, os opioides inibem a transmissão do impulso nervoso através da abertura dos canais de potássio (VGPC) que causam hiperpolarização das membranas celulares dos neurónios. Os opioides administrados, tal como os opioides endógenos, também irão ativar as vias de modulação descendente da dor (Johnston, 2010).

Um aspeto importante na iniciação da instituição da terapêutica opioide é o facto de ser necessária a realização da sua titulação. Há uma grande variação inter-individual na dose requerida de opioides para que ocorra a analgesia. A titulação corresponde à

iniciação da terapêutica com doses baixas e, seguidamente, ir acompanhando a situação clínica do indivíduo e, assim, ajustar a dose do opioide. É fulcral a realização de *follow up* regular aos pacientes (todos os três meses ou mais dependendo da situação clínica). E estar atentos aos efeitos secundários. A titulação deve iniciar-se com opioides de ação curta e com o passar do tempo implementar o uso de opioides de libertação prolongada que permitam reduzir o número de administrações (Ballantyne and Mao, 2003).

Os efeitos adversos dos opioides são comuns a todos os indivíduos, mas a sua intensidade é dose-dependente, sobretudo relacionada com a dose inicial, e ainda indivíduo-dependente. Estes efeitos são a depressão respiratória, náuseas e vômitos, sedação, obstipação, euforia, miose, prurido, entre outros. A depressão respiratória é mediada pelos recetores μ e ocorre em doses terapêuticas. As alterações na pressão de CO_2 arterial são normalmente detetadas por neurónios quimiossensíveis no tronco cerebral resultando num aumento na frequência respiratória de forma a eliminar o CO_2 . No entanto, os opioides diminuem a resposta à hipercapnia, uma vez que causam uma depressão nos neurónios quimiossensíveis responsáveis pelo aumento da taxa de ventilação. As náuseas e vômitos ocorrem em 40% da população que toma opioides, sendo que estes efeitos são causados pela estimulação dos neurónios presentes na área postrema do bulbo raquidiano. Normalmente estes efeitos são transitórios e desaparecem com a repetição da administração dos opioides, embora em alguns casos possam persistir e, nesse caso, limitam a adesão à terapêutica. A administração de um metabolito da morfina, a morfina-6-glucoronida, é mais polar não penetrando na área postrema e produzir assim, menos náuseas e vômitos. O prurido é um efeito secundário causado pela libertação de histamina pelos mastócitos devido à administração de morfina. A obstipação é causada pelo aumento do tónus e redução da motilidade no sistema gastrointestinal. A constrição pupilar (miose) é causada pela estimulação do núcleo do nervo oculomotor mediada pelos recetores μ e κ . Este efeito é interessante uma vez que permite detetar intoxicações por opioides uma vez que as pupilas se apresentam puntiformes, e todas as outras causas de coma e depressão produzem dilatação pupilar (midríase) (Rang *et al.*, 2012).

No universo dos fármacos opioides a tolerância, a dependência física e psicológica são conceitos a ter em conta. A tolerância define-se como “estado adaptativo pelo qual a exposição a um fármaco induz ao longo do tempo alterações que resultam numa diminuição da resposta de um ou mais efeitos desse fármaco”. Desenvolve-se

rapidamente e envolve a dessensibilização do recetor. A rotatividade do fármaco (mudança de um opioide para outro) é frequentemente utilizado na clínica para superar a perda de eficácia do fármaco. No entanto, a tolerância ao efeito analgésico é mais lenta que a que se estabelece aos efeitos secundários. A tolerância nada tem que ver com a dependência. A dependência física corresponde ao síndrome de abstinência que ocorre em caso de suspensão, redução abrupta do fármaco ou administração de um antagonista como a naloxona. Se a retirada do opioide for gradual os sinais de dependência física são muito menos visíveis. Os sintomas correspondem a agitação, diarreia, tremores. No entanto, os agonistas do recetor μ de ação longa como a metadona e a buprenorfina podem ser utilizados para aliviar esses sintomas. A dependência psicológica é algo mais grave e constitui uma das barreiras mais frequentes à analgesia com opioides. Corresponde a um comportamento compulsivo de procura do fármaco sem qualquer razão relacionada com a analgesia. Assim, a dependência psicológica raramente ocorre em pacientes que estão a utilizar os opioides como analgésicos. Assim, deve estar na mente dos prescritores a possibilidade desta situação estar a acontecer, devendo por isso, monitorizar os tratamentos e identificar grupos de risco (Pedro and Silva, 2017).

A morfina é usada como referência para todos os outros opioides. Trata-se de um agonista forte dos recetores μ recomendada no nível 3 da escada da OMS. Os metabolitos ativos da morfina, morfina-6-glucoronídeo e morfina-3-glucoronídeo, podem aumentar os efeitos adversos como a depressão respiratória, principalmente em caso de falência renal. Está indicada para o alívio da dor no pós-operatório e em situação oncológica e também para situações agudas como uma cólica ou angina de peito. Um aspeto importante é a necessidade de monitorização da intensidade de dor do paciente de forma a poder administrar a dose correta de morfina (Trescot *et al.*, 2008).

A oxicodona é um agonista forte dos recetores μ , encontrando-se no terceiro degrau da escada da OMS e tem 1,5 vezes a potência analgésica da morfina. A sugestão de que atua também no recetor κ não é aceite por toda a comunidade científica. Tem as mesmas ações terapêuticas que a morfina e apenas está disponível em comprimidos de libertação prolongada. É um fármaco de abuso devido aos seus efeitos eufóricos (Trescot *et al.*, 2008).

A metadona é também agonista dos recetores μ apenas com 0,3 vezes a potência analgésica da morfina. Pensa-se também que seja antagonista dos recetores NMDA sendo, por isso, usada no tratamento da dor crónica como é o caso da dor neuropática.

Este fármaco é usado em programas de desintoxicação de drogas de abuso através da administração regular de doses orais de metadona uma vez que a intensidade do síndrome de abstinência é menor (Rang *et al.*, 2012).

A codeína apenas tem 20% da potência analgésica quando comparada com a morfina. Assim, é usada para o tratamento de dores de baixa intensidade (cefaleias, lombalgias...), costuma estar associada ao paracetamol e apresenta atividade antitússica (Rang *et al.*, 2012).

Tanto o fentanil, como o alfentanil, sufentanil e o remifentanil são fármacos extremamente potentes com potências de 800 a 1000 vezes superiores à morfina e apresentando um início rápido mas menos duradouro que a morfina. São amplamente utilizados em sistemas de analgesia controlada pelo paciente administrados em adesivos transdérmicos e usados para o controlo da dor crónica grave (Powell *et al.*, 2010).

O tramadol é um opioide fraco usado no nível 2 da escada da OMS com uma potência de 0,2 vezes a potência da morfina. É muito usado como analgésico para a dor no pós-operatório. Trata-se de um agonista fraco dos recetores μ e também inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina que leva ao aumento da concentração de noradrenalina e serotonina na fenda sinática conduzindo à inibição da dor (Powell *et al.*, 2010).

O uso combinado de opioides e AINE's tem como motivo o facto da coadministração de dois fármacos com diferentes mecanismos de ação levar à administração de menores quantidades de ambos e assim produzir o mesmo grau de analgesia. Deste modo, há uma diminuição dos efeitos secundários produzidos por cada classe de fármacos usados (Rang *et al.*, 2012).

6.4 Antidepressivos

Conhecidos como analgésicos inconventionais, fármacos que inicialmente foram desenvolvidos como antidepressivos ou anticonvulsivantes mostraram ter efeitos analgésicos quando administrados a pacientes com dor. Designados de “adjuvantes” na Escada da OMS podem ser usados em qualquer degrau desta (Finnerup *et al.*, 2005).

Apesar dos antidepressivos serem usados como fármacos analgésicos durante aproximadamente 40 anos, apenas recentemente é que esta classe de fármacos foi

aprovada por parte das agências reguladoras como sendo fármacos válidos no tratamento da dor neuropática e especialmente da neuropatia diabética. Sabe-se também que tanto os antidepressivos como os anticonvulsivantes são considerados os fármacos de 1º linha no tratamento da dor neuropática (Micó *et al.*, 2006).

Dentro dos antidepressivos, os antidepressivos tricíclicos (ADT's) são os que apresentam um maior número de estudos realizados e maior evidência científica que comprovem a sua eficácia na farmacoterapia da dor crónica. Amitriptilina, imipramina, nortriptilina e doxepina são exemplos desta classe farmacêutica. Estes demonstram ser eficazes no tratamento de dor orofacial, artrite, síndrome do intestino irritável, dor pélvica crónica, neuralgia pós-herpética, entre outros. Tipicamente, as doses de ADT's usadas no tratamento destas patologias são inferiores às doses necessárias para tratar a depressão (Rodieux *et al.*, 2015).

O principal mecanismo de ação dos ADT's é a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina na fenda sinática, permitindo a interação das monoaminas com os interneurónios inibitórios no corno dorsal da espinal medula que conduzem a um aumento do limiar de ativação dos neurónios secundários da via nociceptiva. Deste modo, a condução de impulsos da dor até ao tálamo fica comprometida, o que resulta na não perceção da dor. Outro possível mecanismo é o facto dos ADT's serem antagonistas dos recetores NMDA, dos VGSC e dos VGCC, o que leva à diminuição da transmissão dos impulsos nervosos, conduz à hiperpolarização dos neurónios e ainda inibe a exocitose de neurotransmissores (como o glutamato e a substância P) (Medawar and Matheus, 2012).

O uso de ADT's tem como vantagens o facto de existirem décadas de experiência clínica destes fármacos para o tratamento da dor e ainda o seu baixo custo. Outra vantagem advém do facto de 30% a 54% dos pacientes com dor crónica se apresentarem também com um quadro clínico de depressão e, deste modo, se poder proceder ao tratamento concomitante da dor e depressão (Sultana *et al.*, 2015).

No entanto, o uso de ADT's apresenta efeitos secundários frequentes devido à interação com o recetor H1 da histamina, com o recetor muscarínico M1 e com os recetores α_1 -adrenérgicos. A atividade anticolinérgica destes antidepressivos leva ao desenvolvimento de retenção urinária, obstipação, boca seca, taquicardia, confusão, tonturas, visão embaciada, entre outros. O bloqueio dos recetores H1 da histamina desenvolvem sedação, sonolência e ganho de peso. Quanto ao bloqueio dos recetores α_1 -

adrenérgicos causa hipotensão ortostática, taquicardia, tonturas e ainda efeito cardiotoxico (desenvolvimento de arritmias) potenciado pela inibição de canais de sódio (Rintala *et al.*, 2007).

Para além dos ADT's há uma outra classe de antidepressivos com bastante eficácia no tratamento da dor neuropática. Trata-se dos Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRI's) que, tal como os ADT's, inibem a recaptação de serotonina e de noradrenalina, mas sem possuírem os efeitos secundários dos ADT's. Isto acontece porque os SNRI's não têm afinidade para os recetores M1, H1 ou α_1 -adrenérgicos, sendo assim mais toleráveis. Deste grupo de fármacos faz parte a venlafaxina e a duloxetina, sendo que esta última já foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration). Os SNRI's são mais eficazes no tratamento da dor neuropática que os SSRI's (Gallagher *et al.*, 2015).

6.5 Anticonvulsivantes

Há evidência científica suficiente que determina que certos anticonvulsivantes tem propriedades analgésicas na dor neuropática devido à sua capacidade de reduzir a excitabilidade neuronal. Os fármacos mais bem estudados nesta questão são a gabapentina, a pregabalina e a carbamazepina. No entanto, já há evidência do facto da lamotrigina, topiramato e oxcarbazepina também poderem ser usadas no tratamento da dor neuropática (Backonja, 2004).

Originalmente, a gabapentina foi desenvolvida como um análogo estrutural do GABA. Esta liga-se com alta afinidade à subunidade α_2 - δ dos VGCC inibindo a libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, substância P, noradrenalina e CGRP. Não se sabe ao certo de que forma é que a gabapentina inibe os canais de cálcio. Considera-se que seja pela inibição da abertura do canal ou através da interferência com o que circula nestes canais de cálcio. As subunidades α_2 - δ são suprarreguladas nos neurónios sensoriais danificados, por isso, tendo em conta o mecanismo de ação da gabapentina, esta é mais eficaz no tipo de dor neuropática do que noutros tipos de dor (Rogawski and Loscher, 2004). A gabapentina é bastante bem tolerada pelos pacientes uma vez que apenas causa efeitos adversos moderados como tonturas e sonolência e são mais frequentes nas fases iniciais de tratamento. Pode ainda causar ataxia e confusão. Estudos realizados revelam que a gabapentina é um bom analgésico no tratamento de

neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, nevralgia do trigémio e na lesão da espinal medula. A associação da gabapentina com a morfina mostra melhores resultados analgésicos do que a sua administração em separado (Levendoglu *et al.*, 2004).

No que concerne à pregabalina, tal como a gabapentina, também é um análogo estrutural do GABA e também não interfere com os recetores gabaérgicos. Tem o mesmo mecanismo de ação da pregabalina e os mesmo efeitos secundários. Neste caso, estudos apontaram para a pregabalina como um tratamento eficaz da dor resultante da neuralgia pós-herpética e da neuropatia diabética (Richter *et al.*, 2005).

A carbamazepina é também um anticonvulsivante, cujo mecanismo de ação se centra no bloqueio dos VGSC. Estudos apontam para o uso da carbamazepina no tratamento da neuropatia diabética e é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da neuralgia do trigémio (Lynch and Watson, 2006).

No sentido de comparar a atividade entre os antidepressivos e os anticonvulsivantes foi feito um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia destes fármacos no tratamento da neuralgia do trigémio. Foram usadas a gabapentina e a amitriptilina sendo que o resultado do estudo foi a igualdade de eficácia entre ambas as classes de fármacos. No entanto, enquanto que os antidepressivos têm alguns efeitos adversos nomeadamente os anticolinérgicos, os anticonvulsivantes apresentam efeitos secundários mais moderados como tonturas e sonolência (Lynch and Watson, 2006).

6.6 Anestésicos Locais

Apesar dos anestésicos locais já serem usados há mais de um século, estes continuam a surpreender pelas suas aplicações na terapêutica. São usados na anestesia intraoperatória bem como na analgesia de dor aguda e crónica, nomeadamente da dor neuropática. Muitos estudos demonstraram que a administração de lidocaína intravenosa no período pré-operativo irá beneficiar a analgesia no pós-operativo, ajudando a diminuir o consumo de opioides nessa fase (Shah *et al.*, 2018).

Quanto ao mecanismo de ação dos anestésicos locais, estes atuam ao nível de canais iónicos, como é o caso dos canais de sódio, cálcio e potássio, e também exercem a sua ação em recetores dos quais são exemplo os recetores NMDA (Lirk *et al.*, 2017).

Os canais iónicos dependentes de voltagem conduzem através da membrana iões essenciais para a geração e propagação do potencial de ação e para a libertação de neurotransmissores. Existem 9 isoformas de VGSC distribuídos diferencialmente por vários tecidos excitáveis como por exemplo, o Nav1.5 encontra-se no músculo cardíaco enquanto que o Nav1.7 está presente nos nociceptores periféricos. Após despolarização, os VGSC's assumem um estado de não condução no qual o canal não reabre durante um período de tempo. É nessa altura que a lidocaína se liga aos VGSC's suprimindo a excitabilidade neuronal (Wolff *et al.*, 2014).

Os canais de potássio dependentes de voltagem (VGPC) repolarizam a membrana após o potencial de ação ocorrer. Deste modo, apesar da afinidade da lidocaína para os VGPC's ser seis vezes inferior comparado com VGSC's, o bloqueio dos VGPC's leva ao aumento da duração do potencial de ação. A inibição da saída de iões potássio causa uma despolarização parcial na membrana neuronal (Wal *et al.*, 2016).

VGCC's estão envolvidos na excitação neuronal bem como em diversas funções fisiológicas. Estes canais são também bloqueados por anestésicos locais de uma forma menos intensa que os VGSC conduzindo à inibição da libertação de neurotransmissores e neuropéptidos dos terminais pré-sinácticos (Perret and Luo, 2009).

Os recetores NMDA estão envolvidos numa neurotransmissão rápida e modulação da informação nociceptiva conduzindo ao desenvolvimento de hiperalgesia e dor crónica. A lidocaína inibe os recetores NMDA numa forma dependente da dose. Várias hipóteses têm sido propostas quanto ao mecanismo de ação dos anestésicos locais nestes recetores, tais como a inibição da proteína cinase C que leva a alterações na fosforilação do recetor, ligação dos anestésicos locais aos recetores NMDA, entre outros mecanismos (Vranken, 2012).

O tratamento tópico com lidocaína, utilizando emplastos de 5% de lidocaína, tem-se mostrado muito eficaz em estudos realizados em indivíduos com nevralgia pós-herpética e com alodinia (Ritchie *et al.*, 2010).

6.7 Relaxantes musculares

Outra classe de fármacos usada é a dos relaxantes musculares. No entanto, estes ainda se encontram pouco compreendidos, pouco se sabe acerca dos mecanismos de ação de alguns dos fármacos usados, mas esforços estão a ser feitos para obter mais informação

sobre estes. Um dos exemplos usados são os agonistas GABA como o diazepam e o baclofeno. O diazepam atua como GABA agonista nos recetores pré-sinácticos GABA a. Promove a hiperpolarização da membrana neuronal e diminui a geração do potencial de ação. O baclofeno é também um GABA agonista nos recetores pré-sinácticos GABA b. Este fármaco reduz a quantidade de substância P na espinal medula, o que leva à redução da dor. Fármacos sedativos também atuam como relaxantes musculares, dos quais são exemplo a metaxalona e o metocarbamol, cujos mecanismos de ação são desconhecidos. Tizanidina e clonidina são fármacos agonistas α -2 adrenérgicos que também tem ação relaxante muscular. A tizanidina foi aprovada pela FDA para o tratamento de espasticidade muscular resultante de danos na espinal medula ou acidente vascular cerebral (AVC) (Chang, 2020).

6.8 Terapia Combinada

Resultados de estudos clínicos bem como observação da resposta à administração de fármacos aos pacientes sugerem que a utilização da monoterapia para a resolução de quadros clínicos de indivíduos com dor apenas reduz em 30% a sua intensidade. No entanto, esta informação não é surpreendente dada a complexidade da dor e a variabilidade de mecanismos envolvidos. A analgesia através da multiterapia oferece a vantagem de se utilizarem fármacos com mecanismos complementares o que conduz a uma redução nos efeitos secundários de cada uma das classes usadas devido à redução da dose de fármaco necessária para a analgesia (Argoff, 2011).

Estudos indicam que a combinação de opioides com fármacos não opioides é uma boa estratégia no sentido em que, deste modo, é possível reduzir o consumo de opioides e diminuir os efeitos secundários a eles associados sem haver perda de eficácia e, em alguns casos, providenciando uma maior analgesia (Skinner, 2004).

A indivíduos submetidos a cirurgias ortopédicas, a introdução de um AINE (indometacina ou ketorolac) juntamente com um opioide durante o período de recuperação pós-operatório conduziu a uma melhor analgesia do que apenas a utilização da analgesia controlada pelo paciente (PCA) e ainda reduz a utilização da própria PCA. Similarmente, a combinação da administração de um AINE (ketoprofeno) com lidocaína diminui a intensidade da dor, reduziu a utilização de opioides no pós-operatório e, reduz os efeitos adversos associados a estes (Gilron *et al.*, 2013).

Há também benefícios da associação de opioides com os ligandos α_2 - δ . A meta-análise de 14 estudos incluindo 1027 pacientes submetidos a cirurgia reportaram que a administração de gabapentina no pré-operatório reduziu significativamente a dor pós-operatória quer o indivíduo esteja em repouso quer esteja em movimento e reduziu também a quantidade de opioides administrados no pós-operatório. Factos semelhantes foram encontrados com a utilização de pregabalina (Peng and Wijesundera, 2007).

A combinação da analgesia através da incorporação de inibidores de recaptção de monoaminas (como a desipramina e a amitriptilina) com opioides foi também bem sucedida. No entanto, a eficácia da analgesia parece depender do fármaco inibidor da recaptção e ainda do neurotransmissor alvo (Argoff, 2011).

Apesar dos benefícios comprovados da combinação de fármacos no controlo da dor, potenciais complicações devem ser avaliadas, nomeadamente o facto da introdução de mais fármacos para o paciente tomar poder levar à falta de adesão terapêutica. Outro aspeto a considerar é o aumento do risco de ocorrência de interações entre os fármacos prescritos (Aronson, 2007).

7. Novas alternativas terapêuticas farmacológicas

Os agentes terapêuticos ditos “clássicos” para o tratamento da dor não tem mostrado grande eficácia terapêutica e estão relacionados com efeitos adversos importantes. Os opioides, que são dos fármacos mais eficazes, provocam, como vimos anteriormente, tolerância, dependência, depressão respiratória, entre outros efeitos. A heterogeneidade da apresentação clínica da dor acoplada à complexidade da sua patofisiologia torna difícil a criação de agentes eficazes. Tem-se vindo a investigar novas alternativas que atuem de forma mais específica nos alvos terapêuticos, nomeadamente a ação em canais iónicos, recetores acoplados à proteína G, entre outros (Yekkirala *et al.*, 2017).

7.1 Canabinoides

Inicialmente, o termo “Canabinoides” era usado para designar um grupo específico de compostos presentes na planta *Cannabis sativa*, que é conhecida pelos seus efeitos psicoativos e também pelos seus usos na medicina. Na medicina tradicional Chinesa o canábis era usado no tratamento da asma, malária e da gota, e na Índia era utilizado para tratar nevralgias, convulsões e cefaleias (Sánchez and Suárez, 2018).

A planta canábis possui aproximadamente 500 compostos naturalmente presentes que incluem terpenoides, flavonoides e canabinoides. Nesta última classe incluem-se o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o canabinoide mais abundante, e o canabidiol (CBD), o segundo composto mais abundante. O THC é o responsável pelas propriedades psicoativas ao contrário do CBD (Sandoval et al, 2017). Assim, o THC, o CBD e nabiximols designam-se por fitocannabinoides, a anandamida e o 2-araquidoniglicerol são endocannabinoides e o dronabinol e a nabilona são canabinoides sintéticos (Mesquita *et al.*, 2020).

Até à data, dois recetores canabinoides foram estudados, o CB₁ e CB₂. Os recetores CB₁ tem uma distribuição ubiqüitária, sendo encontrados predominantemente no SNC, na zona pré-sináptica das células nervosas, nomeadamente nas regiões motoras e límbicas (áreas envolvidas na transmissão e modulação) como na substância cinzenta periaquedutal, na medula rostral ventromedial e no cordo dorsal da espinal medula. Também se encontram em terminais nervosos periféricos e em tecidos não neuronais que incluem o útero, a próstata, o estômago, o endotélio vascular, entre outros. Os recetores

CB₂ tem uma distribuição mais limitada e localizam-se no sistema imune, tanto nas células como nos tecidos (Kendall and Yudowski, 2016). O CB₁ pertence à família dos recetores acoplados à proteína G e a sua ativação resulta na inibição ou ativação de canais iónicos que irão inibir a libertação de neurotransmissores dos terminais dos axónios (Maharajan *et al.*, 2020). Informações recentes consideram que o CBD não atua através destes recetores. Acredita-se que o CBD reduza efeitos psicotrópicos indesejáveis causados pelo THC e que potencia outros efeitos como o efeito analgésico quando administrado concomitantemente com o THC. Isto ocorre possivelmente devido ao efeito alostérico negativo que o CBD tem sobre o recetor CB₁ (Sandoval *et al.*, 2018).

Quanto ao sistema endocanabinoide, este tem sido reconhecido como um sistema neuromodulador. Está envolvido em processos fisiológicos como a regulação do apetite, a função motora, endócrina e do trato gastrointestinal, a resposta inflamatória e imunológica e na modulação da dor. Ligam-se e atuam ao nível dos recetores canabinoides CB₁ e CB₂ (Mesquita *et al.*, 2020).

Os efeitos secundários resultantes da utilização de canabinoides são a euforia, a ansiedade, pânico, paranoia, psicose, sedação, tonturas, sonolência, ataxia, efeitos cognitivos, taquicardia, hipotensão postural e palpitações. Há efeitos no tempo de reação e no controlo motor, por isso, deve ser recomendada atenção especial às pessoas que conduzem (Lynch and Watson, 2006).

Em 2018 foi aprovada a utilização de medicamentos e substâncias à base de canábis em Portugal. O Infarmed considera que a dor crónica é uma das indicações para a utilização destas substâncias. No entanto, estudos realizados sobre a eficácia e aplicabilidade dos canabinoides no tratamento da dor apresentam resultados divergentes. Estudos realizados nos últimos 10 anos nos quais é comparada a ação analgésica do nabiximols com o placebo como terapêutica suplementar para a dor crónica oncológica, concluíram que a ação do nabiximols é semelhante ao placebo na diminuição da intensidade da dor mas tem efeito superior na melhoria do sono. Tendo por base vários estudos concluiu-se que medicamentos e substâncias à base de canábis podem ser classificadas como terapêutica de terceira linha na dor neuropática. Estes ensaios clínicos usaram nabiximols, nabilona, dronabinol e canábis inalado e compararam-se com o placebo (Mesquita *et al.*, 2020).

A administração oral de THC reduz a dor em pacientes com danos na espinal medula e esclerose múltipla e também se considera que doses baixas de nabiona conseguem aliviar a dor em indivíduos com neuropatia diabética periférica. O uso de canabinoides através da via aérea também demonstrou capacidade de alívio da dor no caso de neuropatia em pacientes com vírus da imunodeficiência humana. Já a administração sublingual de THC e CBD em proporções iguais a pacientes com doença oncológica mostrou não ser efetiva na redução da dor quando comparada com o placebo (Sánchez and Suárez, 2018)

O uso de canabinoides tem sido amplamente debatido no sentido da possibilidade de ocorrer adição ou dependência. A adição é definida como o desejo crónico compulsivo de certas substâncias como as drogas, e a incapacidade de evitar o uso dessas substâncias apesar das consequências. Já a dependência é definida como as consequências a longo prazo da utilização de substâncias como os opioides ou as benzodiazepinas. Adição e dependência estão relacionadas, uma vez que a adição a uma substância em particular pode levar a dependência depois de estar exposta a essa mesma substância por um certo período de tempo. No entanto, de acordo com a *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC), o risco de dependência para os canabinoides é de apenas 9%, para a nicotina é de 67,5% e para o álcool é de 22,7%. Assim, a probabilidade de dependência e adição para os canabinoides é mais baixa que para as outras substâncias acima referidas (Maharajan *et al.*, 2020).

O uso de canabinoides está contraindicado em mulheres grávidas ou a amamentar, em crianças e adolescentes, assim como em idosos, doentes com antecedentes de perturbações psiquiátricas, abuso e dependência de substâncias, psicoses e convulsões. Também não deve ser utilizado em indivíduos com doença cardiovascular ou cerebrovascular devido a hipotensão ocasional e taquicardia. Em Portugal, para a terapêutica da dor crónica, podem ser usados todos os medicamentos à base de canábis desde que aprovados pelo Infarmed. A prescrição destes medicamentos apenas deve ser feita nos casos em que as outras intervenções terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas não estejam a exercer o alívio da dor esperado ou porque se registam efeitos secundários importantes. Deve ser feita uma avaliação do risco psicopatológico pelo psiquiatra (Mesquita *et al.*, 2020).

7.2. Canais TRPV1

Estudos recentes têm vindo a elucidar alguns dos mecanismos moleculares subjacentes à transdução do estímulo nóxico. Têm sido descobertos vários estímulos que ativam canais iónicos que se encontram nos terminais nocicetivos. Um dos canais iónicos que se pensa ter potencial na atividade analgésica são os TRP (Recetores de Potencial Transitório), nomeadamente o recetor TRPV1. Trata-se de um canal catiónico não seletivo que pode ser ativado por estímulos físicos e químicos endógenos e exógenos. Os estímulos do canal TRPV1 são: temperatura >43°C, baixo pH, a capsaicina, o endocanabinoide anandamida, N-oleil-dopamina, entre outros. A sua ativação conduz a uma sensação de queimadura dolorosa. Os recetores TRPV1 são encontrados nos neurónios nocicetivos do SNP (Sistema Nervoso Periférico) e também no SNC e estão envolvidos na transmissão e modulação da dor (Tóth *et al.*, 2005).

Antagonistas do canal TRPV1, através do bloqueio deste canal, provocam analgesia, como é exemplo o AG489 e APHC1-APHC3. Já os agonistas deste canal induzem a dessensibilização do recetor ou a degeneração reversível da terminação nervosa sensorial devido ao influxo de catiões. Exemplos de agonistas são: capsaicina, resiniferatoxina, VaTx1-3, entre outros que também foram desenvolvidos (Sintsova *et al.*, 2020).

Um dos agonistas, como foi acima mencionado, é a capsaicina, um alcaloide derivado das malaguetas, que ativa os canais TRPV1 existentes nas fibras nocicetivas. Essa ativação causa despolarização, iniciação do potencial de ação e transmissão dos sinais dolorosos para a espinal medula. Após vários dias de aplicação, os neurónios que possuem canais TRPV1 ficam dessensibilizados. Cremes contendo 0,075% de capsaicina demonstraram ser moderadamente efetivos na nevralgia pós-herpética, mas tem o problema de requerer múltiplas administrações por dia e causarem sensação de queimação muitos dias antes do efeito analgésico começar. Assim, surgiram os emplastos com 8% de capsaicina em que apenas se coloca uma vez durante 3 meses. Estes apresentam como efeitos secundários dor local e eritema (Attal and Bouhassira, 2015).

7.3. Bloqueadores dos VGSC

Os VGSC estão subjacentes ao mecanismo de sinalização elétrica de dor em todos os neurónios. Existem nove tipos distintos de canais de sódio codificados por diferentes genes, dos quais três (Nav1.1, Nav1.2 e Nav1.6) estão expressos tanto no SNC como no SNP e outros três (Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9) estão confinados aos neurónios periféricos. Os bloqueadores dos VGSC que atualmente são usados no controlo da dor, como a lidocaína e a amitriptilina, não tem grande seletividade para com estes canais e a sua janela terapêutica está limitada devido aos efeitos secundários. Assim, investigação está a ser feita para a criação de fármacos que atuem seletivamente nestes canais de sódio, que garantam uma maior eficácia e menos efeitos adversos (Yekkirala *et al.*, 2017).

Sabe-se mais sobre a contribuição dos canais Nav1.7 na dor do que sobre qualquer outro canal de sódio. Os canais Nav1.7 estão maioritariamente expressos nos nociceptores e neurónios simpáticos, e têm uma baixa expressão no SNC. Estes canais emergem como bons candidatos para o desenvolvimento de novos analgésicos uma vez que a identificação de uma mutação rara na qual os canais Nav1.7 perdem a sua função resulta numa condição de insensibilidade congénita à dor. De forma similar, modelos de ratos *knockout* de canais Nav1.7 mostram uma completa insensibilidade a estímulos nociceptivos. Deste modo, as indústrias farmacêuticas estão esperançosas no desenvolvimento de moléculas que atuem nestes canais de forma a introduzir novos analgésicos na terapêutica da dor. Potentes moléculas inibitórias dos canais Nav1.7 foram encontradas, mais concretamente da classe de sulfonamidas, compostos que são altamente seletivos para estes canais. Ensaio clínicos foram conduzidos de forma a identificar estes compostos, nomeadamente o composto PF-05089771 desenvolvido pela Pfizer, que se encontrava na fase II no tratamento da eritromelalgia primária (Sun *et al.*, 2014). O local de ligação da sulfonamida nos canais Nav1.7, que foi descoberto recentemente, é completamente diferente do local de ligação das moléculas inibidoras dos canais de cálcio “clássicas” como a lidocaína, a carbamazepina e outros analgésicos, que interagem com a região do poro do canal e que tem uma pequena seletividade nos diferentes subtipos canais de cálcio (Yekkirala *et al.*, 2017).

Existe um potencial problema na utilização de bloqueadores dos canais Nav1.7. Apesar destes canais terem uma pequena expressão no SNC, estes estão expressos nos neurónios olfativos primários, o que leva a que potentes inibidores destes canais podem levar a anosmia (Weiss *et al.*, 2011).

Tanto o canal Nav1.8 como o Nav1.9 estão expressos nos neurónios nociceptores de pequeno diâmetro, com pequena ou nula expressão noutras zonas neuronais. Os canais Nav1.8 contribuem para a corrente de sódio nos neurónios de pequeno diâmetro nos gânglios da raiz dorsal, o que torna estes canais interessantes alvos terapêuticos. Inibidores moderadamente seletivos foram desenvolvidos e exibem propriedades anti-nociceptivas em modelos animais. Esforços têm sido realizados para que esses inibidores pudessem ser aplicados em humanos. A Pfizer desenvolveu um composto, o PF-04531083, ao qual foram atribuídas características analgésicas em dores dentárias apenas (Yekkirala *et al.*, 2017)

7.4 Antagonistas do NGF

O NGF foi descoberto há aproximadamente 60 anos atrás pela Rita Levi-Montalcini, cuja função deste fator é a indução do crescimento e desenvolvimento dos nervos sensoriais e simpáticos. Na fase adulta, o NGF tem um papel crucial na geração de dor e hiperalgesia em estados de dor aguda ou crónica. A expressão deste fator está aumentada em tecidos inflamados e lesados. A ativação do NGF ocorre quando este se liga ao seu recetor tropomiosina quinase A (trkA). Assim, o desenvolvimento de fármacos que inibem este fator assentam no antagonismo do NGF, quer através da “captura” deste, quer pela inibição da ligação entre o NGF e o trkA ou pela inibição da sinalização do trkA (Hefti *et al.*, 2006). Estudos recentes apontam que o antagonismo seletivo do NGF é altamente efetivo em modelos animais nos estados de dor aguda ou crónica e que estão livres de efeitos adversos (Hirose *et al.*, 2016).

Em 1976, quando já se sabia que o NGF é essencial para a formação de nervos sensoriais e simpáticos, mediu-se a quantidade sérica de NGF em indivíduos com insensibilidade congénita à dor. Mais tarde, com os avanços na biologia molecular, descobriu-se que a causa dessa doença era a existência de uma mutação no gene que origina o trkA. Trata-se de uma doença onde não existem nervos nociceptivos nem simpáticos e, conseqüentemente, os indivíduos tem inúmeras lesões porque não sentem dor (Norman and McDermott, 2017).

Num estudo com o objetivo de investigar os efeitos do NGF em humanos, a administração intravenosa desse mesmo fator induziu dor em todo o músculo onde foi administrado. A administração subcutânea do NGF com a mesma dose induziu

hiperalgesia na pele onde foi administrado e ainda dor em todo o músculo. A dor no músculo continuou durante uma semana, mas a hiperalgesia na pele persistiu por várias semanas (Hirose *et al.*, 2016).

Quando ocorre alguma lesão são secretadas pelas células inflamatórias mediadores como o NGF, interleucinas que contribuem para a sinalização da lesão através da dor. Assim, a concentração de NGF aumenta nos locais de lesão e este fator interage com o recetor *trkA* que se encontra na membrana celular das terminações nervosas sensitivas, induzindo a alteração conformacional destas proteínas. Deste modo, ocorre sensibilização periférica nos nervos periféricos e sensibilização central na espinal medula, induzindo hiperalgesia e alodinia (Norman and McDermott, 2017).

Quanto ao potencial terapêutico desta área, existem os agentes que capturam o NGF, os que inibem a ligação entre o NGF e o *trkA* e ainda os que inibem a sinalização através do *trkA*, tal como foi referido acima. Os agentes que capturam o NGF são os anticorpos, nomeadamente o RN624, que é um anticorpo monoclonal humanizado, ao qual se procedeu à maturação da afinidade que resultou numa afinidade para com o NGF ao nível picomolar. Quanto à classe que inibe a ligação entre o NGF e o seu recetor, baseia-se no facto de haver dois domínios de interação entre ambos. Um desses domínios envolve o resíduo N-terminal do NGF, e é o domínio mais importante para a descoberta de fármacos uma vez que esta interação não ocorre para outros fatores neurotrófico. Por último, temos os agentes que inibem a sinalização através do *trkA*. Estes inibidores dos recetores tirosina quinase bloqueiam a ligação de ATP ao local catalítico destes. No entanto, a falta de seletividade desses agentes para com o *trkA* faz com que estes inibidores não sejam seguros, uma vez que potencialmente teriam mais efeitos secundários. E dado o elevado número de recetores tirosina quinase será complicado obter um antagonista do *trkA* que tenha a seletividade necessária para o tratamento dos doentes (Hefti *et al.*, 2006).

III. Discussão/Conclusão

Nesta dissertação, realizada através de uma revisão bibliográfica, a dor foi definida quanto à sua duração e fisiopatologia, foi esclarecido o procedimento da sua avaliação, foi explorada a fisiopatologia da dor bem como foram explicitados os tipos de tratamentos a efetuar em situações de dor quer seguindo a metodologia clássica quer usando as novas “armas” em desenvolvimento.

A definição de dor dada pela IASP é surpreendente, uma vez que se reconhece a dor não como uma sensação mas sim como uma experiência sensorial, emocional e comportamental. Assim, entendendo a complexidade deste sintoma percebe-se que é necessário um tratamento multifatorial para a dor (físico, psicológico e farmacológico). Acrescenta-se ainda que a percepção e reação da dor tem influências genéticas, familiares, psicológicas sociais e culturais (Fernandes and Gomes, 2011). A dor, dada a sua elevada prevalência e potencial de causar incapacidades, é um verdadeiro problema de saúde pública que necessita de uma atuação planeada de forma a promover a redução de desigualdades no acesso ao tratamento e requer também, por isso, humanização dos cuidados de saúde (SNS, 2017).

A avaliação da dor tanto aguda como crónica é um processo desafiante. Deve-se recolher a história clínica do paciente e executar um exame físico. As escalas de dor utilizadas ajudam na avaliação da dor sendo, no entanto, as respostas algo subjetivas. Assim, após a avaliação deve pensar-se no tratamento. Quanto à dor aguda, esta é fundamental para a preservação da integridade do indivíduo, uma vez que é um sintoma que alerta para a possível ocorrência de lesões. Esta é também autolimitada no tempo pois tende a desaparecer com a remoção do fator causal. No entanto, no que concerne à dor crónica, esta é um problema de saúde pública grave que acarreta muito sofrimento para quem a tem e tem implicações económicas associadas. É o tipo de dor mais difícil de tratar, pois é uma dor que é persistente e tendencialmente não responde aos tratamentos efetuados. Determina sofrimento aos pacientes e perda de qualidade de vida (Fernandes and Gomes, 2011).

No que se refere ao tratamento da dor, este tem vindo a evoluir. Existem os fármacos clássicos de combate à dor e ainda novos fármacos, uns já validados para serem usados, e outros que se encontram ainda em fase de ensaios clínicos. Um dos objetivos das novas classes de fármacos é ter eficácia aumentada e efeitos secundários menores.

Os canabinoides são um dos novos fármacos aprovados pelo Infarmed para o controlo da dor, nomeadamente da dor crónica. No entanto estes apenas podem ser usados se a terapêutica clássica não mostrar bons resultados e é necessário um parecer psicopatológico do psiquiatra sobre o risco da utilização dos canabinoides (Mesquita *et al.*, 2020). Quanto aos canais TRPV1, já se encontram disponíveis emplastos com 8% de capsaicina que provocam a dessensibilização do canal, no entanto apresentam alguns inconvenientes como a sensação de queimadura durante algum tempo desde o início da sua utilização (Sintsova *et al.*, 2020). No caso dos bloqueadores dos VGSC, resultados de estudos mostram que o desenvolvimento deste tipo de moléculas é considerado promissor no controlo da dor, nomeadamente as que atuam nos canais Nav1.7 (Yekkirala *et al.*, 2017). Por último, nesta dissertação também se refere o potencial dos antagonistas do NGF. Estes podem atuar de três formas: através da captura do NGF, inibição da ligação entre o NGF e o trkA e ainda a inibição da sinalização através do trkA (Hirose *et al.*, 2016).

Outra forma de conseguir diminuir os efeitos secundários de alguns fármacos é através da terapia combinada, em que se introduz dois tipos de fármacos, normalmente de classes distintas, e utilizam-se doses menores de cada um (Varandas, 2013).

O tema do controlo farmacológico da dor encontra-se em expansão devido ao facto de um elevado número de pessoas ser atingido por dores das mais variadas causas e da constante ineficácia de tratamento de algumas situações. Assim, o aparecimento de novos fármacos que deem resposta aos quadros de dor que surgem é pertinente e essencial.

IV. Referências Bibliográficas

- Argoff, C. (2011). Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management, *Current Medical Research and Opinion*, 27, pp. 2019-2031.
- Aronson, J. K. (2007). Compliance, concordance, adherence, *Br J Clin Pharmacol*, 63, pp. 383-384.
- Attal, N. and Bouhassira, D. (2015). Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms?, *Pain*, 156, pp. 104-114.
- Azevedo, L. F., Pereira, A. C., Mendonça, L., Dias, C. C. and Lopes, J. M. C. (2012). Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal, *Pain*, 13, pp. 773-83.
- Backonja, M. (2004). Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain, *Curr Pain Headache Rep*, 8, pp. 212-216.
- Ballantyne, J. and Mao, J. (2003). Opioid Therapy for Chronic Pain, *New England Journal Med*, 349, pp. 1943-1953.
- Barakat, A., Hamdy, M. M. and Elbadr, M. M. (2018). Uses of fluoxetine in nociceptive pain management: A literature overview, *European Journal of Pharmacology*, 829, pp. 12-25.
- Bastos, Z. (2005). *Multidisciplinaridade e Organização das Unidades de Dor Crónica*. Lisboa: Permanyer Portugal.
- Bell, A. (2018). The neurobiology of acute pain, *The Veterinary Journal*, 2372018, pp. 55-62.
- Chang, W. j. (2020). Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain, *Phys Med Rehabil Clin*, 31, pp. 245-254.
- Ciamarella, A. (2019). Psychopharmacology of chronic pain, *Handbook of Clinical Neurology*, 165.
- Cohen, S. P. and Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications, *BMJ*, 384.
- Fein, A. (2012). Nociceptors and the Perception of Pain.
- Fernandes, B. H. P. and Gomes, C. R. d. G. (2011). Mecanismos e aspetos anatómicos da dor, *Revista Saúde e Pesquisa*, 4, pp. 237-246.
- Finnerup, N. B., Otto, M., McQuay, H. J., Jensen, T. S. and Sindrup, S. H. (2005). Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal, *Pain*, 118, pp. 289-305.

Gallagher, H. C., Gallagher, R. M., Butler, M., Buggy, D. J. and Henman, M. C. (2015). Venlafaxine for neuropathic pain in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 23.

Gilron, I., Jensen, T. S. and Dickenson, A. H. (2013). Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside, *Lancet Neurol*, 12, pp. 1084-1095.

Gonçalves, E., Melo, G. and Costa, I. (2007). Núcleo de estudos de cuidados paliativos, associação portuguesa de médicos de clínica geral: recomendações para o tratamento da dor, *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 23, pp. 457-460.

Gordon, D. B. (2015). Acute pain assessment tools: let us move beyond simple pain ratings, *Wolters Kluwer Health*.

Guginski, G. (2008). Dor: o que sabemos sobre ela, *Revista prespetivas*, pp. 113-121.

Hefti, F. F., Rosenthal, A., Walicke, P. A., Wyatt, S., Vergara, G., Shelton, D. L. and Davies, A. M. (2006). Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 27, pp. 85-91.

Hirose, M., Kuroda, Y. and Murata, E. (2016). NGF/TrkA Signaling as a Therapeutic Target for Pain, *Pain Practice*, 16, pp. 175-182.

Jaggi, A. S., Jain, V. and Singh, N. (2009). Animal models of neuropathic pain, *Fundamental and Clinical Pharmacology*.

Jamison, R. N. and Mao, J. (2015). Opioid Analgesics, *Mayo Clinic Proc.*, 90, pp. 957-968.

Johnston, S. (2010). Effectiveness and safety of high-dose opioids for chronic pain, *Am Fam Physician*, 81, pp. 693-698.

Kendall, D. A. and Yudowski, G. A. (2016). Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease, *Front Cell Neurosci*, 10.

Lee, K. and Spanswick, D. (2006). Pain, *Seminars in Cell and Development biology*, 17, pp. 541-543.

Levendoglu, F., Ogun, C. O., Ozerbil, O., Ogun, T. C. and Ugurlu, H. (2004) Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury, *Spine*, 29, pp. 743-751.

Lirk, P., Hollmann, M. W. and Strichartz, G. (2017). The Science of Local Anesthesia: Basic Research, Clinical Application, and Future Directions, *International Anesthesia Research Society*.

Lopes, J. C., Saramago, P., Romão, J. and Paiva, M. d. L. M. (2010). *Pain Proposal: A dor crónica em Portugal*. Disponível em: <https://docplayer.com.br/3287860-A-dor-chronica-em-portugal.html> [Consultado em 17/03/2021]

Lopes, J. M. C. (2003). *Fisiopatologia da Dor*. Lisboa: Permanyer Portugal.

Lumley, M. A., Cohen, J. L., Borszcz, G. S., Cano, A., Radcliffe, A. M., Porter, L. S., Schubiner, H. and Keefe, F. J. (2011). Pain and Emotion: A Biopsychosocial Review of recent Research, *J. Clin Psychol*, 67, pp. 942-968.

Lynch, M. and Watson, P. (2006). The pharmacotherapy of chronic pain: A review, *Pain*, 11, pp. 11-38.

Maharajan, M. K., Yong, Y. J., Yip, H. Y., Woon, S. S., Yeap, J. M., Yap, K. Y., Yip, S. C. and Yap, K. X. (2020). Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management?, *Journal of Anesthesia*, 34, pp. 95-103.

McDonald, J. and Lambert, D. (2005). Opioid Receptors, *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 5, pp. 22-25.

Medawar, C. V. and Matheus, M. E. (2012). Antidepressivos Tricíclicos e Gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática, *Revista Brasileira de Farmácia*, 93, pp. 290-297.

Mesquita, G., Pedro, A., Fonseca, B. and Fonseca, R. (2020). Recomendações da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED) para a utilização de canabinoides na dor crónica, *APED*, 27, pp. 4-8.

Micó, J. A., Ardid, D., Berrocoso, E. and Eschalier, A. (2006). Antidepressants and pain, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 27, pp. 248-354.

Moffat, R. and Rae, C. P. (2010). Anatomy, physiology and pharmacology of pain, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 12, pp. 12-15.

Nijs, J., Goubert, D. and Ickmans, K. (2016). Recognition and Treatment of Central Sensitization in Chronic Pain Patients: Not Limited to Specialized Care, *Journal of Orthopaedic*, 46, pp. 1024-1028.

Norman, B. H. and McDermott, J. S. (2017). Targeting the Nerve Growth Factor (NGF) Pathway in Drug Discovery. Potential Applications to New Therapies for Chronic Pain, *J Med Chem*, 60, pp. 66-88.

Patel, N. B. (2010). Fisiologia da dor, in Kopf, A. & Patel, N. B. (eds), *Guia para o Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos*, Seattle: IASP Press.

Pathan, H. & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update, *British Journal of Pain*, 6, pp. 11-16.

Pedro, A. and Silva, M. P. (2017). *Manual de rotação de opioides*. Amadora: Laboratórios Vitória.

Peng, P. W. and Wijeyesundera, D. N. (2007). Use of gabapentin for perioperative pain control-meta-analysis, *Pain Res Manag*, 12, pp. 85-92.

- Perret, D. and Luo, Z. D. (2009). Targeting voltage-gated calcium channels for neuropathic pain management, *Neurotherapeutics*, 6, pp. 679-692.
- Powell, R., Downing, J., Ddungu, H. and Powell, F. (2010). Antecedentes de Dor e Avaliação da Dor, In Kopf, A. and Patel, N. (eds), *Guia para o Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos*. Seattle: IASP Press.
- Quintal, M. d. L. (2004). *Dor Neuropática*. Lisboa: Permanyer Portugal.
- Rang, H., Ritter, J., Flower, R. and Henderson, G. (2012) *Rang & Dale's Pharmacology*, 7th edition. London: Elsevier.
- Richter, R. W., Portenoy, R., Sharma, U., Lamoreaux, L., Bockbrader, H. and Knapp, L. E. (2005). Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial, *Pain*, 6, pp. 253-260.
- Rintala, D. H., Holmes, S. A., Courtade, D., Fiess, R. N., Tastard, L. V. and Loubser, P. G. (2007). Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury, *Arch Phys Med Rehabil*, 88, pp. 1547-1560.
- Ritchie, M., Liedgens, H. and Nuijten, M. (2010). Cost effectiveness of a lidocaine 5% medicated plaster compared with pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia in the UK: a markov model analysis, *Clin Drug Investig*, 30, pp. 71-87.
- Rodieux, F., Piguet, V. and Berney, P. (2015). Prescription of antidepressants in the treatment of pain: role of pharmacogenetics, *Rev Med Suisse*, 11, pp. 1374-1379.
- Rogawski, M. A. and Loscher, W. (2004). The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions, *Nat Med*, 10, pp. 685-692.
- Sandoval, E. A. R., Fincham, J. E., Kolano, A. L., Sharpe, B. N. and Vásquez, P. A. A. (2018). Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Consideratio, *Pharmacotherapy*, 38, pp. 651-662.
- Sandoval, E. A. R., Kolano, A. L. and Vásquez, P. A. A. (2017). Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain, *Curr Rheumatol Rep*, 67, pp. 0-10.
- Schnitzer, T., Burmester, G., Mysler, E., Hochberg, M., Doherty, M. and Ehram, E. (2004). Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic Arthritis research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial, *The Lancet*, 364, pp. 665-674.
- Shah, J., Velis, E. G. V. and Borgeat, A. (2018). New Local Anesthetics, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*.
- Silverstein, F., Faich, G., Goldstein, J. and Simon, L. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial, *JAMA*, 284, pp. 1247-1255.

Sintsova, O. V., Palikov, V. A., Palikova, Y. A., Klimovich, A. A., Gladkikh, I. N., Andreev, Y. A., M. M, M., Kozlovskaya, E. P., Dyachenko, I. A., Kozlov, S. A. and Leychenko, E. V. (2020). Peptide Blocker of Ion Channel TRPV1 Exhibits a Long Analgesic Effect in the Heat Stimulation Model, *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 493, pp. 215-217.

Skinner, H. B. (2004). Multimodal acute pain management, *Am J Orthop*, 33, pp. 5-9.

SNS (2008). Programa Nacional de Controlo da Dor.

SNS (2017). *Programa Nacional para a Prevenção e Controlo da Dor*. Lisboa: Direção Geral de Saúde.

Soares, J. L. D. (2015). *Semiologia Médica- Princípios métodos e interpretação*. Lisboa: Lidel-Edições técnicas.

Sultana, J., Spina, E. and Trifirò, G. (2015). Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety, *Expert Opi Drug Metab Toxicol*, 11, pp. 883-892.

Sun, S., Cohen, C. J. and Dehnhardt, C. M. (2014). Inhibitors of voltage-gated sodium channel Nav1.7: patent applications since 2010, *Pharm Pat Anal*, 3, pp. 509-521.

Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A. and Drodz, M. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment, *Ann Agric Environ Med*, 1, pp. 2-7.

Swift, A. (2015). Physiology-how the body detects pain stimuli, *Nursing Practice*, 111, pp. 20-23.

Sánchez, A. I. F. and Suárez, A. I. T. (2018). Medical Use of Cannabinoids, *Drugs*, 78, pp. 1665-1703.

Thomas, J. and Gunten, C. (2009). Tratamento Farmacológico da Dor, In Roenn, J., Paice, J. and Preodor, M. (eds), *Current. Diagnóstico e Tratamento da Dor*. São Paulo: Mc Graw Hill.

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A. and Aziz, Q. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Disease (ICD-11), *Pain*, 160, pp. 19-27.

Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M. and Hansen, H. (2008). Opioid Pharmacology, *Pain Physician*, 11, pp. 133-153.

Tóth, A., Boczán, J., Kedei, N., Lizanecz, E., Bagi, Z., Papp, Z., Edes, I., Csiba, L. and Blumberg, P. M. (2005). Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain, *Brain Res Mol Brain Res*, 27, pp. 162-168.

Varandas, C. M. B. (2013). Fisiopatologia da Dor. *Universidade Fernando Pessoa*.

Vranken, J. H. (2012). Elucidation of Pathophysiology and Treatment of Neuropathic Pain, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 12, pp. 304-314.

Wal, S. E. I. V. D., Heuvel, S. A. S. V. D., Radema, S. A., Berkum, B. F. M. V., Vaneker, M., Steegers, M. A. H., Scheffer, G. J. and Vissers, K. C. P. (2016). The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain, *European Journal of Pain*, 20, pp. 655-674.

Weiss, J., Pyrski, M., Jacobi, E., Bufe, B. and Willnecker, V. (2011). Loss of function mutations in sodium channel Nav1.7 cause anosmia, *Nature Reviews*, 472, pp. 186-190.

White, N. H., Duarte, R. V. and Raphael, J. H. (2017) An overview of treatment approaches for chronic pain management, *Rheumatol Int*, 37, pp. 29-42.

Wolff, M., Eehalt, R. S., Muhling, J., Weigand, M. A. and Olschewski, A. (2014). Mechanisms of lidocaine's action on subtypes of spinal dorsal horn neurons subject to the diverse roles of Na^+ and K^+ channels in action potential generation, *Anesth Analg*, 119, pp. 463-4470.

Yekkirala, A. S., Roberson, D. P., Bean, B. P. and Woolf, C. J. (2017). Breaking barriers to novel analgesic drug development, *Nature Reviews*, 16, pp. 545-564.