



• FICHA TÉCNICA No. 3

Fisiopatologia da Dor Pós-Operatória

Décadas de pesquisa evidenciaram que a Dor Pós-Operatória aguda tem uma fisiopatologia distinta que reflete na sensibilização periférica e central assim como em fatores humorais que contribuem para a dor em repouso e durante o movimento. Isto pode diminuir a funcionalidade e atrasar a convalescência [1,2,3].

Ativação do nociceptor, sensibilização e hiperalgesia:

Traumas teciduais em cirurgias podem gerar ativação de nociceptores e sensibilização. Por isso, pacientes têm dor em repouso e respostas exacerbadas a estímulos no local da lesão (hiperalgesia primária) [4,5].

- Diferentes procedimentos cirúrgicos (incluindo desbridamento para queimaduras agudas) envolvem diferentes órgãos e tecidos, no sítio cirúrgico e nas proximidades, criando uma variedade de padrões de sensibilização de nociceptores e diferenças na qualidade, local e intensidade da Dor Pós-Operatória.
- Mediadores liberados localmente e sistemicamente durante e depois da cirurgia que contribuem para a sensibilização de nociceptores incluem: prostaglandinas, interleucinas, citocinas, neurotrofinas (exemplos: fator de crescimento nervoso – que tem como sigla em inglês *NGF*; fator neurotrófico derivado da glia - que tem como sigla em inglês *GDNF*; neurotrofina 3 e 5 – que têm como siglas em inglês *NT3* e *NT5*; fator neurotrófico derivado do cérebro – que tem como sigla em inglês *BDNF*) [6,7].
- Diminuição do pH e da pressão de oxigênio e aumento da concentração de lactato persistem no sítio cirúrgico por vários dias. Esta resposta pode contribuir para a sensibilização periférica (exemplo: fibras C nos músculos) e aumento do comportamento doloroso pós-incisional. Canais iônicos sensíveis a ácido (exemplo: ASIC3) provavelmente emitem um sinal parecido com o da isquemia [1,8,9].



© Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP une cientistas, médicos, profissionais da saúde e pessoas responsáveis por políticas para estimular e ajudar o estudo sobre a dor e traduzir este conhecimento com o objetivo de aliviar a dor pelo mundo.

- Granulócitos neutrofilicos periféricos (sigla em inglês *NGs*) contribuem para a sensibilização periférica e dor após a incisão cirúrgica [10,11]. Respostas dos monócitos CD14+ (exemplo utilizando a via de sinalização do TLR4) são associadas com diferenças ao longo do tempo na Dor Pós-operatória [12].
- Nervos podem ser lesados durante a cirurgia, gerando descargas espontâneas. Potenciais de ação espontâneos em nervos lesados são capazes de alterar fatores qualitativos da dor neuropática que talvez estejam presentes precocemente no período pós-operatório e podem estar envolvidos com a dor neuropática [13].

Sensibilização central durante a Dor Pós-Operatória:

- Estímulo doloroso no intra e no pós-operatório pode aumentar respostas nociceptivas na sensibilização central e assim amplificar a intensidade da dor [14].
- A magnitude da sensibilização central depende de muitos fatores, incluindo o sítio cirúrgico e tamanho da lesão tecidual.
- A mediação para a sensibilização periférica do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) contribui para dor e hiperalgesia após a incisão [15].
 - A fosforilação do receptor AMPA GluR1, subunidade Serina-831, via proteína quinase C gama (PKC) γ , mas não por outras isoformas de proteína quinase C (PKC α , β I e β II), levam ao aumento de carregamento de Ca²⁺ para a membrana plasmática neuronal através dos receptores AMPA permeáveis a Ca²⁺ [16].
 - GluR1 tem regulação ascendente (*upregulation*) na medula espinhal ipsilateral de uma incisão via estargazina, a proteína regulatória do receptor AMPA transmembrana [17].
- Outras moléculas envolvidas na sensibilização central depois da incisão cirúrgica são: quinases extracelulares fosforiladas reguladas por sinal (ERK) 1/2, BDNF, fator de necrose tumoral (TNF α), iNOS, proteína quinase fosfatada ativada por mitógeno (MKP)3, monoamina oxidase (MAO) B, receptores *toll-like* (TLR) 4, cicloxigenase (COX) 2, entre outros.
- Mecanismos inibitórios medulares podem ser capazes de prevenir a sensibilização central pós-operatória, via receptores adrenérgicos α , receptores ácido γ -aminobutírico (GABA), ou transportadores de glutamato, entre outros mecanismos [18,19,20].
- Os opióides modulam a sensibilização central através de mecanismos complexos. Alguns estudos *in vitro* evidenciam que os opióides podem inibir a sensibilização de vias nociceptivas [21,22]. Estudos clínicos sugerem que os opióides, na verdade, amplificam a transmissão da dor [23], um dos mecanismos possíveis, pode ser, por exemplo, a fosforilação quetamina sensível dos receptores NMDA medulares (NR2B no Tyr1472) [24].

REFERÊNCIAS

1. Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
2. Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best practice & research clinical anaesthesiology* 2007; 21, 3–13.



International Association for the Study of Pain

IASP

Working together for pain relief © Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP une cientistas, médicos, profissionais da saúde e pessoas responsáveis por políticas para estimular e ajudar o estudo sobre a dor e traduzir este conhecimento com o objetivo de aliviar a dor pelo mundo.

3. Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, De Kock M. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol.* 2013;104:1-37.
4. Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain.* Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p 635–51.
5. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721–31.
6. Spofford, C. M., & Brennan, T. J. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. *Anesthesiology* 2012;117, 161–172.
7. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650–7.
8. Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013; 119, 1186–1197.
9. Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology* 2011; 24, 508–514.
10. Carreira, E. U., Carregaro, V., Teixeira, M. M., Moriconi, A., Aramini, A., Verri, W. A., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., & Cunha, T. M. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. *European Journal of Pain* 2013;17: 654–663.
11. Sahbaie, P., Li, X., Shi, X., & Clark, J. D. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. *Anesthesiology*;2012:117, 602–612.
12. Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific Immune States before Surgery Are Strong Correlates of Surgical Recovery. *Anesthesiology* 2015;123(6):1241-55.
13. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153(7):1478-1483.
14. Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.
15. Zahn, P. K., Pogatzki-Zahn, E. M., & Brennan, T. J. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain* 2005;114, 499–510.
16. Wang, Y., Wu, J., Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Chen, Z., Wu, A., & Yue, Y. (2013). Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C-dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240, 361–370.

17. Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Wang, Y., Shi, R., Liu, Y., Xu, J., Wu, A., Yue, Y., Wu, J., Guan, Y., & Wang, Y. (2014). Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;121, 609–619.
18. Hayashida K1, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):557-62.
19. Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016;105:607-17.
20. Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain*. 2012;153(1):129-41.
21. Terman GW1, Eastman CL, Chavkin C. Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *J Neurophysiol*. 2001;85(2):485-94.
22. Drdla-Schutting R1, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkühler J. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science*. 2012;335(6065):235-8.
23. Guignard B1, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409-17.
24. Gu, X., Wu, X., Liu, Y., Cui, S., & Ma, Z. (2009). Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Molecular pain* 2009;5, 76.

AUTORES

Timothy J. Brennan, MD, PhD
Professor Samir Gergis and Vice Chefe de Pesquisa
Diretor Interino do Serviço de Dor Aguda
Departamento de Anestesia
Faculdade de Medicina Roy J. and Lucile A. Carver
Universidade de Iowa
Iowa City, Iowa, EUA

Esther Pogatzki-Zahn, Prof. Dr.med.
Departamento de Anestesiologia, Medicina Intensiva e Medicina da Dor
Hospital Universitário Muenster
Campus Albert-Schweitzer
Muenster, Alemanha



© Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP une cientistas, médicos, profissionais da saúde e pessoas responsáveis por políticas para estimular e ajudar o estudo sobre a dor e traduzir este conhecimento com o objetivo de aliviar a dor pelo mundo.

REVISORES

Gregory Terman, MD, PhD

Professor, Departamento de Anestesiologia e Medicina da Dor

Graduado no Programa de Neurociência

Universidade de Washington

Diretor, Serviço de Dor Aguda, Centro Médico da Universidade de Washington

Seattle, Washington, EUA

Patrick Tighe, MD, MS

Professor Associado de Anestesiologia

Diretor do Programa do Grupo de Análise Perioperatória

Faculdade de Medicina de Dor Aguda e Perioperatória

Departamento de Anestesiologia

Universidade da Florida

Gainesville, Florida, EUA

TRADUTOR

Renato Silva Martins, MD

Médico fisiatra assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Instituto de Medicina Física e Reabilitação (IMREA) / Rede Lucy Montoro

São Paulo, São Paulo, Brasil

Sobre a International Association for the Study of Pain®

IASP é um fórum profissional líder para ciência, práticas e educação no campo da dor. [A adesão é aberta para todos os profissionais](#) envolvidos em pesquisa, diagnóstico, ou tratamento da dor. A IASP tem mais de 7.000 membros em 133 países, 90 capítulos nacionais, e 20 Grupos de Interesse Especial.

Como parte do Ano Mundial de Combate a Dor Pós-Operatória, a IASP oferece uma série de Fichas Técnicas que cobrem tópicos específicos relacionados com Dor Pós-Operatória. Estes documentos foram traduzidos em diversos idiomas e estão disponíveis para *download* gratuito. Visite www.iasp-pain.org/globalyear para mais informações.



International Association for the Study of Pain

IASP

Working together for pain relief © Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP une cientistas, médicos, profissionais da saúde e pessoas responsáveis por políticas para estimular e ajudar o estudo sobre a dor e traduzir este conhecimento com o objetivo de aliviar a dor pelo mundo.