

DOR[®]

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 10, Número 4, 2002

Director

José Manuel Castro Lopes

Director Executivo

José Manuel Caseiro

Acessora de Direcção

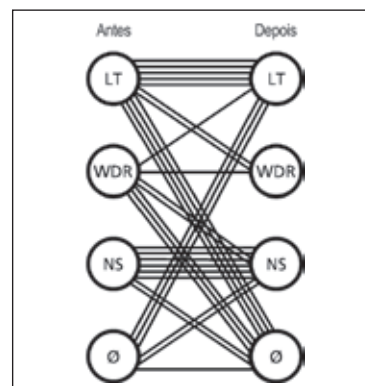
Ana Regalado

Conselho Científico

António Coimbra
António Palha
Aquiles Gonçalo
Armando Brito e Sá
Cardoso da Silva
Daniel Serrão
(Pe) Feytor Pinto
Gonçalves Ferreira
Helder Camelo
João Duarte
Jorge Tavares
José Luis Portela
José Manuel Castro Lopes
Maia Miguel
Martins da Cunha
Nestor Rodrigues
Robert Martins
Walter Oswald
Zeferino Bastos

Sumário

Editorial	3
<i>José Manuel Caseiro</i>	
Mensagem do Presidente da APED	5
<i>José Manuel Castro Lopes</i>	
Um caso de ergotismo num doente VIH+. Tratamento da dor isquémica	7
<i>Carmen Teixeira Almarza</i>	
Estudo comparativo da analgesia pós-operatória obtida com o ceterolac e com a associação tenoxicam/paracetamol	13
<i>Rui Valente, Helena Costa, Diogo Couceiro, Paula Alves, Zeferino Bastos</i>	
Avaliação da qualidade da analgesia pós-operatória num Serviço de Cirurgia Geral	17
<i>Raquel Monte, Paula Silva, Humberto Machado, Júlio Guimarães</i>	
Codificação populacional da dor: o papel das redes neuronais espinais e talâmicas na génese e manutenção de dor persistente	19
<i>Vasco Galhardo</i>	



NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. A Revista "DOR" considerará, para publicação, trabalhos científicos relacionados com a dor em qualquer das suas vertentes, aguda ou crónica e, de uma forma geral, com todos os assuntos que interessem à dor ou que com ela se relacionem, como o seu estudo, o seu tratamento ou a simples reflexão sobre a sua problemática. A Revista "DOR" deseja ser o órgão de expressão de todos os profissionais interessados no tema da dor.

2. Os trabalhos deverão ser enviados em diskete 3.5" 2HD (1.4 Mb) ou zip 100 Mb, para a seguinte morada:

Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7º Esq.
1050-084 Lisboa

ou, em alternativa, por e-mail: aped@mail.pt

3. A Revista "DOR" incluirá, para além de artigos de autores convidados e sempre que o seu espaço o permitir, as seguintes secções: ORIGINALS - Trabalhos potencialmente de investigação básica ou clínica, bem como outros aportes originais sobre etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da dor; NOTAS CLÍNICAS - Descrição de casos clínicos importantes; ARTIGOS DE OPINIÃO - assuntos que interessem à dor e sua organização, ensino, difusão ou estratégias de planeamento; CARTAS AO DIRECTOR - inserção de

objecções ou comentários referentes a artigos publicados na Revista "DOR", bem como observações ou experiências que possam facilmente ser resumidas; a Revista "DOR" incluirá outras secções, como: editorial, boletim informativo aos sócios (sempre que se justificar) e ainda a reprodução de conferências, protocolos e novidades terapêuticas que o Conselho Editorial entenda merecedores de publicação.

4. Os textos deverão ser escritos configurando as páginas para A4, numerando-as no topo superior direito, utilizando letra Times tamanho 12 com espaços de 1.5 e incluindo as respectivas figuras e gráficos, devidamente legendadas, no texto ou em separado, mencionando o local da sua inclusão.

5. Os trabalhos deverão mencionar o título, nome e apelido dos autores e um endereço. Deverão ainda incluir um resumo em português e inglês e mencionar as palavras-chaves.

6. Todos os artigos deverão incluir a bibliografia relacionada como os trabalhos citados e a respectiva chamada no local correspondente do texto.

7. A decisão de publicação é da exclusiva responsabilidade do Conselho Editorial, sendo levada em consideração a qualidade do trabalho e a oportunidade da sua publicação.



© 2002 Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92 - 7º E
1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISSN: 0872-4814
Dep. Legal: B-17.364-00
Ref.: 212AP024

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados nesta revista são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Editorial

As Sociedades Anónimas

“The test of a system of medicine should be its adequacy in the face of suffering” (Eric Cassel)

José Manuel Caseiro

Com o advento da medicina moderna e os notáveis avanços nos processos curativos, a importância do alívio da dor e do sofrimento diminuiu drasticamente, principalmente nas situações em que o sua abordagem possa aparecer separada ou distinta do tratamento da doença subjacente.

Vivemos assim, na actualidade, um modelo de formação e prática médica que poderemos chamar de “curativo”, para o podermos distinguir de um outro, o modelo “paliativo”, de características opostas, mais condizente com o processo de doença, que se preocupa com o cuidado e o conforto de quem sofre, respeitando a experiência individual de cada um.

Esta dicotomia tem raízes culturais - a cura é o que a sociedade procura e reclama - que fazem do primeiro modelo o prevalente, relegando o segundo para as situações em que a esperança de cura se perdeu.

Esta hegemonia do modelo curativo tem dificultado enormemente o desenvolvimento das metodologias de abordagem da dor e do sofrimento, já que há uma enorme tendência para se subestimar o que se “aprendeu” a classificar de secundário.

Em 1996, um projecto internacional do Hastings Center intitulado *“The Goals of Medicine – Setting New Priorities”* distinguiu, no seu relatório, as seguintes prioridades:

a) A prevenção da doença e a promoção e manutenção da saúde;

- b) O alívio da dor e do sofrimento causado pelas doenças;
- c) O cuidado e a cura dos que estão doentes e o cuidado dos que não podem ser curados;
- d) O impedimento da morte prematura e a busca empenhada de uma morte tranquila.

Quanto mais evoluído for um sistema de saúde melhor fará o balanço entre os dois modelos, se bem que mesmo em países desenvolvidos se continuam a encontrar fortes barreiras ao alívio da dor, por razões de natureza diversa, mas mais marcadamente culturais e sociopolíticas do que económicas ou tecnológicas.

Dito isto e confessando-me, desde já, como um adepto dos novos ventos empresariais que agora se começam a sentir nalguns hospitais portugueses e reconhecendo que o anterior sistema se aproximava do seu esgotamento, não consigo disfarçar alguma intranquilidade sobre a forma como se lidará com aquelas duas perspectivas, já que a segunda – a “paliativa”, não irá conseguir ombrear com a primeira – a “curativa”, no sensacionalismo que os *media* imprimem às listas de espera e na fria análise dos números que muitos gestores, menos adaptados ao mundo da doença, entendem determinadamente ser o objectivo principal da sua acção.

Ainda assim – pedindo desculpa pelo meu optimismo – acredito que a conciliação dos dois modelos será possível. Bom Ano de 2003!

Mensagem do Presidente da APED

José Manuel Castro Lopes

O final do ano é, tradicionalmente, uma época de balanço. No que diz respeito à APED, vários foram os eventos que marcaram o ano de 2002.

Em Janeiro decorreu a Assembleia Geral Ordinária na qual foi decidido consultar os associados da APED, através de uma Assembleia Geral expressamente convocada para o efeito, sobre a criação de uma titulação em Medicina da Dor.

Em Março, a proposta para a criação de uma competência em Medicina da Dor foi aprovada por unanimidade, naquela que foi provavelmente a Assembleia Geral mais concorrida da história da Associação. De acordo com essa decisão, iniciaram-se os contactos com outras sociedades científicas no sentido de se elaborar uma proposta conjunta a apresentar à Ordem dos Médicos, proposta essa que está actualmente a ser finalizada depois de ter obtido o acordo de princípio de 6 sociedades.

Em Abril, um elemento da direcção da APED foi eleito pela primeira vez para o órgão executivo da *European Federation of IASP Chapters* (EFIC), dando assim uma maior visibilidade e um maior peso internacional à nossa pequena Associação.

Em Junho, o Dia Nacional de Luta Contra a Dor foi assinalado com eventos virados para o grande público, no sentido de alertar a população para a problemática da dor. A Corrida Contra a Dor, realizada em Lisboa no dia 13, se ficou á quem do esperado em número de participantes, excedeu em muito as expectativas no que respeita à projecção mediática que teve. Para além dos spots publicitários exibidos como publicidade institucional na RTP, a iniciativa deu origem a 12 notícias e/ou entrevistas nos vários canais de televisão durante 4 dias, 4 entrevistas em estações de rádio de âmbito nacional e pelo menos 36 artigos na imprensa. Os telefonemas de doentes, que “entupiram” a central telefónica do Instituto nos dias que se seguiram à corrida, vieram comprovar o impacto desta divulgação. Outras iniciativas igualmente destinadas à sensibilização da população decorreram em Coimbra, na Madeira e nos Açores, todas com um êxito assinalável.

Em Setembro tiveram início as sessões de sensibilização para o Plano Nacional de Luta Contra a Dor. Organizadas pela Direcção Geral de Saúde no âmbito das actividades da Comissão de Acompanhamento do referido plano, foi solicitada a colaboração da APED para a elaboração do programa e indicação dos oradores. Estas sessões abrangeram, até ao final do corrente ano, um universo de mais de 30 hospitais e 130 Centros de Saúde e destinavam-se fundamentalmente aos órgãos de gestão. Embora o momento não seja o mais propício, dadas as alterações em curso nos processos de gestão hospitalar, e apesar de terem existido algumas falhas organizativas graves, a experiência veio demonstrar claramente que a sensibilidade dos colegas que trabalham em meio hospitalar é muito inferior à patente nos colegas dos cuidados de saúde primários. Novas metodologias estão já a ser elaboradas de modo a que a mensagem chegue aos seus destinatários e a implementação do Plano prossiga ao ritmo desejado.

Em Outubro comemorou-se a 2ª Semana Europeia de Luta Contra a Dor. A APED aproveitou a data para traduzir, produzir e apresentar publicamente um folheto da EFIC destinado aos doentes com dor crónica. Como era desejável e previsível, este evento teve menor repercussão mediática do que as comemorações do Dia Nacional de Luta Contra a Dor, mas os seus efeitos serão potenciados através da distribuição dos 100.000 exemplares impressos.

Em Outubro e Novembro decorreu o 1º Curso APED de Enfermagem em Dor. Com um programa científico que incluiu tanto a dor aguda como a dor crónica, este curso organizado pelo Enf^º Rui Rosado, membro da Direcção da APED, realizou-se no Hospital Garcia de Orta em horário pós-laboral. Uma iniciativa semelhante está programada para decorrer no Porto durante o próximo ano.

Em Novembro decorreu o 1º Encontro das Clínicas de Dor da Revista Dor, uma iniciativa do Director Executivo da Revista que constituiu um êxito notável, não só pela elevada qualidade do programa científico e dos oradores, como também por ter conseguido mobilizar mais de 100 colegas representando 43 das 46 Unidades de Dor que foram identificadas no país. Em simultâneo, foi publicada a 1ª edição do Prontuário das Unidades de Dor Portuguesas, uma publicação de enorme utilidade para todos os que por qualquer motivo pretendam obter informações sobre as unidades.

Foi pois um ano pleno de iniciativas, a que haverá que acrescentar as diversas reuniões, jornadas e simpósios organizados por outros colegas ou pela indústria farmacêutica, nas quais a APED colaborou sempre que solicitado. Talvez por isto tudo, o número de associados tem vindo a aumentar a um bom ritmo, sinal do interesse que a APED continua a despertar nos profissionais de saúde que combatem a dor.

Qualquer associação científica depende essencialmente dos seus associados, e da dinâmica que os órgãos directivos lhe consegue imprimir. Estando neste momento precisamente a meio do mandato para que fui eleito, quero manifestar publicamente a minha profunda gratidão a toda a equipa que aceitou partilhar comigo a responsabilidade de dirigir a APED e a Revista Dor. O seu empenho e dedicação têm sido inexcusáveis, tornando bem mais fácil a concretização dos objectivos a que nos propusemos.

Uma palavra especial de agradecimento é também devida aos patrocinadores que permitiram a realização de todos os eventos descritos, em particular aos que constituem o “núcleo duro” de apoio à APED. São eles a AstraZeneca, Bristol-Meyers Squibb, Euro-Labor Grünenthal, Janssen-Cilag, Laboratórios Pfizer, Pharmacia e Viatris. Sem o seu apoio quase incondicional, seguramente não seria possível fazer um balanço tão positivo.

Termino fazendo votos para que o ano que agora se vai iniciar seja ainda melhor do que 2002, tanto para a APED e seus patrocinadores como, muito especialmente, para os seus associados.

Meet the experts

Um caso de ergotismo num doente VIH+. Tratamento da dor isquémica

Carmen Teixeira Almarza

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de um jovem de 27 anos, raça caucasiana, ex-toxicodependente, infectado com vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) medicado com terapêutica anti-retroviral desde Dezembro de 1999, que foi internado no Serviço de Infecçiology do Hospital Garcia de Orta (Almada), por um quadro de isquemia grave das extremidades (de maior relevância nos membros inferiores), que ocorreu 4 dias após a automedicação com 1 comprimido de Migretil® (Ergotamina, Alcalóides da Beladona e Cafeína) devido a cefaleias frontotemporais.

A Unidade de Dor desse Hospital foi contactada para colaborar no seu tratamento.

Palavras chave: SIDA. VIH-1+. Terapêutica Antirretroviral. Inibidores das proteases. Ergotismo. Interação medicamentosa.

Introdução

O Ergotismo pode ser definido como a intoxicação produzida pelo fungo da Cravagem do Centeio.

Esta doença teve grande repercussão na Idade Média, uma vez que devido à falta de trigo, o centeio era utilizado no fabrico de pão.

Actualmente define-se também como Ergotismo, a intoxicação produzida pelo uso incontrolado de alcalóides derivados da Cravagem do Centeio (p. ex.: a ergotamina utilizada para o tratamento da enxaqueca)¹.

Com o aparecimento de novos fármacos para o tratamento de doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), nomeadamente os inibidores das proteases (potentes inibidores da enzima citocromo P450), novos casos de ergotismo com doses mínimas de alcalóides têm sido descritas².

Neste trabalho apresentamos um caso clínico de Ergotismo num doente VIH-1+, após toma inadvertida de Ergotamina (Migretil®), que provocou um quadro de isquemia grave das extre-

midades (sendo de maior relevância nos membros inferiores). Foi necessária a intervenção da Unidade de Dor do Hospital para o controlo e tratamento da dor.

Caso clínico

Homem de 27 anos, raça caucasiana, ex-toxicodependente, portador do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) conhecida desde Março/95, com critérios de SIDA desde Fevereiro/97 (candidíase esofágica), com episódio anterior de Herpes Zoster cutâneo (Junho/95) e tricoleucoplasia da língua (Fevereiro/97). Seguido de forma irregular na consulta de Infecçiology até Dezembro/99, altura em que começou a realizar terapêutica antirretroviral de forma sistemática (indinavir/ritonavir, stavudine/lanivudine) com boa resposta imunológica e virológica.

No dia 22 de Julho de 2000 foi internado no Serviço de Infecçiology por um quadro de isquemia grave das extremidades (sendo de maior relevância nos membros inferiores), 4 dias após a auto-medicação com 1 comprimido de Migretil® (ergotamina 1 mg, alcalóides da beladona 0,1 mg, cafeína 100 mg e paracetamol 400 mg) por cefaleias frontotemporais.

O doente referiu como início deste quadro um episódio de vômitos alimentares (2 h após a ingestão) e parestesias ("formigueiros" [sic]) constantes nos pés e intermitentes na mão

Patrocinio Lucas
Beatriz Craveiro Lopes
Serviço de Anestesiologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Professor Torrado da Silva; Pragal
2801-951 Almada

esquerda; posteriormente referiu aumento das parestesias e início de dores paroxísticas (“sentia os pés dormentes, brancos e gelados” [sic]), pelo que recorreu ao Serviço de Urgência, tendo-se procedido ao seu internamento. Os valores analíticos do sangue revelaram uma anemia moderada microcítica, hipocrômica (doente com talassemia *minor*), aumento da CPK (2.903 U/l), da AST (119 U/l), da VS (113 mm 1ª h) e da P.C. Reactiva (20,2 mg/dl).

Na avaliação clínica efectuada pela Cirurgia Vasculiar verificou-se ausência de pulsos pediosos, tibiais e radiais, pulsos debeis poplíteos e umerais e sinais de isquemia marcada a nível dos pés e menos grave a nível das mãos. Foi medicado por via endovenosa com pentoxifilina (vasodilatador periférico; 1.200 mg/dia), alprostadil (prostaglandina E1; vasodilatador, hemorreológico, antiinflamatório, antiaterosclerótico e fibrinolítico; 60 µg/dia) heparina (2.500 U a 1.000 U/h, de modo a manter o APTT entre 2-3 vezes o valor de referência) e tramadol endovenoso (100 mg 8/8 h). O clonixinato de lisina foi prescrito via oral (125 mg de 8/8 h).

Contactada a Unidade de Dor no dia 26/7/00 procedeu-se à observação e avaliação do doente e à alteração da terapêutica analgésica, substituindo o tramadol endovenoso (100 mg 8/8 h) e o clonixinato de lisina oral (125 mg de 8/8 h) por PCA (*Patient Controlled Analgesia*) com morfina endovenosa (Perfusão: 1 mg/h; bólus: 2,5 mg; lock out: 10 min).

No dia seguinte para uma melhor vasodilatação e perfusão dos membros inferiores foi colocado um catéter epidural com tunelização para o flanco esquerdo, ao nível de L2-L3 com extremidade em T12. Administrou-se um *bolus* inicial de 17,5 mg de bupivacaína (14 ml) e perfusão de ropivacaína a 6 mg/h (3 ml/h). A morfina endovenosa (e.v.) foi mantida só em regime de PCA (*Bolus*: 1,5 mg; *Lock out*: 10 min) para adequada analgesia dos membros superiores.

Passadas 12 h, o doente encontrava-se sem dores, referindo apenas parestesias nos membros superiores (principalmente à esquerda) com função motora mantida e desconforto hipogástrico devido a retenção urinária. Efectuou-se o esvaziamento vesical e foi reduzida a perfusão epidural de ropivacaína para 4 mg/h (2 ml/h).

Ao 2º dia da colocação do cateter epidural o doente referiu agravamento das queixas algicas dos membros inferiores assim como parestesias e diminuição de força muscular (quase ausência à direita). Suspeitou-se de possível hematoma epidural, pelo que se suspendeu a ropivacaína epidural. Pediu-se a observação pela Neurocirurgia, que sugeriu a realização de ressonância magnética nuclear lombar. Esta revelou-se normal, excluindo a hipótese de hematoma epidural. Testado o cateter epidural

administrou-se 100 mg de lidocaína com adrenalina (5 ml) com alívio da dor. Reiniciou-se a perfusão de ropivacaína epidural (4 mg/h) que foi modificada ao 5º dia de cateter epidural (6 mg/h). Durante o período da suspensão da administração de anestésicos locais via epidural retomou-se o regime misto de morfina e.v. (Perfusão: 1 mg/h; *Bolus*: 2,5 mg; *Lock Out*: 10 min).

No 7º dia de cateter epidural o doente deixou também de referir dor nos membros superiores (apenas parestesias), pelo que iniciou o desmame da morfina e.v. (*Bolus*: 1 mg; *Lock Out*: 10 min). Constatou-se uma melhoria da coloração dos tegumentos dos pés, mantendo no entanto a ropivacaína em perfusão epidural.

Ao 9º dia de cateter epidural suspendeu-se a PCA de morfina, e iniciou tramadol p.o. (50 mg 12/12 h).

A observação neurológica realizada no dia 9/8/00 pela Unidade de Dor, detectou alteração da sensibilidade da planta e porção distal dos pés (incluindo dedos) com manutenção da força muscular, e a nível da mão esquerda hipoestesia na ponta dos dedos (excepto no 5º dedo), com diminuição da força na flexão e extensão do dedo indicador. A sensibilidade postural e vibratória, o tónus muscular, e os reflexos miotáticos pesquisados estavam conservados (os reflexos aquilianos foram impossíveis de pesquisar). Os pares cranianos não apresentavam alterações. Não foi efectuada fundoscopia nem avaliação da marcha. O doente não tinha dores significativas além de parestesias (“picadas” [sic]) nos dedos dos pés. Iniciou a redução da dose de ropivacaína epidural (4 mg/h) e de tramadol p.o (50 mg 24/24 h). Ao 22º dia suspendeu o tramadol.

Ao 26º dia, dada a sintomatologia algica, suspendeu a perfusão de ropivacaína a 2 mg/ml por via epidural e passou a PCEA (*Patient Controlled Epidural Analgesia*) com ropivacaína em *bolus* de 6 mg (3 ml) e *lock out* de 10 min. Ao 27º dia da sua colocação suspendeu-se a PCEA e retirou-se o catéter.

No 28º dia da colocação do cateter epidural, após uma relativa boa evolução do processo isquémico (mantinha dificuldade na mobilização da mão esquerda e isquemia grave e irreversível a nível da parte distal da planta e dedos dos pés), o doente teve alta do Serviço de Infecção com indicação para fisioterapia de reabilitação da mão esquerda e pensos dos pés na consulta de Cirurgia Vasculiar, onde foi seguido semanalmente.

Na consulta constatou-se uma delimitação progressiva da área isquémica dos membros inferiores, sendo programado o internamento na Cirurgia Vasculiar para amputação da porção distal dos pés no 41º dia.

O doente foi operado (amputação transmetatarsica bilateral) em segundo tempo ao 44º dia, sob anestesia locorregional (Bloqueio Su-

baracnoideu) e sedação consciente (diazepam 5 mg). Tanto a anestesia como a cirurgia decorreu sem intercorrências. Como analgesia pós-operatória prescreveu-se paracetamol e.v. (1 g, 6/6 h).

Vinte e quatro horas após a cirurgia, o doente encontrava-se orientado, colaborante e sem queixas álgicas relevantes.

Do pós operatório de salientar necrose por infecção dos bordos da incisão do pé esquerdo, que respondeu à antibioterapia.

O doente teve alta ao 62º dia com indicação de fazer penso diário das locas de amputação referenciado à consulta de Cirurgia Vasculária bissemanalmente.

Discussão

Os desenvolvimentos recentes na terapêutica da infecção pelo vírus VIH e da SIDA tem melhorado muito quer a qualidade, quer a esperança de vida destes doentes, tornando-se esta doença, anteriormente letal, numa doença crónica.

A terapêutica antirretroviral é uma combinação de medicamentos que dificultam a replicação do VIH. Actualmente existem protocolos terapêuticos antirretrovirais que conseguem reduzir drasticamente a carga viral, não sem estarem isentos de efeitos colaterais. Estes fármacos podem-se agrupar em três classes: Análogos Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Inversa (ITIN), Inibidores da Transcriptase Inversa não Nucleósidos (ITINN) e Inibidores de Proteases (IP)³.

De entre os efeitos colaterais dos ITIN, os mais importantes são: reacção de hipersensibilidade com o abacavir, neuropatia periférica com o zalcitabine e o stavudine e supressão da medula óssea e miopatia com o zidovudine. Os efeitos graves dos ITINN incluem erupções cutâneas graves com a nevirapine e a delavirdine e efeitos neuropsiquiátricos com o efavirenz. Os IP causam frequentemente náuseas e diarreia, e o indinavir pode causar nefrolitíase. Os IP também têm efeitos metabólicos adversos, nomeadamente na distribuição do tecido adiposo, hiperlipidemia, hiperinsulinemia e diabetes. Pela sua inibição da via enzimática do citocromo P450, os IP interagem com outros medicamentos metabolizados no fígado³.

A ergotamina é um alcalóide da Cravagem do Centeio com potente actividade vasoconstritora, oxitócica e bloqueante dos receptores alfa-adrenérgicos⁴. É extensamente metabolizada no fígado e a sua administração está contraindicada em doentes com qualquer alteração hepática ou com fármacos que alterem o metabolismo hepático. Neste caso clínico, os IP com os quais o doente estava medicado (indinavir e ritonavir) foram os responsáveis pelo aumento da concentração de ergotamina no plasma até níveis tóxicos (ergotismo).

Um só comprimido de Migretil® (Tartarato de ergotamina 1 mg; Cafeína 100 mg; Alcalóides da beladona 0,1 mg; Paracetamol 400 mg) foi o desencadeante deste quadro isquémico grave, que teve necessidade da colaboração da Unidade de Dor.

Quando o fluxo sanguíneo é interrompido, em poucos minutos desencadeia uma dor intensa. Uma das causas desta dor resulta da acumulação de ácido láctico nos tecidos, formado do metabolismo anaeróbio que ocorre durante a isquemia. Existem também libertação de outros agentes químicos nos tecidos lesados, como a bradiquinina, enzimas proteolíticas e outros, os quais vão estimular os nocirreceptores. A remissão desta dor coincide geralmente com a vasodilatação e interrupção do mecanismo de lesão^{5,12}.

A administração de vasodilatadores (pentoxifilina e.v. e alprostadil e.v.), assim como as técnicas de bloqueio simpático contínuo, nomeadamente a perfusão epidural contínua de anésticos locais em doses analgésicas, permitindo a vasodilatação e evitando o bloqueio motor (ropivacaína 2 mg/ml), são as bases do controlo da dor vasospástica isquémica⁶.

O bloqueio epidural é tanto simpático como somático, no entanto, com a utilização de soluções anestésicas locais mais diluídas (ropivacaína 2 mg/ml ou bupivacaína 2,5 mg/ml) consegue-se um bloqueio predominantemente simpático⁷, permitindo obter o efeito desejado.

A administração de opióides constitui também um pilar importante na terapêutica da dor isquémica, quer pelas suas propriedades analgésicas, quer pela sua capacidade vasodilatadora sistémica. Entre eles o fármaco de eleição continua a ser a morfina e.v. nas doses analgésicas habituais⁸.

O número de doentes a efectuar terapêutica antirretroviral seguidos pelas Unidades de Dor tem vindo a aumentar, pelo que devem ser consideradas as possíveis interacções medicamentosas. Devido ao elevado número de fármacos que interactivam com a terapêutica antirretroviral, os autores propõem uma relação entre os inibidores das proteases utilizados pelo doente neste caso clínico (indinavir e ritonavir) e os distintos grupos de fármacos utilizados nas Unidades de Dor⁹⁻¹¹:

– Analgésicos

- Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir e Ritonavir com Ácido acetil-salicílico ou Paracetamol, assim como entre o Indinavir com Codeína, Metadona, Morfina, Ibuprofeno ou Piroxicam.
- Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir com Codeína, Dextropropoxifeno, Fentanil, Meperidina ou Tramadol, e do Ritonavir com Codeína, Fentanil, Metadona, Morfina, Tramadol ou Ibuprofen, que

- necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
- Nunca devem ser administrados simultaneamente Ritonavir com Dextropropoxifeno e Meperidina.
 - Anticoagulantes
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Warfarina, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
 - Anticonvulsionantes
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir e Ritonavir com Gabapentina e de Indinavir com Lamotrigina ou Valproato.
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Carbamazepina, Clonazepam, Fenobarbital, ou Fenitoína e de Ritonavir com Lamotrigina ou Valproato, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
 - Antidepressivos
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir e Fluoxetina, Paroxetina, Amitriptilina, Desipramina ou Nortriptilina.
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Nefazodona ou Sertralina, do Indinavir com Bupropion e do Ritonavir com Fluoxetina, Paroxetina, Amitriptilina, Desipramina ou Nortriptilina, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
 - Nunca devem ser administrados simultaneamente Ritonavir com Dextropropoxifeno ou Meperidina.
 - Antihistamínicos
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Cetirizina.
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Loratidina, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
 - Nunca devem ser administrados simultaneamente Indinavir ou Ritonavir com Atemizol ou Terfenadina.
 - Antimigranhosos
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Sumatriptam.
 - Nunca devem ser administrados simultaneamente Indinavir ou Ritonavir com Dihidroergotamina ou Ergotamina.
 - Anti-psicóticos:
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Mefloquina e de Indinavir com Atovaquona, Cloroquina, Pentamidina, Proguanil ou Pirimetamina.
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Ritonavir com Atovaquona, Cloroquina, Pentamidina, Proguanil ou Pirimetamina, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
 - Ansiolíticos/Hipnóticos/Sedativos
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir com Lorazepam, Oxazepam ou Temazepam.
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir com Clorazepato, Diazepam, Estazolam, Flurazepam ou Zolpidem e de Ritonavir com Alprazolam, Lorazepam, Oxazepam ou Temazepam, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
 - Nunca devem ser administrados simultaneamente Indinavir ou Ritonavir com Midazolam ou Triazolam; Indinavir com Alprazolam e Ritonavir com Clorazepato, Diazepam, Estazolam, Flurazepam ou Zolpidem.
 - Esteróides
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir e Ritonavir com Acetato de Megestol ou Nandrolona e Indinavir com Etinil-estradiol.
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir ou Ritonavir com Dexametasona, Prednisolona, Progesterona/Progestógenos, Stanazolol e Testosterona, assim como de Ritonavir com Etinil-estradiol, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.
 - Não existem, até a data, dados claros de existência ou não de interacções entre Indinavir ou Ritonavir com Oxandrolona.
 - Fármacos gastrintestinais:
 - Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir ou de Ritonavir com Cimetidina ou Ranitidina; e de Indinavir com Lansoprazol, Omeprazol ou com os antieméticos Domperidona, Metoclopramida, Ondansetron e Prochlorperacina.
 - Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Indinavir e de Ritonavir com o antiemético Dronabidol, assim como a coadministração de Ritonavir com Lansoprazol ou Omeprazol e os antieméticos Domperidona, Metoclopramida, Ondansetron ou Prochlorperacina, que

necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.

- Nunca devem ser administrados simultaneamente Indinavir ou Ritonavir com Cispripide.
- Neurolépticos
- Não existe interacção farmacológica significativa com a administração simultânea de Indinavir com Haloperidol, Perpenazina, Risperidona ou Tioridazina.
- Há probabilidade de eventual interacção entre a administração simultânea de Ritonavir com Haloperidol, Perpenazina, Risperidona ou Tioridazina, que necessite uma monitorização apertada, alteração das doses e/ou da frequência da administração.

Conclusão

Os novos tratamentos dos doentes VIH+/SIDA têm dado origem a novas estratégias terapêuticas em todas as áreas médicas, e o tratamento da dor não é uma excepção.

Para uma correcta e eficaz abordagem deste grupo específico de doentes é indispensável a colaboração entre as várias especialidades, o conhecimento das diferentes opções tera-

pêuticas e as suas interacções medicamento-sas, assim como as características biopsicossociais destes doentes.

Bibliografia

1. Ergotismo. Dicionario médico Roche. 1ª ed. Barcelona: Doyma 1993.
2. Rosenthal E, Sala F, Chichmanian R. Ergotism Related to Concurrent Administration of Ergotamine Tartrate and Indinavir. JAMA 1999;281(11):987.
3. Bellamy R, Freedman A. HIV e SIDA: Avanços recentes. Update: julho-agosto 2000:38-42.
4. Florez. Farmacología Humana. Ed. Pamplona: Universidad de Navarra S.A. 1996.
5. Guyton. Tratado de fisiología médica. 7ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 1997.
6. Aliaga L, Baños J, Barutell C, et al. Tratamiento del Dolor 1ª ed. Barcelona: Editorial MCR S.A. 1995.
7. Morgan G. Anestesiología Clínica. 2ª ed. México D.F.: El Manual Moderno 1999.
8. Gómez Sáncho M, Reg E. Uso de la Morfina. Fernández Ciudad S.L. 1997.
9. Flexner C, Piscitelli S. The clinical management of HIV/AIDS: Drug-drug Interactions. Medical Education Collaborative. 1999 Medscape, Inc.
10. Caballero F, Viciano P, Cordero E, et al. Ergotism Related to Concurrent Administration of Ergotamine Tartrate and Ritonavir in AIDS Patient. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997:1207.
11. Kumar GN, Rodrigues AD, Buko AM, Denissen JF. Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir in human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther 1996;277:423-31.
12. Payne B, Sasse B, Franzen D, Hailemariam S, Gensensjager E. Manifold manifestations of ergotism. Schweiz Med Wochenschr 2000;130(33):1152-6.

Meet the experts

Estudo comparativo da analgesia pós-operatória obtida com o cetorolac e com a associação tenoxicam/paracetamol

Rui Valente, Helena Costa, Diogo Couceiro, Paula Alves, Zeferino Bastos

Resumo

Pretendeu-se comparar a eficácia analgésica e os custos do cetorolac com a associação tenoxicam/paracetamol no tratamento da dor aguda pós-operatória. Estudaram-se 64 doentes, 32 tratados com cetorolac e 32 com tenoxicam/paracetamol. Os grupos revelaram-se homogêneos em relação à idade, sexo e tipo de cirurgia. Em relação à analgesia, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos. O grupo tenoxicam/paracetamol apresentou significativamente mais náuseas e vômitos, com predomínio na primeira hora. Não foram registadas quaisquer outras complicações relacionáveis com os fármacos em estudo. O cetorolac revelou-se significativamente mais caro (45 a 201%, conforme a disponibilidade da via entérica) que a associação tenoxicam/paracetamol. Conclui-se que ambos os protocolos são igualmente eficazes, devendo ser privilegiada a associação tenoxicam/paracetamol, devido aos custos.

Palavras chave: Analgesia pós-operatória. Cetorolac. Tenoxicam. Propacetamol. Paracetamol.

Summary

We tried to compare the analgesic efficiency and costs of ketorolac with the association of paracetamol/tenoxicam in the treatment of postoperative acute pain. 64 patients, 32 under ketorolac and another 32 with paracetamol/tenoxicam, have been studied. Both groups were homogeneous in age, sex and surgical procedure. We didn't find any statistically significant difference in analgesic results, but the paracetamol/tenoxicam group has shown more nausea and emesis, mainly in the first hour. We didn't record any major complications related with the drugs studied. Ketorolac group has been more expensive (45 to 201%, depending on the time of the availability of the enteric administration) than then paracetamol/tenoxicam group. We concluded that both protocols were equally efficient, but we should prefer paracetamol/tenoxicam association because it was cheaper.

Key words: Postoperative analgesia. ketorolac. Tenoxicam. Propacetamol. Paracetamol.

A introdução do cetorolac no mercado nacional levantou a questão da sua eficácia analgésica, comparada com a de outros fármacos em uso.

Na nossa instituição, a dor aguda pós-operatória resultante da cirurgia da mama, tiróide e musculoesquelética (dor somática, sem envolvimento visceral) é tratada com a administração de tenoxicam e paracetamol. Quando esta associação não proporciona analgesia completa, é administrada, em regime de SOS, meperidina.

A emergência de novos agentes terapêuticos implica a avaliação da sua eficácia e custos, comparando-os com os protocolos institucionais. Com este objetivo, foi levado a cabo um estudo prospectivo e aleatório, em que se compara a eficácia e custos do cetorolac com a associação tenoxicam/paracetamol no tratamento da dor no pós-operatório da cirurgia da mama, tiróide e musculoesquelética.

Metodologia

Foi estudada uma série consecutiva de 64 doentes, com idade superior a 16 anos, submetidos a cirurgia sem envolvimento visceral (cirurgia da mama, tiróide e musculoesquelética). Foram exclu-

idos os doentes que apresentavam alterações da coagulação, insuficiência renal ou hepática e antecedentes de patologia ulcerosa ou de hipersensibilidade a qualquer dos fármacos utilizados.

Os primeiros 32 doentes operados foram tratados com a associação tenoxicam/paracetamol (grupo A). Os 32 doentes seguintes foram tratados com cetorolac (grupo B). Aos doentes do grupo A, foram administrados 20 mg de tenoxicam, imediatamente após a indução anestésica, repetindo-se a dose de 24 em 24 h. Aproximadamente 30 min antes do fim da cirurgia, administraram-se 15-30 mg/Kg de propacetamol, diluídos em 100 ml de soro fisiológico, em perfusão de 15 min. Seis horas após, iniciou-se a administração de paracetamol, 1.000 mg, P.O., de 6/6 h. Em SOS, foi prescrita meperidina, 0,5-1 mg/Kg, IM, 4/4 h.

Aos doentes do grupo B (cetorolac) foram administrados, no final da cirurgia, 10-30 mg, e.v., de cetorolac, repetindo a dose de 6/6 horas. Logo que a via entérica ficou disponível, utilizou-se a via oral, 10 mg de 6/6 h. Nos doentes com mais de 65 anos ou menos de 50 Kg, a dose máxima foi de 60 mg/dia. Em SOS, foi prescrita meperidina, 0,5-1 mg/Kg, i.m., 4/4 h.

De 15 em 15 min na primeira hora, às 2, 4, 8 e 12 h, e depois de 6 em 6 h, até às 72 h após a cirurgia, foram avaliadas e registadas a dor (recorrendo a escala verbal), a frequência respiratória, a ocorrência de náuseas e/ou vômitos, a administração de meperidina em SOS e a ocorrência de complicações associadas à utilização dos fármacos em estudo.

Considerou-se a analgesia boa quando, em nenhum momento das 72 h, o doente referiu dor superior a ligeira. Quando, em algum momento, foi registada dor moderada, classificou-se a analgesia de razoável. Quando, em um ou mais momentos, a dor foi classificada como grave ou insuportável, a analgesia foi considerada insuficiente.

Foram comparados o número e tipo de cirurgias realizadas em cada grupo, a idade e o sexo dos doentes, com o objectivo de validar a comparação entre os grupos. A análise estatística das variáveis em estudo foi feita recorrendo aos testes t e χ^2 , adoptando o nível de significância de $p < 0,05$.

Por se tratar da utilização de fármacos em uso corrente na instituição, para os fins previstos e nas doses e vias de administração habituais, e a inclusão depender apenas de critérios clínicos (não existência de contraindicação à administração de algum dos fármacos), dispensou-se a aprovação da Comissão de Ética e o consentimento informado dos doentes.

Resultados

Foram estudados 64 doentes, 32 incluídos no grupo A e 32 no grupo B. A idade média foi 57 ± 13 anos, sendo 70% do sexo feminino e 30%

do masculino. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade, sexo e tipo de cirurgia.

No grupo B (cetorolac), a analgesia foi considerada boa em 22 casos (68,8%) e, em 7 (21,9%), razoável. Apenas 3 doentes (9,3%) referiram, em algum momento, dor grave ou insuportável. No grupo A (tenoxicam + paracetamol), a distribuição foi, respectivamente, 26 (81,3%), 4 (12,5%) e 2 casos (6,2%) (Fig. 1). Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos.

Em relação aos níveis de dor, não foram observadas diferenças significativas entre ambos os grupos. Contudo, nas primeiras 18 h, mais doentes do grupo B (cetorolac) referiram episódios de dor moderada e/ou grave, mas sem necessidade de analgesia suplementar com meperidina.

Foi administrada meperidina em 3 doentes do grupo B (9,4%) e em 4 do grupo A (12,5%) (Fig. 2). Apenas às 18 h, foi significativa a diferença entre os grupos – 3 doentes do grupo A e nenhum do B.

No grupo A, 1 doente referiu náuseas e 7 vômitos. No grupo B, apenas 1 doente referiu vômitos (Fig. 3). O grupo A apresentou significativamente mais náuseas e vômitos. A análise ao longo do tempo revela que, embora a diferença entre grupos não seja significativa, as náuseas e vômitos surgem, predominantemente, na primeira hora.

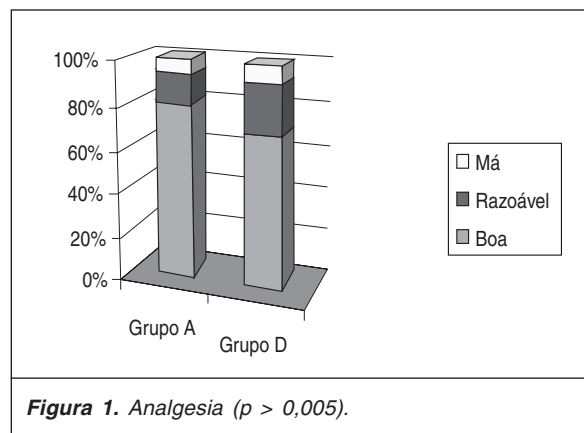


Figura 1. Analgesia ($p > 0,005$).

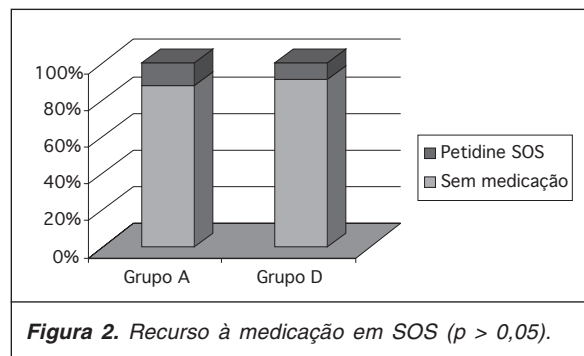
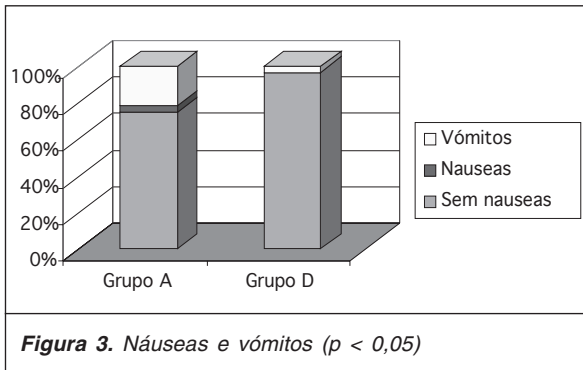


Figura 2. Recurso à medicação em SOS ($p > 0,05$).



Não foram registadas quaisquer outras complicações relacionáveis com os fármacos em estudo.

Considerando um doente com menos de 65 anos, 70 Kg de peso e com a via entérica disponível 6 h após a cirurgia, o protocolo A (tenoxicam/paracetamol) tem, para as primeiras 72 h, e considerando apenas o preço dos fármacos, um custo de 6,70 euros. O protocolo B (cetorolac) custa 20,20 euros, para as mesmas condições (Quadro 1).

Considerando as mesmas condições, mas com a via entérica disponível apenas às 24 h, os

custos são, respectivamente, 18,06 euros para o protocolo A e 26,96 euros para o protocolo B (Quadro 2).

Conclusão

Ambos os protocolos estudados, cetorolac e tenoxicam/paracetamol, revelaram-se eficazes no controlo da dor no pós-operatório. Nas primeiras 18 h, houve um número maior de episódios de dor moderada a grave, sem necessidade de medicação adicional, no grupo cetorolac.

Em relação à ocorrência de náuseas e vômitos, o grupo tenoxicam/paracetamol apresentou um número significativamente superior de casos, com predomínio na primeira hora. Não se verificaram outras complicações significativas.

O tratamento da dor aguda pós-operatória com cetorolac revelou-se entre 49,5 e 201% mais caro do que com a associação tenoxicam + paracetamol, conforme o momento da disponibilidade da via entérica.

Podemos concluir que, com a associação do tenoxicam com o paracetamol, observa-se uma analgesia equivalente à obtida com o cetorolac e com custos significativamente inferiores, pelo

Quadro 1 Custo dos protocolos A e B para 72 h, com via entérica disponível às 6 h (em Euros)

Protoc A			Protoc B				
	Custo Unit.	Unid.	Total		Custo Unit.	Unid.	Total
Tenoxicam e.v. 20 mg	0,90	3	2,70	Cetorolac e.v. 30 mg.	3,74	1	3,74
Propacetamol 1.000 mg	1,90	2	3,80	Cetorolac p.o. 10 mg	1,50	11	16,50
Paracetamol p.o. 500 mg	0,01	22	0,22				
		Total	6,72			Total	20,24

Quadro 2. Custo dos protocolos A e B para 72 h, com via entérica disponível às 24 h (em Euros)

Protoc A			Protoc B				
	Custo Unit.	Unid.	Total		Custo Unit.	Unid.	Total
Tenoxicam e.v. 20 mg	0,90	3	2,70	Cetorolac e.v. 30 mg.	3,74	4	14,96
Propacetamol 1.000 mg	1,90	8	15,20	Cetorolac p.o. 10 mg	1,50	8	12,00
Paracetamol p.o. 500 mg.	0,01	16	0,16				
		Total	18,06			Total	26,96

que se deverá considerar esta associação como a primeira escolha para o tratamento da dor aguda pós-operatória somática, sem envolvimento visceral.

Bibliografia

1. Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, leukotriene B4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain* 1997;73(3):339-45.
2. Moore A, Collins S, Carroll D, et al. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70(2-3):193-201.
3. Fletcher D, Negre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth.* 1997;44(5 Pt 1):479-85.
4. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:15-20.
5. Kehlet H, Dahj JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in post-operative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-56.
6. Polisson R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Practical and theoretical considerations in their selection. *Am J Med* 1996;100:31-6.

Meet the experts

Codificação populacional da dor: o papel das redes neuronais espinais e talâmicas na génese e manutenção de dor persistente

Vasco Galhardo

1º Prémio Grünenthal Dor 2002

Resumo

As manifestações clínicas mais complexas de Dor persistente possuem características fisiológicas próprias que as tornam especialmente resistentes à terapêutica farmacológica comum de alívio doloroso. Ao longo da última década tem aumentado o nosso conhecimento sobre a importância que a plasticidade central das regiões nociceptivas tem na manutenção destas síndromes clínicas, mas é ainda enorme o nosso desconhecimento sobre as propriedades e os mecanismos dessa plasticidade.

A visão clássica dos sistemas sensitivos como processos rígidos operando por mecanismos inalteráveis está progressivamente a ser substituída pela visão dinâmica que é sugerida pelos múltiplos estudos de plasticidade neuronal. No sistema somatossensitivo há muito se sabe que as propriedades funcionais dos neurónios nociceptivos estão alteradas aquando de situações de dor persistente. No entanto, as observações feitas sobre o comportamento electrofisiológico de neurónios individuais não permite explicar muitos dos fenómenos comportamentais associados a situações de hiperalgesia. Em dois estudos recentes abordei de que forma as redes funcionais estabelecidas entre neurónios somatossensitivos espinais e talâmicos são modificadas durante as primeiras horas de instalação de uma síndrome dolorosa persistente. Esses trabalhos consistiram no registo simultâneo de populações de 4-10 neurónios localizados em grande proximidade espacial. Algumas das particularidades técnicas destes trabalhos permitiram importantes observações que sugerem interessantes hipóteses sobre o papel que as redes neuronais de processamento somatossensitivo podem ter na génese e manutenção de situações patológicas de hiperalgesia. Este trabalho pretende dar uma visão integrada desses dois estudos da electrofisiologia de populações de neurónios nociceptivos espinais e talâmicos, e discutir de que forma a plasticidade espaciotemporal das duas populações pode ser importante no processamento nociceptivo.

Trabalho galardoado com o 1º Prémio Grünenthal Dor 2002

Introdução

Os mais recentes avanços no estudo dos sistemas sensoriais têm realçado a ideia de que as populações de neurónios sensitivos – sob a aparência de arranjos anatómicos simples que

chegam até a parecer deceptivamente incapazes de complicados esquemas perceptuais – estabelecem entre si circuitos sinápticos capazes de uma grande plasticidade funcional. Têm-se identificado arranjos sinápticos populacionais em que a organização dos elementos é fulcral para o correcto processamento sensitivo e a sua correspondente percepção espaciotemporal. Mais ainda: o correcto processamento sensorial é consequência directa dessa organização coerente... Quando se altera a rede funcional estabelecida entre os neurónios sensitivos, também se altera a percepção associada. Pouco há de novo na noção de

Vasco Galhardo
Instituto de Histologia e Embriologia
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Professor Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

que o modificar das redes neuronais necessariamente modificará o processamento sensorial. A novidade está no recente reconhecimento que essa modificação não é um fenómeno limitado ao domínio da patologia. A reorganização funcional das *populações neuronais* é um reflexo dos mecanismos neurobiológicos embebidos na manutenção da normal acuidade sensorial.

Nos dois trabalhos experimentais que agora apresentarei, os meus esforços centraram-se em delinear a forma pela qual os conjuntos de células distintas que compõem duas importantes populações neuronais somatossensitivas – o tálamo lateral e as lâminas profundas da medula espinal – se organizam para realizar um processamento sensorial integrado. A alteração imediata ou retardada dos campos receptivos dos neurónios sensitivos é actualmente considerada uma propriedade básica do normal funcionamento das redes neuronais centrais, tal como foi demonstrado em numerosos estudos da plasticidade dos mapas corticais em animais adultos (revisto por Jones, 2000; Buonomano & Merzenich, 1998; Weinberger, 1995). A reorganização dos mapas corticais e talâmicos de representação sensorial e a plasticidade das propriedades de resposta dos neurónios sensitivos têm sido implicados na expressão dinâmica de alterações funcionais nos mecanismos neuronais de processamento sensitivo. Esses fenómenos de alteração sensitiva abrangem um vasto leque de possibilidades desde o fortalecimento de memórias sensitivas de curto-prazo, até ao estabelecimento a longo prazo de síndromes de dor crónica.

Os neurónios da medula espinal e do tálamo lateral que respondem a estímulos dolorosos estão, curiosamente, entre as primeiras células para as quais se verificou que fenómenos de plasticidade funcional são ainda possíveis em idade adulta (Woolf & Fitzgerald, 1983; Dostrovsky, et al., 1976; Zieglgänsberger & Herz, 1971; Wall & Egger, 1971). As propriedades de resposta dos neurónios espinais nociceptivos (tanto dos neurónios ditos nociceptivos-específicos como os de largo espectro dinâmico) pode ser alterada por estimulações periféricas de alta intensidade e a alteração pode manter-se por minutos ou horas após a estimulação (Cook, et al., 1987; Cervero & Connell, 1984; McMahon & Wall, 1984). Da mesma forma, demonstrou-se mais recentemente que os modelos animais experimentais de dor crónica causam profundas alterações no funcionamento dos neurónios somatossensitivos espinais, talâmicos e corticais (Laird & Bennett, 1993; Palecek, et al., 1992; Guilbaud, et al., 1992; Guilbaud, et al., 1990). Estas alterações funcionais incluem aumento de actividade espontânea neuronal, diminuição do limiar de excitabilidade dolorosa, fadiga fisiológica a estimulação prolongada e continuação

das respostas neuronais pós-estimulação. A observação destas alterações ficou, no entanto, confinada à análise das respostas de um só neurónio por estimulação; estudos em que se analisa mais do que um neurónio simultaneamente são cruciais para reconhecer o efeito destas alterações sobre as redes funcionais somatossensitivas.

Por forma a estudar a uma escala populacional os fenómenos de plasticidade somatossensitiva induzidos por lesões periféricas que conduzem a hiperalgesia persistente, registámos, em dois grupos experimentais, a actividade simultânea de grupos de 4-10 neurónios da medula espinal ou tálamo lateral de ratos anestesiados e implantados com multieléctrodos. Em ambos os grupos experimentais os neurónios foram caracterizados fisiologicamente antes da indução da lesão periférica, e continuamente monitorizados durante as 2-4 h seguintes à lesão. Dois pontos protocolares são especialmente interessantes nestes trabalhos: pela primeira vez foi observada a plasticidade funcional em *tempo real* numa população de neurónios antes e depois da instalação de uma situação hiperalgésica (em vez de se recorrer a comparações entre as respostas observadas em neurónios de dois grupos experimentais de animais: lesados e não lesados); em segundo lugar, o facto de registarmos todos os neurónios localizados num reduzido volume de tecido permitiu – com iremos ver – observar o aparecimento de respostas fisiológicas em neurónios que não respondiam à estimulação periférica no início da experiência, facto que durante anos eludiu os estudos da electrofisiologia do sistema somatossensitivo, pois ganhos ou perdas de sensibilidade não são identificáveis na comparação fisiológica entre distintos grupos experimentais.

Com este tipo de procedimento experimental, pudemos pela primeira vez obter resultados fisiológicos para abordar três questões fundamentais sobre o processamento somatossensitivo em áreas nociceptivas:

- As alterações previamente descritas nas respostas funcionais de neurónios somatossensitivos registados isoladamente (modificação do limiar de excitabilidade, expansão ou retracção do campo receptivo, respostas subsequentes ao término da estimulação – *after discharges*) ocorrem de forma homogénea numa população de neurónios vizinhos, ou pelo contrário encontraremos variedade na plasticidade demonstrada pelos vários neurónios registados simultaneamente?
- Qual é o índice de conectividade e homogeneidade funcional nas populações de neurónios somatossensitivos localizados em grande proximidade espacial (distâncias interneuronais rondando os 200 μm); de que forma essa conectividade funcional é

alterada após uma lesão periférica que conduz a hiperalgesia?

- Qual é a escala temporal do aparecimento e estabelecimento dessas alterações funcionais; podemos de alguma forma entender os mecanismos subjacentes à plasticidade funcional a partir das propriedades espaciotemporais que caracterizam o desenvolvimento das alterações?

Vou agora relatar separadamente as experiências electrofisiológicas começando por apresentar primeiro os principais resultados das experiências sobre a plasticidade das populações talâmicas, e depois os das populações espinais. No final recolocarei as perguntas agora enunciadas e discutirei de que forma as observações aqui apresentadas nos permitem retirar algumas conclusões e avançar algumas interessantes hipóteses de trabalho futuro.

Resultados

Plasticidade das populações talâmicas

Ratos machos foram anestesiados, colocados no aparelho de estereotaxia e uma craniotomia contralateral foi realizada sobre a região somatotópica de representação da pata posterior esquerda. A actividade neuronal foi registada extracelularmente com multieléctrodos constituídos por 4 filamentos independentes de tungsténio (impedância: 2-5 MOhm) dispostos em quadrado com distâncias intereléctrodos de 150 µm. Este valor para o espaçamento intereléctrodos foi aferido de forma a maximizar o número de neurónios vizinhos obtidos em cada experiência. Os sinais da actividade multineuronal foram amplificados e digitalizados em tempo real. A separação e identificação de neurónios independentes a partir dos registos *multiunit* foi feita computacionalmente, tendo por base o perfil individual dos potenciais de acção correspondentes a cada neurónio. A resposta dos neurónios aos estímulos aplicados foi avaliada por histogramas periéstímulo, e a conectividade funcional entre cada par de neurónios registados simultaneamente foi avaliada pela correlação-cruzada dos tempos de ocorrência dos respectivos potenciais de acção.

Cada período de estimulação consistiu em 60 s de toques cutâneos com pincel fino (estimulação mecânica não dolorosa), 30 s de intervalo, 30 segundos de pressão não dolorosa com pinça cirúrgica, 30 s de intervalo, e 30 s de pressão dolorosa com pinça cirúrgica. Esta sequência de estimulação foi repetida cada 20 min, três vezes antes da constrição do nervo ciático ou da injeção subcutânea de formol (registos fisiológicos de controlo), e continuada por um período variável nunca inferior a 3 h. Pelas respectivas respostas aos três tipos de estimula-

ção (toque, pressão não dolorosa e pressão dolorosa), os neurónios somatossensitivos registados foram classificados como sendo de *baixo limiar* (não nociceptivos; respondem a estímulos inócuos, adaptam à pressão e respondem descontinuadamente a estímulos dolorosos), de *largoespectro dinâmico* (respondem a estimulação inócua e nóxica de forma proporcional à intensidade do estímulo), ou de *nociceptivos específicos* (respondem apenas à estimulação dolorosa). As respostas à estimulação foram validadas por comparação estatística da frequência de actividade instantânea (número de potenciais de acção por segundo) antes e durante a aplicação do estímulo cutâneo (considerada como positiva a resposta que ultrapassasse um valor superior ao dobro da variância da frequência observada no período de 30 s anterior ao início do período de estimulação; desvio da distribuição normal validado por teste t de Student e teste Kolmogorov-Smirnov). Os resultados são apresentados como média ± erro padrão (SEM).

Antes de implantar os eléctrodos e iniciar a pesquisa electrofisiológica da região talâmica de representação dos dedos da pata posterior esquerda, a indução da lesão periférica pelo modelo da Constrição Parcial do Nervo Ciático (*partial sciatic ligation – PSL*) Seltzer, et al., 1990) foi preparada. Este modelo foi escolhido por ser bastante semelhante nos seus sintomas de hiperalgesia ao modelo CCI (Bennett, et al., 1981) usado em trabalhos anteriores dedicados à plasticidade dos neurónios talâmicos (Guilbaud, et al., 1990; Guilbaud & Kayser, 1987). Em relação ao modelo CCI, o modelo PSL tem a enorme vantagem dos animais apresentarem claros sintomas de hiperalgesia e alodínia no período de 60 min após a lesão (contra os vários dias necessários no modelo CCI). O modelo PSL consiste na constrição apenas da porção dorsal do nervo ciático ao nível femoral. Para podermos ter registos das respostas fisiológicas populacionais anteriores e posteriores à lesão, o nervo ciático foi exposto e atravessado por uma linha de sutura cirúrgica (7,0 nylon) antes sequer do animal ser colocado no aparelho de estereotaxia. A linha foi preparada com um nó corrediço deixado frouxo, e as pontas da linha exteriorizadas pela incisão cutânea. Após a conclusão dos registos fisiológicos de controlo, as pontas exteriorizadas da linha foram puxadas de forma não invasiva e assim a porção dorsal do nervo ciático incluída dentro do nó corrediço foi comprimida; após a conclusão da experiência foi verificado em todos os animais se a constrição da porção dorsal do nervo tinha sido completada com sucesso.

Foram considerados para análise apenas os neurónios que apresentaram estabilidade nas suas propriedades de resposta durante o período

do de 60 min de registo electrofisiológico que precedeu sempre a lesão periférica. Foram registadas 5 populações neuronais no tálamo lateral (um total de 32 neurónios, $5,6 \pm 2,1$ por registo), e ainda duas populações controlo (7 neurónios); nestas populações controlo os registos prolongaram-se por 180 min, não se tendo efectuado qualquer lesão periférica.

As respostas neuronais anteriores à constrição parcial do nervo ciático foram comparadas com as respostas obtidas 180 e, quando possível, 360 min após a lesão. A figura 1 apresenta os gráficos das respostas de 6 neurónios talâmicos registados simultaneamente à estimulação periférica dolorosa aplicada em 3 distintos pontos, antes e depois da constrição do nervo ciático.

Após a lesão periférica, 28 dos 32 neurónios registados (88%) sofreram alterações na extensão ou posição do seu campo receptivo (definido como a área corporal cuja estimulação suscita uma resposta fisiológica neuronal), e/ou no limiar de excitabilidade dos neurónios. No período controlo anterior à constrição, 11 dos 32 neurónios eram do tipo LT, 7 eram WDR, 8 eram NS e 6 não possuíam campo receptivo identificável. Cento e oitenta min após a constrição, 9 neurónios eram LT, 3 eram WDR, 10 eram NS e 10 não respondiam a qualquer estimulação periférica (Fig. 2). Embora a distribuição dos neurónios pelas diferentes classes de excitabilidade não seja significativamente diferente antes e depois da constrição do nervo (teste t, $p = 1,0$), 19 neurónios (59% do total) mudaram de classe de excitabilidade após a constrição. Dos 6 neurónios que no início dos registos não tinham campo receptivo cutâneo identificável embora apresentassem actividade espontânea persistente, cinco deles passaram a responder à estimulação táctil da cauda, respondendo 3 maximamente a estimulação não dolorosa, e 2 especificamente a estimulação dolorosa. Este aparecimento de respostas a estimulação cutânea em neurónios previamente não somatotópicos foi imediato, sendo observados na primeira estimulação, i.e., 5 minutos após a constrição do nervo ciático. Ao mesmo tempo a constrição do nervo causou o desaparecimento das respostas a estimulação cutânea em 9 neurónios (4 LT, 3 WDR e 2 NS, (Fig. 2).

A correlação funcional populacional entre neurónios foi analisada nas três experiências em que foram registados simultaneamente mais de três neurónios. Uma pequena porção de pares de neurónios dentro de cada população apresentou correlação significativa do seu padrão temporal de actividade. Nas três experiências consideradas foram analisados os 55 possíveis pares de neurónios, e apenas 12 tinham padrões de actividade correlacionada no tempo. Estes 12 pares de neurónios não perderam a sua correlação funcional após a constrição do nervo apesar de na sua maior

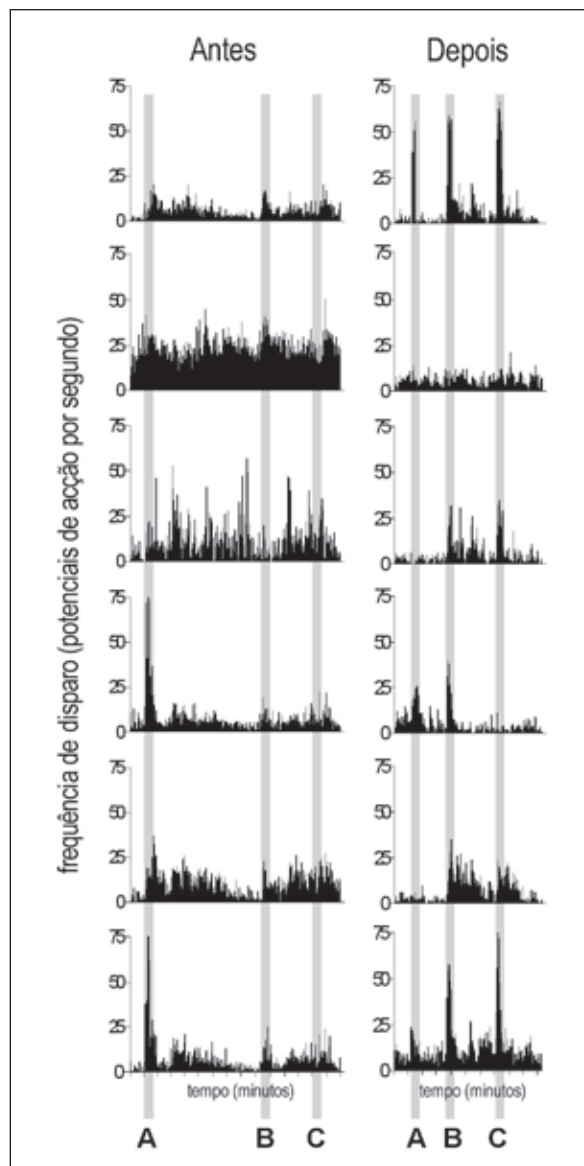


Figura 1. Alterações induzidas por constrição parcial do nervo ciático nas propriedades de resposta e campos receptivos de neurónios talâmicos. Os gráficos são histogramas da frequência de actividade neuronal, registados simultaneamente numa população de 6 neurónios do complexo ventrobasal do tálamo, antes e 180 minutos após a lesão periférica. As barras verticais cinzentas marcam os períodos de estimulação dolorosa aplicada em três pontos: **A** – pata posterior contralateral; **B** – cauda; **C** – pata posterior ipsilateral.

parte (10 dos 12 pares) pelo menos um dos neurónios ter alterado o seu limiar de excitabilidade, e terem mesmo alguns (em 7 dos 12 pares) perdido o seu campo receptivo cutâneo. A constrição do nervo alterou, no entanto, o índice de conectividade funcional do conjunto de todos os pares neuronais analisados. Esta alteração populacional do índice de conectividade tem uma forte influência espacial: o índice de conectividade populacional antes da constrição do nervo apresentava valores mais altos para os pares de neurónios correspondentes a células vizinhas (distânci-

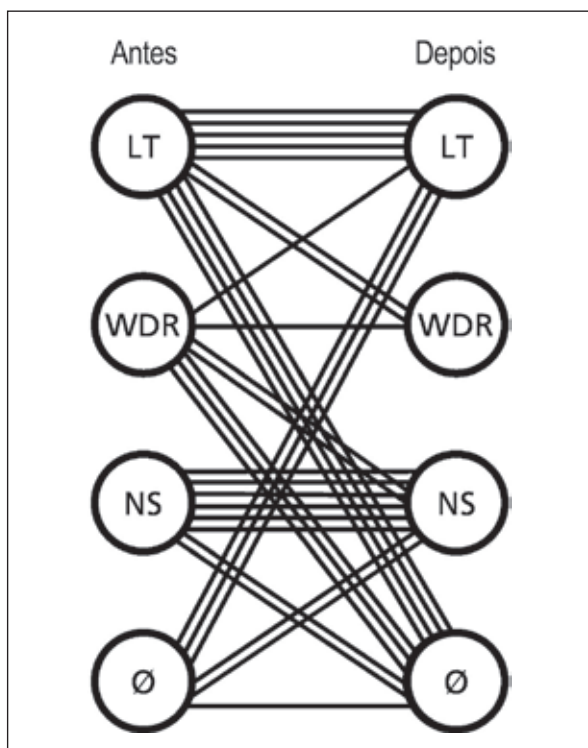


Figura 2. Alterações na classificação fisiológica dos neurónios talâmicos registados. Cada linha representa um neurónio e identifica a sua classificação antes e depois da lesão periférica. LT – neurónio low-threshold; WDR – neurónio wide-dynamic range; NS – neurónio nociceptive-specific; Ø – neurónio sem campo receptivo identificável.

as interneuronais inferiores a 20 μm), enquanto 180 min após a constricção houve um significativo aumento do índice de conectividade para os pares de neurónios mais afastados entre si (distâncias interneuronais superiores a 40 μm (Fig. 3).

Plasticidade das populações espinais

O protocolo experimental de preparação dos animais foi em tudo idêntico ao das experiências talâmicas, com a diferença que neste caso se procedeu a uma laminectomia lombar ipsilateral à representação da pata esquerda. Nas experiências com populações espinais foi utilizado o modelo da injeção subcutânea de formol diluído (Tjølsen, et al., 1992; Duboisson & Dennis, 1977). A escolha deste modelo de hiperalgesia em detrimento do modelo PSL teve por base o facto da injeção subcutânea de formol induzir um padrão muito característico de resposta espontânea em neurónios WDR das lâminas profundas da medula espinal (Dickenson & Sullivan, 1987). Esse padrão característico consiste em duas fases de despolarizações espontâneas (a primeira inicia-se imediatamente após a injeção de formol e dura aproximadamente 5 min,

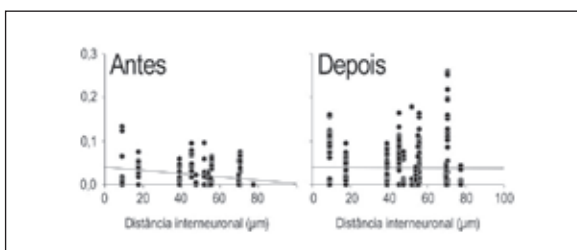


Figura 3. Índice de conectividade entre pares de neurónios em função da distância interneuronal.

e a segunda inicia-se 20-25 min. após a injeção e dura entre 20 a 30 min); o interesse deste modelo está em que estas duas fases electrofisiológicas estão em absoluta correlação temporal com as duas fases de manifestações comportamentais de sintomas dolorosos observadas em animais despertos (Tjølsen, et al., 1992), e no facto de se reconhecer que estes dois momentos de dor espontânea têm diferentes sensibilidades farmacológicas, indicando que se apoiam em mecanismos neuronais que não são absolutamente idênticos (Morrow, et al., 1998;Coderre & Melzack, 1992; Haley, et al., 1990).

Foram registadas 8 populações espinais (um total de 54 neurónios, $6,75 \pm 0,45$ por registo), e ainda três populações controlo (14 neurónios).

As respostas neuronais anteriores à injeção subcutânea de formol foram comparadas com as respostas obtidas 90 min depois. A figura 4A apresenta os diagramas de actividade induzida por estimulação periférica inócua e dolorosa, prévios e posteriores à injeção, de 6 neurónios espinais registados simultaneamente.

A maioria dos neurónios registados (44/54) respondia a estimulação periférica inócua ou dolorosa aplicada na pele glabra da região ventral da pata posterior direita; dos 10 neurónios que não respondiam à estimulação desta região cutânea, 8 apresentavam actividade espontânea (p. ex. neurónio #1 na figura 4A), e apenas 2 não apresentavam actividade espontânea antes da injeção de formol, sendo considerados neurónios estritamente silenciosos (p. ex. neurónio #3 na figura 4A). Não foi feita nenhuma tentativa de demarcação detalhada das áreas dos campos receptivos, pelo que se deve admitir que estes dois neurónios *silenciosos* poderiam eventualmente responder a estimulação táctil fora da face ventral da pata posterior.

Em todas as experiências realizadas, a injeção de formol alterou imediatamente o limiar de excitabilidade mecânica da maioria das células; nos casos em que esse limiar não se alterou imediatamente após a injeção, a comparação da resposta inicial com a resposta obtida 90 min depois revelou a progressiva

alteração do limiar de excitabilidade. A alteração do limiar de excitabilidade foi estatisticamente significativa para 31 dos 54 neurónios registados. Dez neurónios que inicialmente respondiam apenas a toque inócua passaram a responder também a pressão dolorosa, 9 neurónios que só respondiam a estimulação dolorosa passaram a responder também a tacto inócua, e 2 neurónios que respondiam a ambas estimulações passaram a responder apenas a tacto inócua. Os 10 neurónios que inicialmente não tinham campo receptivo identificável passaram todos a responder à estimulação táctil da pele glabra. Destes 10 neurónios, após a injeção de formol 4 passaram a responder apenas a tacto inócua, enquanto os restantes 6 passaram a responder a estimulação inócua e dolorosa. A injeção de formol não provocou em nenhum neurónio uma perda de resposta a estimulação cutânea da pele glabra da pata posterior.

O número de neurónios que alterou a sua classe de excitabilidade (entre respondendo apenas a tacto inócua, apenas a pressão dolorosa, ou a ambas) 90 min após a injeção de formol foi de $3,75 \pm 0,42$ por registo populacional. De igual forma, o número de diferentes classes de excitabilidade presente em cada população baixou de $3,25 \pm 0,16$ antes da injeção para apenas $2,00 \pm 0,27$, com a maioria dos neurónios a responder simultaneamente a estimulação inócua e dolorosa (46 dos 54 neurónios, ou $75 \pm 9\%$ dos neurónios por população registada (Fig. 4B).

A injeção de formol não provocou uma alteração significativa na frequência de disparo espontâneo dos neurónios (de $1,06 \pm 0,32$ para $1,08 \pm 0,28$ – $P = 0,96$, teste t, $n = 54$), nem uma alteração da actividade provocada por estimulação dolorosa (de $7,79 \pm 1,98$ para $10,66 \pm 2,28$ – $P = 0,18$, teste t, $n = 54$), mas causou um aumento significativo na actividade despertada por estimulação inócua (de $5,30 \pm 0,76$ para $8,71 \pm 1,02$ – $P < 0,01$, teste t, $n = 54$). Estas alterações populacionais não são resultado de uma tendência comum a todos os neurónios: alguns neurónios aumentaram bastante a sua resposta à estimulação cutânea, enquanto outros sofreram diminuições após a injeção de formol. Como regra geral a injeção de formol provocou uma diminuição das respostas dos neurónios que inicialmente possuíam níveis mais altos de actividade espontânea e evocada, enquanto provocou um aumento de actividade evocada nos restantes. Como consequência, a actividade induzida por estimulação não dolorosa nos 36 neurónios que antes da injeção de formol respondiam com menos de 5 disparos por s a uma estimulação táctil de 5 toques por s, quadruplicou em 35 dos neurónios e passou de $2,06 \pm 0,34$ disparos/s para um valor final de $9,01 \pm 2,09$ disparos/s. Esta alteração corresponde a um aumento de $2,84 \pm 1,47$ na relação

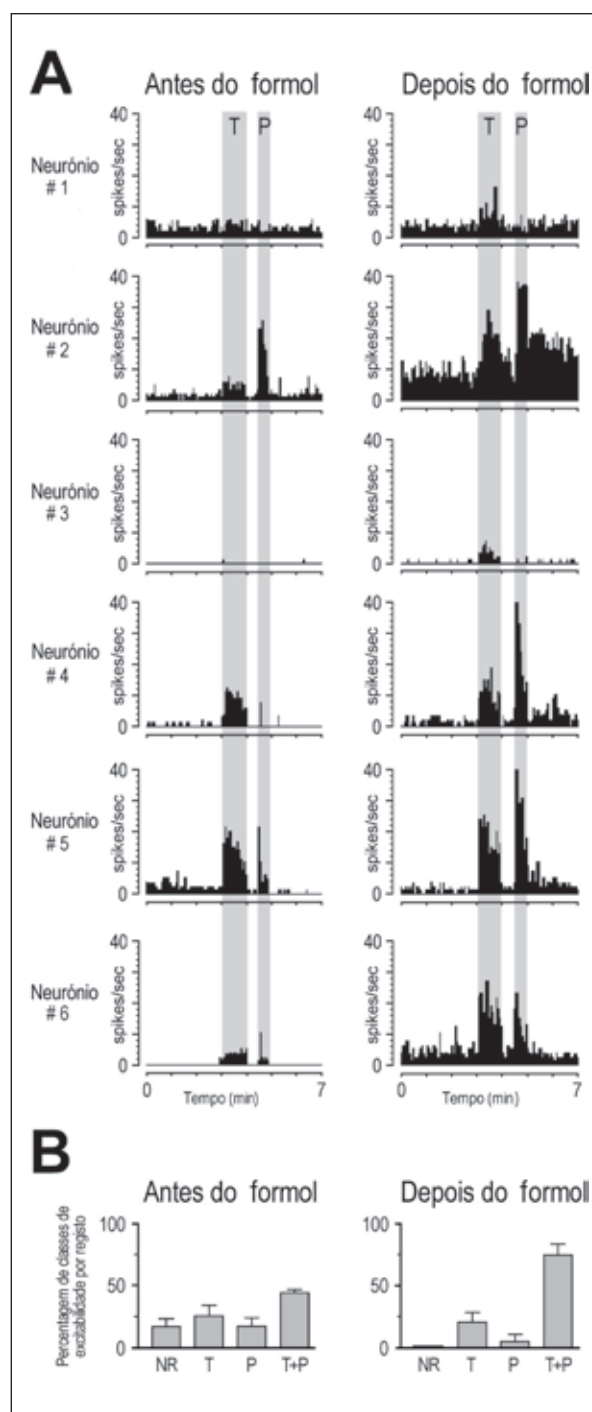


Figura 4. A. Alterações das propriedades de resposta de neurónios espinais induzidas por injeção subcutânea de formol. Os gráficos são histogramas da frequência de actividade neuronal, registados simultaneamente numa população de 6 neurónios na lâmina V do corno dorsal da medula espinal, antes e 90 min após a injeção de formol. As barras verticais cinzentas marcam os períodos de estimulação táctil aplicada à pele glabra da pata posterior: T – tacto não doloroso, P – pressão dolorosa.

B. Distribuição dos neurónios por classes de excitabilidade, antes e 90 min após a injeção de formol. NR – neurónios não excitáveis; T – neurónios que respondem apenas a tacto não doloroso; P – neurónios que respondem apenas a pressão dolorosa; T+P – neurónios que respondem a ambas as estimulações.

sinal-ruído por população registada.

A análise da correlação temporal funcional entre os pares de neurónios registados simultaneamente revela igualmente que as alterações mais significativas surgem na resposta à estimulação não dolorosa, e são consequência directa da melhoria da relação sinal/ruído. A figura 5 apresenta os gráficos de auto e heterocorrelação de 9 neurónios registados simultaneamente, onde se observa que a injeção de formol aumenta a capacidade populacional dos neurónios acompanharem a estimulação não dolorosa, mas não altera a conectividade funcional durante a estimulação dolorosa.

Discussão

A maior parte dos resultados de estudos electrofisiológicos sobre a plasticidade nociceptiva dizem respeito às alterações nas respostas de neurónios singulares induzidas por modelos animais de hiperalgesia. Uma das observações retirada da comparação da plasticidade nociceptiva das populações da medula

espinal (Palecek, et al., 1992; Laird & Bennett, 1993) e do tálamo lateral (Guilbaud, et al., 1990), era a de que os neurónios das duas regiões apresentavam alterações muito semelhantes entre si: maior actividade espontânea, expansão dos campos receptivos, redução do limiar de excitabilidade e respostas que se prolongam para além do fim da estimulação. A única importante diferença dizia respeito à incidência preferencial da plasticidade: na medula espinal ocorrem principalmente grandes alterações na excitabilidade neuronal, com alteração dos campos receptivos relativamente restrita (McMahon & Wall, 1989; Cook, et al., 1987), enquanto no tálamo e no córtex somatossensitivo a plasticidade nociceptiva acarreta especialmente grandes modificações na extensão e complexidade dos campos receptivos (Ergenzinger, et al., 1998; Lamour, et al., 1983; Sherman, et al., 1997).

Estas observações estão de acordo com dados anatomofisiológicos básicos. Os campos receptivos das células nociceptivas espinais,

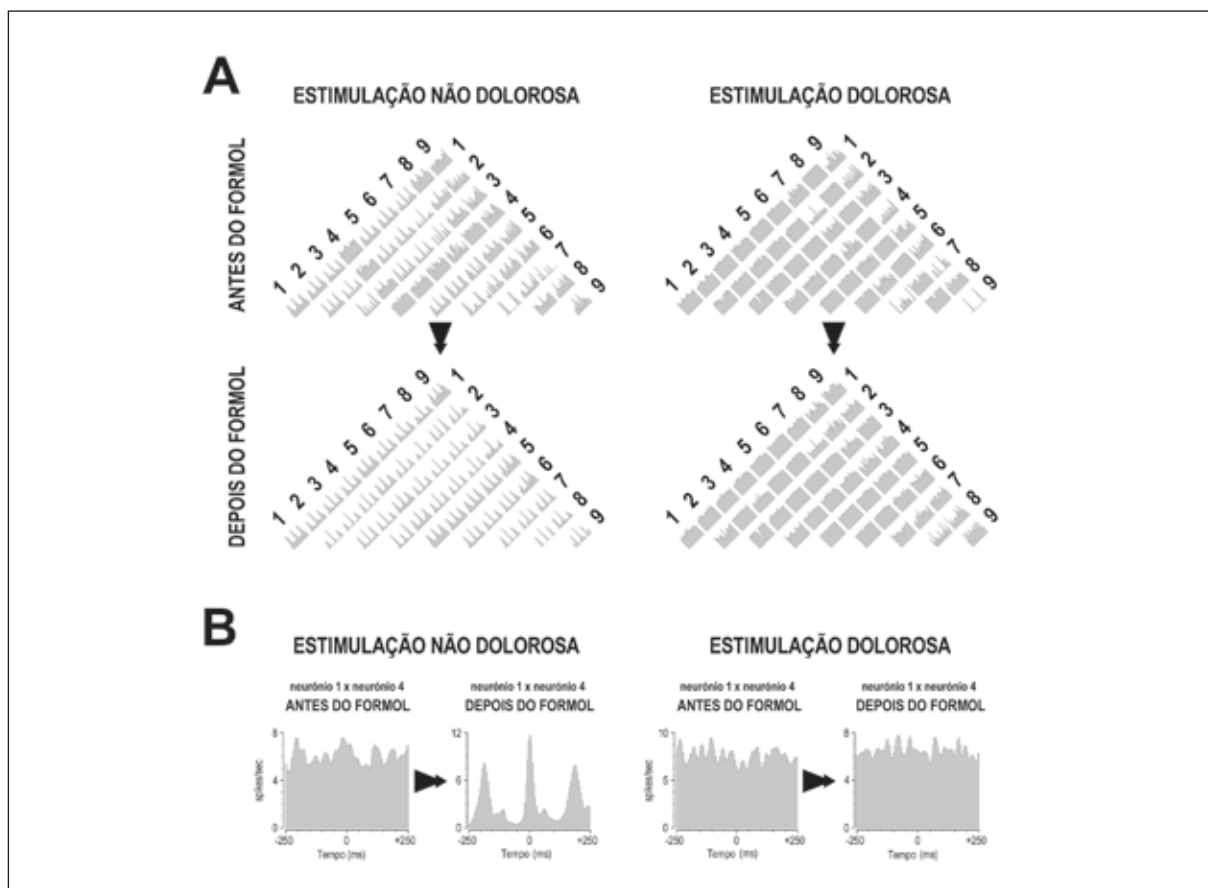


Figura 5. A. Correlogramas cruzados de pares de neurónios registados simultaneamente. Os dados dizem respeito ao sincronismo temporal observado entre 9 neurónios da lâmina V da medula espinal.

B. Exemplo dos correlogramas entre os neurónios #1 e #4. A coincidência temporal entre os dois neurónios é representada tomando um potencial de acção do neurónio #1 como referencial de tempo zero, e anotando os potenciais de acção do neurónio #4 que ocorrem dentro do período de análise de ± 250 ms. Este procedimento é repetido para todos os potenciais de acção do neurónio #1, ocorridos durante os períodos de estimulação não dolorosa e dolorosa.

especialmente das lâminas superficiais, são habitualmente pequenos (Light & Willcockson, 1999; Cervero & Iggo, 1980; Christensen & Perl, 1970), enquanto uma porção das células nociceptivas talâmicas e corticais possuem campos receptivos mais extensos que os neurónios não nociceptivos (Chung, et al., 1986; Lamour, et al. 1983). Por outro lado, enquanto à medula espinal os sinais periféricos chegam descompostos por patamares de excitabilidade cutânea e se distribuem por regiões espinais bem definidas (Cervero & Iggo, 1980; Brown, 1981), as projecções supraspinais são bastante mais convergentes: às mesmas regiões talâmicas chegam axónios oriundos simultaneamente de populações das lâminas superficiais e das lâminas profundas da medula (Apkarian & Hodge 1989; Carstens & Trevino, 1978; Giesler, et al., 1979). Este ponto sugere que o processamento sensorial local efectuado pelas populações espinais será bastante distinto do realizado pelas populações do tálamo lateral dada a grande diferença existente entre os tipos de sinais disponibilizados a cada região e atendendo também à enorme integração talâmica da informação táctil (Jones, 1985). A maior uniformidade morfológica dos neurónios de vários núcleos do tálamo lateral (Shi & Apkarian, 1995) estará decerto relacionada com esta também uniforme distribuição da informação espinal ascendente. Pelo contrário, a heterogeneidade morfológica entre as populações laminares da medula espinal estará adaptada à distribuição dos aferentes primários por territórios bem definidos, e sugere que aí se realiza um tipo de processamento local diferente do talâmico.

A semelhança encontrada na plasticidade neuronal individual é, pois, difícil de conciliar com os dados funcionais básicos. Os resultados experimentais aqui apresentados mostram que as diferenças funcionais entre a plasticidade da medula espinal e do tálamo lateral se encontram preferencialmente não nas respostas individuais, mas na plasticidade funcional das populações de neurónios vizinhos.

Vários dados experimentais obtidos fora da medula espinal, ou mesmo noutros sistemas sensoriais, mostram que por trás das alterações do limiar de excitabilidade das células ou da expansão dos seus campos receptivos há mais do que apenas uma imprópria amplificação provocada pela inflamação ou deafferentação periférica (Weinberger, 1995; Rauschecker, 1999; Fox, et al., 2000). Esses dados pertencem a três grupos fundamentais de observações: a plasticidade dos campos receptivos somatossensitivos é alterada imediatamente após uma deafferentação, numa escala temporal incompatível com o estabelecimento de novas ligações sinápticas (Faggin, et al., 1997; Rasmusson, et al., 1993); a existência de potenciais sinápticos subliminares em respostas a estimulação cutânea feita fora do campo receptivo

neuronal (Zhu & Connors, 1999; Woolf & King, 1989); e a crescente noção de que as redes de processamento somatossensitivo actuaem simultaneamente na percepção táctil e dolorosa, uma vez que a manipulação de uma das duas percepções altera a dinâmica populacional evocada pela outra (Knecht, et al., 1998; Sörös, et al. 2001; Flor, et al., 1995; Katz, et al., 1999; Grenspan & Winfield, 1992).

Em animais sujeitos a modelos experimentais de dor crónica neuropática (constricção do nervo ciático – Bennett & Xie, 1988) de origem periférica, observaram-se profundas alterações nas propriedades de resposta de neurónios corticais (Guilbaud, et al., 1992), talâmicos (Guilbaud, et al., 1990) e espinais (Laird & Bennett, 1993; Palecek, et al., 1992). Essas alterações incluem modificações profundas na localização e extensão dos campos receptivos, aumento da actividade espontânea, e o aparecimento de respostas retardadas que se prolongam muito para além do termo do estímulo periférico (Laird & Bennett, 1993; Palecek, et al., 1992; Guilbaud, et al., 1992; Guilbaud, et al., 1990). Outros autores (Biella, et al., 1997) verificaram que este modelo neuropático provocava uma dessincronização nas redes funcionais espinais: o registo simultâneo de dois neurónios situados numa mesma coluna dorsoventral (um neurónio NS nas lâminas superficiais e um neurónio WDR nas lâminas profundas) demonstra que um estímulo nociceptivo induz uma actividade síncrona entre os dois neurónios; essa correlação temporal funcional desaparece em animais com constricção crónica do nervo ciático.

Pouco mais se sabe sobre as alterações das redes populacionais – espinal ou supraespinal – em situações dolorosas agudas e/ou persistentes. Apkarian (Apkarian, et al., 2000) verificou que populações de neurónios vizinhos no complexo ventrobasal do tálamo alteram a sua correlação temporal populacional consoante a natureza nociceptiva ou não nociceptiva do estímulo periférico aplicado, e que as correlações temporais se alteram de forma oposta conforme as populações observadas são constituídas apenas por neurónios LT ou por neurónios LT e WDR. Observou ainda que a alteração da conectividade funcional entre os neurónios vizinhos estava relacionada com a distância entre eles: durante uma estimulação nociceptiva os neurónios próximos entre si aumentavam positivamente a sua correlação funcional, mas os mais afastados (distâncias superiores a 100 µm) passavam a ter correlação negativa de actividade.

Os resultados agora apresentados mostram claramente que as alterações na excitabilidade de neurónios somatossensitivos vizinhos são diferentes de célula para célula, tanto nas populações talâmicas como nas espinais. Os resultados obtidos nas duas regiões sugerem que

a codificação populacional implica algo mais que um aumento geral da actividade espontânea ou um baixar indiscriminado do limiar de excitabilidade, uma vez que a hiperalgesia induz um aumento significativo na correlação temporal da actividade populacional.

Mais ainda, os dois efeitos são sentidos de forma diferente pelas populações espinais e talâmicas. Parte das diferenças podem ser devidas ao uso de dois diferentes modelos de lesão periférica: ou uma ligação parcial do nervo ciático (estudo talâmico) ou a injeção de formol na pata (estudo espinal). No entanto, os dois modelos induzem o aparecimento de fenómenos de hiperalgesia bastante semelhantes e com um desenvolvimento temporal também próximos (Seltzer, et al., 1990; Duboisson & Dennis, 1977). Podemos dizer que ambos os modelos têm uma característica comum: criam um desequilíbrio funcional na representação central da periferia uma vez que inibem a actividade numa porção dos aferentes somatossensitivos (os incluídos na porção colapsada do nervo ciático e os aferentes destruídos pelo formol – Fu, et al., 2001; Sweitzer, et al., 1999). Assim, os dois modelos vão alterar momentaneamente, no tálamo e na medula, o equilíbrio local entre a informação excitatória proveniente da periferia e os circuitos, essencialmente inibitórios, de modulação sensorial. A grande diferença entre os dois modelos, e que pode em parte ser a razão de algumas das diferenças observadas entre a plasticidade talâmica e a espinal, é o facto de a deaferentação causada pelo formol ser restrita e de grande coerência espacial, enquanto a deaferentação do modelo PSL poder resultar numa deaferentação incoerente espacialmente (isto é, que as regiões cutâneas silenciadas sejam não adjacentes).

Ressalvando estas diferenças experimentais, três diferenças marcam a distinção entre a reorganização talâmica e a espinal.

Em primeiro lugar, enquanto no tálamo a maior parte dos neurónios registados alterou a sua excitabilidade para os extremos da sensibilidade (de WDR para LT ou NS), na medula espinal o sentido foi exactamente contrário: a maior parte dos neurónios passou de LT ou NS para WDR.

Em segundo lugar, uma grande proporção de neurónios talâmicos (28%) perdeu a sensibilidade cutânea imediatamente após a lesão do nervo ciático, enquanto na medula espinal nenhum neurónio perdeu o seu campo receptivo, e todos os neurónios que antes da injeção de formol não respondiam a estimulação periférica, passaram a fazê-lo.

Em terceiro lugar, enquanto no tálamo o aumento da conectividade funcional abarcava a estimulação nociceptiva e não nociceptiva (sendo mais acentuada para a nociceptiva), na medula espinal o aumento da conectividade funcional observa-se apenas aquando da estimulação inócua.

Em conclusão, os estudos agora apresentados mostram que a dor persistente induz alterações profundas nas redes funcionais de processamento somatossensitivo tanto na medula espinal como no tálamo lateral. Cabe-nos agora elucidar de que forma essas alterações se tornam permanentes, e de que forma os mecanismos de plasticidade sensitiva subcortical estão envolvidos na gênese e manutenção de síndromes dolorosas prolongadas.

Agradecimentos

A realização destes estudos foi apenas possível graças ao incessante apoio, encorajamento e intercâmbio de ideias com a Prof^ª Deolinda Lima (Univ. Porto) e Prof A. Vania Apkarian (Northwestern Univ. Chicago).

Apoios

FCT-PRAXIS/P/SAU/10170/1998.

FCT-POCTI/NSE/38995/2001.

Programa Gulbenkian de Investigação, Ensino e Tratamento da Dor.

Bibliografia

1. Apkarian AV, Shi T, Brueggemann J, Airapetian LR. Segregation of nociceptive and non-nociceptive networks in the squirrel monkey somatosensory thalamus. *J Neurophysiol* 2000;84:484-94.
2. Apkarian AV, Hodge CJ. The primate spinothalamic pathways: I. A quantitative study of the cells of origin of the spinothalamic pathway. *J Comp Neurol* 1989;288:447-73.
3. Bennett GJ, Abdelmoumene M, Hayashi H, Hoffer MJ, Dubner R. Spinal cord layer I neurons with axon collaterals that generate local arbors. *Brain Res* 1981;209:421-6.
4. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensation like those seen on man. *Pain* 1988;33:87-107.
5. Biella G, Riva L, Sotgiu ML. Interaction between neurons in different laminae of the dorsal horn of the spinal cord. A correlation study in normal and neuropathic rats. *Eur J Neurosci* 1997;10:17-25.
6. Brown AG. ORGANIZATION IN THE SPINAL CORD. Heidelberg: Springer-Verlag 1981.
7. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998;21:149-86.
8. Carstens E, Trevino DL. Laminar origins of spinothalamic projections in the cat as determined by the retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1978;182:151-66.
9. Cervero F, Connell LA. Distribution of somatic and visceral primary afferent fibers within the thoracic spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 1984;230:88-98.
10. Cervero F, Iggo A. The substantia gelatinosa of the spinal cord. A critical review. *Brain* 1980;103:717-72.
11. Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol* 1970;33:293-307.
12. Chung JM, Lee KH, Surmeier DJ, Sorkin LS, Kim J, Willis WD. Response characteristics of neurons in the ventral posterior lateral nucleus of the monkey thalamus. *J Neurophysiol* 1986;56:370-90.
- 13.Coderre TJ, Melzack R. The role of NMDA receptor-operated calcium channels in persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 1992;12:3671-5.
14. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 1987;325:151-3.
15. Dickenson A, Sullivan AF. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 1987;30:349-60.
16. Dickenson AH, Sullivan AF. Peripheral origins and central modulation of subcutaneous formalin-induced activity of rat dorsal horn neurones. *Neurosci Lett* 1987;83:207-11.

17. Dostrovsky JO, Millar J, Wall PD. The immediate shift of afferent drive of dorsal column nucleus cells following deafferentation: a comparison of acute and chronic deafferentation in gracile nucleus and spinal cord. *Exp Neurol* 1976;52:480-95.
18. Duboisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 1977;4:161-74.
19. Ergenzinger ER, Glasier MM, Hahn JO, Pons TP. Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nature Neurosci* 1998;1:226-9.
20. Faggin BM, Nguyen KT, Nicoletis MAL. Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9428-33.
21. Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375:482-4.
22. Fox K, Glazewski S, Schulze S. Plasticity and stability of somatosensory maps in thalamus and cortex. *Curr Op Neurobiol* 2000;10:494-7.
23. Fu K-Y, Light AR, Maixner W. Long-lasting inflammation and long-term hyperalgesia after subcutaneous formalin injection into the rat hindpaw. *J Pain* 2001;2:2-11.
24. Giesler GJ, Menétrey D, Basbaum AI. Differential origins of spinothalamic tract projections to medial and lateral thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1979;184:107-25.
25. Greenspan JD, Winfield JA. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* 1992;50:29-39.
26. Guilbaud G, Benoist JM, Jazat F, Gautron M. Neuronal responsiveness in the ventrobasal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1990;64:1537-54.
27. Guilbaud G, Benoist JM, Levante A, Gautron M, Willer JC. Primary somatosensory cortex in rats with pain-related behaviours due to a peripheral mononeuropathy after moderate ligation of one sciatic nerve: neuronal responsiveness to somatic stimulation. *Exp Brain Res* 1992;92:227-45.
28. Guilbaud G, Kayser V. The ventrobasal complex of the rat thalamus: its involvement in the sensory-discriminative aspects of nociception, including models of clinical pain. Em: *Thalamus and Pain*. Besson JM, Guilbaud G, Peschanski M (eds). Amsterdam: Elsevier 1987:185-209.
29. Haley JE, Sullivan AF, Dickenson AH. Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in rat. *Brain Res* 1990;518:218-26.
30. Jones EG. The thalamus. Nueva York: Plenum Press 1985.
31. Jones EG. Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:1-37.
32. Katz DB, Simon SA, Moody A, Nicoletis MAL. Simultaneous reorganization in thalamocortical ensembles evolves over several hours after perioral capsaicin injections. *J Neurophysiol* 1999;82:963-77.
33. Knecht S, Sörös P, Gürtler S, Imai T, Ringelstein EB, Henningsen H. Phantom sensations following acute pain. *Pain* 1998;77:209-13.
34. Laird JM, Bennett GJ. An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J Neurophysiol* 1993;69:2072-85.
35. Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC. Rat somatosensory (Sml) cortex: I. Characteristics of neuronal responses to noxious stimulation and comparison with responses to non-noxious stimulation. *Exp Brain Res* 1983;49:35-45.
36. Light AR, Willcockson H. Spinal laminae I-II neurons in rat recorded *in vivo* in whole cell, tight seal configuration: properties and opioid responses. *J Neurophysiol* 1999;82:3316-26.
37. McMahon SB, Wall PD. Receptive fields of lamina I projection cells move to incorporate a nearby region of injury. *Pain* 1984;19:235-47.
38. McMahon SB, Wall PD. The significance of plastic changes in lamina I systems. Em: *Processing of Sensory Information in the Superficial Dorsal Horn of the Spinal Cord*. Cervero F, Bennett GJ, Headley PM (eds). Amsterdam: Plenum Publishing 1989:249-71.
39. Morrow TJ, Paulson PE, Danneman PJ, Casey KL. Regional changes in forebrain activation during the early and late phase of formalin nociception: analysis using cerebral blood flow in the rat. *Pain* 1998;75:355-65.
40. Palecek J, Palecková V, Dougherty PM, Carlton SM, Willis WD. Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimulation of skin in rats with experimental peripheral neuropathy. *J Neurophysiol* 1992;67:1562-73.
41. Rasmusson DD, Louw D, Northgrave SA. The immediate effects of digit amputation on SI cortex in the racoon: unmasking of inhibitory sites. *Somat Motor Res* 1993;10:69-80.
42. Rauschecker JP. Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci* 1999;22:74-80.
43. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-18.
44. Sherman SE, Luo L, Dostrovsky JO. Altered receptive fields and sensory modalities of rat VPL thalamic neurons during spinal strychnine-induced allodynia. *J Neurophysiol* 1997;78:2296-308.
45. Shi T, Apkarian AV. Morphology of thalamocortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 1995;361:1-24.
46. Sörös P, Knecht S, Bantel C, et al. Functional reorganization of the human primary somatosensory cortex after acute pain demonstrated by magnetoencephalography. *Neurosci Lett* 2001;298:195-8.
47. Sweitzer SM, Colburn RW, Rutkowski M, Deleo JA. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1 beta expression that correlates with pain behavior in the rat. *Brain Res* 1999;829:209-21.
48. Tjølsen A, Berge O-G, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992;51:5-17.
49. Wall PD, Egger MD. Formation of new connexions in adult rat brains after partial deafferentation. *Nature* 1971;232:542-5.
50. Weinberger NM. Dynamic regulation of receptive fields and maps in the adult sensory cortex. *Annu Rev Neurosci* 1995;19:129-58.
51. Woolf CJ, Fitzgerald M. The properties of neurones recorded in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1983;221:313-32.
52. Woolf CJ, King AE. Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *J Neurophysiol* 1989;62:907-16.
53. Zhu JJ, Connors BW. Intrinsic firing patterns and whisker-evoked synaptic responses of neurons in the rat barrel cortex. *J Neurophysiol* 1999;81:1171-83.
54. Zieglgänsberger W, Herz A. Changes of cutaneous receptive fields of spino-cervical-tract neurones and other dorsal horn neurones by microelectrophoretically administered amino acids. *Exp Brain Res* 1971;13:111-26.