

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	4
Avaliação Objectiva da Dor: Condutância Eléctrica Cutânea	5
Abordagem Psicossocial da Fibromialgia	9
Osteoporose e Dor	17
Dos Gestos Externos aos Movimentos Internos: (A)pesar da Dor	19
Rever o Passado, Antever o Futuro	23
Antagonistas do Receptor N-Metil-D-Aspartato na Prevenção e Tratamento da Dor Aguda Pós-Operatória	28
Impacto de Opióides <i>Major</i> em Dor Crónica não-Oncológica	36
O Bloqueio Intratecal de Factor de Crescimento Nervoso Diminui a Dor Referida e a Hiperactividade Vesical em Animais com Cistite	39



Director da revista

Sílvia Vaz Serra

EditoresArmanda Gomes
Ananda Fernandes
Graça Mesquita

Mensagem do Presidente da APED José Romão	3
Editorial Sílvia Vaz Serra	4
Avaliação Objectiva da Dor: Condutância Eléctrica Cutânea Diana Afonso, Ana Castro, Eduarda Amadeu e Pedro Amorim	5
Abordagem Psicossocial da Fibromialgia Paula Oliveira e Maria Emilia Costa	9
Osteoporose e Dor Filipe Antunes	17
Dos Gestos Externos aos Movimentos Internos: (A)pesar da Dor João Boavida	19
Rever o Passado, Antever o Futuro José Luís Portela	23
Antagonistas do Receptor N-Metil-D-Aspartato na Prevenção e Tratamento da Dor Aguda Pós-Operatória Tiago Taleço, Laila Castelo-Branco, Andreia Henriques, Tânia Seixas, Elsa Alberto, Jorge Cortez e João Silva Duarte	28
Impacto de Opióides Major em Dor Crónica não-Oncológica Janete Jesus, Ana Almeida, Ana Cunha, Sílvia Vaz Serra e Edith Castro	36
O Bloqueio Intratecal de Factor de Crescimento Nervoso Diminui a Dor Referida e a Hiperactividade Vesical em Animais com Cistite Bárbara Frias, Shelley Allen, David Dawbarn, Francisco Cruz e Célia Duarte Cruz	39

Ilustração da capa: Ana Feijão

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 disquete, CD, DVD, ZIP o JAZZ para a seguinte morada:

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

ou, em alternativa, por e-mail:
permanyer.portugal@permanyer.com

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.

Curriculo da autora da capa

Ana M. Feijão N. Silva, Consultora em Clínica Geral, com formação em Terapia Familiar, actualmente Directora da Unidade de Alcoologia de Coimbra. Auto-didacta, pintora compulsiva. Presença em 2 exposições individuais, participação em várias exposições colectivas, elaboração dos cartazes de 2 Congressos Nacionais de Sexologia (de um dos quais foi feita uma serigrafia que foi oferecida aos participantes) e execução de muitas ilustrações para comunicações médicas.



© 2010 Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96
www.permanyer.com

ISSN: 0872-4814
Dep. Legal: B-17.364/2000
Ref.: 413AP103



Impresso em papel totalmente livre de cloro
Impressão: Comgrafic



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

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 são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Mensagem do Presidente da APED

José Romão

Este texto foi escrito em Novembro de 2010 e não na data de capa.

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) organizou no passado dia 3 de Setembro em Montréal (Canadá), na sequência do 13.º Congresso Mundial da Dor, a primeira *International Pain Summit*. Alguns dos objetivos consistiam em: elaborar um conjunto de princípios gerais que sirvam de base à criação de estratégias nacionais para o controlo da dor; alertar governos, comunidades e meios de comunicação para o problema de saúde e impacto que representa a dor (aguda, crónica, oncológica, etc.) não tratada; chamar a atenção para o alívio da dor como um dos direitos fundamentais do indivíduo; defender a necessidade de mais formação e investigação sobre dor.

O evento contou com a presença, entre outros, de representantes dos capítulos nacionais da IASP; decisores políticos da área da saúde; Organização Mundial de Saúde; representantes do *International Narcotics Control Board*; organizações nacionais de doentes, e órgãos de comunicação internacionais. Apresentei, enquanto presidente da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), a história do que tem sido a estratégia nacional portuguesa para o controlo da dor e em particular o Programa Nacional para o Controlo da Dor. Este, numa análise comparativa das diversas estratégias nacionais disponível no site da IASP, é apresentado como um dos mais concordantes com aquelas que são consideradas as características desejáveis para essas estratégias.

Decorreu de 14-16 de Outubro de 2010 em Lisboa, no Hotel Villa Rica, o 3.º Congresso Interdisciplinar de Dor. Ocorreu durante a Semana Europeia Contra a Dor, este ano dedicada ao

tema «O impacto social da dor». Contou com mais de 250 participantes. Saliento uma forte participação de enfermeiros e psicólogos. No dia 15 comemorou-se mais um Dia Nacional de Luta Contra a Dor. Neste âmbito foi proferida conferência para apresentação de resultados de estudo relativo ao impacto social e económico da dor crónica em Portugal. Representa sem dúvida um contributo de enorme qualidade para o conhecimento do panorama da dor crónica no país.

Em 17 de Outubro teve início o Ano Global Contra a Dor Aguda. A IASP selecionou um tópico que a maioria dos profissionais de saúde tem quase ignorado, apesar da sua prevalência e consequências na esfera pessoal e social.

Embora este texto esteja publicado na secção «Mensagem do presidente», à data já não ocupo esse cargo. A alternância é desejável e saudável. Tal como previsto, realizou-se em 16 de Outubro uma Assembleia Geral para proceder à eleição dos novos corpos sociais. Saliento com satisfação a participação excepcionalmente elevada quando comparada com o habitual. À nova equipa que agora se ocupa da condução do destino da APED desejo as maiores felicidades e êxitos.

Em 2007, quando tomei a decisão de me candidatar à direção da APED, animava-me o sentido do dever e a vontade de contribuir para a melhoria do tratamento da dor em Portugal. Seguiram-se 3 anos de intensa atividade, algumas concretizações, bastantes momentos de satisfação mas também algumas frustrações. Deixarei para vós a avaliação deste mandato. Do ponto de vista pessoal o balanço é francamente positivo. Agradeço a todos quantos me acompanharam e colaboraram nesta «aventura».

Até sempre.

Editorial

Sílvia Vaz Serra

Pensamentos, escritos nas décadas de 1930-1940, que realçam a importância da ciência e publicação como forma de uma sociedade evoluir e que, ainda hoje, mantém toda a pertinência e actualidade.

«... A ciência é criação perseverante, um *fieri*, um *faciendum*, nunca um *factum*; é sempre criação, nunca estado ou repouso. A ciência só pode rotular-se de ciência na medida exacta em que opera, incessantemente, ensaios!... Quem faz ensaios, embarca numa aventura em pleno mar alto; depois de muita tormenta sobre as ondas, lança ferro aqui, mas para logo desaparecer no dia imediato e seguir novo rumo. Até quando e até onde? Até... sempre, ou até... nunca; até ao infinito!»

«... A actividade científica tanto se pode exercitar na investigação e colheita de factos novos, como na sistematização, clarificação e simplificação do já sabido... a verdade da segunda parte deste passo está dependente da qualidade ou do valor científico do já sabido. Porque, se esse já sabido for o sabido errado, o sabido livresco, erudito, o sabido alheio ao experimentalismo crítico, como afirmar que o espírito científico se exercita nesse já sabido que é a sua própria e rotunda negação?»

«... Pois o passado científico não é necessariamente sinónimo de erróneo porque passado. A história das ciências mostra-nos que as teorias “defuntas” do pretérito não raro “ressuscitam” com redobrado vigor... É que ele sabe que a ciência, por definição, nunca está conclusa, que o saber humano não é fruto gratuito de uma revelação, mas uma laboriosa construção progressiva feita de empurrões desencadeados ora da direita ora da esquerda, que a explicabilidade de uma teoria é sempre in-total, ou não exaustiva.»

«... A pressa exterior suscita a pressa interior. Esse é o mal da juventude contemporânea. Tudo realizado à pressa, uma improvisação febril, de 90 graus. Despreza-se o trabalho lento, metódico, que exige dilatado tempo, vagarosa maturação... Daí a superficialidade e uma ausência de escrúpulos de tantos moços, o horror do noviciado científico, o apego ao fugitivo e ao efémero,

etc. ... mas subentende-se dos 100 à hora num corpo cujo cérebro trabalha –intelectualmente– com segurança, harmonia, fecundidade e calma, isto é, a 20 à hora!»

«... Em resumo: a substituição de um texto por outro texto, de um autor por outro autor nada significa se o espírito ou a estrutura mental de quem a fez não variou; se não evoluiu do autoritário para o crítico, do livresco para o ensaístico, isto é, se não se auto-libertou; caso contrário, *plus ça ne change, plus ça c'est la même chose.*»

«... A publicação de um artigo científico é uma forma de transmitir à comunidade técnico-científica o conhecimento de novas descobertas, o desenvolvimento de novos materiais, técnicas e métodos de análise nas diversas áreas da ciência. Um texto contém em si muitos outros textos. Aquele que lê, não lê apenas, passivamente as palavras. Ao efectuar a sua leitura produz, no exercício de interpretação, um outro texto que lhe é próprio. O leitor é, neste sentido, co-autor de uma obra que se perpetua, justamente pela possibilidade de ser relida e portanto reescrita.»

«... Aqueles que produzem conhecimento, que investigam o real e o re-significam utilizando critérios e caminhos apropriados estão inseridos no *locus* científico. E o que é a ciência senão um modo de indagar e uma maneira de buscar respostas? A ciência alimenta-se e perpetua-se pela sua capacidade de manter acesas perguntas e desafios frente a uma realidade que torna a perplexidade do ser humano a sua possibilidade de interferência, domínio e modificação do real. Assim, ao expor, publicar e divulgar um certo conjunto de proposições ou de dados resultantes de pesquisas efectuadas, organiza-se a compilação, enriquecimento ou refutação do trabalho em questão. Pois, a ciência e o saber produzido por ela é fruto de diálogos, concessões e adequações a métodos e paradigmas. Um artigo é produzido para ser lido.»

«... Um texto que é publicado e lido fica destituído do seu carácter solitário e se transforma em resultado, parceria de autor e leitor, por um processo subtil de reescrita.»

Sílvia Lima in *Obras Completas*.

Avaliação Objectiva da Dor: Condutância Eléctrica Cutânea

Diana Afonso¹, Ana Castro², Eduarda Amadeu³ e Pedro Amorim⁴

As respostas fisiopatológicas ao fenómeno doloroso resultam em alterações do sistema nervoso simpático. As alterações na condutância cutânea provocadas pela activação simpática podem ser usadas como instrumento de avaliação objectiva da dor. O objectivo deste estudo foi investigar a relação entre flutuações na condutância cutânea (NFSC) e dor pós-operatória imediata. Após aprovação da comissão de ética e obtenção do consentimento informado, foi pedido a 14 doentes para quantificar a dor numa escala numérica de dor (END) (0-10) na Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos (UCPA) com registo simultâneo da condutância cutânea usando o monitor *Stress Detector*. Na amostra final, foi observada uma tendência positiva entre a avaliação na END e o número de picos/s na condutância da pele em oito doentes. Os nossos resultados sugerem que o *Stress Detector* pode ser utilizado na avaliação da dor.

Palavras-chave: Dor pós-operatória. Condutância cutânea.

Abstract

The fisiopathological responses to pain result in alterations in the sympathetic nervous system. Alterations of electrogalvanic properties of the skin could be used as instrument for the objective evaluation of pain. The objective of the study was to investigate the relation between fluctuations in skin conductance and the pos-operative pain. After obtaining ethics committee approval and written informed consent, 14 patients were asked to quantify their level of pain on a numeric rating scale (0-10) in the recovery room; simultaneously the skin conductance trend was registered using the *Stress Detector* monitor. In the final sample we observed a positive tendency between numeric scale evaluation and the number of skin conductance peaks/s in 8 patients. These results suggest that *Stress Detector* could be used as a tool for pain assessment.

(Dor. 2009;17(3):5-8)

Corresponding author: Diana Afonso, afonso.diana@gmail.com

Keywords: Postoperative pain. Skin conductance.

Introdução

A dor é um fenómeno fisiológico importante como mecanismo de defesa e de manutenção da integridade física do indivíduo. Exposto a estímulos nocivos potencialmente lesivos, uma sensação de desconforto impulsiona o indivíduo a evitar o estímulo e preservar a integridade do tecido ameaçado. Esta sensação desconfortável é essencial à sobrevivência, no entanto após intervenções cirúrgicas, a dor aguda coloca os

pacientes em situações de desconforto e pode eventualmente espoletar respostas agravadas com riscos associados^{1,2}.

Identificar e avaliar a dor tem sido um grande desafio para os profissionais de saúde, sendo as falhas nesta tarefa umas das razões do inadequado alívio da dor no pós-operatório³. A dor é um fenómeno multifacetado de difícil avaliação, especialmente em doentes incapazes de verbalizar queixas⁴.

Vários investigadores procuram encontrar métodos objectivos para a avaliação de dor, utilizando para isso o estudo das variáveis fisiológicas relacionadas com os processos nociceptivos, como a electromiografia, a tensão arterial, a frequência cardíaca, a onda de pulso e a condutância da pele, por exemplo. A busca de um instrumento que possa traduzir o nível de dor do doente é importante para o melhor controlo e tratamento da dor, e torna-se ainda mais

¹Interna Complementar de Anestesiologia

²Licenciada em Matemática Aplicada

³Assistente Graduada Hospitalar de Anestesiologia, CHP

⁴Chefe de Serviço de Anestesiologia, CHP

Centro Hospitalar do Porto (CHP)
Portugal
E-mail: afonso.diana@gmail.com



Figura 1. À esquerda, representação da aplicação dos eléctrodos de recolha do sinal da condutância da pele (preto: M, measurement, azul: R, referência, amarelo: C, current); à direita, software de recolha e tratamento de dados, com a apresentação da onda de condutância em tempo real e índices obtidos pelo processamento da onda de condutância (area small peaks, area huge peaks, peaks/s).

complexa e limitada em pacientes que não têm capacidade para colaborar e expressar a sua dor, acrescentando o interesse na procura de métodos mais objectivos para avaliar a dor⁵.

Um dos métodos actualmente disponíveis no mercado para a avaliação do desconforto do doente é o *Stress Detector* (MedStorm Innovations), que usa as flutuações da condutância da pele na tradução de desconforto/stress do doente^{6,7}. As respostas fisiopatológicas ao fenómeno doloroso resultam em alterações do sistema nervoso simpático, podendo apresentar-se como um instrumento objectivo de avaliação da dor⁸. O aumento da actividade simpática leva ao aumento da actividade das glândulas sudoríparas provocando alterações na resposta galvânica cutânea.

O objectivo deste estudo foi investigar a relação entre NFSC e dor pós-operatória imediata.

Métodos

Após aprovação do estudo pela Comissão de Ética do Hospital de Santo António e obtenção do consentimento informado, foram incluídos no estudo doentes submetidos a cirurgias urológicas *major*. Os critérios de exclusão foram a

apresentação de patologias neurológicas, e a recusa do doente. Os anestesistas responsáveis não tinham qualquer limitação quanto à selecção da técnica anestésica e analgesia perioperatória.

Já na UCPA, com o doente colaborante, foi pedido ao paciente a quantificação da dor numa END graduada de 0 a 10, onde 0 significava «ausência de dor» e 10 significava «a pior dor imaginável». Este procedimento foi repetido a cada 15 minutos durante as duas primeiras horas de permanência na UCPA. Durante este período, a tendência da condutância cutânea foi registada pelo monitor *Stress Detector* (MedStorm Innovations) obtendo a análise das flutuações continuamente. O *Stress Detector* obtém a condutância cutânea através de três eléctrodos colocados na palma da mão, C (*current*, na eminência tenar), R (*reference*, na base do indicador) e M (*measurement*, na eminência hipotenar). Uma corrente alternada é aplicada entre os eléctrodos R e M, e é registada a corrente de retorno proveniente do eléctrodo M (Fig. 1). O valor da condutância é dado em microsiemens (μ S).

A correlação de Kendall foi utilizada para estimar as associações entre o número de NFSC por segundo (picos/s) e o valor obtido na END

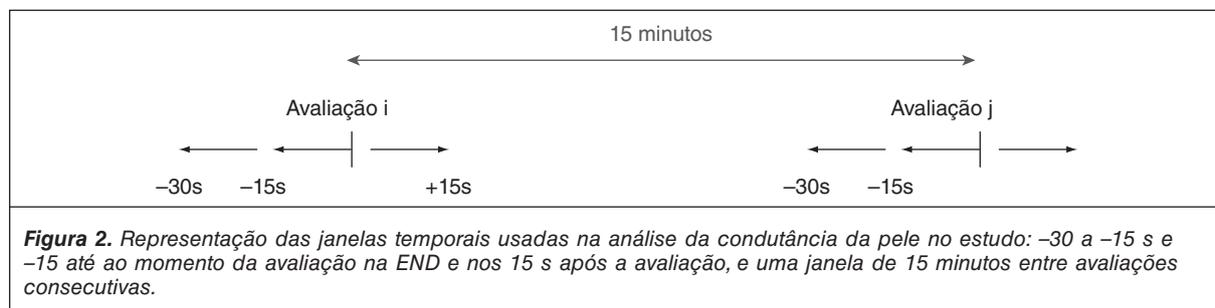
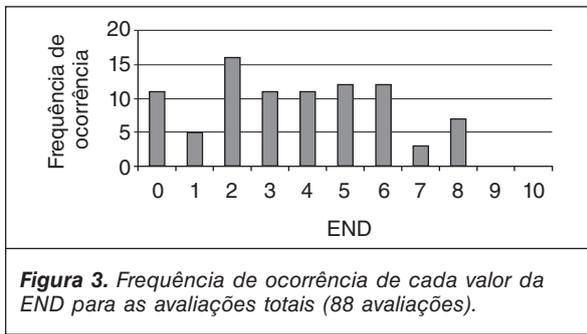


Figura 2. Representação das janelas temporais usadas na análise da condutância da pele no estudo: -30 a -15 s e -15 até ao momento da avaliação na END e nos 15 s após a avaliação, e uma janela de 15 minutos entre avaliações consecutivas.



fornevido pelo doente. Os intervalos de tempo usados na análise estão representados na figura 2: três janelas de 15 s (duas antes do momento da avaliação e uma após a avaliação) e o período de 15 minutos entre avaliações consecutivas.

Resultados

Foram obtidos dados relativos a 14 pacientes (sete homens, sete mulheres, idade média de 53 ± 15,7 anos). Os dados de dois participantes foram excluídos por viés de confundimento. Na amostra final de 12 doentes, efectuaram-se no total 88 avaliações com uma média de sete avaliações por doente. Das 88 avaliações, 32 correspondem a ausência de dor ou dor ligeira (END de 0-2), 34 a dor moderada (END de 3-5) e 22 a dor intensa ou máxima (END de 6-10).

A figura 3 apresenta a frequência de cada valor da END nas 88 avaliações efectuadas e a figura 4 apresenta as avaliações para cada doente do estudo à entrada e à saída da UCPA. Verifica-se que apenas um doente entrou na UCPA sem dor e saiu com dor (END de 3); nos restantes doentes a dor à saída da UCPA é sempre inferior à avaliada à entrada.

Na análise dos períodos de 15 s não se encontrou correlação significativa entre os picos/s na condutância da pele e a avaliação na END do doente. Na análise dos intervalos

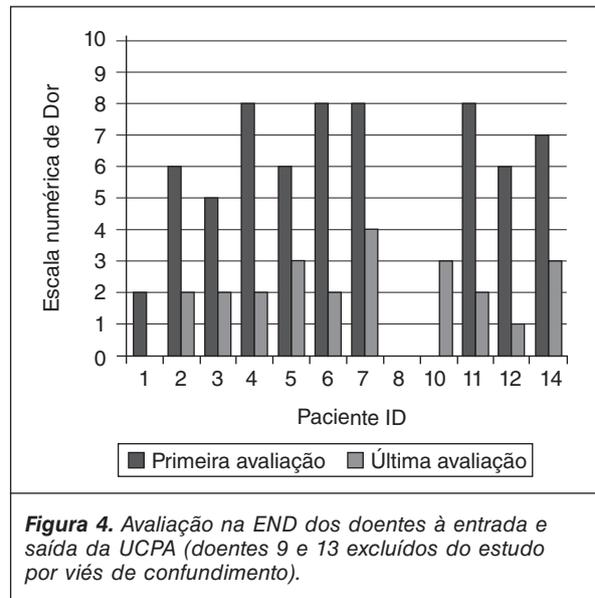


Figura 4. Avaliação na END dos doentes à entrada e saída da UCPA (doentes 9 e 13 excluídos do estudo por viés de confundimento).

de 15 minutos foi encontrada uma tendência positiva entre a avaliação na END e o número de picos/s na condutância da pele em oito doentes, significativa apenas em três, e encontrou-se tendência negativa em quatro, embora não significativa (Fig. 5).

Discussão dos resultados

Os resultados obtidos neste estudo demonstram o tratamento eficaz da dor aguda em pós-operatório na nossa UCPA. Observamos que quase todos os doentes deixaram a unidade com avaliação da dor na END inferior à apresentada na entrada, e quase todos com avaliações na END iguais ou inferiores a 3, ou seja com dor ligeira.

O acompanhamento dos doentes na dor aguda é essencial para o seu bem-estar e na prevenção de riscos associados a este fenómeno. A implementação de métodos objectivos de avaliação

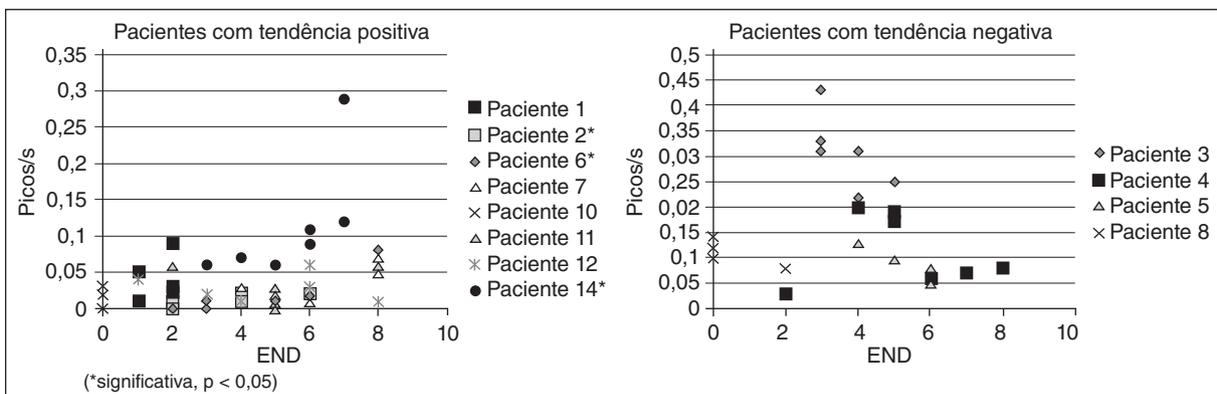


Figura 5. Representação da avaliação do doente na END e o número de activações detectada pelo Stress Detector no intervalo entre avaliações (picos/s): à esquerda doentes com tendência positiva, à direita doentes com tendência negativa (nenhuma significativa).

da dor ou desconforto do doente pode vir a ser utilizada continuamente, de modo a prevenir situações de dor aguda atempadamente. Estes métodos ganham ainda mais interesse quando se trata de doentes incapazes de expressar dor⁹.

No nosso estudo observamos que o número de activações por segundo da condutância da pele pode ser utilizado como método objectivo da medição do *stress* do doente, no entanto este método não traduz somente episódios de dor¹⁰. Outros factores (e.g., ansiedade, náuseas) podem induzir alterações nas NFSC, não exclusivamente associados a dor^{11,12} e tal sucede com qualquer uma das variáveis fisiológicas utilizadas habitualmente na avaliação do desconforto do doente, e por isso devem ser utilizados de forma crítica. Apesar de termos observado tendência positiva entre a END e o número de activações por segundo dadas pelo *Stress Detector* em oito doentes, esta foi significativa apenas em três, aliás observamos quatro doentes em que a tendência se apresentou negativa, apesar de não significativa. Isto pode dever-se ao facto de existirem factores extrínsecos ao processo da dor que podem originar NFSC conforme referido anteriormente, e portanto devem ser utilizados sempre dentro do contexto clínico.

Além de factores extrínsecos associados a NFSC, o nosso estudo apresenta algumas limitações. O número de doentes utilizados no estudo é reduzido, bem como o número de avaliações na END por doente, o que não permite validar o método como apresentado em estudos anteriores^{6,7}. Durante a recolha de dados observamos que artefactos de movimento interferem nas medições da condutância da pele, factor de difícil controlo em doentes acordados.

De modo a ultrapassar as limitações do estudo, no futuro os doentes deverão ter os eléctrodos estabilizados com uma banda, de modo a diminuir o impacto dos artefactos de movimento, o número de doentes deverá ser superior, bem como o número de avaliações na END durante a permanência na UCPA, reduzindo o tempo entre avaliações.

Conclusão

Em estudos prévios, o *Stress Detector* demonstrou ser útil em indivíduos incapazes de expressar dor¹³. Os nossos resultados sugerem que o *Stress Detector* pode ser utilizado na avaliação da dor, mas é necessário um número superior de doentes e de avaliações. Além disso, em doentes conscientes, factores extrínsecos à dor originam NFSC, demonstrando que os parâmetros fisiológicos podem ser úteis a avaliar a dor na prática clínica, no entanto, estes parâmetros não podem ser usados de forma isolada, devendo ser usados de forma crítica para tomada de decisão.

Bibliografia

1. Rosenberg J, Kehlet H. Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *European Surgical Research*. 1999;31:133-7.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesthesia and Analgesia*. 2003;97(2):534-40.
3. Powell AE, Davies HT, Bannister J, Macrae WA. Challenge of improving postoperative pain management: case studies of three acute pain services in the UK National Health Service. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(6):824-31.
4. Herr K, Coyne PJ, Manworren R, et al. Pain assessment in the non-verbal patient: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Management Nursing*. 2006;7(2):44-52.
5. Gjerstad AC, Wagner K, Henrichsen T, Storm H. Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics*. 2008;122:e848-53.
6. Ledowski T, Bromilow J, Wu J, Paech M, Storm H, Schug SA. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: Results of a prospective study. *Anaesthesia*. 2007;62:989-93.
7. Ledowski T, Bromilow J, Paech M, Storm H, Hacking R, Schug SA. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br J Anaesth*. 2006;97:862-65.
8. Walling BG. Sympathetic nerve activity underlying electrodermal and cardiovascular reactions in man. *Psychophysiology*. 1981;18:470-6.
9. Hullett B, Chambers N, Preuss J, et al. Monitoring electrical skin conductance. A tool for the assessment of postoperative pain in children? *Anesthesiology*. 2009;111:513-7.
10. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stockland O, Lien MD, Raeder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:887-95.
11. Storm H, Skorpen F, Klepstad P, Stoen R, Raeder J. Genetically variation influence the skin conductance response to nociceptive pain in anesthetized patients. Orlando: ISAP; 2008.
12. Tranel D, Damasio H. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysiology*. 1994;31:427-38.
13. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:796-804.

Abordagem Psicossocial da Fibromialgia

Paula Oliveira¹ e Maria Emília Costa²

Resumo

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crónica musculoesquelética difusa cuja origem e manutenção poderá ser compreendida à luz de factores de natureza biológica e psicossocial. No presente estudo pretendeu-se estudar o papel de variáveis psicossociais na FM, designadamente a percepção do estado de saúde, afectividade negativa e positiva, suporte social percebido e estratégias de *coping* com a dor crónica. Para o efeito participaram 128 pacientes com FM, 52 com artrite reumatóide (AR) e 91 indivíduos sem problemas de saúde relatados. Os resultados apontam que os indivíduos com FM, comparativamente com os grupos de controlo, tendem a apresentar, por um lado, reduzidos níveis de percepção do estado de saúde, bem como afectividade positiva e, por outro lado, elevados níveis de perturbação emocional, afectividade negativa e estratégias de *coping* com a dor crónica de preocupação. Além disso, o padrão de correlações encontrado, entre as variáveis em análise, indica que a percepção do estado de saúde se associa positivamente com a afectividade positiva e, inversamente, com a perturbação emocional, afectividade negativa e as estratégias de *coping* de preocupação e distanciamento. Deste modo, sustenta-se a pertinência de uma abordagem biopsicossocial na avaliação e intervenção junto dos pacientes com FM.

Palavras-chave: Variáveis psicossociais. Fibromialgia. Percepção do estado de saúde. Afectividade. Suporte social. *Coping* com a dor crónica.

Abstract

Fibromyalgia (FM) is a widespread musculoskeletal chronic pain syndrome which cause and maintenance could be understood considering both biological and psychosocial factors. In the present study we aimed to analyze the role of psychosocial variables in FM, namely health status perception, negative and positive affect, perceived social support, and coping with chronic pain. The sample included 128 FM patients, 52 rheumatoid arthritis (RA) patients and 91 healthy individuals. Results have shown that FM patients, compared to control groups, tend to present lower levels of health status perception and positive affect and, on the other hand, higher levels of emotional distress, negative affect, and worrying (coping strategy with chronic pain). Moreover, associations among variables have shown that health status perception is positively associated to positive affect and inversely associated to emotional distress, negative affect and the coping strategies of worrying and withdrawal. Thus, our findings support the adoption of a biopsychosocial approach for the assessment and intervention with FM patients. (Dor. 2009;17(3):9-16)

Corresponding author: Paula Oliveira, pjoliveira@fpce.up.pt

Key words: Psychosocial variables. Fibromyalgia. Health status perception. Affect. Social support. Coping with chronic pain.

¹Investigadora Auxiliar

²Professora Catedrática

Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação

Universidade do Porto

Portugal

E-mail: pjoliveira@fpce.up.pt

Introdução

A fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crónica musculoesquelética difusa, com pontos específicos dolorosos à palpação. As alterações do sono, fadiga intensa, rigidez matinal, perturbações cognitivas e emocionais acompanham frequentemente a dor¹. Os critérios de classificação, propostos em 1990 pelo Colégio Americano de Reumatologia, incluem a história de dor generalizada, há pelo menos três meses, assim como a dor à palpação digital em, pelo menos, 11 de 18 pontos dolorosos, bilaterais e simétricos². Em termos de prevalência estima-se que a FM afecte 3,7% da população portuguesa, sobretudo mulheres, entre os 20 e os 60 anos³. Apesar da etiologia e cura da FM permanecerem desconhecidas, tem sido encontrado suporte para uma possível origem multifactorial, na qual existirá um papel desempenhado por variáveis orgânicas (músculos, sistema nervoso central e autónomo, perturbações do sono, flutuações hormonais, disfunção imunológica, predisposição genética)¹ e também variáveis psicossociais, que contribuirão como factores predisponentes, precipitantes e/ou de manutenção^{4,5}.

Pelos estudos desenvolvidos até à data, verifica-se que várias dimensões do estado de saúde dos indivíduos com FM se encontram afectadas, de acordo com a avaliação subjectiva feita pelos próprios, inclusivamente quando comparados com grupos de controlo de doentes reumáticos⁶⁻¹⁰. Porém, Birtane, et al.¹¹ não encontraram diferenças significativas entre um grupo de doentes com FM e um grupo de doentes com AR no que se refere a dimensões da percepção de saúde física. Por outro lado, verifica-se que diversas variáveis psicossociais surgem associadas ao estado de saúde subjectivo, nomeadamente perturbações emocionais^{10,12,13}, afectividade negativa/positiva⁹, suporte social⁶ e estratégias de *coping* com a dor^{6,14}.

Abordando em particular cada uma das variáveis mencionadas, refira-se que apesar dos resultados não serem conclusivos em relação à prevalência superior de perturbações emocionais específicas em pacientes com FM, comparativamente com outras amostras clínicas, a tendência geral parece apontar nesse sentido¹⁵⁻¹⁷. Assim sendo, um instrumento de avaliação da psicopatologia geral poderá revelar-se útil para descrever um mal-estar emocional inespecífico que poderá afectar os indivíduos com FM⁹.

Em relação às dimensões da afectividade, estas podem diferenciar-se em negativa e positiva. A afectividade negativa reflecte uma vertente estável e generalizada que caracteriza indivíduos que têm mais probabilidade de experienciar níveis significativos de *stress* e insatisfação, mesmo na ausência de situações de *stress* explícitas. Por sua vez, a afectividade positiva reflecte níveis gerais de energia e entusiasmo, sendo que os indivíduos percebem uma

vida preenchida e interessante^{18,19}. A investigação tem demonstrado que a afectividade negativa poderá associar-se com piores níveis de estado de saúde¹⁹ e, por outro lado, a afectividade positiva poderá funcionar como um factor de resiliência²⁰, nomeadamente em indivíduos com FM⁹. No entanto, o cruzamento destas duas dimensões poderá fornecer uma leitura mais completa dos fenómenos associadas às mesmas²¹.

No que se refere ao suporte social, refira-se que a percepção, bem como a satisfação com o mesmo parecem constituir factores que se associam com o bem-estar físico e psicológico no indivíduo com FM²²⁻²⁴. Porém, várias limitações podem ser mencionadas em relação aos estudos realizados, uma vez que se verificam discrepâncias nas definições atribuídas ao conceito de «suporte social», o que se reflecte nas medidas de avaliação utilizadas, tornando-se difícil proceder à comparação dos referidos estudos.

Por seu lado, as estratégias de *coping* com a dor crónica podem ser definidas como os pensamentos e comportamentos adoptados pelo indivíduo para lidar ou fazer diminuir a dor, assim como os seus efeitos, em termos diários²⁵, constituindo uma área de relevo na investigação psicossocial junto de pacientes com dor crónica²⁶⁻²⁸. Em relação às estratégias de *coping*, conceptualizadas numa dimensão activa/passiva, aquelas mais associadas à passividade parecem ser mais desadaptativas, nomeadamente pelas suas associações com variáveis tais como a severidade da dor, depressão, ansiedade e incapacidade^{28,29}, além de parecer registar-se uma prevalência superior destas em pacientes com FM⁷⁻⁹.

Os objectivos do presente estudo consistiram, por um lado, em investigar a prevalência de variáveis psicossociais em indivíduos com FM, comparativamente com um grupo de pacientes com AR e um grupo saudável/«normal» (NO) e, por outro lado, determinar, nos mesmos grupos, a associação entre percepção do estado de saúde e as seguintes variáveis: perturbação emocional, afectividade negativa, afectividade positiva, suporte social percebido (índice numérico e índice de satisfação) e estratégias de *coping* com a dor crónica (transformação da dor, distração, redução no nível de actividade, distanciamento e preocupação).

Método

Participantes e procedimento

A amostra foi constituída por indivíduos do sexo feminino, entre os 18 e os 65 anos, alfabetizados, que preenchessem os critérios de classificação da FM estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia² ou os critérios de classificação da AR³⁰. A escolha de doentes com AR para grupo de controlo prendeu-se com o facto desta patologia, tal como a FM, se caracterizar por dor crónica, incapacidade funcional, trazendo implicações em termos físicos,

psicológicos e sociais, sem que haja uma cura conhecida para a doença. Por outro lado, estas duas condições clínicas diferem em vários aspectos. Concretamente, no caso da AR existe uma clara fisiopatologia com medidas clínicas capazes de identificar a sua presença. Pelo contrário, a base biológica da FM é menos clara não existindo qualquer exame laboratorial objectivo que identifique a síndrome³¹. Por fim, a amostra NO foi constituída por indivíduos com ausência de problemas de saúde física e/ou mental crónicos, em geral, e de problemas reumáticos e/ou síndromes de dor crónica, em particular. A existência de perturbações cognitivas ou psiquiátricas constituiu um critério de exclusão, dado que as mesmas poderiam interferir com a compreensão dos instrumentos aplicados. As amostras clínicas (FM e AR) foram recolhidas em Associações de Doentes, bem como em Unidades Hospitalares localizadas nos distritos do Porto, Aveiro e Coimbra cujas Comissões de Ética e Conselhos de Administração autorizaram a realização do estudo. Todos os participantes foram informados acerca do estudo, foi-lhes assegurado o anonimato e a confidencialidade no tratamento dos dados e preencheram uma declaração de consentimento informado. A amostra final (n = 271) incluiu 128 mulheres com FM, 52 mulheres com AR e 91 mulheres sem problemas de saúde relatados (NO).

Variáveis e medidas

No que se refere aos instrumentos de avaliação, não foi objectivo a aferição dos mesmos para a população portuguesa, mas sim a constatação da sua adequação psicométrica à amostra em estudo. Para o efeito, realizaram-se procedimentos reconhecidos como indicadores de validade e fidelidade, designadamente análises factoriais exploratórias e confirmatórias, bem como a análise da consistência interna das subescalas. Para tal, foram usados os softwares EQS 6.0 (*Structural Equation Modeling Software*) e SPSS 15.0 (*Statistical Package for Social Sciences*).

Questionário Sociodemográfico e Clínico

O Questionário Sociodemográfico e Clínico (QSDC) foi utilizado com vista a avaliar a idade, estado civil, habilitações académicas, situação face ao emprego, assim como a duração dos sintomas e diagnóstico.

Questionário do Estado de Saúde

Um dos instrumentos de avaliação do estado de saúde mais utilizado internacionalmente tem sido o *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36), o qual está validado para a população portuguesa designando-se por Questionário de Estado de Saúde SF-36v.2³². O SF-36 é composto por oito subescalas, designadamente a função física, desempenho físico,

dor corporal, saúde em geral, vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental. No presente estudo, foi encontrado suporte para um bom ajustamento de uma estrutura composta por oito factores de primeira ordem e um de segunda ordem, designado de percepção do estado de saúde (SBS- χ^2 [201] = 504,47, p = 0,000, χ^2 /gl = 2,51; CFI = 0,95; RMSEA = 0,08; RMR = 0,08; SRMR = 0,06). No que à fidelidade diz respeito, encontramos boas consistências internas em todos os factores do instrumento, quer de 1.^a quer de 2.^a ordem. Concretamente em relação ao factor de 2.^a ordem «percepção do estado de saúde» o α de Cronbach foi de 0,93.

Inventário de Sintomas Psicopatológicos

O Inventário de Sintomas Psicopatológicos (BSI) (L. Derogatis, 1992; versão portuguesa: Canavarro³³) é um questionário de auto-relato, composto por 53 itens, que avalia sintomas psicopatológicos em termos de nove dimensões. Ao respondente é solicitado que indique numa escala de 0 (nunca) a 4 (muitíssimas vezes) a frequência com que experienciou cada um dos sintomas psicopatológicos na semana anterior. Dada a literatura prévia que sustenta a adequação de uma estrutura unifactorial do BSI³³, foi testado na presente amostra um modelo unifactorial de 1.^a ordem que apresentou bons índices de ajustamento (SBS- χ^2 [35] = 88,39, p = 0,000, χ^2 /gl = 2,52; CFI = 0,98; RMSEA = 0,08; RMR = 0,01; SRMR = 0,02). Além disso, o valor obtido no presente estudo do factor «índice de perturbação emocional» (α = 0,98) revela uma consistência interna muito boa.

Inventário de Afectividade Positiva e Negativa

O Inventário da Afectividade Positiva e da Afectividade Negativa constitui a versão portuguesa do *Positive Affect and Negative Affect Schedule* (PANAS) (Watson, et al.¹⁸; versão portuguesa: Oliveira³⁴), sendo um instrumento de auto-relato, constituído por 20 itens, que avalia duas dimensões primárias do humor – afectividade positiva e afectividade negativa. Recorrendo à análise factorial confirmatória, foi testado que a referida estrutura bifactorial se mantinha na presente amostra, com bons índices de ajustamento (SBS- χ^2 [8] = 16,71, p = 0,03, χ^2 /gl = 2,09; CFI = 0,98; RMSEA = 0,06; RMR = 0,02; SRMR = 0,04). Em termos de consistência interna, esta foi muito boa em ambos os factores (afectividade positiva – α = 0,85; afectividade negativa – α = 0,84).

Questionário de Suporte Social

O Questionário de Suporte Social (SSQ6)³⁵ é uma versão portuguesa de um instrumento de avaliação da percepção do suporte social – o *The Social Support Questionnaire* – que avalia em seis itens o número percebido de pessoas disponíveis para prestar apoio, bem como a satisfação com

o suporte disponível. O instrumento permite obter dois índices distintos: o índice de percepção do suporte disponível ou índice numérico (SSQ6N) e o índice de percepção da satisfação com o suporte social disponível ou índice de satisfação (SSQ6S). Na presente amostra, a estrutura bifactorial é adequada (SBS- χ^2 [51] = 100,69, $p = 0,000$, $\chi^2/\text{gl} = 1,97$; CFI = 0,96; RMSEA = 0,06; RMR = 0,11; SRMR = 0,03). Em relação à consistência interna dos dois factores constituintes do SSQ6, esta revelou-se muito boa em ambos os casos. Os valores de α de Cronbach situaram-se nos 0,91 e 0,94 para o SSQ6N e SSQ6S, respectivamente.

Questionário de Formas de Lidar com a Dor

O Questionário de Formas de Lidar com a Dor (PCI) (Kraaimaat²⁸; versão portuguesa: Oliveira³⁶) é um inventário de auto-relato que avalia cinco estratégias de *coping* com a dor crónica. A pontuação de cada item varia entre 1 e 4, sendo que resultados superiores indicam uma maior frequência da utilização das estratégias de *coping*. As subescalas, de natureza cognitiva e comportamental, que constituem o questionário são as seguintes: transformação da dor, distração, redução no nível de actividade, distanciamento e preocupação (SBS- χ^2 [109] = 156,51, $p = 0,000$, $\chi^2/\text{gl} = 1,43$; CFI = 0,95; RMSEA = 0,05; RMR = 0,06; SRMR = 0,08). Na presente amostra, as subescalas do instrumento apresentam bons índices de consistência interna situando-se os valores de α de Cronbach entre 0,72 e 0,87.

Análise dos dados

O tratamento estatístico dos dados foi realizado através da versão 15.0 do SPSS. Inicialmente, procedeu-se ao cálculo de frequências absolutas/percentagens ou médias (M)/desvios-padrão (DP) no que se refere às variáveis sociodemográficas, clínicas e psicossociais em função da sua natureza categorial ou intervalar, respectivamente. Foram ainda realizados testes de diferenças entre grupos (χ -quadrado, T de Student e ANOVA) no que se refere às variáveis sociodemográficas. Na fase seguinte, a análise exploratória dos dados revelou estarem cumpridos os pressupostos necessários à realização de testes paramétricos, motivo pelo qual se procedeu à realização de análises de variância univariada (ANOVA) com vista a determinar as diferenças existentes entre os grupos clínicos no que se refere às seguintes variáveis psicossociais: percepção estado saúde, perturbação emocional, afectividade negativa, afectividade positiva, índice numérico e índice de satisfação com o suporte social. As diferenças entre cada par de grupos (FM/AR; FM/NO; AR/NO) foram testadas posteriormente mediante testes *post hoc* de Tukey. Foram ainda realizados testes T de Student de forma a identificar diferenças entre os grupos FM e AR no que se refere às estratégias

de *coping* com a dor crónica de transformação da dor, distração, redução no nível de actividade, distanciamento e preocupação. Por fim, foram realizados coeficientes de correlação momento-produto de Pearson, de modo a avaliar as associações existentes entre a percepção do estado de saúde e as variáveis psicossociais em estudo.

Resultados

Caracterização da amostra

Não se verificaram diferenças significativas entre pacientes com FM e com AR em relação à idade, estado civil, habilitações académicas e situação laboral. Porém, os indivíduos do grupo saudável são significativamente mais novos e também diferem nas outras variáveis sociodemográficas. Por fim, destaque-se que os pacientes com FM não diferem dos pacientes com AR no que se refere à duração de sintomas, mas o mesmo já não acontece em relação ao tempo de diagnóstico, tendo tido os pacientes com FM de esperar muitos mais anos pela obtenção deste do que pacientes com AR (Quadro 1).

Prevalência de variáveis psicossociais

Com vista a avaliar a prevalência e diferenças significativas de variáveis psicossociais nos três grupos procedeu-se à realização de ANOVA nas variáveis em estudo, ou seja, na percepção do estado de saúde, perturbação emocional, afectividade positiva e negativa, índice numérico e de satisfação com o suporte social, bem como as estratégias de *coping* com a dor crónica. De facto, apenas nos SSQ6N e SSQ6S não foram registadas diferenças significativas entre os grupos (Quadro 2).

No que se refere às estratégias de *coping* com a dor crónica (transformação da dor, distração, redução no nível de actividade, distanciamento e preocupação), apenas foram registadas diferenças significativas na estratégia de «preocupação» entre os grupos de pacientes com FM (M = 2,70, DP = 0,62) e AR (M = 2,36, DP = 0,61), sendo que os indivíduos com FM apresentam índice superiores de preocupação na forma de lidar com a sua dor ($p < 0,01$).

Os resultados mencionados estão sintetizados na figura 1, onde se destacam as variáveis que melhor parecem caracterizar o indivíduo com FM. Destaque-se então, por um lado, os reduzidos níveis de percepção do estado de saúde e de afectividade positiva e, por outro lado, os elevados índices de perturbação emocional, afectividade negativa e preocupação na forma de lidar com a dor crónica.

Associações entre percepção do estado de saúde e variáveis psicossociais

Com vista a avaliar as associações entre percepção do estado de saúde e restantes variáveis

Quadro 1. Características sociodemográficas da amostra				
Variáveis	FM (n = 128)	AR (n = 52)	NO (n = 91)	Testes de diferenças
Idade (M, DP)	47,41 (9,30)	50,63 (10,08)	38,51 (11,93)	F (2, 268) = 28,80*
Estado civil				X ² (8) = 44,48*
Solteiros	5,5%	5,8%	29,7%	
Casados/união facto	89,1%	86,1%	63,7%	
Viúvo	0,8%	7,7%	2,2%	
Divorciado/separado	4,7%	0%	4,4%	
Habilitações académicas				X ² (8) = 71,10*
4. ^a classe	31,3%	40,4%	3,3%	
6. ^o ano	21,1%	15,4%	4,4%	
9. ^o ano	16,4%	19,2%	14,3%	
12. ^o ano	15,6%	9,6%	25,3%	
Nível superior	15,6%	15,4%	52,7%	
Situação laboral				X ² (10) = 84,83*
Empregados	53,1%	36,5%	83,5%	
Desempregados	16,4%	9,6%	6,6%	
Doméstica	11,7%	13,5%	2,2%	
Reformados	16,4%	40,4%	5,5%	
Estudantes	2,3%	0%	2,2%	
Anos duração sintomas (M, DP)	12,94 (10,83)	13,37 (11,41)	–	T (178) = –0,24 (ns)
Anos obtenção diagnóstico (M, DP)	3,38 (2,99)	11,15 (11,27)	–	T (53,94) = –4,91*
Nota: n = 271. FM: fibromialgia; AR: artrite reumatóide; NO: normal. *p < 0,001; ns: não significativo.				

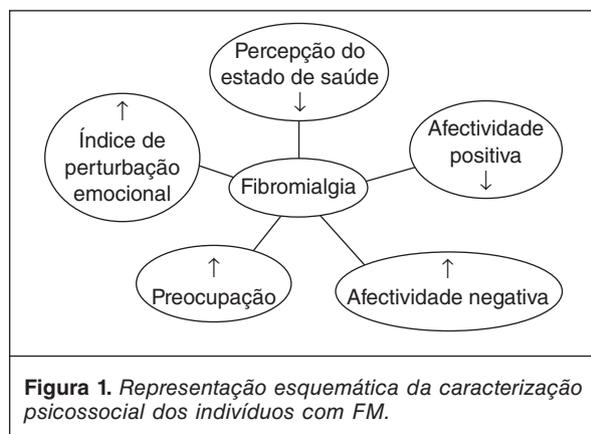
psicossociais, procedeu-se à realização de coeficientes de correlação momento-produto de Pearson entre as variáveis. O padrão de correlações encontrado é relativamente semelhante nos três grupos em estudo, havendo alguns casos pontuais em que estes se diferenciam. Em particular, no grupo de pacientes com FM destacamos que uma melhor percepção do estado de saúde se associa com índices mais baixos de perturbação emocional, afectividade negativa, estratégias de *coping* com a dor de distanciamento e preocupação. Por

outro lado, uma melhor percepção do estado de saúde associa-se com elevados índices de afectividade positiva (Quadro 3). Análises de regressão subsequentes mostraram que o índice de perturbação emocional é o preditor psicossocial mais forte da percepção do estado de saúde.

Discussão

Relativamente às variáveis sociodemográficas, foram identificadas diferenças entre os grupos no

Quadro 2. Diferenças entre os três grupos nas variáveis percepção do estado de saúde, perturbação emocional, afectividade negativa, afectividade positiva, SSQ6N e SSQ6S					
Variáveis	FM n = 128	AR n = 52	NO n = 91	F (2, 259)	Diferenças entre grupos[‡]
	M (DP)	M (DP)	M (DP)		
Percepção estado saúde (0-100)	34,79 (12,81)	50,39 (13,29)	74,47 (12,89)	178,94 [†]	NO > AR > FM
Perturbação emocional (0-4)	1,69 (0,75)	1,01 (0,52)	0,82 (0,56)	35,29 [†]	FM > AR, NO
Afectividade negativa (1-5)	2,82 (0,68)	2,41 (0,71)	2,24 (0,57)	12,34*	FM > AR, NO
Afectividade positiva (1-5)	2,88 (0,66)	3,07 (0,68)	3,38 (0,49)	11,76*	NO > FM, AR
SSQ6N (1-9)	2,82 (2,03)	2,40 (1,26)	3,30 (1,69)	2,28 (ns)	–
SSQ6S (1-6)	4,84 (1,11)	4,99 (1,10)	5,13 (1,00)	3,05 (ns)	–
Nota: n = 271. FM: fibromialgia; AR: artrite reumatóide; NO: normal. *p < 0,05. [†] p < 0,001. [‡] teste <i>post hoc</i> de Tukey, p < 0,05; ns: não significativo.					



que se refere à idade, estado civil, habilitações académicas e situação laboral. Estes dados eram esperados dada a particularidade associada à recolha amostral. O critério imposto para a ausência de problemas de saúde crónicos no grupo NO implicou que a recolha dos dados ocorresse junto de uma franja da população mais jovem. Assim, não surpreende que surjam associadas uma elevada prevalência de estado civil solteiro, habilitações académicas mais elevadas, bem como uma situação laboral mais favorável, comparativamente com os grupos clínicos FM e AR. Se de um modo geral não são verificadas diferenças entre os grupos FM e AR no que respeita às variáveis sociodemográficas, uma excepção ocorre em termos da situação laboral dos indivíduos de ambos os grupos. O facto de uma baixa proporção de indivíduos em cada um dos grupos trabalhar, poderá ser indicadora das limitações funcionais que impeçam

a permanência na vida activa pela maioria dos indivíduos. Porém, o grupo de doentes com AR tende a ver reconhecida a sua limitação através da atribuição da reforma, o que não acontece com os indivíduos com FM. Refira-se ainda que o número mais elevado de anos que pacientes com FM tiveram que esperar até obter um diagnóstico poderá ser indicador da controvérsia ocorrida no seio da classe médica em aceitar e efectuar o diagnóstico de FM, dada a ausência de sinais objectivos em que a mesma assenta.

Do ponto de vista psicossocial, os nossos resultados fornecem suporte à investigação prévia que aponta que o estado de saúde percebido em indivíduos com FM é geralmente reduzido mesmo quando comparados com outros grupos de doentes reumáticos^{6-10,37}. De facto, o grupo FM apresentou uma pior percepção do estado de saúde, seguindo-se o grupo AR e o grupo NO. Assim, destaque-se que a FM parece desempenhar um grande impacto na vivência global do indivíduo em termos da sua qualidade de vida. Também de acordo com estudos prévios, os nossos resultados indicaram que a percepção do estado de saúde se associa com determinadas variáveis psicossociais^{6-7,10}. Assim, esta tendência é indicadora que o estado de saúde na FM, e também nos restantes grupos, não se limita a um estado «objectivo» tal como advogado num modelo biomédico tradicional; é antes o resultado de uma interpretação activa do sujeito para a qual contribuem factores de ordem psicológica e social. Esta perspectiva aproxima-se do defendido por um modelo biopsicossocial de leitura do estado de saúde/doença³⁸.

Mais especificamente em relação à perturbação emocional, apesar de alguns estudos prévios

Quadro 3. Associações entre percepção do estado de saúde e restantes variáveis psicossociais

Variáveis	Percepção do estado de saúde		
	FM (n = 128)	AR (n = 52)	NO (n = 91)
Perturbação emocional	-0,62 [†]	-0,64 [†]	-0,71 [†]
Afectividade negativa	-0,40 [†]	-0,38 [†]	-0,52 [†]
Afectividade positiva	0,44 [†]	0,34 [*]	0,38 [†]
SSQ6N	0,14 (ns)	0,04 (ns)	0,28 [†]
SSQ6S	0,08 (ns)	-0,13 (ns)	0,15 (ns)
Transformação da dor	-0,02 (ns)	-0,15 (ns)	-
Distracção	0,02 (ns)	0,16 (ns)	-
Redução nível actividade	-0,07 (ns)	-0,37 [†]	-
Distanciamento	-0,35 [†]	-0,41 [†]	-
Preocupação	-0,40 [†]	-0,49 [†]	-

Nota: n = 271.
 FM: fibromialgia; AR: artrite reumatóide; NO: normal.
^{*}p < 0,05; [†]p < 0,01; ns: não significativo.

não serem conclusivos no que se refere à prevalência superior de perturbações emocionais específicas na FM (ex.: depressão, ansiedade)¹⁵⁻¹⁷, os nossos resultados vão ao encontro dos encontrados por Quartilho⁹, reflectindo assim a variabilidade de estados emocionais negativos que tendem a acompanhar os processos de doença somática³⁹. Apesar do presente estudo não permitir identificar a direcção dos mecanismos causais entre perturbações emocionais e FM, reforça a importância de considerar esta variável na avaliação e intervenção do paciente com FM.

No que se refere à afectividade, foram encontrados elevados índices de afectividade negativa entre pacientes com FM, o que reflecte a tendência destes indivíduos em experienciar elevados níveis de *stress* e pessimismo em geral; verifica-se ainda a tendência em vivenciar níveis reduzidos de afectividade positiva, o que transmite uma postura triste e letárgica perante a vida^{18,19}. Segundo Hassett, et al.²¹, uma elevada afectividade negativa e reduzida afectividade positiva reflecte um «estilo depressivo» de balanço afectivo. Segundo a mesma categorização, os pacientes com AR que apresentaram, no nosso estudo, reduzidos níveis de afectividade negativa e também positiva, podiam ser enquadrados no «estilo de baixa reactividade» proposto pelos mesmos autores. Refira-se ainda que tendo sido o grupo FM aquele em que foram identificados os mais elevados índices de afectividade negativa, bem como os mais baixos índices de percepção do estado de saúde (variáveis estas que se correlacionam inversamente entre si), encontra-se assim suporte para a hipótese de percepção sintomática¹⁹ segundo a qual indivíduos com elevada afectividade negativa estão mais propensos a relatarem mais queixas somáticas devido à forma negativista e hipervigilante como tendem a perceber o mundo, em geral, e o corpo, em particular. Considerando agora a correlação positiva entre percepção do estado de saúde e afectividade positiva, encontradas quer na FM, quer na AR, refira-se que a afectividade positiva pode funcionar como uma fonte de resiliência com a dor e com o *stress*, em indivíduos que padecem de síndromes de dor crónica²⁰. De um modo geral, os dados sugerem-nos que indivíduos com FM podem estar particularmente sujeitos aos efeitos desencadeados por défices ao nível da regulação afectiva, designadamente a dificuldade em reduzir níveis de afectividade negativa e estimular a afectividade positiva, o que se poderá revelar problemático para o seu estado de saúde.

Referindo agora o suporte social percebido, destaque-se que não foram encontradas diferenças significativas, entre os grupos no que se refere aos índices numérico e de satisfação com o mesmo. Além disso, não foram registadas associações entre as referidas variáveis e a percepção do estado de saúde, nos grupos FM e AR. No grupo NO, apenas o índice numérico se

associou positivamente com a percepção do estado de saúde. Assim sendo, os nossos resultados não permitem sustentar dados empíricos prévios, bem como teorias sobre os efeitos directos e amortecedores que o suporte social poderá ter sobre a saúde/doença, nomeadamente na vivência de síndromes de dor crónica^{22-24,40}. Questionamos assim que a medida por nós utilizada – o *Social Support Questionnaire* – apesar de apresentar robustez psicométrica, poderá não ter sido a mais apropriada para discriminar especificidades entre os grupos.

Em relação às estratégias de *coping* com a dor crónica, destaque-se que a preocupação tende a associar-se com piores níveis de percepção do estado de saúde. Além do mais, registou-se uma utilização superior desta estratégia por parte dos indivíduos com FM, comparativamente com os doentes com AR, tal como encontrado em estudos prévios^{8,28}. A preocupação consiste na tendência em apresentar pensamentos desadaptativos relativamente à interpretação da dor e permanecer vigilante face a potenciais estímulos dolorosos, de modo a evitá-los²⁸. Assim, aproxima-se do constructo do catastrofismo que tem sido a estratégia de *coping* com a dor crónica que mais consistentemente tem apresentado associações negativas em termos de funcionamento físico e psicossocial^{41,42}. No que se refere à estratégia de distanciamento, também esta se associou com uma pior percepção do estado de saúde. Quer a preocupação quer o distanciamento são estratégias que podem ser genericamente designadas por estratégias de *coping* passivo, contrariamente à transformação de dor, distração e redução do nível de actividade (estratégias de *coping* activo)²⁸. Assim, o presente estudo sustenta a importância do enfoque nas estratégias de *coping* passivo na avaliação e intervenção junto dos pacientes.

Conclusões

De um modo geral, os nossos resultados fornecem suporte para a importância da abordagem biopsicossocial na avaliação e intervenção do estado de saúde do indivíduo com FM, o que implica a integração dos contributos da Psicologia à luz de uma perspectiva multidisciplinar que conceptualize o indivíduo no seu todo (dimensão física, psicológica e social). A promoção de mudanças em determinados factores psicossociais poderá, assim, ser promotora da qualidade de vida.

Em termos de implicações para a prática clínica saliente-se que, dada a natureza multifactorial dos mecanismos envolvidos na génese e perpetuação da FM, a intervenção deve ser concebida em termos multidisciplinares, de modo a que o contributo das diferentes disciplinas seja coordenado e integrado em prol do paciente. Porém, dado o carácter crónico da patologia e a especificidade do tratamento para cada paciente, o paciente assume um papel central na gestão do seu próprio tratamento. A Psicologia tem assumido

um papel importante na conceptualização da intervenção dos pacientes com FM, a par de outras disciplinas. Os resultados do presente estudo destacam então que, no âmbito da intervenção psicossocial, se deverá enfatizar as dimensões da perturbação emocional, afectividade positiva e negativa e estratégias de *coping* com a dor crónica, em particular a preocupação, com vista a promover a qualidade de vida dos pacientes.

Com base nas limitações identificadas no nosso próprio estudo, apontamos como pistas para a investigação futura a ampliação do estudo de variáveis psicossociais de potencial relevo para a compreensão do estado de saúde na FM. Igualmente relevante será o estudo das percepções dos elementos da rede relacional dos pacientes com FM (cônjuges, filhos...) e até que ponto a concordância ou discordância com as percepções dos pacientes influenciam o bem-estar individual e relacional.

Agradecimentos

Os resultados do presente artigo foram anteriormente apresentados sob a forma de comunicação oral no «Colóquio Multidisciplinar: (Con)vivências em dor: Diferentes olhares, mais perspectivas» organizado pelo Centro de Investigação e Estudos de Sociologia (CIES) do Instituto Superior de Ciências do Trabalho e da Empresa (ISCTE) a 5 de Junho de 2009 em Lisboa.

Bibliografia

- Blotman F, Branco J. Fibromyalgia: Daily aches and pain. Toulouse: Éditions Privat; 2007.
- Wolfe F, Smythe H, Yunus M, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
- Branco J, Saraiva F, Cerinic M, et al. Prevalência da fibromialgia na Europa. Poster apresentado no XIV Congresso Português de Reumatologia; Abril 2008; Vilamoura, Portugal.
- Eich W, Hartmann M, Muller A, et al. The role of psychosocial factors in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2000;29 Suppl 113:30-1.
- Van Houdenhove B, Egle U. Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom.* 2004;73:267-75.
- Da Costa D, Dobkin P, Fitzcharles M, et al. Determinants of health status in fibromyalgia: A comparative study with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:365-72.
- Oliveira P, Costa ME. Psychosocial predictors of health status in fibromyalgia: A comparative study with rheumatoid arthritis. *J Pain Manag.* 2009;2(2):135-43.
- Oliveira P, Monteiro P, Coutinho M, et al. Qualidade de vida e vivência da dor crónica nas doenças reumáticas. *Acta Reumatol Port.* 2009;34:511-9.
- Quartilho M. Fibromialgia: Consenso e controvérsia. *Acta Reumatol Port.* 2004;29:111-29.
- Tüzün E, Albayrak G, Eker L, et al. A comparison study of quality of life in women with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *Disabil Rehabil.* 2004;26(4):198-202.
- Birtane M, Uzunca K, Tastekin N, et al. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: A comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26:679-84.
- Dobkin P, De Civita M, Abrahamowicz M, et al. Predictors of health status in women with fibromyalgia: A prospective study. *Int J Behav Med.* 2006;13(2):101-8.
- Epstein S, Kay G, Claw D, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics.* 1999;40(1):57-63.
- Cronan T, Serber E, Walen H. Psychosocial predictors of health status and health care costs among people with Fibromyalgia. *Anxiety, Stress and Coping.* 2002;15(3):261-74.
- Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2003;65:528-33.
- Pagano T, Matsutani L, Ferreira E, et al. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *São Paulo Med J.* 2004;122(6):252-8.
- Pérez-Pareja J, Borrás C, Palmer A, et al. Fibromialgia y emociones negativas. *Psicothema.* 2004;16(3):415-20.
- Watson D, Clark L, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *J Pers Soc Psychol.* 1988;54(6):1063-70.
- Watson D, Pennebaker J. Health complaints, stress and distress: Exploring the central role of negative affectivity. *Psychol Rev.* 1989;96(2):234-54.
- Zutra A, Johnson L, Davis M. Positive affect as a source of resilience for women in chronic pain. *J Consult Clin Psychol.* 2005;73(2):212-20.
- Hassett A, Simonelli L, Radvanski D, et al. The role of affect balance in patients with fibromyalgia. Poster apresentado no Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2007); Junho 2007; Barcelona, Espanha.
- Franks H, Cronan T, Oliver K. Social support in women with fibromyalgia: Is quality more important than quantity? *J Community Psychol.* 2004;32(4):425-38.
- Kersh B, Bradley L, Alarcon G, et al. Psychosocial and health status variables independently predict health care seeking in fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 2001;45:362-71.
- Montoya P, Larbig W, Braun C, et al. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arth Rheum.* 2004;50(12):4035-44.
- Katz J, Ritvo P, Irvine M, et al. Coping with chronic pain. Em: Zeidner M, Endler N, eds. *Handbook of coping: Theory, research, applications.* Nova Iorque: John Wiley & Sons; 1996. p. 252-78.
- Brown G, Nicassio P. Development of a questionnaire for the assessment of active and passive coping strategies in chronic pain patients. *Pain.* 1987;31:53-64.
- Jensen M, Turner J, Romano J, et al. The Chronic Pain Coping Inventory: development and preliminary validation. *Pain.* 1995;60:203-16.
- Kraaimaat F, Evers A. Pain-coping strategies in chronic pain patients: Psychometric characteristics of the Pain-Coping Inventory (PCI). *Int J Behav Med.* 2003;10:343-63.
- Theadom A, Cropley M, Humphrey K. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res.* 2007;62:145-51.
- Arnett F, Edworthy S, Bloch D, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
- Walker J, Littlejohn G. Measuring quality of life in rheumatic conditions. *Clin Rheumatol.* 2007;26:671-3.
- CEIS - Centro de Estudos e Investigação em Saúde (UC). *Questionário do Estado de Saúde - 2.ª versão (SF-36V.2).* Coimbra: Centro de Estudos e Investigação em Saúde; 1997.
- Canavarro MC. Inventário de sintomas psicopatológicos - BSI. Em: Simões MR, Gonçalves MM, Almeida LS, eds. *Testes e provas psicológicas em Portugal.* Vol. 2. Braga: APPORT/SHO; 1999. p. 95-109.
- Oliveira P, Costa ME. Inventário da afectividade positiva e afectividade negativa (PANAS) [manuscrito não publicado]. Porto: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto; 2005.
- Pinheiro M, Ferreira J. O Questionário de Suporte Social: Adaptação e validação da versão portuguesa do Social Support Questionnaire (SSQ6). *Psychologica.* 2002;30:315-33.
- Oliveira P, Costa ME. Questionário de formas de lidar com a dor (PCI) [manuscrito não publicado]. Porto: Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade do Porto; 2005.
- Schlenk E, Erlen J, Dunbar-Jacob J, et al. Health-related quality of life in chronic disorders: A comparison across studies using the MOS SF-36. *Qual Life Res.* 1998;7:57-65.
- Engel G. The need for a new medical model. *Science.* 1977;196:129-36.
- Joyce-Moniz L, Barros L. *Psicologia da doença para cuidados de saúde.* Porto: Edições Asa; 2005.
- Sarason B, Sarason I, Pierce G. Traditional views of social support and their impact on assessment. Em: Sarason B, Sarason I, Pierce G, eds. *Social support: An interactional view.* Nova Iorque: John Wiley & Sons; 1990. p. 9-25.
- Boothby J, Thorn B, Stroud M, et al. Coping with pain. Em: Gatchel RJ, Turk DC, eds. *Psychosocial factors in pain: Critical perspectives.* Nova Iorque: Guilford; 1999. p. 343-59.
- Edwards R, Bingham C III, Bathon J, et al. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 2006;55(2):325-32.

Osteoporose e Dor

Filipe Antunes

Sendo dois dos conceitos nosológicos mais frequentes na prática clínica de quem lida com patologia do foro musculoesquelético, nem sempre estão associados, mesmo na abordagem do doente osteoporótico. Esta particularidade deve-se em meu entender à subvalorização clínica da sintomatologia álgica na osteoporose, em que muitas das vezes nos preocupamos mais com valores numéricos resultantes de estudos complementares de diagnóstico do que na valorização da história clínica de quem nos procura.

Sendo a osteoporose uma doença metabólica caracterizada pela redução de massa óssea e deterioração da microestrutura do osso, com consequente aumento da fragilidade óssea e risco de fractura, torna real e efectiva a presença de quadros álgicos de carácter predominantemente nociceptivo nesta população de doentes. Esta situação é prática, se não totalmente diagnosticada no caso de fracturas de membros, sobretudo na fractura da anca, mas continua a passar despercebida no caso das fracturas vertebrais.

As fracturas osteoporóticas resultam em dor e consequentemente em limitação de actividade e restrição de participação nas actividades de vida diária. Esta situação envolve cuidados de hospitalização no caso de fracturas da anca, nomeadamente com o aumento da prevalência da osteoporose nas idades mais avançadas e com taxas de mortalidade entre os 20 e 24%, no primeiro ano pós-fractura^{1,2}. Nos restantes sobreviventes, a perda de independência funcional, particularmente na marcha e a necessidade de assistência pessoal, são factores incapacitantes importantes na vertente social e na qualidade de vida.

No caso das fracturas vertebrais esta realidade não é tão marcada, pelo subdiagnóstico do quadro clínico. Estima-se que apenas um terço das fracturas vertebrais sejam diagnosticadas clinicamente³.

O surgimento de fracturas osteoporóticas é a principal razão para o aparecimento da dor. No caso dos membros, envolve na sua maioria um evento preciso no tempo, usualmente um traumatismo, que condiciona a sintomatologia aguda com dor intensa e incapacidade funcional momentânea. No caso das fracturas por compressão vertebral, usualmente dorsolombares, a dor surge mais ou menos intensa, diminuindo depois de gravidade ao fim de algumas semanas ou meses de evolução. Esta dor associa-se frequentemente a

uma contractura muscular paravertebral local, resultante de alterações da biomecânica da coluna vertebral e a uma limitação do arco de movimento segmentar.

A dor vai-se mantendo ao longo do tempo, predominantemente de carácter mecânico e acompanhada de incapacidade progressiva para a execução corrente de tarefas do dia-a-dia, o que acaba por determinar a procura de apoio médico. Só nessa altura é que o quadro clínico é ponderado e eventualmente estabelecido.

Neste ponto, não será tarde para reafirmar a necessidade de colheita de uma história clínica cuidada, valorizando de forma atenta e pormenorizada todas as queixas do doente, nomeadamente a dor, através da monitorização das suas características, frequência e intensidade. Devemos também complementar a consulta com a realização do exame objectivo do doente, em que a simples inspecção/observação da postura adoptada, pode ser um valioso contributo na elaboração de um diagnóstico preciso. Os arcos de movimento articular do indivíduo, são outro dos aspectos fundamentais na execução deste exame, de forma a estabelecer um plano terapêutico exequível e eficaz.

Este último não é nem será fácil de obter se apenas tivermos em consideração as opções farmacológicas usuais na terapêutica da osteoporose. Para além da procura de melhoria na densidade e qualidade do osso, devemos ter necessariamente em conta o alívio da dor, razão provável da procura do aconselhamento médico.

O principal objectivo é mesmo reduzir a dor e as suas consequências em termos funcionais e de qualidade de vida.

Sendo a fractura osteoporótica a razão de existência de dor, interessa obviamente a sua redução, pelo que as intervenções no próprio estilo de vida são determinantes para o sucesso do plano terapêutico. Neste sentido interessa desde logo estabelecer como meta a cessação tabágica e a redução do consumo excessivo de álcool.

A ementa nutricional é também importante, nomeadamente na ingestão de fibras vegetais e aporte equilibrado de vitaminas e elementos químicos, em que o cálcio é fundamental, dado o seu papel no metabolismo do tecido ósseo. Uma ingestão adequada diária de 1.200 mg de cálcio e de 400 a 800 UI de vitamina D são factores importantes na diminuição da taxa de perda óssea⁴.

A prescrição de um programa cinesiológico de exercício específico deve antes de mais ser plausível para o doente que nos procura. Deve ser adaptado à sua condição física, psicológica, económica e social, pelo que não basta ser genérico e propor medidas globais com o intuito de mobilizar o doente. O programa personalizado deve assentar em princípios de recrutamento muscular aeróbio, enfatizando as componentes de correcção postural e fortalecimento selectivo muscular,

sem esquecer orientações educacionais de poupança energética e de prevenção de quedas, dados os grupos etários mais frequentemente atingidos.

A intervenção farmacológica visa reduzir a possibilidade de ocorrência de fracturas ósseas (iniciais ou subsequentes), mas também o próprio alívio da dor. No primeiro caso dispomos de agentes anti-reabsortivos que atrasam ou interrompem a reabsorção óssea do ciclo de remodelação óssea e que incluem os bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrónico), a calcitonina e o modulador selectivo dos receptores de estrogénio, raloxifeno; os agentes anabólicos como a teriparatida que estimula a formação do osso e o ranelato de estrôncio com um mecanismo de acção dupla, estimulando a formação de tecido ósseo e diminuição de reabsorção óssea⁵.

No segundo caso, de alívio da dor, devemos considerar os fármacos analgésicos nas suas múltiplas apresentações (não-opioides, opioides *minor* e *major*), eventualmente complementados com agentes coadjuvantes. Estes poderão ser importantes, no caso de valorizarmos aspectos da dor de índole mista com algum componente neuropático associado, que embora não frequente, pode contudo coexistir. Como sempre, devemos instituir esquemas farmacológicos terapêuticos de acordo com a avaliação da intensidade da dor e tendo em atenção as doses mínimas eficazes para cada situação. A terapêutica deve também ter em conta os efeitos laterais dos fármacos que estamos a pensar utilizar, sobretudo pela possibilidade real de termos um doente polimedicado pela comorbilidade existente, dado serem os grupos etários mais idosos, os mais frequentemente atingidos.

A utilização de analgésicos não-opioides parece ser sensata como primeira medida farmacológica. O paracetamol isolado ou em associação é uma boa arma terapêutica, pelos escassos efeitos laterais que apresenta e desde que correctamente titulado. Outros analgésicos de acção não inteiramente definida, como o caso da flupirtina e em que o componente de relaxamento muscular também existe, poderão ser outra alternativa a ter em conta, mormente nos casos em que temos associado um espasmo muscular paravertebral. Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), actuando como inibidores da síntese periférica de prostaglandinas, são uma outra alternativa, necessariamente em terapêuticas de curto prazo e se prescritas em fase inicial, aguda, pós-fractura, pelo componente inflamatório associado nesta situação. A sua manutenção a médio e longo prazo, não sendo lógica, poderá mesmo ser prejudicial, pelos efeitos laterais diversificados que apresentam. A prescrição de opioides *major*, nas suas múltiplas apresentações, sendo uma outra possibilidade, deve ser reservada para os casos mais renitentes de alívio de dor⁶.

Ainda dentro das opções terapêuticas conservadoras, devemos considerar outras técnicas não farmacológicas. Alguns agentes físicos ou técnicas de fisioterapia visam o aquecimento e posterior relaxamento de tecidos musculares. Esta prática, muito usual no quotidiano da Medicina Física e de Reabilitação, pode e é de facto utilizada na presença de contractura muscular associada à dor por colapso vertebral.

A prescrição de ortóteses corporais, particularmente no caso da coluna vertebral, é também uma linha de intervenção a ser ponderada⁷. Neste caso, interessa conhecer bem as diferentes soluções existentes no mercado e ajustá-las ao doente em causa. Utilizamos mais comumente ortóteses toracolombares ou toracolombossagradas de restrição de flexão ou extensão vertebral. Para isso é necessário um controlo radiológico prévio, explicar detalhadamente objectivos, vantagens e desvantagens da proposta terapêutica e sobretudo, ter uma atitude pedagógica na colocação e utilização da ortótese vertebral. Pretende-se a estabilização articular, a diminuição da dor, otimizar a independência funcional e a melhoria da qualidade de vida do doente.

A intervenção cirúrgica no doente osteoporótico é outra proposta terapêutica possível. Utilizam-se duas técnicas minimamente invasivas por via percutânea, a cifoplastia e a vertebroplastia, que visam o preenchimento da vértebra colapsada, tentando restituir a sua altura inicial e corrigir a sua angulação. Diferem no facto da primeira utilizar um balão insuflado dentro do corpo vertebral colapsado, que depois é preenchido ele próprio com cimento de forma controlada; ao contrário, a vertebroplastia visa o preenchimento directo da vértebra sem a utilização de balão. Os recentes resultados de estudos randomizados controlados não mostraram benefício da vertebroplastia relativamente ao grupo de controlo^{8,9}, pelo que na actualidade a maioria dos cirurgiões que actuam nesta área terapêutica tem privilegiado a cifoplastia.

Recordaria no final desta reflexão o primado de todos os valores na Medicina: o doente. O doente que no caso em apreço provavelmente estará subdiagnosticado, subvalorizado e subtratado, dada a plêiade de circunstâncias decorrentes da sua patologia, e para o qual reclamarei sempre atenção nas suas múltiplas facetas. Sobretudo no caso da dor, afinal a razão provável pela qual sou e somos procurados enquanto profissionais de saúde.

Bibliografia

- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1001-5.
- Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ranson JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1644-50.
- Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et al. IMPACT Study Group. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:557-63.
- Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004526.
- Reginster JY. Managing the osteoporotic patient today. *Bone.* 2007;40:S12-8.
- Shaladi AM, Crestani F, Tartari S, Piva B. Our experience in the chemical spinal neuromodulation in chronic pain from spinal collapse due to osteoporosis. *Clin Ter.* 2009;160(6):441-4.
- Fink M, Kalpakcioglu B, Karst M, Bernateck M. Efficacy of a flexible orthotic device in patients with osteoporosis on pain and activity of daily living. *J Rehabil Med.* 2007;39(1):77-80.
- Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Eng J Med.* 2009;361(6):569-79.
- Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Eng J Med.* 2009;361(6):557-68.

Dos Gestos Externos aos Movimentos Internos: (A)pesar da Dor*

João Boavida

Resumo

A dor crónica constitui-se como um fenómeno clínico complexo que afecta diversas dimensões da vida dos doentes. Este artigo pretende reflectir sobre as ligações entre dor crónica e dor mental. O desamparo, inscrito na espécie humana e tantas vezes reproduzido na dor, invade e inflama o corpo. Salienta ainda a necessidade de compreensão interna da dor, bem como a importância da relação terapêutica como meio potenciador de mudança.

Palavras-chave: Dor crónica. Dor mental. Desamparo. Relação terapêutica.

Abstract

Chronic pain is a complex clinical issue which impacts the lives of patients in many different ways. This paper aims to reflect upon the links between chronic pain and mental pain. Dereliction, inscribed in human species is often reproduced in a pain that invades and inflames the body. In this paper we will underline the need to understand the internal pain in terms of mental pain and the importance of the therapeutic relationship as a tool to promote change. (Dor. 2009;17(3):19-22)

Corresponding author: João Boavida, jfboavida@gmail.com

Key words: Chronic pain. Mental pain. Dereliction. Therapeutic relationship.

A dor é um dos mais antigos e comuns sintomas da prática clínica e constitui-se como uma das variáveis que mais afectaram o desenvolvimento da história humana, sendo que cada cultura deixou o seu testemunho acerca da forma de sentir a dor e o impacto causado por esta.

Podemos pensar, por exemplo, nas tentativas primitivas de compreensão da dor através de teorias mágicas e religiosas, tratando-a com rituais de evocação de espíritos. Pensemos também como Hipócrates na Grécia Clássica foi pioneiro em recomendar técnicas de resfriamento e fisioterapia para alívio da dor ou a introduzir o ópio no alívio da mesma, base ainda hoje de medicamentos que a aliviam².

A dor existe desde que existe humanidade

Actualmente olhamos para a dor como um fenómeno complexo, subjectivo e sujeito às particularidades de cada indivíduo, envolvendo dimensões

emocionais e comportamentais, além das fisiológicas e sensoriais. Este tema desperta por isso o interesse de áreas de estudo tão distintas como a saúde, a filosofia, a sociologia, a antropologia, a religião, entre outras, sendo também fonte de interesse para o mundo das artes como o cinema, o teatro, a dança, a pintura e a literatura.

A dor crónica afecta diversas dimensões na vida dos doentes. Em geral, há um declínio significativo da funcionalidade, dos relacionamentos sociofamiliares e da qualidade de vida nos indivíduos com dor crónica, reduzindo progressivamente o seu lugar na sociedade e o seu sentimento de pertença, potenciando e aumentando o lastro das suas incapacidades.

A vivência do próprio corpo transforma-se. As suas funções motoras e os seus ritmos biológicos como o sono e o apetite são alterados.

A partir da dor que se instala, ocorre também uma alteração profunda da vivência subjectiva do corpo. O desamparo apodera-se do Ser, da

Psicólogo Clínico
Membro Fundador Associado dos ramos de Psicanálise e Psicoterapia Psicanalítica da AP – Associação Portuguesa de Psicanálise e Psicoterapia Psicanalítica
E-mail: jfboavida@gmail.com

*Comunicação apresentada no 8.º Convénio da Associação para o Desenvolvimento da Terapia da Dor (ASTOR) – 17.ª Jornadas da Dor do HGO a 29/01/2010.

mesma forma que a dor se apodera do corpo. O doente sente-se diminuído, insignificante, atingido na sua auto-estima, preocupado com as incertezas do futuro, com medo da sua incapacidade.

A dor não fica circunscrita ao corpo, ela invade o doente na sua existência para lá desta condição.

Enquanto a dor aguda, tal como a ansiedade sinal, se constitui como uma ameaça à integridade ou um sinal de alerta, e é possível o seu controle pela eliminação do agente causal, a dor crónica, perde aparentemente esta função de alerta e de preservação tão útil à evolução da espécie. A dor, como o prazer e o amor, é assim fundamental à humanidade. Não a sentir deixa-nos indefesos, senti-la obriga-nos ao desamparo, muitas vezes mascarado pela capa de uma omnipotência que intuimos frágil e defensiva.

Desta forma, a dor crónica não pode ser entendida só como uma função de defesa e protecção, ela constitui-se como doença em si e necessita de tratamento. Este deve ser multidisciplinar e com um maior envolvimento de profissionais de diversas áreas da saúde, enfatizando a necessidade de uma abordagem biopsicossocial na compreensão dos indivíduos com dor crónica. Os programas de reabilitação devem ter como objectivo o aumento das actividades gerais e das funções, pois apesar da dor, é fundamental manter as actividades diárias e a capacidade de as realizar mais eficientemente, sob pena de uma maior exclusão de uma sociedade que não permite a falha, uma sociedade com pouco lugar para a diferença e que exige a eficácia e a constante superação a qualquer custo. Nesse sentido, o planeamento das actividades em casa ou no trabalho com a possibilidade de pausas é benéfico, bem como a reformulação dos gestos ou dos movimentos poderá ser positivamente adaptativa. A partilha de conhecimento com o doente e as orientações quanto à forma como se deve lidar com as dores musculoesqueléticas em casa e quanto aos autocuidados durante as reagudizações da dor, como o uso de automassagem e exercícios físicos parece também ser útil⁷.

No entanto, estas úteis intervenções externas não excluem a necessidade de compreensão interna que a dor coloca aos doentes e aos profissionais de saúde.

A dor enquista-se como um estranho no corpo, tornando o próprio corpo estranho a si mesmo, contribuindo assim para fragmentação da identidade. A dor rompe a comunicação corpo-mente e altera a relação do corpo com o sujeito, deste consigo próprio e com o mundo, contribuindo para um ciclo que perpetua a dor, esgotando a vitalidade e instalando o sofrimento psíquico, que contribui mais ainda para a intolerância à dor.

Neste sentido, não podemos deixar de pensar na dor como um fenómeno psicossomático, em que a comunicação entre soma e mente e

vice-versa poderá estar mais ou menos activa, sendo seguramente misteriosa e complexa.

Na procura de uma melhor compreensão da relação corpo-mente, pensei no parto e na relação mãe-bebé como metáforas.

Da escuta de reflexões de um médico anestesista aprendi que no parto, a dor que não é patológica, ao contrário da dor crónica, é medida pela quantidade de analgésicos que a mãe toma. A sensação de segurança com que a mãe vivencia o parto a ajuda a suportar a dor, consumindo por isso menos analgésicos, e que em mães com maior grau de ansiedade ocorre o oposto e os partos são mais difíceis, geralmente com mais dor e maior consumo de analgésicos. A sensação de segurança ou ansiedade, para além de estar relacionada com aspectos da própria personalidade das parturientes, é influenciada pela forma como a equipa que acompanha o parto as coloca como centro de toda a acção, atende às suas necessidades e dificuldades, é capaz de criar um espaço de intimidade, isto é, como as mães são o sujeito do parto e não sujeitadas ao parto.

Estes factores influenciam a sensação subjectiva de satisfação vivenciada no parto. Esta satisfação pode culminar, é certo que pela acção da ocitocina, na ocorrência de orgasmos, ignorando estas parturientes, a meu ver bem, o Princípio do Velho Testamento de que a mulher deveria ter dor ao «dar à luz» os seus filhos.

A indiferenciação biológica com que nasce o bebé é uma enorme vantagem, pois permite uma capacidade adaptativa excepcional. No entanto, não podemos ignorar que essa mesma indiferenciação nos torna prematuros e dependentes desde o primeiro momento. Se pensarmos nas outras espécies, quase todas as crias nascem com mais capacidades que os bebés humanos⁶.

É no nascimento que nos confrontamos com a dor primordial, o desamparo.

Assim, realçamos também a importância do meio envolvente e dos cuidados prestados ao bebé. O meio, enquanto fornecedor de cuidados e de acções específicas face a esta condição de desamparo e dependência inicial, vai ou não promover experiências de satisfação em função da qualidade dos cuidados prestados.

O bebé, na exploração do mundo e na procura do Outro, explora inicialmente o seu próprio corpo. A ligação ao corpo faz-se através do que se designou por zonas erógenas, fontes de prazer. Para além do corpo biológico consideremos também a noção de corpo erógeno, incompleto e desejante do Outro⁴.

É através das sensações e da sua organização em percepções que se estruturam as representações mentais e que se organiza inicialmente o pensamento. Este processo desenvolve-se fundamentalmente na ancoragem do corpo e na necessária ancoragem interactiva, isto é, na relação com a mãe que funciona como tradutora

das sensações e impressões corporais e emocionais do bebé, atribuindo-lhes sentido, valor afectivo e comunicativo, nomeando os estados emocionais experienciados.

Tocarmo-nos, vermo-nos, sentirmo-nos, provarmo-nos e ouvirmo-nos são condições prévias indispensáveis antes de sermos capazes de nos pensarmos.

No entanto, o bebé pode sentir o tempo de diferentes formas na relação com o seu próprio corpo. Pode sentir como espera, como tensão, como incómodo ou como mal-estar somático. Sabemos também que é através do adiamento da satisfação que as necessidades se podem elaborar em desejos, constituindo-se como mentalizações, essenciais ao pensamento⁵.

Por outro lado, é através dos órgãos sensoriais e da consciência a eles ligada, tendo como objectivo a pesquisa e a memorização dos dados da realidade externa, que se inscreve a dor, o desamparo como marca impressa no corpo, como história e memória de dor.

Assim, no lugar da falta ou da falha, tolerada ou intolerada, organiza-se ou não o pensamento, sendo que é através deste que podemos tolerar o desprazer e tentar através da actividade mental modificar a realidade frustrante.

No doente com dor crónica instala-se a linguagem da dor, numa paralisia ou num movimento dorido, à procura de sentido. Mais uma vez a dor impele a procura do Outro, procura uma escuta que a contenha e a torne suportável, que a traduza e que coloque o doente como sujeito da dor e não como sujeitado à dor.

Tal como na metáfora do bebé, é ao nível das sensações que se organiza este jogo de movimentos internos entre corpo e mente, entre dor física e dor mental. Na intolerância à dor, a fronteira entre soma e mente mobiliza-se como uma fortaleza defensiva que impossibilita a elaboração psíquica da dor, paralisa o pensamento, assim como analogamente a dor crónica paralisa também o movimento físico.

Para a elaboração psíquica da dor é necessária a mediação do pensamento como mecanismo de transformação do pesar da dor em apesar da dor, transformação da dor do desamparo em sofrimento. Não existindo esta possibilidade, pode dar-se o colapso da vida mental ou a descarga paralisante da dor no corpo.

Dor no latim, *dolor-doloris*, significa romper, rasgar, abrir fenda, enquanto sofrimento do latim *sufferentia, suferere*, significa suportar, tolerar, aceitar³.

Assim, o corpo rasga-se, abre uma fenda, quando o paciente não tem capacidade de suportar, quando não encontra continente para o seu desamparo. Paradoxalmente, o sofrimento é assim uma maior capacidade de contenção e elaboração mental. Muitas vezes a intensidade da dor concorre para o medo de a sofrer, pelo que incita à evitação dessa experiência emocional, quase como um pensamento inflamado ou um

pensamento reumático, falho de movimento, incapaz de transformação.

Numa situação de intolerância mental à dor, o corpo será sacrificado no lugar da mente, já que a somatização continua a ter como principal objectivo a sobrevivência.

A dor crónica funciona ao serviço da defesa do colapso mental, na procura da sobrevivência psíquica ou noutras palavras, eu sofro, logo existo. A dor surge então como um último reduto da afirmação da identidade, eu existo nem que seja pela dor¹.

Assim como os movimentos espontâneos e vivos se afastam do corpo, inibidos pela dor física, o aparelho mental afasta-se da realidade sempre que há intolerância à dor mental, tendo como objectivo a fuga, o escape à frustração.

Como poderemos renunciar à dor física, se intuimos que essa renúncia nos remeterá para a condição de desamparo original ou para as suas representações?

A transformação de dor física em dor mental e vice-versa depende do grau de tolerância à dor³.

Se a dor comunica na procura da relação, seja através do corpo ou da simbolização, nós, técnicos de saúde somos objectos dessa procura. A maioria das pessoas que procuram cuidados de saúde fá-lo porque tem alguma espécie de dor. Dessa forma somos confrontados, quer queiramos quer não, com a dor física ou mental dos nossos doentes.

A questão da relação enquanto espaço continente do sofrimento foi abordada pelo médico e filósofo Areteo de Capadócia entre 100 e 200 anos d.C., que referiu que em resposta à frustração provocada pela dor prolongada e incurável dos doentes portadores de doença grave e irreversível os médicos deveriam usar a compaixão².

Assim, na relação com os nossos pacientes temos dois caminhos: a fuga à dor ou a transformação da dor. Estes são movimentos distintos, mas os possíveis para determinado doente, em determinado momento, na tentativa de lidar com a sua própria dor.

A transformação da dor depende primariamente da nossa disponibilidade para a relação com o doente e da capacidade de nela reconhecermos a experiência emocional dolorosa que ele nos comunica. Por outras palavras, se estivermos disponíveis para perceber que a dor pode ser a sinalização do amor que não se tem, ou não se percebe como tendo.

Quando a fuga à elaboração da dor ocorre na relação cuidadora, pode ser sintoma da indisponibilidade para reconhecer a experiência emocional dolorosa do doente. Tal supõe uma experiência emocional dolorosa, a maior parte das vezes saturada na nossa própria dor, não existindo espaço relacional continente para o sofrimento do doente.

Para o movimento de transformação da dor temos de estar disponíveis para o caminho feito a dois, marcado pela dor da realidade, mas também

pela procura curiosa do outro, pelo interesse genuíno e vivo. Na fuga, cria-se uma experiência emocional não dolorosa através da negação dessa mesma dor desconhecida e aceite como tal, muitas vezes, através de inferências como «conheço tudo sobre esta doença ou sobre este doente», esquecendo que a experiência subjectiva de dor é sempre única e intrinsecamente relacionada com a história individual e as memórias de cada um.

Estes doentes, paralisados pela dor, com rigidez e contenção emocional, que não são capazes de comunicar pelo movimento externo ou interno livre, criativo e intencional, colocam grandes dificuldades aos profissionais de saúde. Confrontando-nos com a nossa impotência e o limite das nossas intervenções ou capacidades, fazem-nos sentir paralisados na nossa acção, transmitindo-nos de forma inconsciente a sua própria incapacidade.

Por outro lado, temos de estar atentos à possibilidade de que podemos despertar no doente sentimentos de ódio e inveja inconscientes que levam a ataques à relação, tanto por sermos percebidos como não tendo capacidade de continente dos seus conteúdos dolorosos, como por sermos percebidos como demasiado compreensivos, não nos deixando perturbar pela intensidade dos ataques à relação, parecendo aos seus olhos seres indiferentes e distantes.

Partindo do pressuposto que a dor não pode estar ausente da personalidade, porque inscrita fundamentalmente na condição humana, só a podemos transformar numa emoção tolerável através do pensamento que germina na qualidade da relação estabelecida entre cuidador e doente, entre nós e os nossos pacientes.

A questão da relação terapêutica com os doentes coloca-nos, enquanto técnicos de saúde, mas também enquanto seres humanos com as nossas vivências subjectivas de dor para lá dos saberes profissionais, o desafio de potencializarmos também a nossa capacidade de tolerância à dor, condição necessária e fundamental para que o movimento de tolerância à dor possa também aumentar nos doentes.

Bibliografia

1. Belo R. Comunicação pessoal; 19 de Janeiro de 2010.
2. Ferreira RC, Karklis IP.A Dor: Uma Experiência na História [acesso em 15/1/2010]. Disponível em <http://www.sbhbm.org.br/index.asp?p=noticias&codigo=108>
3. Fleming M. Dor Sem Nome. Lisboa: Climepsi Editores; 2003.
4. Freud S. Esboço de Psicanálise. Vol. XXIII. Edição Standard Brasileira das Obras Psicológicas Completas. Rio de Janeiro: Imago Editora; 2006.
5. Golse B. Do Corpo ao Pensamento. Lisboa: Climepsi Editores; 2002.
6. Martins JC. Comunicação pessoal; 19 de Janeiro de 2010.
7. Teixeira MJ, Yeng LT. Tratamento Multidisciplinar dos Doentes com Dor Crónica [acesso em 15/1/2010]. Disponível em <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2035/paginas/materia%2002-35.html>

Rever o Passado, Antever o Futuro

José Luís Portela

Janela para o futuro

J.L. Portela, no ano de 1979, marcou o início formal da medicina da dor em Portugal, ao criar a primeira Unidade de Dor no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Martins em Lisboa.

Fruto da sua personalidade arrojada, irrequieta e irreverente, imbuído de espírito construtivo e empreendedor, e com o seu timbre despido de preconceitos, transpôs todas as barreiras concretizando um projecto que rompeu com «o ciclo vicioso da dor dando início ao ciclo virtuoso da dor».

A sua prolongada convivência profissional com a dor e o sofrimento dos doentes, aliada ao seu espírito arguto e inconformista com o imobilismo de profissionais e instituições prestadoras de cuidados de saúde, adicionada ao seu desejo de aquisição e actualização de conhecimentos, lançou as sementes de uma nova cultura e disciplina, abrangendo diversos domínios no diagnóstico e tratamento da dor crónica.

A «sua» Unidade de Dor representou um bastião de aprendizagem tendo influenciado várias gerações de profissionais, o que o responsabiliza pelos vários herdeiros do seu pensamento disseminados por todo o País.

O nosso «Papa», como muitos de nós carinhosamente lhe chamamos, tem reconhecido mérito, prestígio e estatuto indiscutível.

Um enorme obrigado pelos ensinamentos e aconselhamento que nos deu, assim como no acompanhamento nos momentos de maior complexidade da vida.

Cumpriu bem a missão a que se propôs: criar uma nova «família» na medicina portuguesa e deixar sucessores que garantam a sua continuidade.

Beatriz Craveiro Lopes

Faz este ano precisamente 31 anos que foi inaugurada, no Instituto Português de Oncologia de Gentil F, em Lisboa, a primeira Consulta de Dor em Portugal, destinada ao estudo, avaliação e tratamento da dor em doentes oncológicos.

Eram tempos difíceis para estes doentes.

Vivia-se um pouco na euforia que se instalou na classe médica da altura, dos grandes avanços das tecnologias, que pareciam tudo invadir e com elas êxitos assinaláveis na cirurgia e em várias modalidades terapêuticas, como a radioterapia e a quimioterapia.

Avaliavam-se os doentes em função das sobrevividas, cada vez maiores, mesmo que estas se traduzissem, muitas vezes, por escassos dias ou semanas.

A cura da doença passou a ser o denominador comum de toda a actuação em Medicina, parecendo quase que os insucessos se deviam ao próprio doente e não à ineficácia das técnicas.

Em consequência, os doentes que não sobreviviam aos êxitos – e eram muitos – arrastavam-se pelas consultas, vítimas da doença e das terapêuticas, com quadros de grande desconforto e sofrimento.

A dor era uma constante: física, por vezes lancinante, emocional, com quadros frequentes de depressão, arrastando familiares e amigos que se sentiam impotentes perante o que consideravam uma inevitabilidade.

Era preciso descobrir, redescobrir e criar.

Curiosamente havia muito a descobrir.

Passados anos de aparente estagnação, quer na investigação quer na descoberta de novos fármacos, em parte fruto de uma mentalidade judaico-cristã que teimava em persistir em relação ao fenómeno dor, tinham surgido em 1965, 1973 e 1975, três factos notáveis.

O 1.º foi a teoria do *gate control* de Melzack R, psicólogo canadiano, e Wall P, anatomista inglês, publicada na prestigiada revista *Science*, da Sociedade Americana para os Avanços da Ciência, em que se postulava que a dor não era apenas o simples resultado da activação dos nociceptores, mas a modulação, por interacção entre diferentes neurónios, da transmissão de sensações álgicas e não-álgicas.

Nela se chamava a atenção para a região medular, particularmente o corno posterior da medula, como uma autêntica central algogénica, onde confluíam não só estímulos periféricos, álgicos e não-álgicos, mas também estímulos centrais, descendentes, que poderiam bloquear a passagem do estímulo.

Também se acentuava o envolvimento emocional e comportamental em todo este processo que conferia à dor uma grande complexidade.

O 2.º facto foi a descoberta dos receptores opióides.

O conceito de receptores já vinha sendo discutido pelos pesquisadores há muitos anos, com base na sua estereoespecificidade, isto é, a capacidade de poderem receber várias substâncias morfínicas.

No entanto, só em 1973, Snider, Simon e Terenius, os dois primeiros americanos e o terceiro sueco, demonstraram a existência de receptores a que chamaram opióides, em pesquisas independentes.

A demonstração destes receptores, com vários tipos e subtipos veio, naturalmente, suscitar a pergunta «mas porque razão há-de o homem (e a mulher!) ter nascido com receptores para os alcalóides de uma papoila?», pois era extremamente improvável a existência de receptores sem a presença paralela de substâncias endógenas que a eles se vinculassem.

E foi com base nesta formulação que, em 1975, Hughes e Kosterlitz isolam, no encéfalo do porco, as primeiras morfina endógenas a que chamam encefalinas, posteriormente seguidas das endorfinas e das dinorfinas.

Estas substâncias, chamados opióides endógenos, vieram trazer o aporte de novas técnicas e metodologias e continuam, hoje, campo de grande investigação, quer como neuromoduladoras quer como neurotransmissoras, quer ainda como neuro-hormonas, com uma acção que ultrapassa largamente o processo nociceptivo para entrar na esfera da pessoa humana com todo o seu cotejo de vivências e comportamentos.

Para além destas datas há dois conceitos que reputo de extraordinária importância e vieram abrir mentalidades e modificar atitudes e comportamentos nestes 30 anos.

O primeiro foi o de qualidade de vida e o segundo de dor total.

O termo qualidade de vida parece ser tão antigo quanto a própria civilização.

Sócrates (o verdadeiro), já se referia à qualidade de vida, quando, ao encarar a pena de morte, afirmar, na corte ateniense, haver coisa pior que a própria morte, que era a vida sem qualidade.

Aristóteles comparava a qualidade de vida à felicidade, embora a questão de felicidade fosse uma questão controversa, pois para uns felicidade é uma coisa, para outros é outra, e frequentemente uma mesma pessoa pode dar-lhe atributos diferentes.

Há indícios, na literatura médica, de que o termo qualidade de vida tenha surgido, pela primeira vez na década de 30, embora muitas vezes confundida com o conceito de boa vida, essencialmente relacionada com a utilização de bens de consumo.

Com o crescimento económico e industrial, o conceito passa a integrar outra áreas como a

saúde, o que levou, após a II Guerra Mundial, a que a Organização Mundial da Saúde (OMS) integrasse na definição de saúde as noções de bem estar físico, emocional e social, no fundo conceitos de qualidade de vida tal como a entendemos nos nossos dias.

A introdução deste conceito em Medicina foi fundamental.

A qualidade de vida, mais do que a quantidade, passou a ser o fim último de qualquer actuação na área médica, pois uma vida vivida sem qualidade é uma vida sem finalidade.

Isto conduziu a revisões de actuação em muitas áreas, como por exemplo na introdução de novos fármacos e novas técnicas e, ainda, na esfera da ética e da boa prática médica.

Na área da dor, este conceito revelou-se fundamental.

Mais do que prolongar a vida tornou-se quase axiomático que, o que interessava, verdadeiramente, era uma qualidade de vida aceitável.

Isto trouxe como consequência a necessidade de se criarem equipas multidisciplinares, desde sempre defendidas por Bonica, Alexander e outros, capazes de entenderem as várias vertentes da pessoa humana com dor e saber transmitir-lhe afecto e confiança recíprocas.

A qualidade de vida, mais do que a simples abolição de dor, passa a ser um espelho que reflecte o resultado dos serviços prestados.

Outro conceito importante na área da dor foi o de dor total, criado na década de 60 do século precedente por Dame Cecily Saunders.

Enfermeira, assistente social e finalmente médica, Saunders desenvolveu uma actividade notável no apoio ao sofrimento, quer nos campos de batalha quer no sociedade civil onde esteve na base do movimento moderno dos Cuidados Paliativos, sendo fundadora, em 1967, do *St. Christopher Hospice* em Londres e sua directora durante muitos anos.

Ao criar o conceito de dor total, Saunders veio chamar a atenção que a pessoa não sofre apenas por danos físicos, mas também pelas consequências emocionais, sociais e espirituais do sofrimento e proximidade da morte.

E isto afecta não só o doente mas toda a sua *entourage*, transformando-o num homem doloroso, o tal *homo crucians* da literatura, que envolve toda a sua personalidade, atraindo todo o sofrimento do mundo para si.

Este conceito holístico do fenómeno doloroso veio modificar totalmente a abordagem clínica da dor, tanto em termos de avaliação como tratamento, pois cedo se percebeu que não era possível que apenas uma pessoa, por mais completa que fosse, tivesse capacidade de resolver todos os problemas de uma forma global e eficaz.

Avaliar e tratar correctamente a dor é um processo transdisciplinar, multidisciplinar ou interdisciplinar, em que o próprio doente é parte interessada, como elemento imprescindível, seja qual for a equipa que qualquer Unidade considere melhor para si.

E entre nós?

Quando começámos, em 1978, o panorama não era brilhante.

A dor era uma inevitabilidade, a que dificilmente se conseguia fugir, arrastando consigo familiares e amigos.

O arsenal terapêutico era escasso.

Acreditava-se, ainda, que a interrupção da via ascendente era a solução mais adequada para a maior parte dos casos e os doentes eram autenticamente massacrados com todo o tipo de bloqueios, a que não era avessa, naturalmente, a formação em anestesia dos pioneiros neste tipo de actividade.

Foi preciso redescobrir a morfina, já francamente utilizada e, em muitos casos, criticada, nos hospícios ingleses sob a forma do *Brompton cocktail*.

Existia no nosso Instituto uma fórmula parecida, sob o nome de morfina composta, que ninguém prescrevia.

Era constituída por morfina, cocaína, *gin*, mel e água cloroformada e, segundo as indicações na sua preparação, esta devia ser recente e não ultrapassar os 30 dias, dados os conservantes, em particular o *gin*.

Devo referir, curiosamente, que dos ingredientes necessários à preparação desta poção o mais difícil de obter foi precisamente o *gin*, pois os *gins* estrangeiros foram considerados muito caros e foi preciso recorrer a um nacional que só se encontrou disponível nos licores Mala Posta...

Foi, de qualquer maneira, uma pedrada no charco.

Passámos a dispor de uma arma poderosa contra os casos rebeldes, em particular os doentes de cabeça e pescoço, de difícil controle, mas mesmo assim sem lhe chamar explicitamente morfina, mas sim «poção Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPOFG)» (nome que ainda hoje persiste), para não dar ao doente e seus familiares a ideia de que estavam a utilizar uma arma de último recurso.

A década de 80 foi pródiga em factos e descobertas no campo da dor.

Realço, fundamentalmente, três.

A primeira foi a publicação, pela OMS, da brochura *Cancer Pain Relief*, em 1986, e traduzida para português, pela Liga Portuguesa contra o Cancro, Núcleo Regional do Centro, em 1987.

Baseada em *guidelines* preconizados pelo grupo de Ventafrida, em Milão, essencialmente para o doente oncológico, considerado na altura o paradigma do doente crónico, rapidamente se revelou um instrumento eficaz no alívio em todas as formas de dor crónica, ao mesmo tempo que desmitificava o uso de opióides, através da já clássica escada, que deviam ser utilizados não pela evolução da doença mas pela persistência da dor, o que, na época, era concerteza revolucionário.

O segundo foi, sem dúvida, a introdução de novos fármacos e novas formas de administração de medicamentos, como as orais de libertação

lenta, por técnicas invasivas e, em 1990, o primeiro analgésico opióide por via transdérmica.

O terceiro foi o extraordinário avanço na investigação básica, com incidência sobre as prostaglandinas e substâncias relacionadas, que conferem a Sir John Vane o Prémio Nobel da Medicina, os estudos sobre sensibilização central dos neurónios do corno dorsal, o conceito, introduzido por Wolff C, da *preemptive analgesia* e os estudos sobre o efeito modulador de várias substâncias adjuvantes como os ansiolíticos e antidepressivos.

Como é natural, toda esta avalanche de acontecimentos e coisas novas traduziram-se por grande actividade no campo da formação e da divulgação.

Entre nós, realizaram-se as primeiras Jornadas sobre Dor em 1980, programadas para Junho mas só realizadas em Outubro devido a uma greve de aviação, muito comum nessa época, organizadas pela Sociedade Portuguesa de Anestesiologia que comemorava as suas bodas de prata, com a colaboração do Instituto Português de Oncologia, Centro de Lisboa, e secretariadas pela nossa Unidade, na altura chamada Secção Terapêutica da Dor.

Analisando o programa constata-se uma vertente intervencionista importante, com demonstrações práticas de bloqueios, já com circuito interno de televisão, a presença de participantes estrangeiros de grande renome como Arias M, Rubin A e Moricca G, uma conferência sobre morfina endógenas, que começavam a despertar grande interesse, a importância do efeito placebo, mesas redondas sobre a dor no cancro avançado, metodologias e técnicas especiais, onde não podia deixar de figurar a neuroadenólise hipofisária do seu autor, Moricca G, um dos grandes entusiastas de técnicas de intervenção, que afirmava que das causas mais nefastas da dor no cancro, uma era a progressão da doença, a outra o uso indiscriminado de morfina...

A década de 90 é a década de realizações e divulgação.

É criada a Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), graças ao esforço desenvolvido por Rodrigues N, e o Clube de Anestesia Regional (CAR), sendo seu fundador de Campos RS.

A nível internacional, é fundada a Federação Europeia (EFIC) dos Capítulos da *International Association for the Study of Pain* (IASP) e a Sociedade Espanhola da Dor (SED).

Portugal publica a sua primeira revista *Dor*, e Espanha a revista *Dolor*, primeiras revistas na Península Ibérica dedicadas exclusivamente ao tratamento da dor.

Em 1995, os Estados Unidos da América (EUA) reconhecem a dor como 5.º sinal vital, chamando a atenção para a dor não visível e, como tal, não tratada ou subtratada.

Em 1995, por Decreto Ministerial, é instituído em Portugal o Dia Nacional da Luta contra a Dor.

Começa a despontar o movimento dos cuidados paliativos, centrado num conceito holístico

da dor, já direccionado nesse sentido pelo conceito anterior de dor total e de qualidade de vida que ganha alguma visibilidade pelo esforço de alguns, devendo realçar-se, entre nós, Marques AL e Neto IG.

As II e III Jornadas sobre Dor que realizámos reflectem bem esta perspectiva.

As segundas, realizadas em 1992, tinham como título «Dor e qualidade de vida em Oncologia», as terceiras, em 1994, «Dor e cuidados paliativos».

Em ambas, a grande preocupação era o doente e as suas implicações: a pessoa humana e o seu projecto, a qualidade de vida no doente oncológico, cuidados paliativos na comunidade e, curiosamente, uma mesa redonda sobre terapêuticas não-conventionais, em que se abordavam temas como a sofrologia, a acupunctura, a homeopatia e métodos naturais, que constituiu, talvez a primeira aproximação em discussão pública destas duas medicinas, o que não tem sido muito comum.

O que se passava, nesta época, em termos organizativos, em relação às Unidades de Dor que, entretanto, iam aparecendo?

Sem dúvida que o interesse por esta problemática era manifesto, sobretudo por parte dos anestesistas que viam nesta área um complemento importante da sua actividade.

E assim, em 1980, surge a 2.^a Unidade de Tratamento da Dor, no Instituto Português de Oncologia (IPO) do Porto, outras se lhe seguiram e, em fins da década de 90, existiam várias Unidades de Dor dispersas pelo país, embora com estruturas organizativas muito diferentes.

É nesta altura, precisamente em 97/98, que Dias JM e eu próprio efectuámos um estudo a nível nacional, posteriormente publicado na revista *Dolor*, intitulado «Portugal e a dor crónica. O estado da arte».

Neste estudo em que, pela primeira vez, é feita uma abordagem da dor crónica em Portugal em termos organizativos, conclui-se que apesar do número total de Unidades de Dor nos hospitais ser da ordem dos 50%, considerando três modelos organizativos, segundo um critério baseado numa *task force* da IASP de 1990, a grande maioria das Unidades era muito rudimentar, apenas cinco podiam ser consideradas Clínicas Multidisciplinares de Dor, nenhuma preenchendo os requisitos para um nível mais elevado.

Em 2001 é aprovado, por Despacho Ministerial, o Plano Nacional da Luta contra a Dor, precedido por um estudo que confirma os nossos dados, que curiosamente (ou não!) ignora totalmente, e propõe a criação de Unidades de Dor Crónica em 75% dos hospitais portugueses até 2007.

Na primeira década deste século realço, fundamentalmente, dois pontos.

O primeiro é a criação da competência em Medicina da Dor, e o segundo o Programa Nacional de Controlo da Dor.

A criação da competência em Medicina da Dor, aprovada pela Ordem dos Médicos em

2004, proposta por um conjunto alargado de especialidades médicas, veio preencher um espaço importante nesta temática, permitindo que qualquer especialidade médica pudesse adquirir esta competência, desde que para tal adquirira formação adequada.

E apesar de algum mal-estar inicial, sobretudo por alguma sensação de perda por parte de quem considere a dor como um feudo próprio, esta competência, dizia, veio constituir uma autêntica carta de alforria a quem deseje interessar-se por esta área do saber médico.

Quanto ao Programa Nacional para o Controlo da Dor, que se insere no Plano Nacional de Saúde 2004-2010, julgo que constitui um documento importante pelos seus princípios orientadores, estratégias de intervenção e formação, mas, como facto relevante, o estabelecimento de normas de organização e classificação das Unidades de Dor Crónica.

Na realidade, não basta afirmar que se tem uma Unidade de Dor.

É fundamental que esta se defina como estrutura organizada, capaz de dar resposta adequada a solicitações assistenciais, mas também à formação e à investigação.

O desenvolvimento futuro da competência em Medicina da Dor vai tornar imperativo que esta classificação se processe a curto prazo de modo a ser possível estabelecer-se idoneidade das Unidades capazes de dar resposta a uma formação exigente e de qualidade.

O que podemos esperar no novo século?

Como afirma Rey R, na sua interessante *Histoire de la douleur*, a mudança de um século para outro, não significa, necessariamente, grandes alterações nos conhecimentos e nas práticas.

Realço, no entanto, em termos científicos, os estudos sobre o sistema nervoso, muito em particular a correlação entre as sensações e as emoções, com destaque para a linha investigacional de Damásio A e os estudos sobre as várias estruturas nervosas implicadas na compreensão do fenómeno doloroso.

Neste campo, tornam-se relevantes os estudos do Instituto de Histologia e Embriologia, bem como do Instituto de Biologia Molecular e Celular da Faculdade de Medicina do Porto sobre circuitos genéticos, plasticidade, modelos de dor e terapêuticas inovadoras, esperando-se que a aplicação destes estudos à prática frutifique num autêntico acto de translação.

Uma linha de investigação promissora incide nas células não neuronais, em particular a nevrógliia, cuja função é de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurónios.

No fundo mantém a homeostasia, formam mielina e participam na transmissão de sinais no sistema nervoso.

Isto abre perspectivas para novos, promissores e inovadores analgésicos nos mais diversos campos do processamento, percepção e transmissão dos mecanismos de produção de dor.

Outra área onde será de esperar desenvolvimentos futuros será nas formulações/reformulações dos sistemas de administração, com base nas novas tecnologias ou implantes subcutâneos, bem como a procura de novos produtos com baixo nível de interações e baixa incidência de efeitos secundários.

Estudos sobre novos opióides, com mecanismo de acção mais alargado e melhor perfil de segurança como o tapentadol, ou terapêuticas de segunda linha como, por exemplo, o ziconotide, uma nova classe de analgésicos não-opióides conhecida como bloqueadores dos canais de cálcio tipo N, poderão, sem dúvida, preencher lacunas numa área como a dor crónica, que abrange cada vez mais faixas etárias alargadas, co-morbilidades e aumento da longevidade.

Outra área de grande interesse e onde se esperam grandes avanços é o sistema canabinóide.

Há uma relação paralela mas não independente entre este sistema e o sistema opióide.

E apesar de actuarem em receptores e vias distintas, ambos actuam em alguns locais comuns do sistema nervoso, parecendo potencializar-se um ao outro.

A discussão actual sobre a utilização da *cannabis* na dor implica separá-la do seu uso para fins recreativos que gera preconceitos pela sua comercialização e utilização ilegal e o seu verdadeiro papel como substância activa na terapêutica da dor.

Isto implica, necessariamente, uma investigação séria sobre o sistema canabinóide endógeno e o real valor terapêutico de substâncias que actuem a este nível, incluindo eficácia e efeitos secundários.

Julgo que estamos numa fase do desenvolvimento e do progresso científico em que o acaso ou a experimentação accidental são cada vez mais reduzidas.

Cada vez mais a investigação procura antecipar-se ao imprevisto, formular hipóteses e propor soluções, melhorando a eficácia e diminuindo os efeitos secundários, numa autêntica terapêutica adaptada e mediada pelo doente.

Apesar de tudo, a dor é e será sempre um desafio.

No interessante livro de Melzack R e Wall P, *Le défi de la douleur*, na sua versão francesa, no capítulo «Perspectivas no controlo da dor», afirma-se a dada altura:

«Apesar de todos os novos conhecimentos nos mecanismos da dor e dos enormes sucessos das terapêuticas modernas, a dor constitui, sempre, um desafio.

É um desafio para o homem da ciência que tente compreender, para o terapeuta que procura aliviar, para o doente que lhe procura fazer face, um desafio, enfim, para a sociedade em geral que deve procurar e encorajar os recursos

financeiros necessários para a pesquisa e o tratamento a fim de cessar esta calamidade.»

E mais adiante:

«Enquanto o homem não tiver capacidade de controlar o seu sofrimento o desafio da dor permanecerá mais colossal que nunca.»

Ao nível dos direitos, a dor deixou de ser uma inevitabilidade da esfera pessoal e íntima de cada um para entrar na esfera dos direitos e deveres.

Não é aceitável que, nos nossos dias, a dor e o sofrimento não estejam nas preocupações dos profissionais, instituições e políticas de saúde.

Pode ser considerado hoje negligência, com todas as suas consequências, não tratar adequadamente a dor e o sofrimento quando temos à nossa disposição meios para o conseguir.

E esta atitude é tanto mais grave quando estamos na presença de pessoas mais fragilizadas, como a criança e o velho, os débeis económicos, as pessoas com dificuldades de comunicação, a doença avançada e terminal.

E esta responsabilidade é de todos e envolve toda a sociedade.

Quando se aproximam tempos em que provavelmente iremos ser chamados a pronunciarmos sobre o destino dos nossos concidadãos, é bom que nos interroguemos se fizemos tudo o que humanamente deveríamos ter feito para evitar todo o sofrimento inútil.

É fundamental, também, que o doente cumpra o seu dever que é o de, uma vez informado e esclarecido, colabore responsavelmente no seu tratamento e decida, conscientemente, o que considere o melhor para si.

Vivemos a grande época da comunicação e da informação.

Como considera Jaspers, «...a novidade, hoje, é que a história da nossa época se tornou, pela primeira vez, universal (...) a história que se desenvolveu até aqui não é mais do que uma colecção de crónicas locais.»

É indescritível a catadupa de informação hoje em dia disponível.

Na primeira década de 1990 existiam 10 revistas de Medicina.

Hoje contam-se pelas centenas de milhar.

Os portais médicos funcionam como autênticas enciclopédias, quer no diagnóstico quer na terapêutica.

Segundo Ellis, o conhecimento científico duplica cada seis anos.

O que hoje parece ficção amanhã é realidade.

É o tempo de novas fronteiras.

A nave *Enterprise*, na sua incansável procura de um planeta habitável após a destruição da Terra, procura, em cada capítulo, novos planetas e novas formas de vida.

Saibamos nós, humanos, encontrar esse espírito e olhar o passado como fonte de inspiração para o presente e o futuro que nos espera.

Antagonistas do Receptor N-Metil-D-Aspartato na Prevenção e Tratamento da Dor Aguda Pós-Operatória

Tiago Taleço¹, Laila Castelo-Branco², Andreia Henriques², Tânia Seixas², Elsa Alberto², Jorge Cortez³ e João Silva Duarte⁴

Resumo

A dor aguda pós-operatória associa-se a alterações sistémicas que facilitam o aparecimento de complicações cirúrgicas, atrasando a mobilização, a recuperação e a alta hospitalar, com impacto socioeconómico e na qualidade de vida do doente. A sua abordagem é, portanto, uma etapa fundamental do perioperatório. A dor aguda, persistente e intensa, promove a activação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDAr) e o desenvolvimento da sensibilização central, amplificando a intensidade da dor no pós-operatório e possibilitando a evolução para dor crónica pós-operatória. De entre as possíveis intervenções terapêuticas, os antagonistas não-competitivos dos NMDAr desempenham um papel importante, diminuindo a sensibilização central e reduzindo outras necessidades analgésicas, em particular os opióides. Neste contexto, destacamos o papel da cetamina, do dextrometorfano, do magnésio e da amantadina na prevenção e tratamento da dor aguda pós-operatória.

Palavras-chave: Dor aguda pós-operatória. Receptor NMDA. Antagonistas receptores NMDA.

Abstract

Acute postoperative pain is associated with systemic changes that lead to the development of surgical complications, delaying the patient's mobilization, recovery, and hospital discharge, and having, therefore, a socioeconomic impact and an impact on the patient's quality of life. Hence, its perioperative management is an important step. Acute, persistent, and intense pain promotes the activation of the N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAr) and the development of central sensitization, amplifying pain intensity and allowing its evolution to chronic postoperative pain. Among the therapeutic interventions at our disposal, the non-competitive NMDA receptor antagonists play a major role in diminishing both central sensitization and the requirements for other analgesics, in particular opioids. In this context, we highlight the role of ketamine, dextromethorphan, magnesium, and amantadine in the prevention and treatment of acute postoperative pain. (Dor. 2009;17(3):28-35)

Corresponding author: T. Taleço, e-mail: tiagotaleco@hotmail.com

Key words: Acute postoperative pain. NMDA receptor. NMDA receptor antagonist.

Introdução

A dor aguda pós-operatória é uma das consequências mais indesejadas do acto cirúrgico que, quando não controlada, tem efeitos agudos

e crónicos deletérios¹. Associa-se a alterações sistémicas (respiratórias, cardiovasculares, metabólicas, neuroendócrinas e imunitárias), que podem conduzir a complicações graves no pós-operatório, tais como o enfarte agudo do miocárdio ou pneumonia^{2,3}. Estas complicações contribuem para o aumento da morbilidade e mortalidade pós-operatória, aumentando o tempo de internamento e os custos socioeconómicos associados, para além das implicações na qualidade de vida e no grau de satisfação do doente. O tratamento inadequado da dor aguda pós-operatória é um dos factores que podem conduzir ao desenvolvimento de dor crónica pós-operatória⁴⁻⁶. A optimização da analgesia

¹Assistente Hospitalar Anestesiologia

²Interna do Internato Complementar Anestesiologia

³Assistente Graduado Anestesiologia
Coordenador da Unidade de Dor do CHS

⁴Chefe de Serviço Anestesiologia
Director do Departamento de Anestesiologia
Centro Hospitalar de Setúbal (CHS), EPE
E-mail: tiagotaleco@hotmail.com

permite reduzir estes fenómenos, através da utilização simultânea de vários grupos de fármacos, administrados por diferentes vias (abordagem multimodal) e nos diferentes tempos do perioperatório (analgesia preventiva e preemptiva).

Nos últimos 15 anos, publicaram-se inúmeros trabalhos sobre a utilização de antagonistas do NMDAr como adjuvantes na analgesia pós-operatória. Para este facto contribuiu a clarificação da importância do NMDAr na transmissão nociceptiva, na sensibilização central e nos fenómenos de tolerância e hiperalgisia induzida pelos opióides⁷⁻⁹.

Os autores apresentam uma revisão sobre a fisiopatologia da activação do NMDAr e sobre a utilização dos seus antagonistas na abordagem da dor aguda pós-operatória, com destaque para a cetamina, o dextrometorfano, o magnésio e a amantadina.

O receptor N-metil-D-aspartato

São receptores inotrópicos do principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), o glutamato. Localizam-se na membrana pós-sináptica, principalmente no corno posterior da medula espinhal, mas também existem a nível supra-espinhal, periférico e visceral⁷. São constituídos pelas subunidades NR1, NR2 (A, B, C e D) e NR3 (A e B), sendo particularmente importantes para a nocicepção as subunidades NR2 (em particular a NRB2). Apresentam algumas características únicas: controlam um canal iónico altamente permeável a iões monovalentes e ao cálcio; com a membrana pós-sináptica em repouso, o canal iónico está bloqueado pelo Mg^{2+} e só abre com a despolarização e ligação do agonista; para uma activação eficiente do receptor é necessária a ligação simultânea do glutamato e da glicina (co-agonista)⁷. A activação das fibras C por estímulos noxios repetidos e intensos (frequente nos procedimentos cirúrgicos) promove a libertação de neurotransmissores, nomeadamente de glutamato e substância P, na fenda sináptica entre o seu terminal central e o neurónio espinhal. O glutamato vai ligar-se ao NMDAr onde não desencadeia qualquer efeito devido ao bloqueio pelo Mg^{2+} e aos α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (receptores AMPA), o que desencadeia a despolarização da membrana do neurónio espinhal pela entrada de Na^{2+8} . A despolarização da membrana remove o Mg^{2+} do canal iónico do NMDAr, permitindo a sua activação pelo glutamato com consequente aumento do Ca^{2+} intracelular. A substância P, apesar de se ligar preferencialmente a receptores metabotrópicos do glutamato, também promove a activação do NMDAr. A ligação ao receptor NK1 activa a fosfolipase C, originando a produção de trifosfato de inositol (IP3) (aumenta o Ca^{2+} intracelular libertado do retículo endoplasmático) e de diacilglicerol (DAG) (activa a proteína cinase C que induz a fosforilação do NMDAr e impede o bloqueio pelo Mg^{2+9}).

Acção semelhante é desencadeada pela ligação do glutamato ao seu receptor metabotrópico mGluR1. A via final comum a todos estes mecanismos é o aumento da concentração do Ca^{2+} intracelular, que promove a activação da proteína G e a expressão de genes *c-fos*, óxido nítrico sintetase e cicloxigenase-2. Esta cascata bioquímica, desencadeada pela activação dos NMDAr, constitui a base da plasticidade sináptica e da facilitação do processamento da dor no SNC, ajudando a compreender a hiperexcitabilidade neuronal e os fenómenos de sensibilização central. Estes são: o *windup* (aumento da resposta dos neurónios espinhais *Wyde dynamic range* (WDR) por estimulação de baixa frequência, repetitiva e constante das fibras C), a potenciação de longo prazo (LTP) (estímulos de curta duração e alta frequência promovem o aumento da eficácia de uma sinapse excitatória durante um intervalo de tempo superior ao do estímulo desencadeante) e a hiperalgisia secundária (por alterações no processamento da informação sensitiva no SNC, associando-se ao aumento dos campos receptivos e aumento da sensibilidade em zona adjacente ou remota à área de lesão tecidual)⁸⁻¹². Estes fenómenos, independentes, contribuem para a sensibilização central e para o desenvolvimento da hiperalgisia, alodinia e da dor crónica no pós-operatório.

A hiperalgisia do período pós-operatório parece resultar não apenas dos estímulos nociceptivos, mas, também, da administração de opióides potentes no perioperatório. A activação do NMDAr tem sido descrita como um dos mecanismos de acção responsáveis pelo desenvolvimento de fenómenos de tolerância e hiperalgisia associados à utilização deste grupo de fármacos. Enquanto a tolerância se caracteriza por diminuição da eficácia do fármaco, que pode ser ultrapassada pelo aumento da dose, a hiperalgisia induzida por opióides (OIH) resulta da utilização do próprio fármaco e aumenta quando se utilizam doses mais elevadas^{13,14}. Esta foi demonstrada em estudos laboratoriais com animais e voluntários humanos submetidos a exposições de curta duração a opióides e utilizando modelos de hiperalgisia secundária¹⁵. Vários estudos e relatos clínicos descrevem a ocorrência de OIH e/ou tolerância aguda em doentes submetidos a perfusões de remifentanilo e fentanilo¹⁶⁻²¹. No indivíduo com exposição crónica a opióides (por prescrição na dor crónica ou por dependência) antecipa-se a existência de tolerância de longo prazo por mecanismos de adaptação molecular e celular^{22,23}. Nos casos de exposição única e aguda, em particular com o remifentanilo, a tolerância e hiperalgisia desenvolvem-se rapidamente, mesmo quando é utilizado em doses terapêuticas. A activação do NMDAr resulta da acção indirecta de mecanismos de 2.º mensageiro e da diminuição da eficácia dos transportadores medulares do glutamato, que promove o seu aumento na fenda

sináptica. A cascata bioquímica resultante leva ao aumento do Ca^{2+} intracelular, à activação da proteína cinase C e transcrição de óxido nítrico sintetases induzíveis, promovendo fenómenos como a apoptose neuronal no corno posterior da medula espinhal, a dessensibilização dos receptores opióides pelo óxido nítrico e a fosforilação dos domínios intracelulares do receptor opióide com a consequente internalização^{24,25}. Descrevem-se, ainda, como possíveis mecanismos, a fosforilação da tirosina Tyr1472 na subunidade NRB2²⁶, a facilitação da activação do NMDAr pela glicina existente na preparação comercial do remifentanilo²⁶, o aumento da actividade do NMDAr por acção de uma proteína G resultante da activação do receptor opióide δ ²⁷ e a acção das proteínas de densidade pós-sinápticas 93 e 95⁷. O envolvimento do NMDAr é, igualmente, sugerido pela eficácia demonstrada pela cetamina na redução destes fenómenos^{13,14,28-30}.

O conceito de sensibilização central (e de hiperalgia secundária) é importante na prática clínica por vários motivos: não tem sido devidamente valorizado como componente a avaliar na dor pós-operatória; a medicação analgésica convencional não alivia os sintomas (podendo mesmo agravar); demonstra a neuroplasticidade do SNC associada à percepção da dor; contribui para o desenvolvimento de dor crónica pós-operatória³¹. Neste contexto, o mecanismo de acção dos antagonistas do NMDAr difere dos analgésicos clássicos, o que lhes confere um papel particularmente útil na abordagem balanceada e multimodal da dor pós-operatória.

Cetamina

Sintetizada em 1963 por C. Stevens e introduzida na prática clínica em 1970 como anestésico dissociativo, a sua utilização aumentou nos últimos anos, nomeadamente para o tratamento da dor. É um derivado da fenciclidina, metabolizado no fígado (no sistema do citocromo P450) principalmente em norcetamina (que tem 20 a 30% da potência da cetamina), mas também em hidroxinorcetamina, que posteriormente sofre glucoronocjugação e eliminação renal¹. Tem uma semivida de eliminação de 100 a 180 minutos e actua em receptores glutamérgicos (N-metil-D-aspartato [NMDA] e AMPA), opióides, muscarínicos, nicotínicos e adrenérgicos¹. No NMDAr comporta-se como um antagonista não-competitivo, ocupando o local de acção da fenciclidina no interior do canal iónico.

É comercializada em Portugal como mistura racémica dos isómeros R(-) e S(+), mas em alguns países também existe sob a forma do enantiómero S(+). Este, tem uma afinidade quatro vezes maior pelo NMDAr, o dobro da potência da forma racémica (o que permite uma redução para 70% da dose), não possui o conservante cloreto de benzetónio e em doses equianalgésicas associa-se a diminuição dos efeitos secundários cognitivos^{1,32}.

Ao longo das duas últimas décadas, foram publicados inúmeros trabalhos clínicos e laboratoriais sobre a sua utilização na abordagem da dor pós-operatória. Foram identificadas evidências que permitem estabelecer algumas recomendações para uma utilização óptima. A cetamina tem uma acção analgésica sinérgica com os opióides, potenciando a sua acção e consequentemente diminuindo o seu consumo. Na verdade, parece ser mais eficiente como agente modulador da sensibilização central, com acção antialodinia, anti-hiperalgesia e antitolerância, do que como agente analgésico *per se*³³.

Como analgésico adjuvante, é administrada em doses baixas ou subanestésicas, definidas como *bolus* < 1 mg/kg (por via endovenosa ou epidural) ou em perfusão < 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ³⁴. Bell, et al. propuseram, após estudo de metanálise, uma dose cumulativa máxima de 30 mg/24 horas ou 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ como o limite máximo a partir do qual não existe benefício aparente no pós-operatório³⁵. Já Tucker, et al. demonstraram, em voluntários humanos, que perfusão pós-operatória de cetamina em doses reduzidas (mas suficientes para obter uma concentração plasmática de 30 a 120 ng/ml) permite aumentar o efeito antinociceptivo do fentanilo³⁶. Yamauchi, et al. obtiveram conclusão semelhante utilizando uma perfusão a 2 mg/kg/dia³⁷. Sabe-se que os efeitos secundários da cetamina surgem com concentrações plasmáticas superiores a 200 ng/ml³⁸.

Foram realizadas várias revisões sistemáticas e metanálises de estudos sobre a utilização perioperatória da cetamina^{35,39-41}. Em revisão de um grupo heterogéneo de estudos, Elia e Tramer identificaram uma redução de cerca de 30% no consumo de opióides nas primeiras 24 horas de pós-operatório, mas sem redução dos efeitos secundários relacionados com os opióides (incluindo as náuseas e vómitos pós-operatórios)³⁹. Bell, et al. realizaram uma metanálise que incidiu particularmente em estudos que utilizaram *patient controlled analgesia* (PCA) com morfina e perfusões de cetamina (por via endovenosa), concluindo que esta, em doses subanestésicas, é efectiva na redução do consumo de morfina nas primeiras 24 horas após a cirurgia, com diminuição na incidência de náuseas ou vómitos pós-operatórios e com efeitos secundários ligeiros ou ausentes⁴⁰. Subramaniam, et al. demonstraram que apenas 50% dos estudos em que a administração de cetamina foi feita por via parentérica revelaram um efeito poupador de opióides, sem redução dos efeitos secundários associados⁴¹. Estudos mais recentes destacaram a redução do consumo de opióides, dos efeitos secundários e da dor pós-operatória^{37,42,43}. A administração endovenosa de cetamina como analgésico adjuvante em anestesia geral é muito atractiva em cirurgias *major* e, em particular, quando não se utilizam técnicas locorregionais. Para otimizar a sua utilização deve considerar-se outras variáveis como a dose, o

esquema posológico, o tipo de cirurgia e a dor antecipada. Sabe-se que a cetamina não tem efeito na analgesia preemptiva (quando a eficácia analgésica é superior se a administração for feita antes da incisão cirúrgica) mas sim um efeito analgésico «preventivo» (a sua administração tem um efeito na dor pós-operatória e/ou no consumo de analgésicos mais prolongado do que seria de esperar, considerando a sua duração de ação)⁴⁴⁻⁴⁶. Para otimizar este efeito e prevenir os fenómenos de sensibilização central e periférica, o esquema terapêutico deve abranger o período perioperatório e manter-se enquanto persistirem estímulos nociceptivos intensos^{45,47,48}. Artigos de revisão de Himmelseher e Durieux, bem como Berti, et al. sugerem esquemas posológicos para administração endovenosa da cetamina como adjuvante na anestesia geral^{49,50}.

Carstensen e Møller analisaram estudos que compararam a utilização de PCA contendo cetamina e opióide com PCA unicamente com opióide, para analgesia pós-operatória⁵¹. Dos 11 estudos analisados, apenas seis demonstraram eficácia, o que reforça a conflitualidade das evidências, já conhecida de revisões anteriores. Esta poderá resultar da fraqueza metodológica dos estudos, da heterogeneidade dos mesmos e das características farmacológicas únicas da cetamina^{39-41,51}. Svetlicic, et al. determinaram, como melhor combinação, aquela que apresenta um rácio entre os fármacos de 1:1, uma vez que se associa a diminuição da dor pós-operatória, maior grau de satisfação do doente e com segurança^{52,53}. Carstensen e Møller confirmam a segurança da utilização da combinação de opióide e cetamina em PCA e salientam que, se em cirurgia abdominal e ortopédica os resultados obtidos são inconclusivos, já em cirurgia torácica a sua utilização associou-se a diminuição da dor, do consumo de morfina e do número de episódios de dessaturação no período pós-operatório⁵¹. Contudo, e segundo a evidência, a associação de cetamina a opióides em PCA não melhora a analgesia e não reduz a incidência dos efeitos secundários relacionados com os opióides⁴⁵.

Em diversos estudos e relatos clínicos, a cetamina foi eficaz na prevenção da tolerância aguda e OIH. Em estudos com o remifentanilo, verificaram-se resultados positivos^{18,20,54} e negativos⁵⁵⁻⁵⁷, produzindo evidência conflituosa⁴⁵. No doente com exposição crónica aos opióides é antecipável a existência de hiperalgisia e tolerância crónica, de dor pós-operatória mais grave e da necessidade de aumentar em três a quatro vezes a dose necessária de opióides^{13,22}. Em cirurgia de artrodese da coluna lombar, utilizando a cetamina por via endovenosa (*bolus* inicial seguido de perfusão durante 24 horas), Urban, et al. constataram uma redução da dor pós-operatória não acompanhada por redução no consumo de opióides⁵⁸. Apesar deste resultado, existe evidência que, nos doentes com tolerância, a cetamina não só diminui a dor

pós-operatória como também pode reduzir o consumo de opióides⁴⁵.

Em dois estudos realizados sobre a sua utilização no recobro anestésico, como analgésico de resgate (*bolus* endovenoso de 0,25 mg/kg), em doentes com dor pós-operatória refractária à morfina, os resultados foram antagónicos^{59,60}.

Quando foi utilizada em cirurgia de adenoamigdalectomia na população pediátrica, a administração endovenosa de 0,5 mg/kg, antes da incisão ou após a conclusão da cirurgia, associou-se a diminuição da dor pós-operatória e a menor utilização da analgesia de resgate⁶¹. Este resultado não foi reproduzível em estudo que utilizou uma dose de 0,25 mg/kg⁶². Utilizando uma dose de cetamina de 0,5 mg/kg, Dal, et al. referem eficácia na diminuição da dor pós-operatória, semelhante por via endovenosa ou através de infiltração periamigdalina⁶³. Esta via de administração foi igualmente eficaz em dois estudos recentes^{64,65}.

A sua administração no neuroeixo é controversa. É consensual que a forma racémica está contra-indicada, pelo potencial neurotóxico associado ao conservante cloreto de benzetónio e ao baixo pH da solução, salientando-se, particularmente, os riscos da administração intratecal⁶⁶. Apesar da aparente segurança da cetamina sem conservante ou S(+), diversos autores continuam a recomendar a sua utilização apenas em doses reduzidas e no contexto de estudos clínicos⁴⁹. No entanto, estudos de metanálise permitiram evidenciar que, quando adicionada a regimes de analgesia predominantemente baseados na administração de opióides por via epidural (com e sem anestésicos locais), pode associar-se a diminuição da dor pós-operatória, redução do consumo de opióides e a uma incidência de efeitos adversos não aumentada^{41,67}. Assim, a S(+) cetamina administrada por via epidural é eficaz no alívio da dor pós-operatória mas não reduz os efeitos secundários⁴⁵. Em crianças a administração por via caudal, na dose de 0,25 a 5 mg/kg, em combinação com anestésicos locais, associou-se ao aumento da duração da analgesia e ausência de efeitos secundários relevantes (surgem com doses ≥ 1 mg/kg)^{68,69}. Locatelli, et al. identificaram que a combinação mais eficaz foi levobupivacaína a 0,175% com 0,5 mg/kg de S(+) cetamina⁷⁰.

A realização de bloqueios de nervos periféricos, unicamente com cetamina ou em combinação com anestésicos locais, não resultou em mais-valias analgésicas na maioria dos estudos realizados⁷¹⁻⁷⁴. Contudo, Tan, et al. demonstraram que na circuncisão, a infiltração subcutânea com cetamina associou-se a diminuição da dor pós-operatória, quando comparada com infiltração com soro fisiológico⁷⁵.

Em mulheres submetidas a cirurgia de laqueação de trompas por laparotomia a administração tópica de cetamina, através de um penso transdérmico (25 mg/24 horas), associou-se a concentrações plasmáticas eficazes permitindo

a diminuição do consumo de analgésicos no pós-operatório⁷⁶.

Quando a cetamina é administrada em doses subanestésicas com opióides, é reduzida a incidência de efeitos adversos relacionados (psicocognitivos, sedação e depressão respiratória), apresentando uma incidência global semelhante à resultante da utilização isolada de opióides³⁹. Quando utilizada em PCA com opióides, os efeitos secundários não existiram ou foram ligeiros⁴⁰. As alterações psicocognitivas induzidas pela cetamina são o efeito adverso mais frequente e uma das principais preocupações para quem a utiliza como analgésico, podendo ocorrer em cerca de 10% dos doentes⁴¹. Por ordem decrescente de incidência descreveram-se sonhos agradáveis, alucinações, alterações visuais e pesadelos³⁹. A sua ocorrência relaciona-se directamente com as doses utilizadas, sendo mínimos para doses inferiores a 2,5 µg /kg/min ou cerca de 200 a 300 mg em 24 horas³⁴. São raras no doente submetido a anestesia geral. No doente acordado podem ser prevenidas, mantendo um ambiente calmo e com pouca luz ou recorrendo à administração de benzodiazepinas.

Dextrometorfano

Foi desenvolvido por G. Schnider e aprovado como agente antitússico pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1958, indicação que mantém até hoje. É um isómero dextrogiro do levorfanol, análogo da codeína, que pode ser administrado por via oral, intramuscular ou endovenosa. É metabolizado, por um mecanismo de primeira passagem hepática, em dextrofanol, que é farmacologicamente activo. O seu comportamento como antagonista não-competitivo dos NMDAr motivou, nos últimos anos, inúmeros estudos sobre a sua eficácia no tratamento da dor aguda pós-operatória. Com base em revisões sistemáticas, existe evidência da sua eficácia na analgesia preventiva, principalmente quando administrado por via endovenosa e provavelmente associada à capacidade em diminuir a tolerância induzida pelos opióides mas, não tem efeito na analgesia preemptiva^{15,44}. Em revisão sistemática recente, Duedahl, et al. destacam o aumento significativo do intervalo de tempo até ao pedido da primeira analgesia de resgate e diminuição significativa da administração suplementar de opióides, na maioria dos estudos com administração parentérica e em metade dos que utilizaram a via oral⁷⁷. Este facto resulta da reduzida biodisponibilidade do fármaco por via oral devido ao rápido efeito de primeira passagem hepática, o que obriga a múltiplas tomas no perioperatório. Os mesmos autores concluem que o fármaco possui potencial para ser um adjuvante seguro da analgesia pós-operatória baseada em opióides, mas que a consistência dos seus efeitos analgésicos e de «pou-pador» de opióide deve ser questionada, não

sugerindo doses ou regimes terapêuticos⁷⁷. No pós-operatório de histerectomia, a utilização perioperatória de dextrometorfano (quatro tomas de 30 mg por via oral) associou-se a diminuição da dor e aumento do intervalo de tempo até utilização da primeira dose de morfina, mas apenas no recobro, não se mantendo o efeito às 6 e 24 horas do pós-operatório⁷⁸.

Magnésio

O magnésio é o 4.º catião mais abundante no organismo e o 2.º a nível intracelular. Quando estudado em modelos de dor humano e animal apresentou acção antinociceptiva^{79,80}. A sua acção como antagonista fisiológico natural do cálcio e o antagonismo não-competitivo que exerce no NMDAr podem ajudar a explicar este facto. Nos últimos anos, o seu papel como adjuvante na analgesia pós-operatória foi estudado por diversos autores. Em revisão sistemática sobre a utilização perioperatória de magnésio por via endovenosa, Lysakowski, et al. referem que apenas 29% dos estudos demonstraram diminuição da dor pós-operatória e em 57% deles houve uma diminuição do consumo de analgésicos no pós-operatório, nomeadamente de morfina, mas sem diminuição dos efeitos secundários associados a este fármaco⁸¹. Os autores concluíram que não existia evidência convincente de efeitos analgésicos benéficos⁸¹. Estas limitações podem resultar da insuficiente penetração do magnésio na barreira hematoencefálica, impedindo concentrações eficazes no líquido cefalorraquidiano⁸². Apesar de vários estudos recentes demonstrarem o contrário⁸³⁻⁸⁷, a evidência continua a afirmar que o magnésio por via endovenosa não reduz a dor aguda pós-operatória e não tem efeito na analgesia preventiva^{44,45}.

Surgiram, também, diversos estudos sobre a utilização do magnésio em anestesia/analgesia locorregional. Em estudo com animais, a administração intratecal resultou na potenciação da acção antinociceptiva dos opióides⁸⁸. Associou-se a um aumento da duração da analgesia, quando administrado com fentanilo, na analgesia do trabalho de parto⁸⁹. Em grávidas submetidas a cesariana sob bloqueio subaracnoideu, a associação de sulfato de magnésio com bupivacaína e fentanilo⁹⁰ ou morfina⁹¹ melhorou a qualidade e prolongou a analgesia pós-operatória, sem aumentar a incidência dos efeitos secundários. Contudo, estes efeitos não foram obtidos quando foi administrado apenas com bupivacaína, em estudo com população semelhante⁹². Em cirurgia ortopédica *major*, a administração combinada intratecal (94,5 mg) e epidural (100 mg/h) reduziu significativamente o consumo de analgésicos no pós-operatório⁹³. Quando adicionada (50 mg) a bupivacaína e fentanilo em bloqueio subaracnoideu, para artroscopia do joelho, aumentou a duração do bloqueio e o tempo necessário para deambulação mas, apesar de

prolongar significativamente o intervalo de tempo até primeiro pedido de analgesia de resgate, não reduziu o consumo de analgésicos nas 24 horas⁹⁴. Segundo Bilir, et al., a administração de sulfato de magnésio por via epidural (*bolus* de 50 mg seguido de perfusão a 100 mg/dia), em doentes propostos para cirurgia da anca sob analgesia com fentanilo em *patient controlled epidural analgesia* (PCEA), resultou em redução do consumo do opióide e com incidência não aumentada dos efeitos secundários associados aos opióides⁹⁵. S. Farouk refere o papel preventivo e preemptivo associado à administração pré-incisional de sulfato de magnésio por via epidural, em mulheres submetidas a histerectomia abdominal⁹⁶. Na realização de anestesia regional endovenosa, a associação com a lidocaína resultou em analgesia intra e pós-operatória mais eficaz, bem como numa melhor tolerância na utilização do garrote^{97,98}. A administração intra-articular conduziu a uma analgesia pós-operatória mais eficaz quando administrada isoladamente⁹⁹ ou em combinação com bupivacaína¹⁰⁰ e quando a esta mistura se adicionou morfina¹⁰¹.

Amantadina

A amantadina ou 1-aminoadamantano foi aprovada pela FDA em 1976 como antiviral (*Influenza* tipo A), sendo também utilizada no tratamento sintomático da doença de Parkinson. A sua acção como antagonista do NMDAr, a possibilidade de ser administrada por via endovenosa (com segurança e efeitos secundários mínimos) e a eficácia demonstrada no tratamento da dor neuropática, levaram Gottschalk, et al. a estudarem a sua eficácia na analgesia pós-operatória, em doentes submetidas a histerectomia abdominal¹⁰². A administração de 200 mg de amantadina, por via endovenosa, 30 minutos antes da indução anestésica, não se revelou eficaz na redução da dor e no consumo de opióides no pós-operatório¹⁰². Em estudo mais recente, Snijdelaar, et al. utilizaram a amantadina por via oral (200 mg em duas tomas pré-operatórias e 100 mg em três tomas pós-operatórias) durante o perioperatório de prostatectomia radical como adjuvante analgésico de morfina em PCA¹⁰³. Estes autores verificaram uma diminuição do consumo pós-operatório de morfina, embora sem redução dos efeitos secundários associados¹⁰³. Este facto poderá resultar não só da acção sobre o NMDAr mas também da inibição da 3-glucoronidação da morfina e da inibição competitiva pela amantadina dada sua excreção tubular, resultando em concentrações plasmáticas mais elevadas¹⁰³. Constataram, também, existir uma diminuição da sensibilidade peri-incisional às 48 horas de pós-operatório (avaliada por algometria de pressão) e uma menor incidência de espasmos vesicais, o que é concordante com a evidência obtida sobre a acção dos antagonistas NMDAr na dor desencadeada na bexiga, em estudos com animais^{7,103}.

Quadro 1. Sumário das evidências existentes para a utilização dos antagonistas NMDAr na dor aguda pós-operatória

Nível I

- Evidência obtida a partir de revisão sistemática ou metanálise de todos os estudos randomizados controlados relevantes
 - A utilização perioperatória de cetamina, em conjunto com PCA de morfina, tem efeito poupador de opióide e reduz a incidência de náuseas e vômitos.
 - No geral, a perfusão perioperatória de cetamina em baixas doses tem efeito poupador de opióide mas não produz uma redução, clinicamente significativa, da dor ou dos efeitos adversos associados à utilização de opióides.
 - A cetamina e o dextrometorfano têm efeitos analgésicos preventivos, mas não preemptivos.
 - A conjugação de cetamina e morfina em PCA não melhora a analgesia, nem reduz a incidência dos efeitos secundários associados à utilização de opióides.
 - A administração por via epidural de cetamina sem conservantes, associada a analgesia epidural baseada em opióides, melhora o alívio da dor, sem reduzir os efeitos secundários.
 - O magnésio não reduz a dor pós-operatória ou o consumo de opióides e não possui efeito analgésico preventivo.

Nível II

- Evidência obtida de pelo menos um estudo randomizado controlado bem elaborado
 - A cetamina pode melhorar a analgesia em doentes com dor aguda severa refractária à administração de opióides, embora a evidência esteja em conflito.
 - A cetamina reduz a dor pós-operatória em doentes tolerantes aos opióides.

Fonte: Acute Pain Management: Scientific Evidence.3.ª ed. Melbourne: ANZCA & FPM; 2010.

Conclusão

A dor pós-operatória é um fenómeno complexo em que os NMDAr desempenham um papel importante. A sua activação desencadeia uma cascata bioquímica que está na base da plasticidade sináptica e na facilitação do processamento da dor no SNC, explicando a hiperexcitabilidade neuronal e os fenómenos de sensibilização central. Mas não são apenas os estímulos nociceptivos que se associam à sua activação, podendo também resultar da utilização perioperatória de analgésicos fundamentais como os opióides. Estes factos têm motivado a realização de inúmeros estudos sobre o papel dos antagonistas não-competitivos do NMDAr na abordagem da dor aguda pós-operatória. A cetamina, pelas evidências demonstradas, merece um papel de destaque. Mais do que um analgésico *per se*, quando utilizada em doses subanestésicas, destaca-se pelo seu papel na analgesia preventiva, com efeito anti-hiperalgesia, antialodinia e antitolerância, permitindo também diminuir o consumo de opióides. O dextrometorfano é eficaz na analgesia preventiva, principalmente quando administrado por via endovenosa e possui potencial para ser um adjuvante seguro da analgesia pós-operatória

com opióides, o que carece ainda de evidência. Até à data, não existe evidência de eficácia da utilização do magnésio na dor aguda pós-operatória, particularmente quando utilizado por via endovenosa. Devem-se continuar os estudos sobre a sua utilização, tendo em conta o seu potencial antinociceptivo, o seu baixo custo e o seu perfil de segurança. Os trabalhos realizados com a amantadina são ainda escassos. O verdadeiro papel dos antagonistas NMDA no tratamento e na prevenção da dor aguda pós-operatória não está, portanto, definido. São necessários mais estudos, com amostras maiores e metodologias mais estruturadas no sentido de identificar novas evidências, fortalecer as já estabelecidas (Quadro 1) e esclarecer resultados divergentes.

Bibliografia

- Hurley RW, Wu CL. Acute Postoperative Pain. Em: Miller RD, Eriksen LI, Fleisher LA, et al., eds. Miller's anesthesia. 7.a ed. Filadélfia: Churchill Livingstone; 2009.
- Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362:1921-8.
- Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):52-8.
- Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):77-86.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367:1618-25.
- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2000;93:1123-33.
- Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, et al. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003;97:1108-16.
- Castro Lopes JM. Fisiopatologia da dor. Em: Compilação I da Biblioteca da DOR. Permany Portugal; 2007.
- Sandkuhler J. Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*. 2007;3:9.
- Herrero JF, Laird JMA, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*. 2000;61:169-203.
- Cervero F. Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia. *Exp Brain Res*. 2009;196:129-37.
- Sandkuhler J. Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol Rev*. 2009;89:707-58.
- Angst MS, Clark JD. Opioid-induced Hyperalgesia A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology*. 2006;104:570-87.
- Mao J. Opioid-induced hyperalgesia. *Pain: Clinical Updates (IASP)*. 2008;16(2):1-4.
- Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: Implications in clinical opioid therapy. *Pain*. 2002;100:213-7.
- Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93:409-17.
- Chia YY, Liu K, Wang JJ, et al. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. 1999;46:872-7.
- Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, et al. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2006;102:1662-7.
- Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103:147-55.
- Xuerong Y, Yuguang H, Xia J, et al. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth Analg*. 2008;107:2032-7.
- Angst M, Kopper W, Pahl I, et al. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*. 2003;106:49-57.
- Mitra S, Sinatra R. Perioperative management of acute pain in the opioid dependent Patient. *Anesthesiology*. 2004;101:212-27.
- Silverman S. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*. 2009;12:679-84.
- Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*. 2007; 21:65-83.
- Joo DT. Mechanisms of opioid tolerance. merging evidence and therapeutic implications. *Can J Anaesth*. 2007;54(12):969-76.
- Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology*. 2008;109:308-17.
- Gu X, Wu X, Liu Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Molecular Pain*. 2009;5:76.
- Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag*. 2008;4(3):123-30.
- Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge. *Br J Anaesth*. 2010;104:125-7.
- Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*. 2006;104(3):601-7.
- De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(1):85-98.
- Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*. 2002;96(2):357-66.
- Hocking G, Visser EJ, Schug SA. Ketamine: does life begin at 40? *Pain: Clinical Updates (IASP)*. 2007;15(3):1-6.
- Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999;82(2):111-25.
- Bell RF, Dahl JB, Moore RA, et al. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(10):1405-28.
- Tucker A, Kim Y, Nadeson R, et al. Investigation of potentiation of analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double blind, randomized, placebo controlled crossover study of experimental pain. *BMC Anesthesiol*. 2005;5:2-14.
- Yamauchi M, Asano M, Watanabe M, et al. Continuous low-dose ketamine improves the analgesic effects of fentanyl patient-controlled analgesia after cervical spine surgery. *Anesth Analg*. 2008;107:1041-4.
- Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(5):618-22.
- Eliä N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain - a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain*. 2005;113:61-70.
- Bell RF, Dahl JB, Moore RA, et al. Perioperative ketamine for acute post-operative pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;3:1-61.
- Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as Adjuvant Analgesic to Opioids: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. *Anesth Analg*. 2004;99:482-95.
- Zakine J, Samarcq D, Lorne E, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg*. 2008;106:1856-61.
- Webb AR, Skinner BS, Leong S, et al. The addition of a small-dose ketamine infusion to taramadol for postoperative analgesia: a double-blinded placebo controlled, randomized trial after abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2007;104:912-7.
- McCartney C, Sinha A, Kates J. A qualitative systematic review of the role of N-Methyl-D aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004;98:1385-400.
- Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, et al; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 3.a ed. Melbourne: ANZCA & FPM; 2010.
- Ong KS, Lirk P, Seymour RA. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100:757-73.
- Dahl JB, Moyniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004;71:13-27.
- Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):551-5.
- Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*. 2005;102:211-20.
- Berti M, Baciarello M, Troglio R. Clinical uses of low-dose ketamine in patients undergoing surgery. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8):707-15.
- Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2010;104(4): 401-6.
- Sveticic G, Gentilini A, Eichenbruger U, et al. Combinations of morphine with ketamine for patient controlled analgesia. *Anesthesiology*. 2003;98:1195-205.
- Sveticic G, Eichenburger U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia: an audit with 1026 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:870-5.

54. Guignard B, Coste C, Costes H, et al. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduced perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg.* 2002;95:103-8.
55. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, et al. Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanyl-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg.* 2008;107(4):1170-5.
56. Ganne O, Abisseror M, Menault P, et al. Low-dose ketamine failed to spare morphine after a remifentanyl-based anaesthesia for ear, nose and throat surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(6):426-30.
57. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, et al. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg.* 2002;94:981-6.
58. Urban MK, Ya Deau JT, Wukovits B, et al. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSS J.* 2008;4(1):62-5.
59. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg.* 2003;96(3):789-95.
60. Gillies A, Lindholm D, Angliss M, et al. The use of ketamine as rescue analgesia in the recovery room following morphine administration—a double-blind randomised controlled trial in postoperative patients. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(2):199-203.
61. Conceição MJ, Conceição DB, Leão CC. Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:962-7.
62. Abu-Shahwan I. Ketamine does not reduce postoperative morphine consumption after tonsillectomy in children. *Clin J Pain.* 2008;24:395-8.
63. Dal D, Celebi N, Elvan EG, et al. The efficacy of intravenous or peritonsillar infiltration of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2007;17(3):263-9.
64. Honarmand A, Safavi MR, Jamshidi M. The preventative analgesic effect of preincisional peritonsillar infiltration of two low doses of ketamine for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(6):508-14.
65. Erhan OL, Goksu H, Alpay C, et al. Ketamine in posttonsillectomy pain. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:735-9.
66. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, et al. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg.* 1999;88(4):797-809.
67. Walker SM, Goudas LC, Cousins MJ, et al. Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. *Anesth Analg.* 2002;95(3):674-715.
68. Ansermino M, Basu R, Vandebeek C, et al. Nonopioid additives to local anaesthetics for caudal blockade in children: a systematic review. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(7):561-73.
69. Tsui BC, Berde CB. Caudal analgesia and anesthesia techniques in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(3):283-8.
70. Locatelli BG, Frawley G, Spotti A, et al. Analgesic effectiveness of caudal levobupivacaine and ketamine. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):701-6.
71. Zohar E, Luban I, Zunsler I, et al. Patient-controlled bupivacaine wound instillation following cesarean section: the lack of efficacy of adjuvant ketamine. *J Clin Anesth.* 2002;14(7):505-11.
72. Clerc S, Vuilleumier H, Frascarolo P, et al. Is the effect of inguinal field block with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair enhanced by addition of ketorolac or S(+)-ketamine? *Clin J Pain.* 2005;21(1):101-5.
73. Lee IO, Kim WK, Kong MH, et al. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(7):821-6.
74. Rosseland LA, Stubhaug A, Sandberg L, et al. Intra-articular (IA) catheter administration of postoperative analgesics. A new trial design allows evaluation of baseline pain, demonstrates large variation in need of analgesics, and finds no analgesic effect of IA ketamine compared with IA saline. *Pain.* 2003;104(1-2):25-34.
75. Tan PH, Cheng JT, Kuo CH, et al. Preincisional subcutaneous infiltration of ketamine suppresses postoperative pain after circumcision surgery. *Clin J Pain.* 2007;23(3):214-8.
76. Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, et al. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg.* 2000;91(6):1479-82.
77. Duedahl TH, Romsing J, Moiniche S, et al. A qualitative systematic review of peri-operative dextromethorphan in post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(1):1-13.
78. Chau-In W, Sukmuan B, Ngamsangsisrisat K, et al. Efficacy of pre- and postoperative oral dextromethorphan for reduction of intra- and 24-hour postoperative morphine consumption for transabdominal hysterectomy. *Pain Med.* 2007;8(5):462-7.
79. Begon S, Pickering G, Eschalièr A, et al. Magnesium increase morphine analgesia effect in different experimental models of pain. *Anesthesiology.* 2002;96:627-32.
80. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn, et al. Magnesium sulphate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg.* 2000;90:913-7.
81. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, et al. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1532-9.
82. Ko SH, Lim HR, Kim DC, et al. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology.* 2001;95(3):640-6.
83. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, et al. I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth.* 2010;104(1):89-93.
84. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, et al. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(5):549-56.
85. Mentès O, Harlak A, Yigit T, et al. Effect of intraoperative magnesium sulphate infusion on pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(10):1353-9.
86. Dabbagh A, Elyasi H, Razavi SS, et al. Intravenous magnesium sulfate for post-operative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(8):1088-91.
87. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008;100(3):397-403.
88. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, et al. Magnesium sulphate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg.* 2000;90:913-7.
89. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, et al. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2002;95:661-6.
90. Malleeswaran S, Panda N, Mathew P, et al. A randomized study of magnesium sulphate as an adjuvant to intrathecal bupivacaine in patients with mild preeclampsia undergoing caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:161-6.
91. Ghrab BE, Maatoug M, Kallel N, et al. Does combination of intrathecal magnesium sulfate and morphine improve postcaesarean section analgesia? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(5):454-9.
92. Unlugenc H, Ozalevli M, Gunduz M, et al. Comparison of intrathecal magnesium, fentanyl, or placebo combined with bupivacaine 0.5% for parturients undergoing elective cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(3):346-53.
93. Arcioni R, Palmisani S, Tigano S, et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulphate supplementation of spinal anaesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: A prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(4):482-9.
94. Dayioglu H, Baykara ZN, Salbes A, et al. Effects of adding magnesium to bupivacaine and fentanyl for spinal anaesthesia in knee arthroscopy. *J Anesth.* 2009;23(1):19-25.
95. Bilir A, Gulec S, Erkan A, et al. Epidural magnesium reduces post-operative analgesic requirement. *Br J Anaesth.* 2007;98:519-23.
96. Farouk S. Pre-incisional epidural magnesium provides pre-emptive and preventive analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth.* 2008;101:694-9.
97. Kashеfi P, Montazeri K, Honarmand A, et al. Adding magnesium to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *JRMS.* 2008;13(3):108-14.
98. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, et al. Intravenous regional anaesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1189-92.
99. Bondok RS, Abd El-Hady AM. Intra-articular magnesium is effective for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97:389-92.
100. Elsharnouby NM, Eid HE, Abou Elezz NF, et al. Intraarticular injection of magnesium sulphate and/or bupivacaine for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1548-52.
101. Farouk S, Aly A. A comparison of intra-articular magnesium and/or morphine with bupivacaine for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *J Anesth.* 2009;23:508-12.
102. Gottschalk A, Schroeder F, Ufer M, et al. Amantadine, a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, does not enhance postoperative analgesia in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2001;93:192-6.
103. Snijdelaar DG, Koren G, Katz J. Effects of perioperative oral amantadine on postoperative pain and morphine consumption in patients after radical prostatectomy: results of a preliminary study. *Anesthesiology.* 2004;100(1):134-41.

Impacto de Opióides *Major* em Dor Crónica não-Oncológica

Janete Jesus¹, Ana Almeida², Ana Cunha², Silvia Vaz Serra³ e Edith Castro⁴

Resumo

Nos países «desenvolvidos», a dor crónica atinge cerca de 20% da população, sendo apenas 2% desta de patologia oncológica. A dor crónica não-oncológica continua a ser um problema *major* da saúde pública, que afecta a qualidade de vida social e laboral¹.

Ainda existe uma grande falta de estudos que avaliam o tratamento com opióides a longo prazo em doentes com dor crónica não-oncológica. No entanto, há evidência de que os opióides são efectivos na diminuição da intensidade da dor. Ainda não se sabe se alterações cognitivas, dependência e adição são um factor implicativo no uso de opióides em dor crónica não-oncológica a longo prazo.

Palavras-chave: Dor crónica não-oncológica. Opióides. Qualidade de vida. Interferência da dor na vida diária. Dependência/adicação. Eficácia.

Abstract

In developed countries, chronic pain affects about 20% of the population, but only 2% has an oncologic pathology. Non-oncologic chronic pain remains a major public health problem, affecting social and working quality of life.

There is still a great need for studies evaluating long-term treatment with opioids for patients with chronic non-cancer pain. However, evidences show that opioids are quite effective in reducing intense pain. It remains unclear whether cognitive changes, dependence, and addiction are implicative factors when it comes to using opioids in long-term, chronic, non-cancer pain. (Dor. 2009;17(3):36-8)

Corresponding author: Janete Jesus, janetedejesus@yahoo.de

Key words: Chronic non-cancer pain. Opioids. Life quality. Daily life pain interference. Dependence. Addiction. Effectiveness.

Introdução

A dor crónica de intensidade moderada a severa afecta 19% dos adultos na Europa, sendo apenas uma minoria destes doentes seguidos por especialistas da dor e quase 50% tratados inadequadamente. Sendo assim, a dor crónica continua a ser um problema *major* da saúde pública, que afecta a qualidade de vida social e laboral¹. O tratamento de dor crónica não-oncológica com opióides ainda é muito controverso, pois mantêm-se as preocupações relacionadas com a eficácia, segurança e a dependência/adicação².

Os opióides na dor crónica não-oncológica têm como objectivo o alívio da dor, mas também é pertinente a melhoria da qualidade de vida³⁻⁵.

Objectivo

Este estudo tem como objectivo avaliar o risco de dependência/adicação e a eficácia dos opióides em tratamento de dor crónica não-oncológica. Igualmente também se tentou avaliar o impacto da dor na qualidade de vida, bem como a interferência da dor na vida diária dos doentes.

Metodologia

Foi realizado um inquérito numa Unidade de Dor com uma amostra aleatória de doentes tratados com opióides para dor crónica não-oncológica durante o período de Maio a Agosto de 2007. Este consistiu num questionário de auto-resposta realizado pelo doente. Avaliou-se a interferência da dor na vida diária com recurso ao *Brief Pain Inventory* (BPI) e a qualidade de vida através

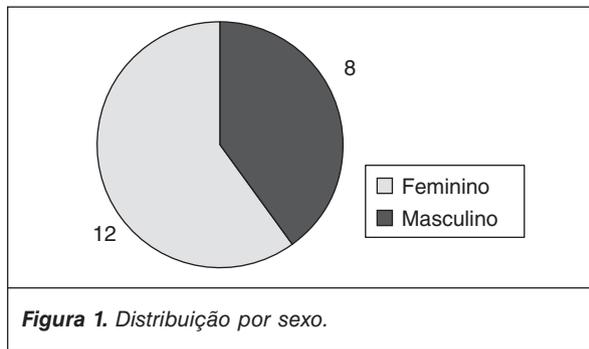
^{1,2}Interna da Formação Específica de Anestesiologia

³Assistente Graduada de Anestesiologia

⁴Directora do Serviço de Anestesiologia
Serviço de Anestesiologia

Departamento de Anestesiologia e Cuidados Intensivos do
Centro Hospitalar de Coimbra (CHC), EPE

E-mail: janetedejesus@yahoo.de



do SF-36v2® Health Survey (SF-36v2). Foi utilizado o Mini-Mental State (MMS) para determinação da função cognitiva e o teste Addiction Behaviors Checklist (ABC) para detecção de sinais de adição/dependência.

Resultados

Foram avaliados 20 doentes, dos quais oito eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino (Fig. 1).

A média de idades era de 60,85 anos (~61 anos), tendo o doente mais novo 37 e o doente mais idoso 80 anos de idade.

Em relação ao estado civil, a maioria eram casados (55%); 30% viúvos, 10% solteiros e 5% divorciados.

Quanto à escolaridade, um doente não sabe nem ler ou escrever; um doente sabe ler ou escrever; 11 frequentaram a escola primária; quatro doentes têm o sexto ano de escolaridade; dois doentes têm o 9.º Ano e um doente tinha formação pós-graduada.

A principal causa de dor era a patologia osteoarticular (70%), seguida da doença vascular (15%). Outras possíveis causas eram doença neurológica, autoimune e dor de membro-fantasma (Fig. 2).

Setenta e cinco por cento dos doentes encontravam-se medicados com fentanilo e 15% com buprenorfina, ambas transdérmicas. Apenas um doente fazia morfina de libertação retardada por via oral e outro morfina por via intratecal (Fig. 3).

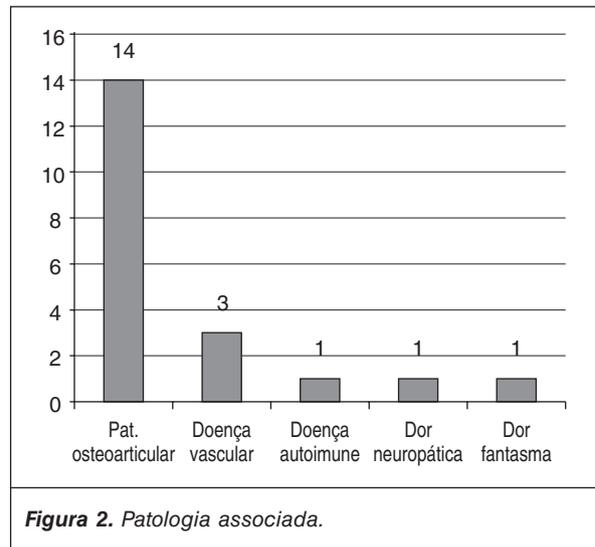
A medicação de resgate foi prescrita somente em 25% dos doentes, destes 15% faziam paracetamol e 10% morfina de libertação rápida.

Todos os doentes faziam terapêutica adjuvante farmacológica, dos quais 95% faziam ansiolíticos, 60% anticonvulsivantes e/ou 50% antidepressivos.

Quarenta e cinco por cento dos doentes não tinham patologia associada para além daquela que os levava à consulta da dor. As patologias mais frequentes eram doença cardiovascular e diabetes mellitus.

No que diz respeito à avaliação da função cognitiva, apenas um doente tinha uma ligeira disfunção cognitiva (MMS). O teste ABC também só detectou um doente com possíveis problemas de adição.

Através do teste BPI obtivemos a avaliação da dor numa escala de 0 a 10. Em média os doentes referiam uma dor mínima de 3,4; dor média de 4,5; dor máxima de 6,3 e dor actual de 4,4. Dois doentes não referiam melhoria nenhuma com o tratamento com opióides, sendo a média de alívio da dor de 50%. Por último, a avaliação da interferência da dor na vida diária na semana

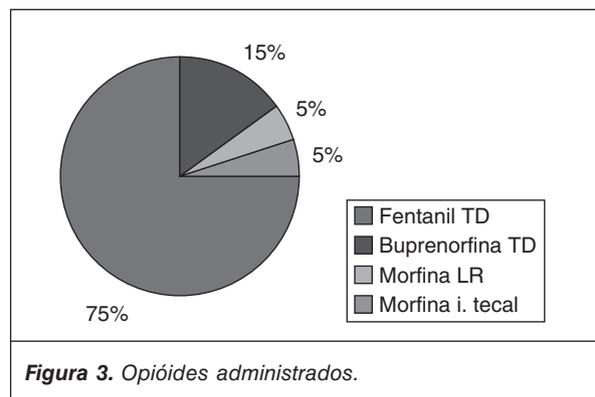


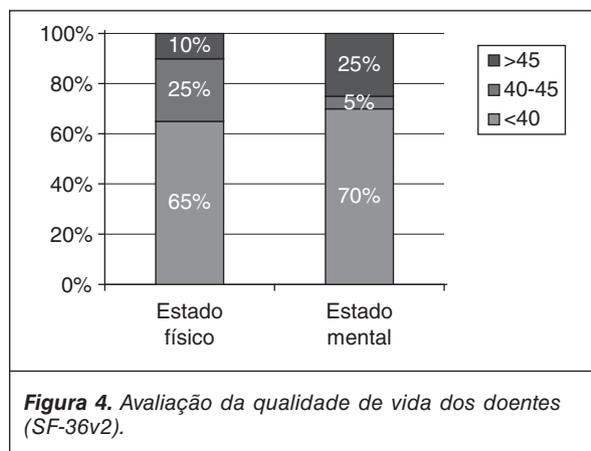
anterior ao inquérito, revelou-se que em todas as áreas (actividade geral, disposição, capacidade de andar a pé, trabalho normal, relações com outras pessoas, sono e prazer da vida) foi em média de 4,6. Em valores abaixo de 5, a dor não é considerada como tendo interferência relevante na vida diária dos doentes.

O SF-36v2 avalia a qualidade de vida diária do doente, tendo em conta o seu estado de saúde. São determinantes: a capacidade funcional, aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspecto emocional e saúde mental. Estes itens são reagrupados em estado físico e mental do doente. Valores inferiores a 45 significam uma qualidade de vida abaixo da média. Quanto ao estado físico, 90% dos doentes têm uma má qualidade de vida; 75% dos doentes têm também, no que diz respeito ao estado mental, uma qualidade de vida abaixo da média (Fig. 4).

Discussão

Os doentes com dor crónica não-oncológica representam um grande problema de saúde, afectando uma significativa parte da população. Para além do sofrimento, estes doentes têm baixa produtividade laboral e são consumidores frequentes de consultas^{6,7}.





O uso de doses baixas a moderadas de opióides mostram uma grande melhoria da qualidade de vida, enquanto doses elevadas de opióides podem ter efeitos adversos com impacto negativo na qualidade de vida⁸. Na dor neuropática e musculoesquelética, a prescrição de opióides a curto prazo mostrou ser eficaz em doentes devidamente seleccionados⁹.

Embora ainda existe uma relutância na utilização de opióides em dor crónica não-oncológica, os estudos evidenciam que o tratamento contínuo com opióides tem inúmeras vantagens. Melhoria do controlo da dor, sobretudo durante a noite, com melhoria do sono e com menores implicações na qualidade de vida diária⁶.

Apesar de no BPI a média dos valores ser inferior a 5, significando uma baixa interferência da dor na vida diária, o SF-36v2 evidenciou que a maioria dos nossos doentes tem uma má qualidade de vida, mesmo estando medicados com opióides. Seria importante termos uma avaliação prévia ao tratamento com opióides para verificarmos a relevância destes na vida diária dos doentes.

A abordagem da dor crónica não-oncológica é mais de que um problema terapêutico. É um problema social e que necessita de uma abordagem multidisciplinar.

Ainda não existe forma específica de detectar doentes com potencial risco para desenvolvimento de adicção ou dependência. Pensa-se que a adicção seja uma condição crónica associada a uma disfunção neurobiológica com tendência para persistir ao longo da vida do doente¹⁰. Doentes do sexo masculino, não casados, de escalões sociais mais desfavorecidos e a fazer opióides há mais tempo são mais susceptíveis a desenvolver um problema de adicção¹⁰. Deve-se dar particular atenção a doentes com história de adicção no passado.

Em períodos a curto prazo, o uso de fentanilo transdérmico não revelou diferenças na condução ou do estado cognitivo, mas comprovou-se uma melhoria da atenção e da memória visual. A maioria dos estudos não encontra diferenças significativas entre doente a fazer opióides de longa duração em comparação com doentes saudáveis, em relação à cognição, atenção e reactividade psicomotora¹¹.

Apesar de apenas em um dos nossos doentes terem sido detectados possíveis problemas de adicção/dependência (ABC), é importante estarmos atentos a este efeito adverso. Também é relevante detectarmos alterações cognitivas. Somente um doente tinha uma

alteração cognitiva ligeira no MMS, embora nos falte uma avaliação prévia ao tratamento. Uma amostra maior de doentes seria importante para verificar a segurança dos opióides em dor crónica não-oncológica.

O alívio médio da dor com opióides é cerca de 30% em doentes com dor crónica não-oncológica, como revelou a revisão sistemática de Kalso, et al.¹². Nós verificamos uma redução média de 50%, utilizando sobretudo opióides transdérmicos em doentes com dor osteoarticular.

Como já referido, o nosso estudo não tem um número suficiente de doentes para ter relevância estatística. Mas é um ponto de partida para o estudo do tratamento da dor crónica não-oncológica. Apesar de não evidenciar sinais de adicção e de dependência, seria importante proceder à realização deste estudo com um maior número de doentes, a mais longo prazo e com grupo de controlo.

Conclusão

Ainda existe uma grande falta de estudos que avaliam o tratamento com opióides a longo prazo em doentes com dor crónica não-oncológica. Mas já existe evidência de que os opióides são efectivos na diminuição da intensidade da dor.

Ainda não se sabe se alterações cognitivas, dependência e adicção são um factor implicativo no uso de opióides em dor crónica não-oncológica a longo prazo.

Sendo a dor crónica não-oncológica um problema social e que implica grande sofrimento, é necessário investirmos mais em estudos de maior duração, com maior número de doentes e com um grupo de controlo.

Por último deve-se ter sempre em conta que a abordagem da dor crónica tem de ser sempre multidisciplinar.

Bibliografia

- Brevik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10:287-333.
- Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2008;16:405-16.
- Kalso E. Opioids for persistent non-cancer pain. *BMJ.* 2005;330:156-7.
- Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain.* 2003;7:381-6.
- Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non – cancer pain. A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the the Royal College of Psychiatrists. Março de 2004.
- Nicholson B. Benefits of extended-release opioid analgesic formulations in the treatment of chronic pain. *Pain Pract.* 2009;9:71-81.
- Nicholson B, Passik SD. Management of chronic noncancer pain in the primary care setting. *South Med J.* 2007;100:1028-36.
- Dillie KS, Fleming MF, Mundt MP, French MT. Quality of life associated with daily opioid therapy in a primary care chronic pain sample. *J Am Board Fam Med.* 2008;21:108-17.
- Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain.* 2007;11:490-518.
- Wasan AD, Butler SF, Budman SH, et al. Does report of craving opioid medication predict aberrant drug behavior among chronic pain patients? *Clin J Pain.* 2009;25:193-8.
- Menefee LA, Frank ED, Crerand C, et al. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain Med.* 2004; 5:42-9.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004;112:372-80.

O Bloqueio Intratecal de Factor de Crescimento Nervoso Diminui a Dor Referida e a Hiperactividade Vesical em Animais com Cistite

Bárbara Frias^{1,2}, Shelley Allen³, David Dawbarn³, Francisco Cruz^{2,4} e Célia Duarte Cruz^{1,2}

Resumo

A cistite crónica é acompanhada por um aumento da frequência urinária e de dor referida. Crê-se que os níveis elevados de factor de crescimento nervoso (NGF) têm um papel importante neste processo. Esta neurotrofina é captada pelos aferentes sensitivos da bexiga, ligando-se ao seu receptor tirosina quinase específico (Trk), TrkA. A activação do TrkA pelo NGF é um factor importante para a sensibilização dos aferentes vesicais e poderá ser a causa da frequência urinária e dor referida que acompanham a cistite crónica. No presente estudo procurou avaliar-se o efeito da sequestração do NGF na dor referida e actividade reflexa da bexiga num modelo animal de inflamação crónica da bexiga.

Os nossos resultados demonstraram que a inflamação crónica da bexiga resulta em alodinia mecânica da região inferior do abdómen e da pata direita. A injeção intratecal de soro fisiológico não alterou a hipersensibilidade cutânea destes animais. Pelo contrário, nos animais inflamados tratados por via intratecal com receptor tirosina cinase A-imunoglobulina 2 (TrkA-Ig2), uma proteína recombinante que sequestra o NGF livre, observou-se uma melhoria nos níveis de dor referida. No que respeita à actividade reflexa da bexiga, verificou-se que em animais com cistite a frequência das contracções vesicais aumentou significativamente. Após injeção intratecal de soro não se registaram melhorias. No entanto, após tratamento intratecal com TrkA-Ig2, os animais apresentaram uma redução na frequência de contracção de bexiga.

Estes resultados comprovam a importância do NGF para a dor referida e bexiga hiperactiva durante a inflamação crónica da bexiga. Estes dados sugerem também que a manipulação dos níveis de NGF poderá ser importante no tratamento da cistite crónica.

Palavras-chave: Factor de crescimento nervoso. Dor referida. Bexiga hiperactiva. Cistite.

Abstract

Nerve growth factor is a trophic factor usually upregulated in inflammatory conditions. High levels of nerve growth factor play an important role during chronic bladder inflammation, which is characterized by increased urinary frequency and referred pain. Nerve growth factor may be up-taken by bladder sensory afferents, binding to its specific tyrosine kinase receptor (TrkA), promoting sensitization. Thus, the results show that chronic bladder inflammation results in mechanical allodynia in the lower abdomen and right hind paw. In cytochrome P450-inflamed animals receiving intrathecal saline, the mechanical threshold was significantly reduced and

¹Instituto de Histologia e Embriologia

²Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC)

Faculdade de Medicina

Universidade do Porto, Porto, Portugal.

³Dorothy Hodgkin Building

School of Clinical Sciences

University of Bristol, Bristol BS1 3NY, UK

⁴Serviço de Urologia

Hospital São João e Faculdade de Medicina do Porto

Porto, Portugal

E-mail: ccruz@med.up.pt

remained similarly low throughout the experiment. In contrast, cytochrome P450-inflamed animals intrathecally treated with TrkA-Ig₂ significantly improved mechanical threshold of the abdominal region and right hind paw. Bladder reflex activity was strongly increased in cytochrome P450-inflamed animals. Intrathecal saline did not alter this frequency. However, the frequency of bladder contractions was significantly reduced after intrathecal delivery of TrkA-Ig₂. Our results support a role for nerve growth factor for pain and increased urinary frequency arising during bladder inflammation. (Dor. 2009;17(3):39-48)

Corresponding author: Célia Duarte Cruz, ccruz@med.up.pt

Key words: Nerve growth factor. Referred pain. Overactive bladder. Cystitis.

Introdução

A cistite intersticial/síndrome dolorosa da bexiga (IC/PBS) é caracterizada por disfunção miccional e dor referida¹. Quer em doentes quer em modelos animais de IC, a dor visceral referida pode ser detectada como um aumento da sensibilidade a estimulação inócua (alodinia) e nóxica (hiperalgesia)²⁻⁴. Pensa-se que este acontecimento poderá ser consequência de alterações das propriedades neuroquímicas das vias neuronais periféricas e centrais envolvidas na regulação da função vesical⁵. Vários potenciais candidatos podem contribuir para a modulação do circuito neuronal responsável pelas diferentes sensações da bexiga, incluindo as prostaglandinas, bradicinina, protões, entre outros⁶⁻⁸. Nos últimos anos, as neurotrofinas têm ganho uma especial atenção, uma vez que parecem contribuir para a função normal e patológica da bexiga^{6,9-12}.

As neurotrofinas são factores tróficos que regulam a sobrevivência, o crescimento e a diferenciação das diferentes populações neuronais dos sistemas central e periférico durante o período de desenvolvimento e adulto¹³⁻¹⁵, e podem igualmente contribuir para a modulação sináptica, contribuindo desta forma para a eficiência sináptica a curto e longo prazo^{14,16}. A família das neurotrofinas integra vários membros, sendo o mais conhecido oNGF.

O NGF foi o primeiro membro da família das neurotrofinas a ser descrito¹⁷. Esta neurotrofina pode ser sintetizada por neurónios e células não-neuronais, incluindo células epiteliais¹⁸⁻²¹. O NGF tem um papel essencial durante o desenvolvimento do sistema nervoso periférico, regulando a sobrevivência dos neurónios pós-ganglionares simpáticos e dos aferentes primários de pequeno diâmetro^{5,14,19,22}. Muitos estudos revelam que o NGF é crucial em estados de dor²³⁻²⁶.

No que respeita ao tracto urinário, sabe-se que em doentes com IC/PBS foram observados níveis elevados de NGF na urina²⁷⁻²⁹. No rato, durante a inflamação da bexiga induzida por ciclofosfamida (CYP), os níveis de NGF também aumentam na parede da bexiga¹⁰⁻¹². Guerios, et al.³⁰ demonstraram que a instilação intravesical de NGF baixou o limiar de sensibilidade a estímulos mecânicos nas patas traseiras de ratinhos.

A administração intravesical ou intramuscular de NGF também causa hiperactividade da bexiga, caracterizada por redução da capacidade vesical e do intervalo de contracções^{10,31,32}.

Neste estudo, investigamos se a redução nos níveis de NGF resultaria na melhoria da dor e hiperactividade da bexiga, associadas à cistite crónica. A redução da concentração de NGF foi conseguida injectando intratecalmente uma proteína recombinante, TrkA-Ig₂, que se liga ao NGF com afinidade picomolar, sequestrando-o.

Materiais e métodos

Animais

Ratos Wistar (*Charles River*, França) com um peso entre 200-250 g foram utilizados. Todas as experiências decorreram de acordo com a Directiva do Conselho das Comunidades Europeias de 24 de Novembro 1986 (86/609/EEC) e as normas éticas para investigação de dor experimental em animais foram criteriosamente seguidas³³. Todos os esforços foram realizados para reduzir o *stress* e sofrimento dos animais, assim como o número de animais envolvidos. Os animais foram mantidos em ciclos de 12 h luz/escuro, num ambiente de temperatura controlada com acesso a comida e água *ad libitum*.

Reagentes e químicos

As cirurgias foram realizadas sob anestesia profunda induzida com uma injeção intraperitoneal de uma mistura de medetomidina (0,25 mg/kg) e quetamina (60 mg/kg), diluída em soro fisiológico. Para as cistometrias e sacrifício, os animais receberam um *bolus* subcutâneo de uretano (1,2 g/kg) como anestésico antes da determinação do reflexo da actividade da bexiga. A inflamação crónica da bexiga foi induzida por uma injeção intraperitoneal de CYP (200 mg/kg) (Baxter Médico Farmacêutica, Lda., Portugal). A proteína recombinante TrkA-Ig₂, que corresponde a um domínio extracelular do receptor específico para NGF, foi diluída em 20 mM tampão Tris pH 8,2, 100 mM NaCl e 10% glicerol. O anticorpo contra a proteína Fos, produzido em coelho, foi comprado à Oncogene, EUA. O anticorpo conjugado-biotinilado produzido em porco

anti-coelho foi adquirido à Dakopatts A/5 (Copenhaga, Dinamarca). O *kit* complexo avidina-biotina (ABC) Vectastain Elite e o anticorpo anti-coelho conjugado com a peroxidase de hidrogênio foram comprados a Vector Laboratories (Peterborough, Reino Unido). Os anticorpos e o complexo ABC foram preparados em tampão fosfato salino 0,1 M (PBS) contendo 0,3% de triton X-100 tampão fosfato salino com triton (PBST).

Cirurgias

Seis grupos de ratos fêmeas ($n = 4$ de animais por grupo experimental) foram submetidos a um procedimento cirúrgico para a colocação de um cateter de silicone (SF Medical, Hudson, MA, EUA) de acordo com Bennett, et al.³⁴ e Kerr, et al.³⁵. Os cateteres foram colocados no espaço subaracnóide lombar a nível L5/L6 da medula espinal. Para isso, realizou-se uma laminectomia entre as vértebras T9 e T10 e, posteriormente, a dura foi rompida. O cateter foi inserido sob a membrana subaracnóide e empurrado até a ponta chegar ao segmento L5-L6 da medula espinal. A outra ponta do cateter foi externalizada para injeção de soro fisiológico ou TrkA-Ig2 e selada até à próxima manipulação. Os animais foram deixados quatro dias a recuperar da cirurgia e durante esse período foram cuidadosamente monitorizados.

Alodinia Mecânica: teste Von Frey

A alodinia mecânica na região abdominal e na pata traseira direita foi determinada para cada grupo de animais antes e após a indução da inflamação da bexiga. O limiar de sensibilidade a estímulos mecânicos foi estabelecido com os monofilamentos de Von Frey usando o método *up-down*. Os animais foram colocados em câmaras individuais (23 x 17 x 14 cm) sob uma rede de arame e deixados a adaptar-se durante 15 minutos ou até que a exploração da câmara terminasse. A região abdominal inferior e a pata traseira direita foram tocadas com uma série de oito monofilamentos Von Frey (avaliados em 2, 4, 6, 8, 15, 26, 60, 100 g). Os filamentos foram aplicados durante cinco segundos perpendicularmente à superfície plantar com força suficiente para que o filamento se curvasse ligeiramente. Cada filamento foi testado quatro vezes, com um intervalo de 30 segundos entre os filamentos. Os testes foram iniciados com o filamento de 2 g, tendo os restantes filamentos sido aplicados de igual modo sucessivamente. Em caso de ausência de resposta ao filamento, aplica-se o filamento sucessivo mais espesso até a obtenção de uma resposta positiva, que se traduz quando um animal retira ou lambe a pata ou salta.

A habituação às condições de teste foi realizada durante três dias, no final das quais o limiar de sensibilidade a estímulos mecânicos da região abdominal e da pata traseira direita foi determinado. Os animais foram posteriormente

injectados com CYP. Às 4, 24 e 48 h após injeção de CYP, os animais receberam injeções intratecais de soro ou TrkA-Ig2 (1 e 10 μg). Após 15 minutos, o limiar de sensibilidade da região abdominal e da pata traseira direita foi determinado.

Cistometrias

O efeito da sequestração de neurotrofinas na actividade reflexa da bexiga foi estudado em animais submetidos anteriormente a um procedimento cirúrgico para a colocação de um cateter de silicone intratecal e sujeitos a administração de CYP. Para a realização de cistometrias, as bexigas foram expostas através de uma incisão na região abdominal inferior e uma agulha de 21-*gauge* foi colocada na região da cúpula da bexiga, após o qual cessaram as manipulações dos animais durante 15 minutos para permitir a estabilização da bexiga. Soro fisiológico foi injectado pela agulha a uma velocidade constante de 6 ml/h enquanto as contracções da bexiga foram registadas por um transdutor de pressão (*World precision instruments [WPI]*) ligado a um computador. A temperatura corporal foi mantida a 36-37 °C com um cobertor térmico. A uretra foi mantida desobstruída ao longo da experiência para que a solução salina pudesse ser expelida pelas contracções da bexiga. Após a estabilização da bexiga, iniciou-se a injeção da solução salina e registou-se o reflexo de actividade da bexiga durante 30 minutos aproximadamente. Posteriormente, injectaram-se 25 μl de soro por via intratecal e o reflexo da actividade de bexiga foi avaliada durante mais 30 minutos. Um grupo de animais foi injectado com 1 e 10 μg de TrkA-Ig2, respectivamente aos 60 e 90 minutos após o início do registo. No final da experiência, os animais foram perfundidos e verificou-se a posição do cateter. Os cistometrogramas obtidos foram analisados utilizando o software DataTrax (Vs. 1.804, WPI) e a frequência de contracção da bexiga foi determinada nas diferentes fases da experiência, contando o número de picos com amplitude igual ou superior a 5 cm H_2O .

Perfusão e imunocitoquímica

Após a avaliação comportamental ou o registo da função vesical, todos os animais foram perfundidos através da aorta com solução de Tyrode oxigenada sem cálcio (0,12 M NaCl, 5,4 mM KCl, 1,6 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,4 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1,2 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 5,5 mM glucose, 26,2 mM NaHCO_3) seguido de paraformaldeído a 4%. No caso dos animais em que se avaliou a sensibilidade cutânea, colheram-se os segmentos L5 e L6 da medula espinal que foram pós-fixados durante 4 h e criopreservados durante 24 h em sacarose a 30% com 0,1% de azida sódica em 0,1 M de tampão fosfato. As secções transversas de 40 μm de segmentos L5 da medula espinal foram cortadas num micrótopo de congelação

e guardadas numa solução de crioprotecção a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ até serem imunoreagidas contra a proteína c-Fos e visualizadas pelo método ABC. Após inibição da actividade endógena da peroxidase e lavagens em PBS e PBST, as secções foram incubadas em soro normal de porco a 10% em PBST durante duas horas. Posteriormente, foram incubadas durante 48 h a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ com um anticorpo específico contra c-Fos (1:5.000). As secções foram depois lavadas e incubadas com um anticorpo policlonal de porco anti-coelho biotinilado (1:200). Para imunodeteccção, o método ABC conjugado com peroxidase (1:200) foi utilizado com 3, 3'-diaminobenzidina tetra-hidroclorido como cromogéneo ($-3,3'$ -diaminobenzidina [DAB]; 5 min em 0,05 M tampão Tris, pH 7,4 contendo 0,05% DAB e 0,003% peróxido de hidrogénio). Os cortes foram montados em lâminas cobertas com gelatina e secos durante 12 h, limpos em xilol, montadas com meio de montagem Eukit e cobertos com uma lamela.

Quantificação e estatística

Todos os dados da avaliação comportamental foram analisados com o teste análises de variância univariada (ANOVA) *one-way repeated measures*, seguido do teste *post-hoc* Student-Newman-Keuls utilizando o *software* SigmaStat 3.11. Em todos os casos, um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados são apresentados como a média \pm desvio-padrão (DV).

Os cistometrogramas foram analisados utilizando o *software* Data Trax (Vs. 1.804; WPI). A frequência de contracção da bexiga foi analisada com o teste ANOVA Kruskal-Wallis *one-way repeated measures* utilizando o *software* SigmaStat 3.11. Os resultados são apresentados como a média \pm DV e um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Os núcleos imunorreactivos para a proteína c-Fos foram contados nos cornos dorsais (DH), na comissura dorsal (DCM) e nas áreas intermédio-laterais de matéria cinzenta da medula (ILG) em 10 secções não contínuas da medula espinal. A análise estatística foi realizada utilizando a ANOVA *one-way* no *software* SigmaStat 3.11. Os resultados são apresentados como o número médio de células por secção da medula espinal \pm DV e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Sensibilidade mecânica após injeccção intratecal de soro

Antes da indução de cistite, o limiar de sensibilidade mecânica (LSM) da região abdominal inferior foi de $26,0 \pm 0,0$ g. No entanto, quatro horas após a injeccção de CYP e 15 minutos após injeccção intratecal de soro, o LSM diminuiu significativamente para $8,5 \pm 2,6$ g ($p < 0,05$),

mantendo-se por valores semelhantes nos restantes tempos da experiência. Assim, os valores para o LM observados às 24 e 48 h após injeccção de CYP foram, respectivamente, $10,2 \pm 5,6$ g e $9,8 \pm 6,2$ g ($p < 0,05$) (Figs. 1 A e B).

Na pata traseira direita, o LSM basal registado foi também de $26,0 \pm 0,0$ g. Quatro horas após indução de inflamação e injeccção de soro por via intratecal, o LSM diminuiu ligeiramente para $22,3 \pm 6,4$ g. No entanto, às 24 e 48 h após indução de cistite, o LSM diminuiu significativamente para $8,2 \pm 2,0$ g e $8,7 \pm 3,2$ g ($p < 0,001$) (Figs. 1 A e B), respectivamente.

Sensibilidade mecânica após injeccção intratecal de tyrosine receptor kinase A-immunoglobulin 2

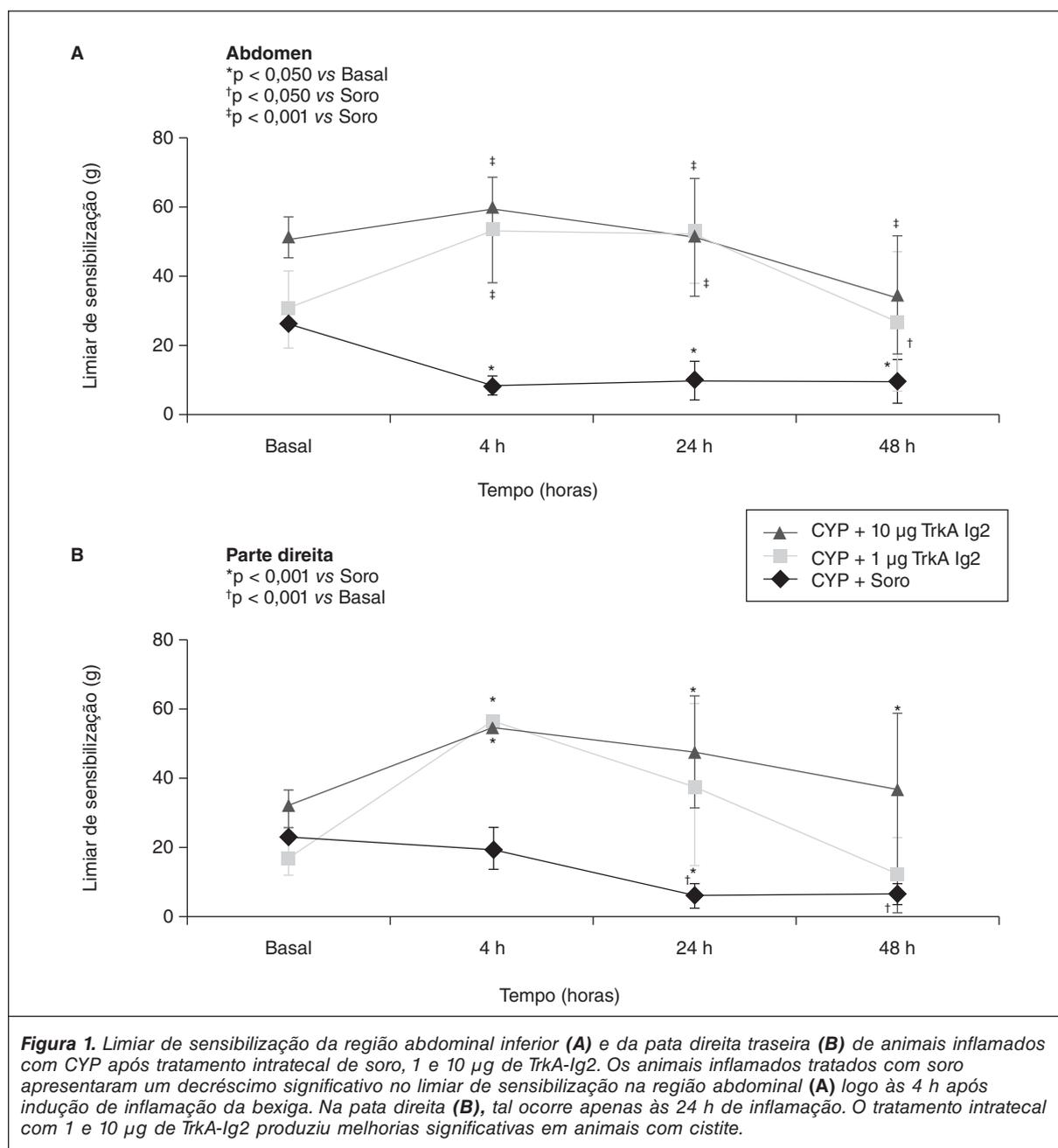
No grupo de animais inflamados com CYP que foram tratados com $1\text{ }\mu\text{g}$ de TrkA-Ig2, antes da indução da inflamação da bexiga, o LSM da região abdominal foi de $30,6 \pm 11$ g. Os valores do LSM às 4, 24 e 48 h e 15 minutos após injeccção intratecal de $1\text{ }\mu\text{g}$ de TrkA-Ig2 foram, respectivamente, $53,2 \pm 15$ g, $53,2 \pm 15$ g ($p < 0,001$ *versus* animais inflamados com CYP tratados com soro) e $27,0 \pm 20$ g ($p < 0,05$ *versus* animais inflamados com CYP tratados com soro) (Figs. 1 A e B). Resultados semelhantes foram observados nos animais inflamados tratados com uma injeccção intratecal de $10\text{ }\mu\text{g}$ de TrkA-Ig2. O LSM basal no abdómen foi de $51,5 \pm 5,7$ g. Às 4, 24 e 48 h após indução de inflamação e 15 minutos após administração intratecal de $10\text{ }\mu\text{g}$ de TrkA-Ig2, os LSM registados foram respectivamente $60,0 \pm 0,0$, $51,5 \pm 17$ g e $34,5 \pm 17$ g ($p < 0,001$ *versus* animais inflamados com CYP tratados com soro) (Figs. 1 A e B).

O LSM basal da pata traseira direita dos animais inflamados tratados com $1\text{ }\mu\text{g}$ of TrkA-Ig2 foi de $21,5 \pm 5,6$ g. Às 4 h após injeccção de CYP e depois da injeccção intratecal de $1\text{ }\mu\text{g}$ de TrkA-Ig2, o LSM observado foi de $60,0 \pm 0,0$ g ($p < 0,001$ *versus* animais inflamados com CYP tratados com soro) (Figs. 1 A e B). Às 24 e 48 h após indução de inflamação e administração de $1\text{ }\mu\text{g}$ de TrkA-Ig2, os LSM observados foram respectivamente $42,0 \pm 0,0$ g e $14,4 \pm 11$ g (Figs. 1 A e B).

O LSM basal da pata do grupo de animais inflamados que receberam $10\text{ }\mu\text{g}$ do TrkA-Ig2 foi de $34,5 \pm 5,7$ g. Após 4 h de inflamação e injeccção intratecal de $10\text{ }\mu\text{g}$ of TrkA-Ig2, verificou-se um aumento do LM ($60,0 \pm 0,0$ g). Resultados semelhantes foram observados às 24 e 48 h após injeccção de CYP e tratamento intratecal com TrkA-Ig2. Assim, os LSM nestes tempos da experiência foram respectivamente $51,7 \pm 17$ g e $40,3 \pm 23$ g ($p < 0,001$ *versus* animais inflamados com CYP tratados com soro) (Figs. 1 A e B).

Expressão de c-Fos na medula espinal após injeccção de soro e 1 e $10\text{ }\mu\text{g}$ TrkA-Ig2

Em cortes da medula espinal de animais inflamados com CYP tratados com soro foram



observados núcleos de c-Fos bilateralmente na superfície dos DH, DCM e na ILG, sendo o número total de $80,0 \pm 23$ (Figs. 2 A e D). A injeção intratecal de 1 e 10 µg de TrkA-Ig2 reduziu significativamente o número de núcleos positivos de c-Fos para $67,8 \pm 6,0$ e para $45,0 \pm 11$ ($p < 0,05$) (Figs. 2 B, C e D).

Actividade reflexa da bexiga após injeção intratecal de soro e TrkA-Ig2

No grupo de animais inflamados tratados com 1 e 10 µg of TrkA-Ig2, o valor basal para a frequência de contracção da bexiga foi de $0,85 \pm 0,1$. A injeção intratecal de soro não alterou a actividade reflexa da bexiga, permanecendo elevada

($0,9 \pm 0,4$). No entanto, após a administração intratecal de 1 e 10 µg de TrkA-Ig2, a frequência de contracções reduziu significativamente, obtendo-se os valores de $0,45 \pm 0,1$ ($p < 0,05$ versus soro) e $0,38 \pm 0,1$ ($p < 0,05$ versus soro), respectivamente (Figs. 3 A e B).

Discussão

Este estudo pretendeu esclarecer a contribuição do NGF para a dor referida e para a hiperactividade da bexiga em animais com cistite crónica induzida por CYP. Os resultados mostram que a cistite crónica resultou num aumento da sensibilidade mecânica da pata direita traseira e da região inferior do abdómen, assim como

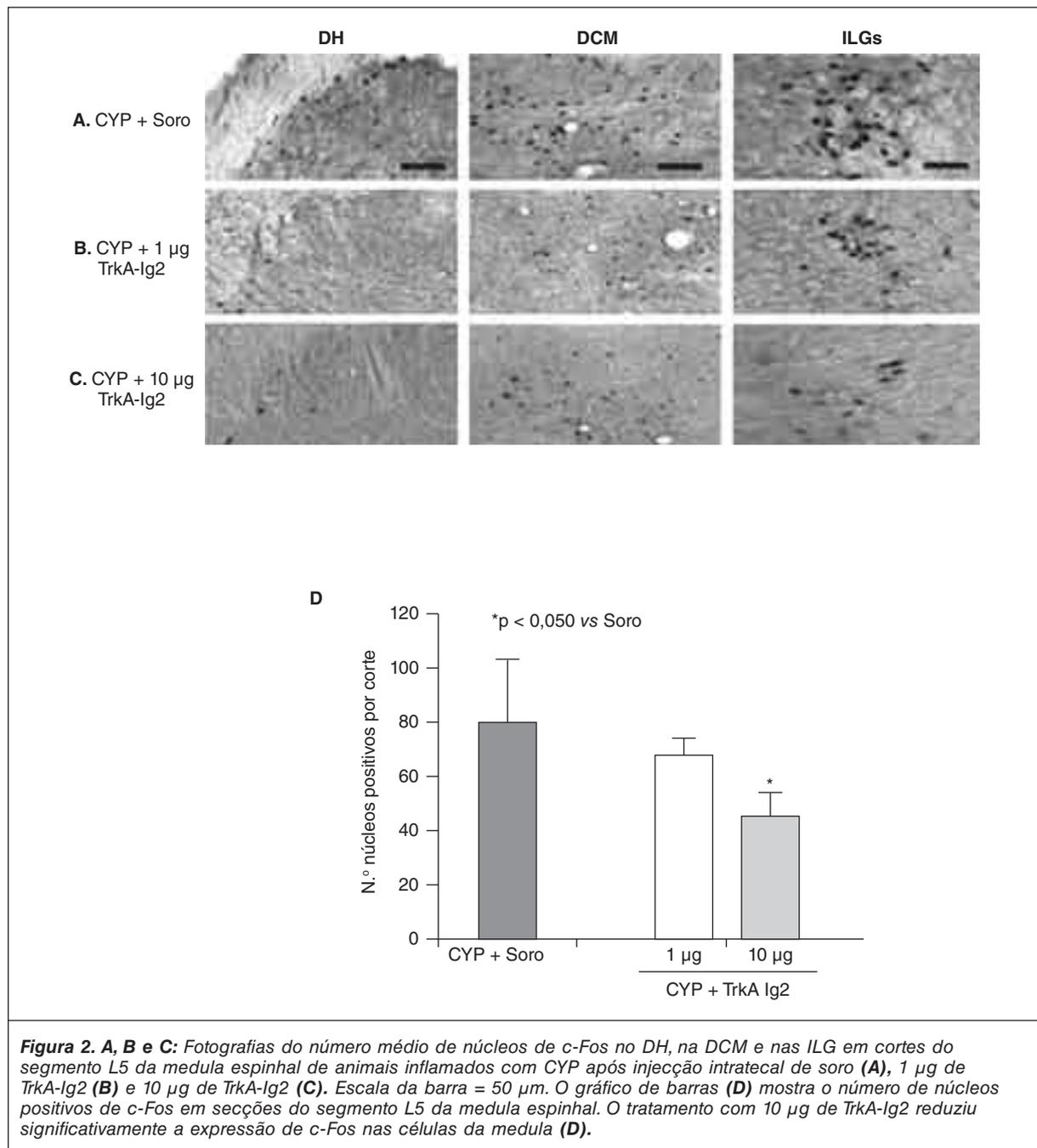


Figura 2. A, B e C: Fotografias do número médio de núcleos de *c-Fos* no DH, na DCM e nas ILG em cortes do segmento L5 da medula espinhal de animais inflamados com CYP após injeção intratecal de soro (A), 1 µg de TrkA-Ig2 (B) e 10 µg de TrkA-Ig2 (C). Escala da barra = 50 µm. O gráfico de barras (D) mostra o número de núcleos positivos de *c-Fos* em secções do segmento L5 da medula espinhal. O tratamento com 10 µg de TrkA-Ig2 reduziu significativamente a expressão de *c-Fos* nas células da medula (D).

num aumento da frequência de contração da bexiga. A dor referida e a hiperactividade a bexiga foram reduzidas após sequestração intratecal de NGF. Embora a colocação cirúrgica de um cateter intratecal seja um procedimento invasivo, a via de administração possui a vantagem de fornecer os fármacos em teste ao espaço subaracnóide a nível de um segmento específico da medula espinhal, delimitando desta forma os efeitos destes compostos. Os resultados obtidos sugerem que o NGF é importante para a dor referida e a hiperactividade da bexiga que surgem durante a inflamação da bexiga.

Sensibilidade mecânica de animais inflamados com ciclofosfamida após tratamento intratecal com soro

A inflamação crónica da bexiga leva ao aparecimento de dor visceral. Dois tipos de localização de dor visceral foram descritos. Em alguns casos, a dor é sentida a originar-se no fundo do corpo, tipicamente localizada na linha média e é sentida numa área maior do que a do estímulo³⁶. Noutros casos, a dor é sentida em locais distantes das vísceras afectadas, um fenómeno designado como dor referida^{2,36,37}. Sabendo que a medição directa da dor visceral é difícil, as alterações na sensibilidade cutânea

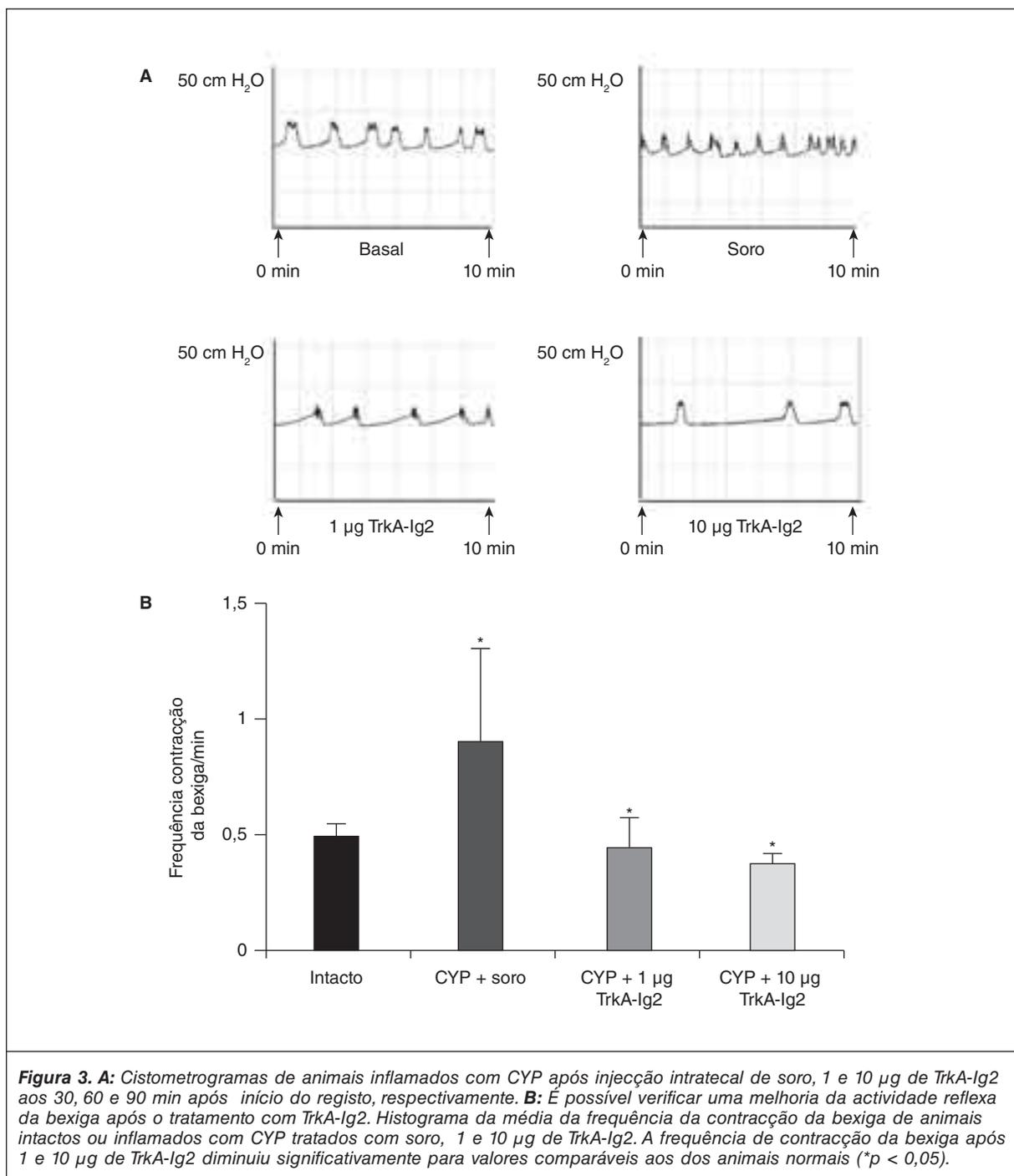


Figura 3. A: Cistometrogramas de animais inflamados com CYP após injeção intratecal de soro, 1 e 10 µg de TrkA-Ig2 aos 30, 60 e 90 min após início do registo, respectivamente. **B:** É possível verificar uma melhoria da actividade reflexa da bexiga após o tratamento com TrkA-Ig2. Histograma da média da frequência da contração da bexiga de animais intactos ou inflamados com CYP tratados com soro, 1 e 10 µg de TrkA-Ig2. A frequência de contração da bexiga após 1 e 10 µg de TrkA-Ig2 diminuiu significativamente para valores comparáveis aos dos animais normais (* $p < 0,05$).

mecânicas são muitas vezes usadas como medida da dor visceral. Neste estudo, nós observamos um aumento de sensibilidade a estímulos mecânicos na região inferior do abdómen e na pata direita traseira, que não foi afectada pelo tratamento com soro, de acordo com dados de outros investigadores^{37,38}. Isto pode ser explicado pela convergência de aferentes sensitivos da bexiga e cutâneos em neurónios comuns da medula espinal^{36,37,39}.

Uma outra medida do *input* nóxico consiste na avaliação da expressão na medula espinal da

proteína Fos. Esta proteína é considerada o marcador do *input* nóxico na medula espinal. A proteína Fos acumula-se no núcleo dos neurónios da medula espinal, sendo detectável duas horas após estimulação⁴⁰⁻⁴⁴. A estimulação nóxica da bexiga do rato induz uma expressão robusta de c-Fos na medula espinal, principalmente restringida às lâminas I e II, ILG e DCM^{40,41,45-48}. Nos nossos animais inflamados com CYP tratados com soro, a expressão de Fos foi elevada, correlacionado com sinais comportamentais de dor.

Curiosamente, enquanto sinais de dor abdominal foram logo observados após quatro horas da indução de inflamação com CYP, uma redução do limiar de sensibilidade a estímulos mecânicos na pata direita traseira apenas se verificou 24 horas após a indução de inflamação da bexiga. A razão pela qual isto acontece pode residir em fenómenos de neuroplasticidade que ocorrem no sistema nervoso, em especial a sensibilização central. Este fenómeno é responsável por uma resposta aumentada a estimulação, que ocorre como uma consequência da amplificação de sinalização no sistema nervoso central. Durante a sensibilização central, as ligações sinápticas na medula espinal ou no cérebro passam por um processo de fortalecimento envolvendo a modulação de receptores de membrana^{35,49,50} e de síntese proteica^{14,51}.

Sensibilidade mecânica de animais inflamados com ciclofosfamida após sequestração de factor de crescimento nervoso

A importância e função de NGF no desenvolvimento do sistema nervoso periférico estão bem descritas. Na idade adulta, há dados que indicam que o NGF contribui para o processamento nociceptivo, sendo um importante mediador em estados de dor inflamatória. De acordo com estes resultados, há dados de experiências em animais e em humanos que mostram que a produção de NGF está aumentada em resposta a um conjunto vasto de condições incluindo lesão na medula espinal, inflamação, distensão ou hipertrofia^{9,24,28}. A contribuição de NGF para a dor está bem estabelecida quer em modelos de dor de roedores e em voluntários humanos saudáveis^{10,24,52}. Muitos estudos usaram também anticorpos anti-NGF ou proteínas de fusão TrkA-IgG para reduzir os níveis de NGF, resultando numa redução evidente nos níveis de dor em modelos animais de vários estados de dor^{23,53-61}.

O NGF exerce os seus efeitos através da ligação ao seu receptor específico TrkA, que é abundantemente expresso pelos aferentes sensoriais da bexiga^{10,11,19,30}. Durante a cistite, a expressão e a activação do receptor específico do NGF, o TrkA, aumentam nos neurónios sensitivos que enervam a bexiga^{10,11}, sugerindo que o NGF é importante para as alterações comportamentais e disfunção vesical associadas à cistite. De acordo com estudos que utilizaram administração periférica de anticorpos contra o NGF ou antagonistas não específicos do TrkA^{25,38,62,63}, também se verificou no nosso estudo a redução dos níveis de NGF por sequestração de NGF poderá ser benéfica nos animais inflamados com CYP.

Neste estudo foi utilizado TrkA-Ig2, uma proteína recombinante semelhante a uma Ig sintetizada *in vitro*^{64,65}, capaz de promover a sequestração de NGF. A sua estrutura é baseada no receptor TrkA e permite a ligação de NGF com

uma afinidade picomolar^{66,67}. A eficácia da molécula sequestrante de NGF, TrkA-Ig2, foi recentemente testada em ratos com cistite induzida por CYP. Um estudo realizado por Hu, et al.⁶⁸ demonstrou que a administração endovenosa de TrkA-Ig2 (200 µg) diminuiu a hiperactividade da bexiga. Os nossos resultados mostram que a injeção intratecal desta proteína recombinante também impediu eficazmente o desenvolvimento de hipersensibilidade a estímulos mecânicos na região inferior do abdómen e na pata traseira direita. Uma vez que a proteína foi directamente injectada no espaço subaracnóide, foram utilizadas pequenas quantidades de TrkA-Ig2 (1 e 10 µg).

Curiosamente, às 4 e 24 horas após indução de inflamação da bexiga com CYP, verificou-se uma tendência para a obtenção de limiares de sensibilidade elevados na região abdominal e na pata traseira, comparativamente aos registados na medição basal. Estes dados sugerem que a sequestração de NGF pode levar a uma diminuição da sensibilidade periférica em fase inflamatória inicial. Embora estes resultados pareçam confusos, estes podem ser explicados com base nos efeitos da privação de NGF na excitabilidade neuronal. Foi já demonstrado que a privação de NGF após transecção do nervo ciático⁶⁹ ou causada por imunização contra essa neurotrofina^{70,71} reduz as correntes mediadas por canais de sódio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) em neurónios da raiz dorsal ganglionar que expressam TrkA. Contrariamente, a síntese elevada de NGF após indução de inflamação periférica potencia as correntes de sódio TTX-R^{69,71}, contribuindo para a dor inflamatória^{69,72}. No nosso caso, a privação de NGF foi conseguida pela sequestração de NGF com TrkA-Ig2 e pode resultar em respostas neuronais diminuídas, com os animais a não responderem aos filamentos Von Frey. A tempos de inflamação mais tardios, os níveis de NGF serão mais elevados, de acordo com a progressão da cistite e as mesmas doses de TrkA-Ig2 poderão não ser suficientes para bloquear as correntes de sódio.

Actividade reflexa da bexiga

A função vesical é severamente comprometida após indução de inflamação com CYP⁴⁷. Estudos prévios sugerem o envolvimento de factores neurotróficos na hiperactividade da bexiga causada por inflamação crónica da bexiga através da demonstração de níveis elevados de ARNm de vários factores tróficos¹². De entre as várias neurotrofinas, a contribuição de NGF para a hiperactividade da bexiga recebeu uma atenção considerável ao longo dos anos. Enquanto estudos clínicos mostraram que os níveis de NGF se encontram elevados na urina de doentes com IC/PBS ou síndrome da bexiga hiperactiva^{27-29,73}, em roedores foi demonstrado que a administração de NGF induz a hiperactividade da bexiga^{31,32,74,75}. No presente estudo, colocou-se

a hipótese de que a redução dos níveis de NGF poderia reduzir a hiperatividade da bexiga em animais inflamados com CYP. Utilizando a proteína recombinante TrkA-Ig2, verificou-se que a sequestração de NGF reduzia a actividade reflexa da bexiga, reforçando a importância de NGF para síndrome da bexiga hiperactiva. A via de administração escolhida permitiu usar pequenas, mas ao mesmo tempo eficazes, doses de TrkA-Ig2, comparativamente com que havia sido descrito⁶⁸. O NGF pode contribuir para a disfunção vesical através da mediação dos níveis de sensibilização dos aferentes sensitivos da bexiga, seja por modulação de receptores de membrana como o *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1)⁷⁶ ou reduzindo as correntes de K⁺ do tipo A⁷⁵, seja por induzir a expressão receptores e péptidos envolvidos na nocicepção, como a substância P e péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)^{14,77}.

Em suma, os resultados obtidos neste estudo indicam que o NGF é um dos principais mediadores que conduzem à dor referida e hiperatividade vesical, que resultam de, e acompanham, a cistite crónica inflamação crónica da bexiga. Dado que a sequestração de NGF reduziu a dor e a frequência das contracções reflexas da bexiga, é provável que a manipulação dos níveis de NGF possa ser importante no tratamento da inflamação crónica da bexiga.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pelo projecto 7.º Programa Quadro Europeu INComb (FP7 HEALTH project no 223234) e pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (bolsa de doutoramento SFRH/BD/63225/2009).

Bibliografia

- Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;101(3):594-611.
- Gehbart GF. Peripheral contributions to visceral inflammation. *Can J Gastroenterol*. 1999;13 Suppl A:37A-41A.
- Koltzenburg M, McMahon SB. Mechanically insensitive primary afferents innervating the urinary bladder. Em: Gehbart GF, ed. *Progress in Pain Research and Management: Visceral Pain*. Seattle: IASP Press; 1995. p. 163-92.
- Lewin GR, Rueff A, Mendell LM. Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. *Eur J Neurosci*. 1994;6(12):1903-12.
- Dmitrieva N, Shelton D, Rice AS, McMahon SB. The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. *Neurosci*. 1997;78(2):449-59.
- Birder L, de Groat WC. Mechanisms of Disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nature Clinical Practice Urology*. 2007;4(1):46-54.
- McMahon SB. NGF as a mediator of inflammatory pain. *Phil Tran R Soc Lond*. 1996;351(1338):431-40.
- Vergnolle N. Visceral afferents: what role in post-inflammatory pain? *Auton Neurosci*. 2009. doi:10.1016/j.autneu.2009.07.015.
- Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(2):101-10.
- Qiao L, Vizzard MA. Cystitis-Induced upregulation of tyrosine kinase (TrkA, TrkB) receptor expression and phosphorylation in rat micturition pathways. *J Comp Neurol*. 2002;454(2):200-11.
- Qiao L, Vizzard MA. Up-regulation of tyrosine kinase (Trka, Trkb) receptor expression and phosphorylation in lumbosacral dorsal root ganglia after chronic spinal cord (T8-T10) injury. *J Comp Neurol*. 2002;449(3):217-30.

- Vizzard MA. Changes in Urinary Bladder Neurotrophic Factor mRNA and NGF Protein Following Urinary Bladder Dysfunction. *Exp Neurol*. 2000;161(1):273-84.
- Merighi A, Carmignoto G, Gobbo S, et al. Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways. *Prog Brain Res*. 2004;146:291-321.
- Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: Mediators and Modulators of Pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:507-38.
- Shu XQ, Llinas A, Mendell LM. Effects of TrkB and TrkC receptor agonists on thermal nociception: a behavioral and electrophysiological study. *Pain*. 1999;80(3):463-70.
- Allen SJ, Dawbarn D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clinical Science*. 2006;110(2):175-91.
- Levi-Montalcini R. Nerve Growth Factor. *Science*. 1975;187(4172):113.
- Albers KM, Wright DE, Davis BM. Overexpression of nerve growth factor in epidermis of transgenic mice causes hypertrophy of the peripheral nervous system. *J Neurosci*. 1994;14(3 Pt 2):1422-32.
- Bennett DH, Koltzenburg M, Priestley JV, Shelton DL, McMahon SB. Endogenous nerve growth factor regulates the sensitivity of nociceptors in the adult rat. *Eur J Neurosci*. 1998;10(4):1282-91.
- Pincelli C, Marconi A. Autocrine nerve growth factor in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2000;22(2):71-9.
- Stanzel RD, Lourens S, Blennerhassett MG. Inflammation causes expression of NGF in epithelial cells of the rat colon. *Exp Neurol*. 2008;211(1):203-13.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*. 1987;237(4819):1154-62.
- Hefti FF, Rosenthal A, Walicke PA, et al. Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. *Trends in Pharmacol Sci*. 2006;27(2):85-91.
- Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1997;79(4):572-7.
- Jaggar SI, Scott HF, Rice AC. Inflammation of the rat urinary bladder is associated with referred thermal hyperalgesia which is nerve growth factor dependent. *Br J Anaesth*. 1999;83(3):442-8.
- Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, Crilly P, Winter J. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neurosci*. 1994;62(2):327-31.
- Liu HT, Tyagi P, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment. *BJU Int*. 2009;104(10):1476-81.
- Okragly AJ, Niles AL, Saban R, et al. Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. *J Urol*. 1999;161(6):438-41.
- Pinto R, Lopes T, Frias B, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58:360-5.
- Guerios SD, Wang ZY, Boldon K, Bushman W, Bjorling DE. Blockade of NGF and trk receptors inhibits increased peripheral mechanical sensitivity accompanying cystitis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295(1):111-22.
- Chuang YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol*. 2001;165(3):975-9.
- Zvara P, Vizzard M). Exogenous overexpression of nerve growth factor in the urinary bladder produces bladder overactivity and altered micturition circuitry in the lumbosacral spinal cord. *BMC Physiol*. 2007;7:9.
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983;16:109-10.
- Bennett DL, French J, Priestley J, McMahon SB. NGF but not NT-3 or BDNF prevents the A fibre sprouting into laminae II of the spinal cord that occurs following axotomy. *Mol Cell Neurosci*. 1996;8(4):211-20.
- Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DH, et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *The Journal of Neuroscience*. 1999;19(12):5138-48.
- McMahon SB, Dmitrieva N, Koltzenburg M. Visceral Pain. *Br J Anesth*. 1995;75:132-44.
- Bielefeldt K, Lamb K, Gebhart GF. Convergence of sensory pathways in the development of somatic and visceral hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291(4):G658-65.
- Guerios SD, Wang ZY, Bjorling DE. Nerve Growth Factor mediated peripheral mechanical hypersensitivity that accompanies experimental cystitis in mice. *Neurosci Lett*. 2006;392(3):193-7.
- Milne RJ, Foreman RD, Giesler Jr Jr, Willis WD. Convergence of cutaneous and pelvic visceral nociceptive inputs onto primate spinothalamic neurons. *Pain*. 1981;11(2):163-83.

40. Coggeshall RE. Fos, nociception and the dorsal horn. *Prog Neurobiol.* 2005;77(5):299-352.
41. Cruz CD, Ferreira D, McMahon SB, Cruz F. The activation of the ERK pathway contributes to the spinal c-fos expression observed after noxious bladder stimulation. *Somatosens Moto Res.* 2006;24(1-2):15-20.
42. Harris JA. Using c-fos as a neural marker of pain. *Brain Res Bull.* 1998;45(1):1-8.
43. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature.* 1987;328(6131):632-4.
44. Lima D, Avelino A. Spinal c-fos expression is differentially induced by brief or persistent noxious stimulation. *Neuroreport.* 1994;5(15):1853-6.
45. Avelino A, Cruz F, Coimbra A. Intravesical resiniferotoxin desensitizes rat bladder sensory fibres without causing intense noxious excitation. A c-fos study. *Eur J Pharmacol.* 1999;378:17-22.
46. Charrua A, Cruz CD, Cruz F, Avelino A. Transient receptor potential vanilloid subfamily 1 is essential for the generation of noxious bladder input and bladder overactivity in cystitis. *J Urol.* 2007;177(4):1537-41.
47. Cruz CD, Avelino A, McMahon SB, Cruz F. Increased spinal cord phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases mediates micturition overactivity in rats with chronic bladder inflammation. *Eur J Neurosci.* 2005;21(3):773-81.
48. Lantéri-Minet M, Bon K, de Pommery J, Michiels JF, Menetrey D. Cyclophosphamide cystitis as a model of visceral pain in rats: model elaboration and spinal structures involved as revealed by the expression of c-Fos and Krox-24 proteins. *Exp Brain Res.* 1995;105(2):220-32.
49. Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol.* 2006;17(5):592-604.
50. Slack SE, Pezet S, McMahon SB, Thompson SN, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci.* 2004;20(7):1769-78.
51. Kim HS, Lee SJ, Kim DS, Cho HJ. Effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on expression of mRNAs encoding c-Fos, neuropeptides and glutamic acid decarboxylase in cultured spinal neurons. *Neuroreport.* 2000;11(17):3873-6.
52. Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH. Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain.* 1989;38(1):99-107.
53. Gwak YS, Nam TS, Paik KS, Hulsebosch CE, Leem JW. Attenuation of mechanical hyperalgesia following spinal cord injury by administration of antibodies to nerve growth factor in the rat. *Neurosci Lett.* 2003;336(2):117-20.
54. Jimenez-Andrade JM, Martin CD, Koewler NJ, et al. Nerve growth factor sequestering therapy attenuates non-malignant skeletal pain following fracture. *Pain.* 2007;133(1-3):183-96.
55. Koewler NJ, Freeman KT, Buus RJ, et al. Effects of a monoclonal antibody raised against nerve growth factor on skeletal pain and bone healing after fracture of the C57BL/6J mouse femur. *J Bone Miner Res.* 2007;22(11):1732-42.
56. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Jacobs JM. Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain.* 1999;79(2-3):265-74.
57. Sabsovich I, Wei T, Guo TZ, et al. Effect of anti-NGF antibodies in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. *Pain.* 2008;138(1):47-60.
58. Schwartz JP, Pearson J, Johnson EM. Effect of exposure to anti-NGF on sensory neurons of adult rats and guinea pigs. *Brain Res.* 1982;244(2):378-81.
59. Sevcik MA, Ghilardi JR, Peters CM, et al. Anti-NGF therapy profoundly reduces bone cancer pain and the accompanying increase in markers of peripheral and central sensitization. *Pain.* 2005;115(1-2):128-41.
60. Ugolini G, Marinelli S, Covacevzsch S, Cattaneo A, Pavone F. The function neutralizing anti-TrkA antibody MNAC13 reduces inflammatory and neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(8):2985-90.
61. Wild KD, Bian D, Zhu D, et al. Antibodies to nerve growth factor reverse established tactile allodynia in rodent models of neuropathic pain without tolerance. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(1):282-7.
62. Dmitrieva N, McMahon SB. Sensitization of visceral afferents by nerve growth factor in the adult rat. *Pain.* 1996;66(1):87-97.
63. Farquhar-Smith WP, Jaggar SI, Rice AS. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain.* 2002;97(1-2):11-21.
64. Dawbarn D, Fahey M, Watson J, et al. NGF receptor TrkAd5: therapeutic agent and drug design target. *Biochem Soc Trans.* 2006;34(Pt 4):587-90.
65. Watson JJ, Fahey MS, van den Worm E, et al. TrkAd5: A novel therapeutic agent for treatment of inflammatory pain and asthma. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316(3):1122-9.
66. Djouhri L, Dawbarn D, Robertson A, Newton R, Lawson SN. Time course and nerve growth factor dependence of inflammation-induced alterations in electrophysiological membrane properties in nociceptive primary afferent neurons. *J Neurosci.* 2001;21(22):8722-33.
67. Robertson AG, Banfield MJ, Allen SJ, et al. Identification and structure of the nerve growth factor binding site on TrkA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;282(1):131-41.
68. Hu VY, Zvara P, Dattilio A, et al. Decrease in Bladder Overactivity with REN1820 in rats with cyclophosphamide induced cystitis. *J Urol.* 2005;173(3):1016-21.
69. Fjell J, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Fried K, Black JA, Waxman SG. Differential role of GDNF and NGF in the maintenance of two TTX-resistant sodium channels in adult DRG neurons. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999;67(2):267-82.
70. Chudler EH, Anderson LC, Byers MR. Nerve growth factor depletion by autoimmunization produces thermal hypoalgesia in adult rats. *Brain Res.* 1997;765(2):327-30.
71. Fjell J, Cummins TR, Fried K, Black JA, Waxman SG. *In vivo* NGF deprivation reduces SNS expression and TTX-R sodium currents in IB4-negative DRG neurons. *J Neurophysiol.* 1999;81(2):803-10.
72. Priest BT, Murphy BA, Lindia JA, et al. Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel Na_v1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(26):9382-7.
73. Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB. Urinary nerve growth factor is a better biomarker than detrusor wall thickness for the assessment of overactive bladder with incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(3):482-7.
74. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J Pain.* 2004;5(3):150-6.
75. Yoshimura N, Bennett NE, Hayashi Y, et al. Bladder overactivity and hyperexcitability of bladder afferent neurons after intrathecal delivery of nerve growth factor in rats. *J Neurosci.* 2006;26(42):10847-55.
76. Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J.* 2005;24(24):4211-23.
77. McMahon SB, Bennett DL, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators. Em: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Textbook of Pain.* Londre: Elsevier; 2006. p. 49-72.