

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	4
Considerações Éticas no Tratamento da Dor	5
Cefaleias Pós-Punção da Dura-Máter	9
Dor em Cuidados Intensivos	15
Eritromelgia Primária: Dor Neuropática Hereditária	17
Eros Frente a Frente com a Dor (Diálogos de Eros com a Dor)	21
As Células Gliais da Medula Espinhal e a Dor Neuropática: Implicações no Uso de Opióides	24
Perceções Sobre o Ambiente Físico e Sociofuncional de uma Unidade de Dor Portuguesa: Estudo Qualitativo com Utentes e Profissionais de Saúde	39



DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 20 • N.º 3/2012

Director da revista

Silvia Vaz Serra

Editores

Armanda Gomes

Ananda Fernandes

Graça Mesquita

Mensagem do Presidente da APED Duarte Correia	3
Editorial Silvia Vaz Serra	4
Considerações Éticas no Tratamento da Dor José Luís Portela	5
Cefaleias Pós-Punção da Dura-Máter Laila Castelo-Branco, Irene Ferreira, Tiago Taleço, Tânia Seixas, Luis Liça, Lisbete Cordeiro e João Silva Duarte	9
Dor em Cuidados Intensivos Edward Maul	15
Eritromelalgia Primária: Dor Neuropática Hereditária José N. Figueiredo, M. Fátima Oliveira e Beatriz Silva	17
Eros Frente a Frente com a Dor (Diálogos de Eros com a Dor) Cristina Catana	21
As Células Gliais da Medula Espinhal e a Dor Neuropática: Implicações no Uso de Opióides Mariana Sofia Afonso e Fani Lourença Moreira Neto	24
Perceções Sobre o Ambiente Físico e Sociofuncional de uma Unidade de Dor Portuguesa: Estudo Qualitativo com Utentes e Profissionais de Saúde Rita Morais e Sónia F. Bernardes	39

Ilustração da capa: José Carlos Silva



PERMANYER PORTUGAL

www.permanyer.com

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 do autor da capa

José Carlos Silva, 47 anos, engenheiro civil, é um candidato a artista, que agarrou os pincéis e as telas há cerca de oito anos, procurando algo que lhe assegurasse uma paz interior e uma absorção da mente, que ajudasse a esquecer o vício do tabaco, recém-deixado nessa altura.

Numa primeira fase aderiu ao abstrato, talvez pela aparente facilidade, mas sobretudo, por ser uma forma de espelhar as sensações e sentimentos sentidos. Mais tarde experimentou algumas incursões pelo figurinismo, inspirado na beleza feminina.

Numa fase mais recente, apoiado num espólio interminável de materiais em que os baús das nossas casas são ricos, associado a outros normalmente usados na sua profissão, como telas, areia, brita fina, impermeabilizante, cola de madeira, cola para azulejos, madeiras, desperdício e gesso, buscou nas diferentes texturas e formas de as combinar, associado ainda a *nuances* de cor, uma harmonia contrastante.

Oito anos depois e sem ter voltado a fumar, José Carlos Silva continua envolvido em telas e pincéis, num verdadeiro vício para a vida.



© 2012 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.:859AP113



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

Duarte Correia

Nesta época, plena de calor estival, onde o trabalho para muitos de vós cede lugar a um mercedíssimo período de lazer e descanso retemperador, redijo-vos neste mês de julho, um brevíssimo texto, dedicado à «Página do Presidente», a publicar em setembro na Revista Dor n.º 3 de 2012.

Não posso deixar de referir o 5.º Encontro Nacional das Unidades de Dor, que decorrerá na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria nos dias 19 e 20 de outubro de 2012 integrado na Semana Europeia/Dia Nacional de Luta Contra a Dor (20 de outubro), precedido no mesmo local (a 18 e 19 de outubro) das II Jornadas da Unidade de Dor do Centro Hospitalar Leiria-Pombal.

O objetivo principal deste 5.º Encontro é proporcionar aos profissionais que integram as Unidades de Dor, um fórum de discussão sobre temas que consideramos relevantes para a sua atividade profissional, reafirmando a natureza e o conceito da multidisciplinaridade. A Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED) convida e suporta os custos, a exemplo dos eventos anteriores, dos médicos, de dois enfermeiros e de um representante de cada um dos outros grupos profissionais (psicólogos, assistentes sociais, outros grupos) de cada uma das Unidades de Dor.

Por motivos organizativos, é da maior importância que sejam cumpridos por todos vós os prazos solicitados para o envio do boletim de inscrição (até 15 de setembro) por carta A/C de Ana Tavares para o Departamento de Biologia Experimental, da Faculdade de Medicina do Porto, 4200-319 Porto, por fax (225 513 655) ou e-mail (tavaresa@med.up.pt).

O programa das II Jornadas da Unidade de Dor do Centro Hospitalar Leiria-Pombal, que terão lugar a 18 e 19 de outubro no mesmo local, é deveras interessante e atrativo, constituindo por si só um motivo cabal para nos deslocarmos a Leiria neste período.

Integradas nas atividades comemorativas da semana europeia, decorrerão múltiplos eventos em diversos pontos do país, que a APED incentiva e estimula. Pretendemos que cada um de vós (preferencialmente de segunda a quarta-feira), organizem nos vossos hospitais, centros de saúde ou na comunidade onde se inserem uma atividade alusiva, vocacionada para o público ou para os profissionais de saúde, contribuindo de forma inequívoca para o sucesso desta semana europeia.

No Dia Nacional de Luta contra a Dor procederemos a exemplo dos anos anteriores à entrega dos diversos prémios (Desenhar a Minha Dor, Grünenthal Dor, «Revista Dor», Jornalismo/Dor

e ao anúncio dos laureados das Bolsas APED/Janssen e APED/Fundação Grünenthal de apoio à formação na área da Dor.

O regulamento destas bolsas (cujos estágios serão realizados no estrangeiro), prazos, condições de candidatura e outras informações estarão disponíveis no nosso portal www.aped-dor.com a partir do início de agosto de 2012 e as Bolsas APED/Fundação Grünenthal poderão também ser consultadas no site www.fundacaogrunenthal.pt.

Recordo-vos ainda que neste âmbito da formação, estabelecemos um protocolo com a Sociedad Española del Dolor (SED) de colaboração mútua, permitindo a candidatura e atribuição das denominadas «becas iberoamericanas» (http://www.sedolor.es/doc/becas_iberamericanas.pdf), inicialmente destinadas apenas a especialistas da América Latina.

A Medicina da Dor, à semelhança das outras áreas da Ciência, tem sofrido avanços insofismáveis e muito significativos, sendo fundamental não nos acomodarmos, rejeitarmos o *statu quo*, empenharmo-nos ativamente na busca e promoção do conhecimento científico, na diferenciação e capacitação técnica, mantendo uma visão holística e humanizante, recusando uma acomodação fácil, fruto de um desencanto por muitos de nós vivido, consequência das dificuldades e da conjuntura que atravessamos.

Por este motivo, estas «bolsas de formação na área da Dor», destinadas a todos aqueles que exercem atividade clínica ou de investigação, serão um contributo modesto, mas o atualmente possível, para atingirmos este desiderato.

Será ainda, na minha opinião, da maior importância uma reflexão atenta relativa aos conselhos ou recomendações do grupo de trabalho que, no âmbito da CNCDOR, visitou as Unidades de Dor deste país, cujos relatórios «individuais» há muito foram remetidos para os Conselhos de Administração dos diversos hospitais, para a sua divulgação e informação aos profissionais dessas estruturas.

É fundamental, com suporte nessas recomendações, promover de uma forma ativa o nosso «magistério de influência» para que as mesmas constituam um importantíssimo fator de mudança e transformação das nossas Unidades de Dor, reconhecendo de forma inequívoca o trabalho, o esforço e o desempenho dos seus profissionais, possibilitando uma adequação dos seus recursos humanos e materiais, permitindo uma melhoria real na acessibilidade, na prestação, na capacitação e diferenciação de cuidados aos nossos doentes, razão e ser do nosso mister.

Editorial

Silvia Vaz Serra

E escrevo este editorial em meados de julho... e veio-me à memória alguns textos de Nuno Lobo Antunes em «Sinto muito»: «Em Portugal o médico passou a funcionário público e depois a burocrata. A essência da sua profissão perverteu-se, e o prestígio social, inevitavelmente, cairá também. Se assim for, a Medicina não mais atrairá os melhores espíritos. A relação única e íntima entre o doente e o seu médico não se compadece com horários rígidos, nem com a necessidade de ir buscar as crianças ao colégio. Desconfio que em breve a cotação em bolsa do património genético do estudante de Medicina cairá para valores apropriados a este tempo de crise. Quem estará interessado nos genes do “médico-manga-de-alpaca”?».

... «Tudo o que o médico diz sem olhar é bula de medicamento».

... «Quando olho nos olhos de um estudante de Medicina, imediatamente sei: *if he has It*. Também eu, embora não consiga explicar aos burocratas da Medicina, aos políticos idiotas, que elegem as médias do liceu como único critério de acesso a Medicina, o que “*It*” significa.»

... «Foi nessa altura que melhor compreendi as necessidades de um doente, e as necessidades dos toxicodependentes. O médico anestesista, chinês pequenino, de olhos em fenda, injetou-me na veia, sem explicações ou aviso prévio, um produto desconhecido. Passados alguns segundos, Hiroshima rebentou dentro de mim. Um cogumelo de impressões subiu pela espinha para rebentar na cabeça... Pior foi quando acordei e de médico passei a paciente... Faz bem aos médicos essa experiência... Médico da dor era o meu título, a minha responsabilidade... Tornava-se então aparente que o verdadeiro motivo da consulta era a solidão, o desejo de companhia, de um ouvido que ouvisse, de uma voz que respondesse, de um coração que entendesse... No fim, antes de desligar, o agradecimento sentido, a afirmação da melhoria substancial da dor do corpo, e da dor da alma, porque ambas se confundiam.»

Perdoem estas longas citações... o que têm a ver com o editorial de uma revista que fala sobre Dor? O conhecimento científico, o trabalho, têm de ser valorizados, enaltecidos, potenciados

(sem investigação, sem dúvida e procura não há evolução, avanço...) mas não podem ficar alheados, apartados, isolados do sentir, da partilha, da emoção, da dádiva. Esta forma de estar não se restringe aos médicos mas a todos os profissionais que lidam com alguém que tem, que vive com dor. É de todos estes conceitos e estados de alma que se pretende falar, discutir, partilhar nesta vossa revista.

Neste número são abordados assuntos tão distintos como ética, a importância das percepções sobre o ambiente físico, como abordar a cefaleia pós-punção da dura, um diálogo entre Eros e a dor, um caso clínico sobre eritromelalgia e dor em cuidados intensivos. Em vez de tecer considerações sobre cada artigo *per si*, convido-vos a ler atentamente estes excelentes artigos (e bem mais produtivo), convicta de que alguns deles (é impossível e pouco desejável o unanimismo) vos despertarão o interesse e vontade de aprofundar e discutir esse(s) tema(s) em particular.

No final, podemos sempre optar:

«Ganhei experiência e sabedoria, fiz novas amizades – mas no fundo de mim próprio só havia um enorme vazio. Habituei-me a ele, habituei-me a ser um simples invólucro à espera da morte. Abandonei-me ao lento desfiar dos dias. Mas a voz dos deuses é que decide o destino dos homens, mesmo quando eles não lhes dão ouvidos. (...) Arduno tinha razão: o nosso mundo acabou... até eu me vejo obrigado a escrever tudo isto na língua do invasor, a única em que sou capaz de escrever...»

João Aguiar, «A voz dos deuses»

«O ano de 1000 foi um período admirável de reconstrução e esperança. Pudessemos esse espírito regressar agora, nesta infância do século, e encorajar os homens para reconstruírem aquilo que tem sido degradado. E que, desta feita, a obra maior fosse o próprio homem.»

Mia Couto, «Pensageiro frequente»

«Detesto lugares-comuns. São uma espécie de *outlets* da inteligência onde, por preços muito baratos, se compram imitações de pensamento.»

Lobo Antunes, «Sinto muito»

Até breve.

Considerações Éticas no Tratamento da Dor

José Luís Portela

Gostaria de começar por contar uma pequena história que ficou conhecida, na minha antiga unidade, como «a história da polaca».

Tratava-se de uma senhora de nacionalidade polaca, refugiada da última guerra mundial, que nos foi enviada com um quadro de cancro avançado da mama com extensa infiltração local, dores incoercíveis, elefantíase do membro superior correspondente e grande compromisso funcional por atingimento do plexo braquial.

Vivia-se na altura, na nossa unidade e não só, no início da década de 80 do século precedente, uma certa euforia por técnicas de recuperação intensiva – bloqueios e fisioterapia – na tentativa, que julgávamos correta, de melhorar a qualidade de vida da doente.

E esta senhora, provavelmente pouco informada e mal esclarecida, foi, durante algum tempo, autenticamente massacrada com uma terapêutica agressiva, procurando inculcar-lhe uma qualidade de vida que ela não podia nem queria desfrutar.

Ainda hoje recordo o seu ar resignado e as suas palavras magoadas:

– Mais não, doutor!

Felizmente pudemos retroceder a tempo e conferir-lhe a paz e tranquilidade que desejava.

E foi então que me apercebi que não se pode fazer tudo.

Há limites, limites que nós temos de impor a nós próprios e aos nossos atos.

Quais esses limites?

Esses limites são, essencialmente, princípios éticos ou princípios da Ética.

A Ética é o ramo da Filosofia que estuda os assuntos morais e do caráter.

Deriva da palavra grega *ethos*, que é a nossa morada, o nosso fundo, a nossa alma, o nosso caráter, e determina toda a nossa conduta, quer com nós próprios quer com a sociedade.

Segundo os filósofos gregos, como Sócrates, Platão e Aristóteles, o *ethos* tende para o Bem, em oposição ao Mal, e esta filosofia influenciou fortemente o espírito judaico-cristão e foi base de muitos códigos de conduta em vários ramos do saber, incluindo a Medicina.

Embora a Ética sempre estivesse subjacente ao exercício da Medicina, só em 1971, VR Potter, biólogo e investigador em oncologia, no seu livro *Bioethics – Bridge to the Future*, propõe o termo «Bioética» para o estudo sistemático das dimensões morais das ciências da vida e do cuidado médico.

Em 1976, o Relatório Belmont (ou Informe Belmont), no decorrer duma comissão criada em 1974 para regulamentar a pesquisa, estabelece três princípios éticos: autonomia, beneficência e justiça.

Em 1979, Beauchamp e Childress acrescentam um quarto: não-maleficência.

Mais recentemente têm sido descritos mais dois princípios: vulnerabilidade e precaução.

Começamos pelos princípios da beneficência e da não-maleficência.

São princípios hipocráticos.

No *Corpus Hippocraticum*, conjunto da obra atribuída a Hipócrates e seus seguidores, estes princípios encontram-se logo estabelecidos:

– «Não levarei em qualquer casa em que entre outro objetivo que não seja o bem dos enfermos» (*bonum facere*).

– «Estabelecerei o regime dos doentes da maneira que lhes seja mais proveitosa, segundo as minhas faculdades e o meu entender, evitando todo o mal e toda a injustiça» (*primum non nocere*).

Estes dois princípios inserem-se na extraordinária revolução que se estabeleceu na Grécia Clássica quando se passou de uma atitude meramente religiosa, mágica-teúrgica e, muitas vezes, punitiva, exercida pelos sacerdotes e pelos templos, para um conceito intuitivo-racional, que se inicia com a liberdade de pensamento dos grandes filósofos e das Escolas que vão criando a partir do século V a.C., como a de Pitágoras de Crotona ou de Empédocles de Agrigento.

Estes dois princípios completam-se e há até quem defenda que estes princípios se devem juntar.

No entanto, entre o fazer bem, o tal *bonum facere*, e o não fazer mal, *primum no nocere*, vai toda uma distância.

No caso da polaca, havia, como é evidente, todo o desejo de lhe proporcionar o melhor conforto possível à luz dos conhecimentos de então.

No entanto, estávamos o provocar à doente um mal-estar, um sofrimento que a senhora não queria («Mais não, doutor!»).

Isto levanta um problema muito comum em Medicina que é o paternalismo.

Embora seja comum afirmar-se que na falta de legislação deve atuar-se como um bom pai de família, preceito que é, muitas vezes, utilizado na Justiça, o não levar em linha de conta o sentir e o desejo do doente pode criar situações embaraçosas.

Somos, muitas vezes, levados a sobrepormos ao doente, decidindo por nós aquilo que achamos que é o melhor para ele.

E nem sempre o que nós pensamos corresponde àquilo que o doente deseja.

A própria superproteção pode ser indesejável.

Lembro-me de um caso de uma senhora indiana seguida na nossa consulta, superprotegida pelas filhas, confidenciar-me que só se sentia bem ao fim de semana, dias em que as filhas a deixavam sozinha, pois só nesses dias podia fazer o que lhe apetecia, que, coitada, não seria muito, dada a situação avançada em que se encontrava.

É fundamental, no entanto, que estes princípios existam e sejam lembrados. para evitar que sob a capa da beneficência se provoque toda e qualquer forma de agressão ao doente, como por exemplo o encarniçamento terapêutico ou qualquer forma mais ou menos encapotada de utilização de novos fármacos ou novas terapêuticas, que constituem autênticas violações ao princípio da não-maleficência.

O princípio da autonomia, de *auto*, próprio, e *nomo*, norma, é um princípio de respeito pela pessoa humana e o seu direito à autodeterminação (decidir por si própria).

É um conceito kantiano que defende o indivíduo como pessoa moral e autónoma.

Em 1914, um juiz americano condenou o autor de uma cirurgia que praticou uma operação mais extensa do que tinha sido autorizado pelo doente e, como esta situação não estava prevista na lei, este ato passou a constituir jurisprudência.

Este princípio deverá sempre ser respeitado, levando em conta a decisão do doente, que para isso deve dar o seu consentimento esclarecido e informado das consequências e alternativas da sua decisão.

Mais, o doente pode delegar, renovar ou revogar o seu consentimento.

No caso das crianças, deficientes mentais ou pessoas incapazes de decidir, a lei estabelece a quem compete a responsabilidade da decisão, mas compete ao médico atuar sempre em benefício do doente.

O 4.º princípio é o da justiça. Este princípio, já enunciado por Hipócrates, pressupõe igualdade no sentido de uma sociedade justa, com direito à liberdade, igualdade de oportunidades e distribuição de riqueza.

É um princípio que se insere nos direitos, liberdades e garantias do cidadão que, como todos sabem, ultrapassa completamente a capacidade de intervenção dos profissionais de saúde, mas que não pode ser esquecido sobretudo naquilo que comporta discriminação aos cuidados de saúde.

De qualquer maneira alguma coisa pode ser feita.

Lembro, a propósito, todo o movimento e esforços desenvolvidos por tantos na legislação sobre comparticipação de opióides, que conduziu à sua prescrição quase gratuita, o que constituiu um avanço enorme no tratamento da dor.

Esperemos que as vicissitudes por que passa a atual situação económico-social do nosso país não ponha entraves ou retrocessos a esta situação, o que constituiria não só um golpe nos direitos e garantias do doente, como uma violação ética ao princípio da justiça.

Vulnerabilidade. Este princípio, introduzido por Kemp P, Rendtorf J, em 1998, baseado num estudo multicêntrico europeu, baseia-se na vulnerabilidade perante a doença de certas pessoas como crianças, velhos, diminuídos, doenças incapacitantes e avançadas.

Este princípio não deve ser confundido com paternalismo, mas com o reconhecimento das circunstâncias em que a vida humana merece uma proteção privilegiada.

De acordo com o conceito de isonomia, termo grego para definir igualdade de direitos políticos, devemos tratar igualmente os iguais e desigualmente os desiguais na medida da sua desigualdade.

Segundo D. Serrão, os seres humanos em determinada situação não são iguais na sua capacidade de suportar relações com o mundo natural e com outros seres humanos, pelo que é eticamente aceitável uma discriminação positiva em favor dos mais fracos ou dos mais vulneráveis.

Este aspeto é, sem dúvida, importante nas situações em que temos de decidir o que é melhor para o doente, ou que critérios económicos de pendor custo-benefício não devem ser aplicáveis, como por exemplo no bem-estar de um moribundo.

Devemos, pois, ser muito cautelosos quando, embora cheios de boas intenções, não nos apercebemos daquilo que é verdadeiramente a vontade do doente, o que pode conduzir-nos a situações de omissão ou obstinação terapêutica.

Este problema pode ser obviado pela vontade expressa do doente enquanto capaz de decidir, através de um testamento vital, tema que poderá vir a ser um tema fraturante da atual legislatura.

Precaução. Este princípio, muito recente, baseia-se na garantia que deve ser dada aos doentes, dos riscos potenciais e ainda não passíveis de identificação de determinados fármacos ou tratamentos.

Na realidade, assistimos frequentemente ao uso de alguns arrojados terapêuticos dos quais desconhecemos as eventuais consequências.

Lembro-me, por exemplo, dos excessos que se cometeram quando se descobriu a via extradural como um local privilegiado para a administração de medicamentos no tratamento da dor e a sua utilização sem regras nem cuidados, o que me levou, num artigo já antigo, a chamá-lo uma via prostituída.

A introdução de novos fármacos deve levar em linha de conta este princípio, já que muitos dos efeitos à distância não podem ser previsíveis e podem ser potencialmente nocivos.

E não basta os laboratórios encharcarem de informações as bulas que acompanham os medicamentos, que os tornam quase «intomáveis», pois o aparecimento de efeitos adversos não previsíveis pode acontecer o que exige precauções acrescidas.

Não posso, também, deixar de tecer algumas considerações sobre a bioética e a investigação em seres humanos, já que o tratamento da dor implica a utilização de novos fármacos e novas técnicas.

Em consequência das atrocidades cometidas na 2.^a Guerra Mundial em prisioneiros, surgem diretrizes no sentido de proteger as pessoas de atos desumanos.

É assim que em 1947 surge o Código de Nuremberga, depois a Declaração de Helsínquia em 1964, posteriormente melhorada em 1970 e 1996.

Trata-se de uma visão kantiana do ser humano como ser inviolável, nunca devendo ser utilizado como um meio mas como um fim, em que os interesses do indivíduo devem prevalecer acima dos da sociedade.

A partir da década de 1980 do século precedente, surgem as Diretrizes Internacionais para as Pesquisas Biomédicas em Seres Humanos, em conjunto com o *Council for International Organization of Medical Sciences*.

A Europa cria a Comissão Europeia de Bioética e a Carta dos Direitos da Pessoa Doente e, já este ano, em Kos, na Grécia, a Carta Europeia de Ética Médica.

Entre nós, o Código Deontológico estabelece os princípios em que deve assentar uma boa prática médica, como, por exemplo, o artigo 31.^o que diz expressamente: «O médico que aceite o encargo ou tenha o dever de atender um doente obriga-se por esse facto à prestação dos melhores cuidados ao seu alcance, agindo sempre com correção e delicadeza, no exclusivo intuito de promover a saúde, conservar a vida e a sua qualidade, suavizar os sofrimentos, nomeadamente nos doentes sem esperança de cura

ou em fase terminal, no pleno respeito pela dignidade do ser humano».

Como se vê, não é por falta de legislação e recomendações adequadas que o doente não deve ser corretamente tratado.

E será que o é?

Voltemos à história da polaca.

Qual o princípio ou princípios violados?

De um modo geral é muitas vezes difícil atribuir apenas a violação de um princípio, já que eles se interligam.

Por exemplo, o princípio da beneficência implica, à partida o respeito pelo da não-maleficência, e há até quem defenda que estes dois princípios devem estar juntos.

O mesmo acontece com autonomia e justiça, pois o respeito pela pessoa humana implica a noção de que todos merecem o mesmo respeito, o que já é um conceito de justiça.

E, provavelmente, outros se poderiam equacionar.

Analisemos, então, a história da polaca.

Princípio da beneficência: julgo que não foi violado, pois, à luz dos conhecimentos da época, estávamos a tratar a senhora da maneira que considerávamos mais adequada e cuja atuação reverteria para o bem da doente – *bonum facere*.

Poderá considerar-se, no entanto, alguma atitude de paternalismo, na medida em que a avaliação do que seria melhor para a doente foi a minha, e não aquela que a doente desejaria.

Princípio da não-maleficência: embora não houvesse intenção deliberada em prejudicar a senhora e não ter havido consequências nefastas dos atos praticados, julgo que há violação deste princípio, pois não se verificou a melhoria esperada e os tratamentos eram muito nefastos para a doente.

Princípio da autonomia: aqui sim, há uma manifesta violação deste princípio ético, na medida em que a senhora não foi devidamente esclarecida sobre os atos praticados, seu desconforto, prognóstico ou alternativas ao tratamento.

Gostaria ainda de acentuar que não basta, nestes casos, um consentimento ou a assinatura do doente, é necessário um completo esclarecimento do que se pretende fazer e quais as suas limitações, danos ou consequências, pois muitas vezes o doente tende a acreditar totalmente no médico e a confiar que este fará por ele tudo o que considere melhor.

Princípio da justiça: julgo que não, pois não se verificou qualquer discriminação, positiva ou negativa, em relação à doente e aos atos realizados que foram efetuados de acordo com o estado da arte verificada naquela época.

Quanto aos princípios da vulnerabilidade e da precaução, julgo não poderem ser invocados, pois a doente estava perfeitamente capaz de decidir, a sua vontade foi respeitada e não estava em jogo nenhum tratamento em fase de experimentação do qual se desconheciam as consequências.

Não gostaria de terminar este tema sem abordar outra questão.

Quando se abordam temas éticos em Medicina, e particularmente em dor, é difícil não invocar a sua ligação com os direitos, liberdades e garantias.

À luz dos conhecimentos atuais e da noção de cidadania que, felizmente, está cada vez mais presente nas sociedades modernas, 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 esteja 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.

É aqui que mais se faz sentir o princípio da vulnerabilidade a favor dos mais fracos, cabendo essa responsabilidade a todos nós e à sociedade.

Tratar adequadamente a dor é um direito do doente e um dever da sociedade.

Quando se aproximam tempos em que provavelmente seremos chamados a pronunciarmo-nos sobre questões fundamentais da nossa existência,

como o testamento vital e até a eutanásia, é bom que nos interroguemos sobre questões que envolverão sempre princípios de ética, de direitos, liberdades e garantias.

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

Chegados a este ponto, pode perguntar-se: será que é necessário conhecer em profundidade princípios de Ética para se tratar convenientemente e adequadamente um doente?

Devo confessar-vos que tenho aflorado este tema com colegas com provas dadas, de grande profissionalismo e competência, que são eventualmente incapazes de descrever, em pormenor, estes princípios.

Eu mesmo, só muito tardiamente me interessei pelas questões da Ética e não foi por isso que me penitencio se acaso infringi algumas regras.

Isto porque a Ética, como dizia inicialmente, está dentro de nós, é a nossa morada, o nosso fundo, a nossa alma, que nos molda o caráter e nos indica o caminho certo.

E, salvo erros de genética ou alterações comportamentais de *borderline*, todo o médico procura o que é melhor para o doente.

Como dizia Hipócrates, como está bem expresso no nosso cartão da Ordem: «A saúde do meu doente será sempre a minha primeira preocupação».

Cefaleias Pós-Punção da Dura-Máter

Laila Castelo-Branco¹, Irene Ferreira², Tiago Taleço³, Tânia Seixas¹,
Luis Liça¹, Lisbete Cordeiro³ e João Silva Duarte⁴

Resumo

As cefaleias pós-punção da dura-máter (CPPD) são uma das complicações mais frequentes das técnicas de anestesia/analgesia do neuroeixo. Existem diversos fatores de risco ligados ao doente e à técnica. Apesar da sua fisiopatologia exata ainda não estar totalmente esclarecida, o evento desencadeante primário é sempre a criação de uma solução de continuidade que permite a saída de líquido cefalorraquidiano (LCR) do espaço subaracnoideu com uma diminuição subsequente do seu volume e pressão. O quadro clínico segue geralmente um padrão típico e a sua gravidade é variável. A terapêutica visa o alívio dos sintomas e a atuação sobre os mecanismos fisiopatológicos na origem das cefaleias. No leque de opções terapêuticas existem medidas não-invasivas e medidas invasivas, das quais se destaca o *patch* sanguíneo. No Departamento de Anestesiologia do Hospital São Bernardo, o primeiro *patch* sanguíneo para alívio das CPPD registou-se em 1998. Em 2003 implementa-se o registo de todas as CPPD. No período de 2003 a 2010 registaram-se 52 casos. Foram todos sujeitos a tratamento conservador que foi eficaz em 31 casos. Os 21 casos refratários à terapêutica inicial foram submetidos a *patch* sanguíneo, com uma eficácia de 100% e sem registo de complicações.

Palavras-chave: Cefaleias. Punção da dura-máter. Líquido cefalorraquidiano. Medidas não-invasivas. Medidas invasivas. *Patch* sanguíneo.

Abstract

Postdural puncture headache (PDPH) continues to be one of the most common complications of neuroaxial anesthesia/analgesia. There are several risk factors related to the patient and to the technique. Even though the exact pathophysiology is still under investigation, the primary triggering event is the dural perforation that allows leakage of cerebrospinal fluid from the subarachnoid space with a subsequent reduction of its volume and pressure. The clinical presentation follows a typical pattern and its severity is variable. The aim of therapeutic measures is not only to relieve the symptoms but also to try to act upon the pathophysiological mechanisms that originate the headache. Treatment options include conservative and invasive measures, among which we highlight the blood patch. In the Department of Anesthesiology of São Bernardo Hospital, the first epidural blood patch was reported in 1998. In 2003, began recording all cases of PDPH. From 2003-2010 we registered 52 cases of PDPH. They were all managed with conservative measures that were effective in 31 cases. In the other 21 patients the first measures failed to resolve the headache and they were treated with epidural blood patch which had a success rate of 100%. There were no registered complications. (Dor. 2012;20(3):9-14)

Corresponding author: Tiago Taleço, micas21@hotmail.com

Key words: Headache. Dural puncture. Cerebrospinal fluid. Conservative measures. Invasive measures. Blood patch.

¹Interno do Internato Complementar Anestesiologia

²Assistente Graduada Anestesiologia

³Assistente Anestesiologia

⁴Chefe de Serviço Anestesiologia
Diretor do Departamento de Anestesiologia
Centro Hospitalar de Setúbal, EPE
Setúbal

E-mail: micas21@hotmail.com

Introdução

Os primeiros casos de CPPD foram descritos no final do século XIX pelo cirurgião alemão August Bier¹. Apesar de a sua incidência ter diminuído significativamente, continua a ser uma das complicações mais frequentes das técnicas de anestesia/analgesia do neuroeixo. Atualmente, a incidência média é de cerca de 8%, mas pode variar de 5 a 81%, dependendo de vários fatores². Existem fatores de risco ligados ao doente – nomeadamente idade jovem, sexo feminino, gravidez e uma história pessoal de enxaqueca ou CPPD anterior³ – e fatores ligados à técnica, dos quais se destacam: o calibre e *design* da agulha utilizada, o local de punção da dura-máter, a pesquisa do espaço epidural com ar e a experiência e fadiga do médico³⁻⁵.

Fisiopatologia e quadro clínico

Anatomicamente, a dura-máter estende-se do forâmen *magnum* até S2 onde se funde com o *filum terminale*. É constituído sobretudo por um tecido conjuntivo denso de fibras elásticas e de colagénio que se dispõem aleatoriamente. A sua espessura é variável ao longo do seu trajeto⁷. O LCR encontra-se sobretudo no espaço subaracnoideu cerebral e medular. A sua função principal é de proteção contra o trauma. É maioritariamente produzido a nível dos plexos coroideus e absorvido nas granulações aracnoideias de modo a que num determinado momento só existam cerca de 150 ml de LCR. A pressão do líquido é mantida num valor médio de 10 mmHg mas varia com a posição, sendo que na posição horizontal apresenta um valor que varia entre 5-15 cm H₂O e com o levantar aumenta para cerca de 40 mmHg^{6,7}.

A fisiopatologia exata das CPPD ainda não está totalmente demonstrada, mas pensa-se que esteja relacionada com vários fatores. O evento desencadeante primário é sempre a perfuração da dura-máter que cria uma solução de continuidade, permitindo a saída do LCR do espaço subaracnoideu com uma diminuição subsequente do seu volume e pressão. A diminuição do volume conduz a hipotensão cerebral com venodilatação compensatória (teoria de Monro-Kellie) que está na origem das cefaleias⁷. A diminuição da pressão do líquido leva à tração sobre algumas estruturas de suporte cerebral, nervos cranianos e cervicais quando o doente inicia o levantar, o que está na origem de alguns dos sintomas que acompanham este tipo de cefaleias⁷.

O quadro clínico segue, na maioria das vezes, um padrão típico. Os sintomas têm início nos primeiros três dias após punção da dura-máter em 90% dos doentes, sendo que em 65% dos casos o quadro instala-se nas primeiras 24 h. Embora com menor frequência, pode também apresentar uma evolução atípica

com instalação mais tardia dos sintomas (entre o 5.º e o 14.º dia pós-punção). A *International Headache Society* definiu CPPD como uma cefaleia de distribuição tipicamente fronto-occipital, irradiando por vezes para o pescoço e ombros, de intensidade moderada a severa e que apresenta um padrão clássico de agravamento com o levantar e alívio com o decúbito⁸. Destacam-se também alguns sintomas acompanhantes que podem ou não estar presentes como náuseas e vômitos, rigidez da nuca, fotofobia, diplopia e alterações auditivas^{7,9}. No que diz respeito à duração do quadro, existem alguns relatos de persistência dos sintomas por períodos até um ano mas, na grande maioria dos casos, é um quadro autolimitado no tempo cuja resolução sem tratamento estima-se ser de seis semanas em 85% dos casos⁷.

Apesar deste caráter autolimitado, torna-se necessário iniciar o tratamento com a instalação da sintomatologia, particularmente nas cefaleias moderadas a severas, pois este quadro clínico está muitas vezes associado a aumento do *stress* no período pós-operatório ou pós-parto, podendo originar uma incapacidade total, o aumento do número de complicações e um prolongamento do internamento hospitalar.

Terapêutica

Na abordagem inicial, é importante a exclusão de outras causas para cefaleias, em particular algumas alterações intracranianas graves nomeadamente: a hemorragia intracraniana, qualquer lesão intracraniana ocupando espaço, a trombose venosa cerebral e a meningite^{7,10,11}.

É também importante realçar que, no caso particular das puérperas, estima-se que em 39% dos casos apresentem cefaleias durante a primeira semana após o parto, independentemente de qualquer história de punção da dura-máter¹².

No que diz respeito à terapêutica, esta visa o alívio dos sintomas e a atuação sobre os mecanismos fisiopatológicos na origem da cefaleia. Distinguem-se dois tipos de intervenções: medidas não-invasivas e invasivas.

Medidas não-invasivas

As medidas não-invasivas podem ser divididas em não-farmacológicas e farmacológicas. As primeiras consistem no apoio psicológico, repouso e hidratação. As cefaleias no período pós-operatório ou pós-parto são uma fonte de *stress* adicional se a situação não for devidamente esclarecida. Nesse sentido, é importante esclarecer os doentes sobre a provável origem da sua sintomatologia, explicar o seu caráter autolimitado no tempo e os tipos de tratamento disponíveis. Outra medida não-farmacológica é

o repouso. Este deve ser iniciado apenas com o início da sintomatologia e não de forma preventiva, pois inúmeros estudos vieram comprovar que essa medida não é preventiva e apenas atrasa o diagnóstico¹³⁻¹⁵. A hidratação é também importante, de modo a garantir a normovolemia e a produção adequada de líquido. Não está demonstrado qualquer benefício na hidratação excessiva dos doentes¹⁵.

Outra componente das medidas não-invasivas é o tratamento farmacológico. Destaca-se, em primeiro lugar, a terapêutica anti-inflamatória e analgésica, não estando comprovada a vantagem de um grupo farmacológico específico nestes casos¹⁶. A sua função principal é o alívio dos sintomas enquanto decorre a cicatrização da solução de continuidade criada na dura-máter⁷. Em segundo lugar, surge a utilização da cafeína com o objetivo de agir sobre os mecanismos fisiopatológicos da cefaleia. Esta atua como estimulante do sistema nervoso central e é vasoconstritor cerebral⁷. Surgiu pela primeira vez como possível alternativa para o tratamento das CPPD nos anos 40 e desde então têm sido publicados inúmeros estudos que pretendem avaliar a eficácia desta terapêutica. Existem preparações orais e endovenosas sob a forma de benzoato de cafeína. Em estudos efetuados, a cafeína oral em doses de 300 a 500 mg uma a duas vezes por dia, revelou uma eficácia de 75 a 80% no alívio inicial dos sintomas nas primeiras 24 horas após o tratamento^{16,17}. No entanto, este efeito foi transitório tendo recorrido em quase todos os casos após 48 horas¹⁷. A cafeína é um possível adjuvante, que pode ser instituído em conjunto com a restante terapêutica não-invasiva, mas que por si só não terá eficácia no alívio dos sintomas a longo prazo^{7,16,17}. Existem outras alternativas terapêuticas que continuam em estudo. À semelhança da cafeína, o sumatriptano (agonista dos receptores da serotonina tipo 1-d) é também um vasoconstritor cerebral e, apesar de haver alguns relatos de casos em que foi uma alternativa terapêutica de sucesso, estudos mais recentes não o confirmaram como alternativa^{18,19}. A utilização da hidrocortisona, dadas as suas propriedades anti-inflamatórias e ação sobre a bomba de sódio-potássio (que intervém na produção de líquido) é uma alternativa que também se tem mostrado eficaz, sobretudo no tratamento das CPPD que não respondem a outras medidas conservadoras²⁰. São necessários mais estudos controlados para estabelecer o seu papel exato na prevenção e tratamento das CPPD²⁰. Por fim, outra alternativa terapêutica também em estudo é a utilização da gabapentina, que tem demonstrado eficácia em alguns trabalhos²¹.

Medidas invasivas

A maioria dos quadros de CPPD são situações transitórias e autolimitadas, que respondem à

terapêutica conservadora²². No entanto, em algumas situações mais graves, refratárias às medidas conservadoras, são necessárias medidas invasivas. É neste contexto que surge o *patch* sanguíneo.

Em paralelo com o *patch* sanguíneo, surgem também outras medidas invasivas cujo objetivo principal é evitar as complicações atribuídas a esta técnica.

A primeira destas medidas é o *patch* salino, que consiste na introdução de soro fisiológico estéril no espaço epidural. Em teoria, se a resolução do quadro após o *patch* sanguíneo se deve ao efeito de massa e tampão criado no local de saída de líquido, o mesmo poderia ser esperado de um *patch* salino. Apesar do relato de alguns casos de sucesso, não se consegue demonstrar que este tipo de terapêutica permita um alívio adequado e sobretudo duradouro das CPPD^{39,40}.

Em 1960, o cirurgião americano Gormley relatou pela primeira vez o alívio de CPPD com a injeção de 2-3 ml de sangue autólogo no espaço epidural²³. Pouco tempo depois, Di Giovanni e Dunbar descreveram o alívio imediato e permanente das CPPD em 41 de um total de 45 doentes, com a administração de 10 ml de sangue autólogo²⁴. Desde então surgiram inúmeros estudos que procuram evidenciar a melhor forma a otimizar esta terapêutica. Diversos investigadores têm vindo a demonstrar que volumes maiores de sangue associam-se a taxas de sucesso mais elevadas no alívio das cefaleias. Nos seus estudos, Crawford obteve uma taxa de sucesso de 98% com a injeção de 20 ml de sangue autólogo no espaço epidural²⁵. O volume exato que deve ser injetado ainda não está determinado, mas a maioria dos estudos recomendam que sejam administrados 10 a 20 ml e que se deve parar quando o doente sentir qualquer tipo de desconforto²⁶. Está igualmente recomendado o repouso durante uma a duas horas após o procedimento²⁷. Em estudos guiados por ressonância magnética (RM), ficou demonstrado que o *patch* sanguíneo atua como um tampão à saída de mais líquido pela solução de continuidade criada com um aumento quase imediato da sua pressão assim como um alívio dos sintomas. Nesses mesmos estudos demonstrou-se também uma distribuição do sangue ao longo dos espaços intervertebrais com valor médio de 4,6^{28,29}. No que diz respeito ao *timing* em que o *patch* deve ser feito, apesar do debate constante, são cada vez mais as publicações que demonstram uma eficácia muito superior quando é feito 24 horas após o início da sintomatologia, com uma a taxa de sucesso a rondar os 70 a 98%³⁰⁻³². Relativamente à execução profilática do *patch* sanguíneo, a literatura é unânime e não a recomenda³³. São contra-indicações para a sua realização a febre, alterações

Quadro 1. As CPPD no Centro Hospitalar de Setúbal de 2003 a 2010

	Cirurgia não-obstétrica	Em obstetrícia
Caracterização da população		
– Sexo		
• Feminino	11	78
• Masculino	1	N/A
– Estado físico ASA		
• ASA I	6	66
• ASA II	6	12
– Idade		
• < 18 anos	0	2
• 18-30 anos	2	52
• 31-45 anos	5	24
• 46-60 anos	3	0
• > 61 anos	2	0
Técnica anestésica/analgésica do neuroeixo utilizada		
– Anestesia/analgesia epidural	4	36
– Bloqueio subaracnoideu	8	36
– Bloqueio sequencial	0	6

na coagulação, recusa do doente e sinais de infeção no local de punção⁷. Nas complicações mais frequentes incluem-se a febre, geralmente autolimitada, e a dor lombar ou nos membros inferiores que surge em cerca de 35% dos casos³⁴. As complicações graves são raras mas existem casos descritos de exacerbação das cefaleias, de desenvolvimento de dor radicular, e de convulsões³⁵⁻³⁷. Tem sido também tema de debate a segurança da realização de uma técnica de anestesia/analgesia do neuroeixo em doente submetido no passado a um *patch* sanguíneo. Sobre este assunto existem alguns dados contraditórios mas, em 1999, foi publicado um estudo retrospectivo alargado que avaliou o sucesso da anestesia/analgesia epidural em todos os doentes da Clínica Mayo que, nos 12 anos anteriores, tinham sido submetidos a *patch* sanguíneo. Concluíram que não havia diferença significativa na taxa de sucesso da técnica entre os doentes que tinham ou não feito um *patch* sanguíneo, pelo que a sua realização prévia não foi considerada como um fator de exclusão na altura de decidir sobre a utilização deste tipo de anestesia/analgesia³⁸.

A utilização de cola de fibrina para selar a fonte de perda de líquido é outra das medidas

invasivas que surge como uma alternativa ao *patch* sanguíneo. Foi feita investigação tanto *in vitro* como *in vivo* no sentido de tentar demonstrar a sua aplicabilidade e a eficácia^{41,42}. No entanto, são necessários mais estudos para que esta possa ser considerada uma alternativa viável em relação ao *patch* sanguíneo.

Finalmente, também foi postulada em vários estudos recentes a hipótese de que, após punção acidental da dura-máter durante a técnica epidural, a colocação intratecal desse cateter poderia permitir não só a realização da técnica anestésica/analgésica como também prevenir a ocorrência de cefaleias, sobretudo quando permanecia por, pelo menos, 24 a 36 horas⁴³. É uma alternativa promissora mas que, uma vez mais, precisa de ser validada por estudos randomizados mais abrangentes.

Experiência do Departamento de Anestesiologia do Hospital São Bernardo

No nosso Departamento, em 1998 registou-se o primeiro *patch* sanguíneo efetuado para alívio de CPPD. De 1998 a 2003 realizaram-se 23 *paches* sanguíneos. Em 2003 implementou-se o

registo de todos os casos de CPPD em obstetrícia e após cirurgia não-obstétrica, assim como o resultado da sua terapêutica conservadora ou invasiva.

De 2003 a 2010 documentaram-se um total de 90 casos de CPPD (Quadro 1). A maioria foi em indivíduos do sexo feminino e jovens (cerca de 95% tinham menos de 45 anos). Quase 90% das CPPD registaram-se na população obstétrica (78 casos). Todos os casos foram submetidos a tratamento conservador durante as primeiras 24 h após o início da sintomatologia, com hidratação, ingestão de bebidas cafeinadas (no nosso hospital não existem preparações de cafeína oral ou endovenosa), repouso e terapêutica analgésica. Estas medidas foram eficazes e com alívio total dos sintomas em cerca de 70% dos casos ($n = 62$), não havendo grandes disparidades entre os dois grupos populacionais. A terapêutica inicial foi insuficiente ou sem efeito em 28 casos (24 puérperas e quatro pós-operatórios). Estes foram todos propostos para *patch* sanguíneo. Antes da técnica, foi validado com os doentes um consentimento informado onde se esclareceu o tipo de terapêutica que iriam ser submetidos, os resultados que se esperavam e as possíveis complicações. Excluíram-se as contra-indicações para a realização da técnica, nomeadamente a presença de sinais clínicos e laboratoriais de infeção sistémica. O procedimento foi realizado por dois anestesiológicos, sob monitorização e com técnica asséptica. Após a técnica os doentes permaneceram em repouso e sob vigilância durante duas horas e foram reavaliados nas primeiras 24 horas após o procedimento. O *patch* sanguíneo foi eficaz em todos os doentes e não se registaram complicações.

Conclusão

As CPPD são ainda uma causa importante de morbidade associada às técnicas de anestesia/analgesia do neuroeixo. Apesar do seu carácter habitualmente autolimitado, é fundamental a instituição precoce da terapêutica conservadora adequada. Nos casos mais graves são necessárias medidas terapêuticas invasivas, das quais se destaca o *patch* sanguíneo. A maioria das publicações recomendam a instituição desta medida 24 horas após o início da sintomatologia, refratária às medidas terapêuticas iniciais, com a utilização de cerca de 20 ml de sangue autólogo e o repouso durante uma a duas horas após a realização da técnica^{26,27,30-32}. Existem alternativas promissoras ainda em estudo que visam sobretudo um início ainda mais precoce do tratamento e garantindo uma eficácia aparentemente comparável.

Bibliografia

1. Wulf HF. The centennial of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:500-6.

2. Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design meta-analysis. *Anesthesiology*. 1994;81:1376-83.
3. Lybecker H, Mollen JT, May O, et al. Incidence and prediction of postdural puncture headache: a prospective study of 1021 spinal anesthetics. *Anesth Analg*. 1990;70:389-94.
4. Ross BK, Chadwick HS, Mancuso JJ, Benedetti C. Sprotte needle for obstetric anesthesia: decrease incidence of postdural puncture headache. *Reg Anesthesia*. 1992;17:29-33.
5. Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, et al. Postdural puncture headache: A Randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg*. 2000;91:916-20.
6. Vakharia SB, Thomas PS, Rosenbaum AE, Wasenko JJ, Fellows DG. Magnetic Resonance imaging of cerebrospinal fluid leak and tamponade effect of blood patch in postdural puncture headache. *Anesth Analg*. 1997;84(3):585-90.
7. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *British Journal of Anaesthesia*. 2003;91(5):718-29.
8. Beznov D, Sait A, Lipton R. Post-Dural Puncture Headache: Part I and part II. *Headache*. 2010;50(9):1482-98.
9. Lybecker H, Anderson T. Repetitive hearing loss following dural puncture treated with autologous epidural bloodpatch. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:987-9.
10. Bleeker CP, Hendriks IM, Booi LH. Postpartum post-dural puncture headache: is your differential diagnosis complete? *Br J Anaesth*. 2004;93(3):461-4.
11. Lockhart E, Baysinger CL. Intracranial Venous Thrombosis in the Parturient. *Anesthesiology*. 2007;107(4):652-8.
12. Sabharwal A, Stocks GM. Postpartum headache: diagnosis and management. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2011;11(5):181-5.
13. Carbaat PA, Van Crel H. Lumbar Puncture Headache: controlled study on the preventive effect of 24 hours bed rest. *Lancet*. 1981;2:1133-5.
14. Thoenissen J, Herkner H, Lang H, et al. Does bed rest after cervical or lumbar puncture prevent headache? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2001;165(10):1311-6.
15. Ghaleb A. Postdural puncture headache. *Anesthesiol Res Pract*. 2010;2010:102967.
16. Kotur PF. Evidence Based management of post dural puncture headache. *Indian J Anaesthesia*. 2006;50(4):307-8.
17. Camann DC, Murray RS, Mushlin PS, et al. Effects of oral caffeine on post dural puncture headache. A double-blind placebo controlled trial. *Anesth Analg*. 1990;70:181-4.
18. Hodgson C, Roitberg-Henry A. The use of sumatriptan in the treatment of postdural puncture headache. *Anaesthesia*. 1997;52:808.
19. Connelly NR, Parker RK, Rahimi A, Gibson CS. Sumatriptan in patients with postdural puncture headache. *Headache*. 2000;40:316-9.
20. Neves JF, Vieira VLR, Saldanha RM, et al. Uso da hidrocortisona no tratamento e na prevenção de cefaleia pós-punção de dura-máter: relato de casos. *Rev Bras Anestesiologia*. 2005;55(33):343-9.
21. Erol DD. The effect of oral gabapentina on postdural puncture headache. *AcutePain*. 2006;8:169-73.
22. Morewood GH. A rationale approach to the cause, prevention and treatment of post dural puncture headache. *Can Med Assoc Journal*. 1993;149(8):1087-93.
23. Gormley JB. Treatment of post-spinal headache. *Anesthesiology*. 1960;21:565-6.
24. Di Giovanni AJ, Dunbar BS. Epidural injection of autologous blood for postlumbar puncture headache. *Anesth Analg*. 1970;49:268-71.
25. Crawford JS. Epidural blood patch. *Anesthesia*. 1985;40:381.
26. Gaiser R. Postdural puncture headache. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(3):249-53.
27. Martin R, Jourdain S, Clairoux M, Tétrault JP. Duration of decubitus position after epidural blood patch. *Can J Anesthesia*. 1994;41:23-5.
28. Vakharia SB, Thomas PS, Rosenbaum AE. Magnetic Resonance Imaging of cerebrospinal Fluid Leak and Tamponade of Blood Patch in Postdural Puncture Headache. *Anesth Analg*. 1997;84:585-90.
29. Griffiths AG, Canaes FR, Beards SC, et al. Visualization of extradural blood patch for post lumbar puncture headache by magnetic resonance imaging. *Br J Anaesth*. 1993;70(2):223-5.
30. Loeser EA, Hill GE, Bennett GM, et al. Time vs success rate for epidural blood patch. *Anesthesiology*. 1978;49:147-8.
31. Banks S, Paech M, Gurrin L. An audit of epidural bloodpatch after accidental dural puncture with tuohy needle in obstetric patients. *Int J Obstet Anesth*. 2001;10:172-6.

32. Safa-isseront V, Thormann F, Malassine P, et al. Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache. *Anesthesiology*. 2001;95:334-9.
33. Boonmak P, Boonmak S. Epidural blood patching for preventing and treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001791.
34. Abouleish E, Vega S, Blendinger I, et al. Long-term follow-up of epidural blood patch. *Anesth Analg*. 1975;54:459-63.
35. Woodward WM, Levy DM, Dixon AM. Exacerbation of post-dural puncture headache after epidural blood patch. *Can J Anesth*. 1994;41:628-31.
36. Mehul JD, Dave PA, Martin MB. Delayed Radicular Pain Following Two Large Volume Epidural Blood Patches for Post-Lumbar Puncture Headache: A Case Report. *Pain Physician*. 2010;13:257-62.
37. Marfurt D, Lyrer P, Rüttimann U, Strebel S, Schneider MC. Recurrent post-partum seizures after epidural blood patch. *Br J Anaesth*. 2003;90(2):247-50.
38. Hebl JR, Horlocker TT, Chantigian RC, Schroeder DR. Epidural Anesthesia and analgesia are not impaired after dural puncture with or with out epidural bloodpatch. *Anesth Analg*. 1999;89:390-4.
39. Thew M, Paech M. Management of postdural puncture headache in the obstetric patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(3):288-92.
40. Liu SK, Chen KB, Wu RS, et al. Management of postdural puncture headache by epidural saline delivered with a patient-controlled pump: a case report. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2006;44:227-30.
41. Gil F, Garcia-Aguado R, Barcia JA, et al. The Effect of Fibrin Glue Patch in an In vitro Model of Postdural Puncture leakage. *Anesth Analg*. 1998;87:1125-8.
42. Patel MR, Caruso PA, Yousuf N, et al. CT-guided percutaneous fibrin glue therapy for cerebrospinal fluid leaks in the spine after surgery. *Am J Roentgenol*. 2000;175:443-6.
43. Jadon A, Chakraborty S, Sinha N, et al. Intrathecal Catheterization by Epidural Catheter: Management of Accidental Dural Puncture and Prophylaxis of PDPH. *Indian J Anaesth*. 2009;53(1):30-4.

Dor em Cuidados Intensivos

Edward Maul

Resumo

Os doentes internados nas Unidades de Cuidados Intensivos apresentam com muita frequência dor e sofrimento. O autor considera ser muito importante e necessária a avaliação sistemática da dor, o controlo da sintomatologia algica, minorar o sofrimento nos doentes críticos. O alívio da dor, do sofrimento e da angústia constitui um dever ético e deontológico, em particular na Medicina Intensiva.

Palavras-chave: Dor. Sofrimento. Cuidados Intensivos.

Abstract

Critically ill patients in the intensive care unit are very often in pain and suffer disproportionately. The author considers early recognition and control of pain together with ongoing assessment to be very important and necessary in pain management. The relief of pain, suffering and distress is a core principle of medical ethics, especially in intensive care. (Dor. 2012;20(3):15-6)

Corresponding author: Edward Maul, emaul3@gmail.com

Key words: Pain. Suffering. Intensive care.

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) define dor como sendo «uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidular real ou potencial ou que é descrita nos termos desse dano»¹. No entanto, uma definição mais perceptível é a de que a dor é «tudo o que a pessoa que a experimenta diz que é, e que existe quando ele/ela diz que existe»².

O alívio da dor e do sofrimento é o princípio fundamental que guia todos os profissionais de saúde que cuidam de doentes, qualquer que seja o contexto clínico. No entanto, os doentes críticos parecem sofrer de forma desproporcionada, quer devido à doença ou lesão aguda que ameaça a vida, quer porque foram submetidos a cirurgia *major* extensa e mutilante.

Estes doentes estão muitas vezes imobilizados, apresentando feridas e grandes incisões cirúrgicas, para além de serem portadores de dispositivos médicos invasivos como tubos e cateteres penetrantes, e não-invasivos. Mais, sentem um imenso desconforto devido às rotinas dos cuidados com procedimentos tais como a aspiração de secreções, os posicionamentos, a mudança

de pensos e a colocação e remoção de cateteres, que podem mesmo ser causa de dor, situação esta que é muitas vezes pouco reconhecida³. Muitas destas intervenções aparentemente inócuas e que são repetidas várias vezes por dia, fazem parte da rotina diária numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Também a presença contínua de sondas orais ou nasais, a ventilação mecânica permanente, a privação do sono e o delírio ou outras formas de sensorio alterado, podem contribuir para o desconforto físico e emocional do doente, aumentando assim a percepção da dor⁴. Alguns doentes estão particularmente em risco de não terem a sua dor controlada, em especial os que não conseguem verbalizar devido à entubação endotraqueal, os que estão quimicamente paralisados e os que estão sedados ou em coma. Acresce que muitos doentes erradamente acreditam que a dor é expectável e deve ser tolerada, ou então têm medo que o uso de analgésicos opióides possa levar à habituação. Por outro lado, também os profissionais podem não se aperceber do desconforto do doente ou dos efeitos fisiológicos deletérios da dor não controlada⁵. Assim, não admira que a maior parte dos doentes críticos afirmem que alguma vez experimentaram dor no decurso do seu internamento em UCI.

A dor, além de provocar sofrimento e angústia, tem consequências fisiológicas como a resposta ao *stress* e a hiperatividade simpática levando, também, muitas vezes, à limitação dos movimentos que

Ex-Diretor do Serviço de Medicina Intensiva
Hospital Central do Funchal
Funchal, Madeira
E-mail: emaul3@gmail.com

se traduz em imobilização de membros, tosse pouco eficaz e respiração superficial. Estas situações podem ter consequências nefastas como a isquemia miocárdica, a atelectasia pulmonar e pneumonia, para além de outros efeitos como o controlo glicémico alterado, estado hipercatabólico com aumento do consumo de oxigénio, hipercoagulabilidade e disfunção do sistema imunitário⁶⁻⁸.

Controlar a dor em qualquer contexto clínico é um desafio e beneficia de uma abordagem holística que combine intervenções farmacológicas com estratégias comportamentais, sociais e comunicacionais assim como de equipas interdisciplinares⁹. Contudo, para controlar a dor, é preciso primeiro avaliá-la. Esta avaliação é relativamente simples para doentes que estão suficientemente despertos para fazer a autorreportagem através da fala, do acenar com a cabeça ou do apontar, em resposta às questões sobre a severidade da dor – o autorreportar do doente é considerado o método mais fidedigno de avaliação da dor¹⁰. A avaliação da dor é menos fiável e menos válida quando se infere através da observação do comportamento mas poderá ser o melhor método disponível nos doentes incapazes de comunicar. Este é o caso da maior parte dos doentes críticos que, como se sabe, não podem comunicar devido a alterações da consciência, ao delírio e/ou a entubação endotraqueal. Assim, no doente crítico não comunicativo e em ventilação mecânica são utilizados instrumentos de avaliação como o *Behavioural Pain Scale* (BPS) e o *Critical Care Pain Observation Tool* (CCPOT), que ainda não se encontram validados em Portugal. Os componentes destes instrumentos de avaliação são baseados no reconhecimento de comportamentos comuns, observados durante procedimentos dolorosos e validados em confrontação com o autorreportar.

O controlo adequado da dor é um direito humano fundamental¹¹. O seu controlo farmacológico na UCI encontra-se comprometido por várias razões, a começar pela escassez de evidência de grau elevado que permita orientar as decisões terapêuticas que têm sido extrapolados de estudos noutros cenários para a UCI. Sabendo que a disfunção multiorgânica assim como as disrupções na distribuição das drogas e a sua ligação às proteínas são comuns no doente crítico, esta extrapolação de dados de outras populações de doentes para a UCI é, no mínimo, duvidosa¹². Acresce que, nos doentes críticos, para além da disfunção multiorgânica, existem alterações agudas nos vários equilíbrios que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica. É também difícil distinguir efeitos medicamentosos adversos de outros problemas médicos, e a variabilidade de resposta em cada doente ou entre

doentes é provavelmente amplificada no doente crítico quando comparado com o não-crítico¹³. Ao tentarmos controlar a dor no doente crítico devemos ter sempre presente os seguintes princípios básicos:

- Todos os profissionais de saúde deverão ser considerados advogados do doente no que diz respeito ao controlo efetivo da dor.
- A maior parte (ou mesmo todos) dos doentes críticos experimentará dor durante o seu internamento em UCI, por isso, é essencial uma avaliação contínua utilizando uma abordagem sistematizada.
- O clínico deverá presumir que a dor está presente quando a informação do doente durante a avaliação não é possível, quando as medições objetivas da dor são conflituosas ou quando é difícil distinguir a dor de outros problemas.
- É mais fácil prevenir a escalção da dor através do reconhecimento e controlo precoces do que tratar a dor após esta estar descontrolada.
- Se houver qualquer suspeita de dor, os analgésicos deverão ser iniciados antes ou concomitantemente com sedativos possuindo pouco ou nenhum efeito analgésico¹³.

Por tudo o que foi dito, fácil se torna concluir pela complexidade que é o controlo da dor na UCI, e que vai desde o seu reconhecimento passando pela sua avaliação e, finalmente, o seu controlo efetivo.

Bibliografia

1. International Association for Study of Pain: Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1979;6:249-52. Citation.
2. McCaffery M. Nursing management of the patient with pain. Filadélfia: Lippincott; 1979. p. 3.
3. Puntillo KA, White C, Morris A, et al. Patients' perceptions and responses to procedural pain: results from Thunder Project II. *Am J Crit Care*. 2001;10:238-51.
4. Novaes MA, Knobel E, Bork AM, et al. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med*. 1999;25:1421-6.
5. Stanik-Hutt JA. Pain Management in the Critically Ill. *Critical Care Nurse*. 2003;23:99-103.
6. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, et al. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:1539-54.
7. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc Biol*. 2005;78:1215-22.
8. Desai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin*. 1999;15:151-66, vii.
9. Sessler CN. Progress Toward Eliminating Inadequately Managed Pain in the ICU Through Interdisciplinary Care. *Chest*. 2009;135:894-6.
10. Puntillo K, Pasero C, Li D, et al. Evaluation of Pain in ICU Patients. *Chest*. 2009;135(4):1069-74.
11. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg*. 2007;105:205-21.
12. Patanwala AE, Doby J, Waters D, et al. Opioid conversions in acute care. *Ann Pharmacother*. 2007;41:255-66.
13. Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, et al. Pain Management Principles in the Critically Ill. *Chest*. 2009;135:1075-86.

Eritromelalgia Primária: Dor Neuropática Hereditária

José N. Figueiredo¹, M. Fátima Oliveira² e Beatriz Silva³

Resumo

A eritromelalgia primária é uma doença rara causada por mutações genéticas de um canal de sódio específico (Na_v1.7). É caracterizada por episódios de dor neuropática intensa, simétrica e bilateral, provocados por pequenos estímulos nóxicos e afetando preferencialmente os membros inferiores.

O diagnóstico assenta na história clínica, exame físico e na realização de exames complementares de diagnóstico para exclusão de causas secundárias.

Este artigo descreve um caso de eritromelalgia primária e a sua evolução positiva em resposta à simples evicção de estímulos nóxicos. É realizada uma breve revisão teórica.

Palavras-chave: Eritromelalgia primária. Dor neuropática. Canais de sódio. Gânglio da raiz dorsal.

Abstract

Primary erythromelalgia is a rare condition caused by mutations of one particular sodium channel (Na_v1.7). This disease is characterized by intense symmetrical and bilateral neuropathic pain, in response to small noxious stimuli, affecting primarily the lower extremities.

The diagnosis is based on a thorough history and physical exam along with diagnostic testing to exclude secondary causes. Genetic testing is needed to confirm the diagnosis.

We report a case of primary erythromelalgia and its positive response to activity modification in daily living.

(Dor. 2012;20(3):17-20)

Corresponding author: José N. Figueiredo, jns.figueiredo@gmail.com

Key words: Primary erythromelalgia. Neuropathic pain. Sodium channels. Dorsal root ganglion.

Introdução

A eritromelalgia primária é a primeira síndrome dolorosa a ser compreendida a nível molecular e o seu estudo está a conduzir a evoluções na farmacoterapia da dor em humanos.

Esta doença tem por base uma canalopatia dos canais de sódio Na_v1.7, que se transmite geneticamente de forma autossómica dominante.

Caso clínico

Uma mulher de 46 anos, sem antecedentes de relevo, foi enviada pelo Médico de Família à

Consulta da Dor por apresentar episódios de dor «da cintura para baixo», desde a infância. A paciente descrevia a dor como sensação de queimadura e por vezes choque elétrico, surgindo somente após aplicação de estímulos nóxicos abaixo da linha da cintura, sensações que irradiavam para todo o membro inferior homolateral. Entre outros estímulos enumeram-se os seguintes: arranhões, picadas, palmadas, evacuação de fezes duras, injeções na nádega, exame ginecológico com espécule, coito. As alterações da temperatura cutânea por exposição solar ou aplicação de água quente ou fria nos membros inferiores também desencadeavam dor. Como sinais associados observava-se sempre rubor e calor de toda a zona dolorosa.

Os episódios de dor eram de intensidade severa (*visual analog scale* [VAS = 9]), podendo durar entre uma a 24 horas. Fora destes períodos, a paciente não tinha dor.

O exame físico revelou força e mobilidade normais. O teste das sensibilidades mostrou hiperalgesia e disestesia evocadas pela fricção e

¹Interno de Anestesiologia

²Chefe de Serviço de Anestesiologia
Unidade de Tratamento da Dor

³Assistente Graduada de Anestesiologia
e responsável pela Unidade Tratamento da Dor
Hospital Infante D. Pedro (HIDP)
Aveiro

E-mail: jns.figueiredo@gmail.com

picadas leves abaixo do território de L5 bilateralmente. A pedido da doente, não foram testadas as respostas à picada, pinça, frio e calor. A sensibilidade proprioceptiva era normal.

A paciente não realizava qualquer medicação analgésica nem medicação adjuvante.

Como antecedentes familiares é de referir que tanto o pai como dois primos paternos apresentavam a mesma sintomatologia; o pai dizia ser portador de eritromelalgia.

Perante este quadro clínico, a doente foi observada em Consulta de Grupo (especialistas da Medicina da Dor, Neurologia, Ortopedia, Reumatologia, Hematologia, Medicina Interna e Psicologia). Após nova história clínica e exame físico, decidiu pedir-se consulta de Genética com estudo cromossómico, ressonância magnética (RM), eletroencefalograma (EEG) e estudo analítico extenso.

Nos EEG, RM e estudo analítico não se observaram alterações de relevo, permitindo infirmar doenças mieloproliferativas, autoimunes e neurológicas.

Como plano terapêutico foi proposto a evicção de estímulos nóxicos. Como complementos desta medida foram introduzidos lactulose e alterações na dieta para obter fezes moles e creme de lidocaína com prilocaína para aplicar na vulva e vagina 15 minutos antes do coito. Adicionalmente, a paciente ficou medicada com tramadol 50 mg orodispersível, com indicação para tomar nas crises dolorosas até que o *score* de dor fosse ≤ 4 (VAS). A doente ficou também com a indicação de que todos os procedimentos diagnósticos ou terapêuticos realizados abaixo da linha da cintura fossem realizados sob anestesia geral, algo que veio a acontecer poucos meses depois, para realização de exame ginecológico com citologia do colo do útero.

Da consulta de Genética do Instituto Ricardo Jorge do Porto recebemos a informação de se tratar de eritromelalgia primária, uma doença hereditária autossómica dominante. O diagnóstico definitivo foi realizado por estudo molecular no único centro europeu com capacidade para tal, a Universidade de Friedrich-Alexander em Erlangen-Nürnberg, Alemanha.

Os resultados de um ano com o plano terapêutico proposto foram positivos. A doente não teve um único episódio de dor, pelo que não necessitou de recorrer à medicação de resgate prescrita, nem foi necessário recorrer a outras estratégias terapêuticas contínuas. Referiu ainda excelentes resultados com a lactulose e o creme de lidocaína com prilocaína. Globalmente, foi atingido um bom grau de satisfação, pelo que foi mantido o plano terapêutico.

Discussão

A eritromelalgia foi inicialmente descrita por Mitchell SW em 1878¹. Clinicamente é reconhecida

por episódios de dor intensa, simétrica e bilateral tipo queimadura, afetando preferencialmente os membros inferiores, mas podendo também manifestar-se nas mãos²⁻⁴. Os episódios de dor são limitados, podendo durar desde alguns minutos a vários dias, sendo acompanhados por rubor e calor nos membros afetados. Alguns doentes referem alívio da dor mergulhando os membros em água gelada. A intensidade da dor é moderada a severa, sendo por vezes incapacitante ao ponto de não permitir a marcha. Os estímulos desencadeantes mais comumente descritos são o exercício físico moderado e a elevação da temperatura cutânea (exposição solar ou aplicação de água quente)^{1,2}.

Em termos de incidência, Brown reportou nos anos 30 que um em cada 40.000 pacientes da Clínica Mayo nos Estados Unidos da América (EUA) tinha eritromelalgia³. Um número semelhante de doentes foi reportado numa casuística norueguesa em 1997³. Em doentes com patologia mieloproliferativa, a prevalência é de 3 a 65%³. Na China, uma epidemia de poxvírus levou ao aparecimento de eritromelalgia em milhares de pessoas no final dos anos 80⁵. No caso da eritromelalgia primária, trata-se de uma entidade rara, estando descritos poucos casos a nível mundial³, mas provavelmente bastantes estarão por diagnosticar.

A eritromelalgia secundária é a forma mais frequente, surgindo principalmente entre a quinta e a sexta décadas de vida, existindo uma relação bem documentada com as doenças mieloproliferativas³. A policitemia vera e a trombocitose essencial estão mais frequentemente associadas, mas a eritromelalgia também surge associada a leucemia mieloide, anemia perniciosa e púrpura trombótica trombocitopénica². A eritromelalgia pode manifestar-se antes de surgir a doença hematológica subjacente em 85% dos casos³. Algumas doenças autoimunes também podem estar associadas a esta entidade, nomeadamente a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistémico, a síndrome de Sjogren e alguns tipos de vasculites². Também pode ser observada em doentes com neuropatias, esclerose múltipla e patologia da espinal medula². Como causa menos comum, mas com interesse no diagnóstico diferencial, refere-se a patologia oncológica, nomeadamente os carcinomas do cólon, da tiroide e os astrocitomas². Também estão relatados casos de eritromelalgia associados a fármacos: pergolide, bromocriptina, bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina, felodipina e nicardipina) e isopropanol tóxico³. A eritromelalgia epidémica chinesa nos anos 80 deveu-se à infeção por um poxvírus, pensando-se que se trata de um novo membro do género *Orthopoxvirus* ou de uma subespécie do *Ectromeliavirus*⁵.

A eritromelalgia primária é uma doença familiar, autossômica dominante, com início na primeira década de vida, tendo sido reportados doentes com surgimento de sintomas no primeiro ano de vida¹. Esta entidade é por vezes confundida com a síndrome dolorosa regional complexa, por apresentar dor neuropática severa e alterações vasomotoras; no entanto, a eritromelalgia é sempre bilateral e simétrica¹.

A eritromelalgia secundária encontra-se na maioria dos casos associada a fenómenos inflamatórios de vasculite e alteração da agregação plaquetária com trombose da microvascularização, respondendo bem ao tratamento da patologia subjacente³. No caso de trombocitose, o ácido acetilsalicílico apresenta bons resultados e no caso das doenças autoimunes, a terapia imunossupressora permite uma evolução favorável².

A eritromelalgia primária é uma neuropatia, responsável por um quadro de dor neuropática, que até há poucos anos não tinha patogénese estabelecida. No entanto em 2004, Yang, et al. identificaram duas mutações pontuais independentes, no gene que codifica os canais de sódio $Na_v1.7$ em duas famílias chinesas com eritromelalgia primária^{1,4}. Um pouco mais tarde, uma simples substituição de um aminoácido dos canais $Na_v1.7$ foi identificada numa família americana¹.

Aos canais $Na_v1.7$ é atribuído um papel consistente na fisiopatologia da dor neuropática, sendo expressos nos neurónios nociceptivos dos gânglios das raízes dorsais (GRD) e nas suas terminações nervosas^{1,10}. Estes canais produzem nestes neurónios um limiar de corrente próximo ao potencial de repouso, amplificando pequenas despolarizações como por exemplo as provenientes dos focos ectópicos¹. A mutação encontrada na eritromelalgia primária provoca um salto hiperpolarizante e uma desativação lenta nestes canais. Ou seja, os canais abrem muito facilmente e permanecem abertos durante mais tempo, o que faz com que exista uma diminuição do limiar para a geração de potenciais de ação nos neurónios sensoriais e logo uma excitabilidade neuronal aumentada¹. Assim, pequenos estímulos que provoquem pequenas despolarizações nos neurónios nociceptivos, apresentam uma resposta amplificada¹.

Existem várias mutações diferentes dos canais $Na_v1.7$ que entretanto foram descobertas. Uma ligada à eritromelalgia e à resposta positiva ao tratamento com alguns fármacos, como a carbamazepina e a mexiletina¹. Outras mutações, também com ganho de função nestes canais, são causa de outra patologia dolorosa: síndrome da dor paroxística extrema^{1,4}. Por fim, mutações com perda de função destes canais, surgem em doentes que nascem com completa insensibilidade para a dor. Estes doentes tendem

a morrer durante a juventude, uma vez que a ausência de dor não os alerta para o perigo, sendo frequente surgirem com queimaduras e fraturas indolores^{1,4}.

Ao longo dos anos foram propostos vários tratamentos, sempre com respostas variáveis de doente para doente. Tratando-se de uma dor neuropática, o que está preconizado é a utilização de anticonvulsivantes como a pregabalina e a gabapentina e antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina^{2,6}. O tramadol e os opióides fortes também poderão ser úteis⁶. Muitos autores referem a evicção dos estímulos que despertam o episódio doloroso como forma de tratamento, apesar do impacto nas atividades diárias do doente². Outros tratamentos reportados como eficazes são: creme de capsaicina, magnésio, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, nifedipina, bloqueadores β , misoprostol, mexiletina, lidocaína em perfusão, nitroprussiato de sódio em perfusão, perfusões epidurais, simpaticectomias e estimuladores medulares^{2,11}.

De qualquer modo, é imprevisível como será a resposta de cada paciente² e uma abordagem multimodal terá maior benefício e menos efeitos secundários.

Em estudo encontram-se alguns fármacos que bloqueiam especificamente os canais de sódio $Na_v1.7$, que terão excelente resultado na eritromelalgia e na síndrome da dor paroxística extrema⁷, mas também em todo o tipo de dor neuropática^{8,9}, dado o papel importante destes canais na sua fisiopatologia.

Um dos fármacos em estudo é atualmente comercializado nos EUA como um antianginoso (ranolazina) e dentro de pouco tempo estará disponível na Europa. Estudos recentes revelaram que este fármaco bloqueia eficazmente os canais de sódio $Na_v1.7$ sem mutação (*wildtype*), presentes em quadros dolorosos neuropáticos e inflamatórios^{8,9}, e com mutação presentes na eritromelalgia primária e na síndrome da dor paroxística extrema⁷. Foi observado que a ranolazina bloqueia potenciais de ação de alta frequência nos neurónios nociceptivos dos GRD, atenuando a sua hiperexcitabilidade. Assim, este fármaco poderá ser uma boa alternativa aos bloqueadores dos canais de sódio não-seletivos⁷.

Neste caso em particular, a evicção de estímulos nódicos e a complementação com lactulose e creme com anestésico local permitiu uma boa evolução, não sendo necessária a introdução de terapêutica crónica com anticonvulsivantes ou outros fármacos, com clara vantagem em termos de efeitos secundários.

Conclusão

A eritromelalgia primária é uma doença rara, caracterizada por períodos de dor neuropática intensa. Trata-se de uma resposta exagerada e

amplificada a pequenos estímulos dolorosos, que é acompanhada por alterações vasomotoras transitórias dos membros afetados. Esta patologia tem por base uma canalopatia dos canais de sódio $Na_v1.7$, que se transmite geneticamente de forma autossômica dominante. Novos avanços na pesquisa desta patologia e de outras canalopatias contribuíram para uma melhor compreensão da fisiopatologia da dor neuropática e para a pesquisa de novas armas terapêuticas.

Bibliografia

1. Fischer TZ, Waxman SG. Familial pain syndromes from mutations of the Nav1.7 sodium channel. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1184:196-207.
2. Buttaci CJ. Erythromelalgia: A Case Report and Literature Review. *Pain Med.* 2006;7(6):534-8.
3. Nardino RJ, Silber ALM. Erythromelalgia. *Emedicine, Medscape.* 2009;article 200071.
4. Rugiero F. Les canalopathies de la douleur chez l'homme. *Med Sci.* 2010;26(12):1015-7.
5. Zheng ZM, Specter S, Zhang JH, Friedman H, Zhu WP. Further characterization of the biological and pathogenic properties of erythromelalgia-related poxviruses. *J Gen Virol.* 1992 Aug;73(Pt 8):2011-9.
6. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-23.
7. Estacion M, Waxman SG, Dib-Hajj SD. Effects of ranolazine on wild-type and mutant hNav1.7 channels and on DRG neuron excitability. *Mol Pain.* 2010;6:35.
8. Casey GP, Roberts JS, Paul D, Diamond I, Gould HJ. Ranolazine attenuation of CFA-induced mechanical hyperalgesia. *Pain Med.* 2010 Jan;11(1):119-26.
9. Gould HJ, Garrett C, Donahue RR, Paul D, Diamond I, Taylor BK. Ranolazine attenuates behavioral signs of neuropathic pain. *Behav Pharmacol.* 2009 Dec;20(8):755-8.
10. Dib-Hajj SD, Yang Y, Waxman SG. Genetics and molecular pathophysiology of Na(v)1.7 – related pain syndromes. *Adv Genet.* 2008;63:85-110.
11. Nathan A, Rose JB, Guite JW, Hehir D, Milovcich K. Primary Erythromelalgia in a child responding to intravenous lidocaine and oral mexiletine treatment. *Pediatrics.* 2005;115(4):e504-7.

Eros Frente a Frente com a Dor (Diálogos de Eros com a Dor)

Cristina Catana

Introdução

«Penso que o homem não tem possibilidade de esclarecer e esclarecer-se melhor, se não dominar o que o aterroriza.»

Georges Bataille

Encarar a dor e o amor só acontecerá se estivermos a encarar o próprio homem.

A dor e o erotismo movem o homem para o questionamento dos seus limites e do seu mundo interno.

O amor e a paixão mergulham nos mistérios (m-histerios) da vida humana. Doravante, os mistérios oferecem-se para a sua decifração. Decifração que, na verdade, é um ir decifrando pela sua natureza criadora de significados que não se findam em si mesmos. Significados cuja parte elucidada e uma outra cria um novo mistério. O mistério fecunda e resiste ao tempo. Não esgota a sua existência. O mistério do amor é um sobrevivente ao tempo-Cronos e ele mesmo tem sido o motor da humanidade.

Com esta ideia que o amor revoluciona o pré-conceito do tempo, procurei uma amiga, senhora de 80 anos de idade, para lhe perguntar como tem visto e vivido as dores do amor. Responde-me da seguinte maneira.

Contraria a minha apressada curiosidade, e, com a surpresa e cumplicidade, retira da sua estante, calmamente, um pequeno livro – do género livro de bolso – o «Kama Sutra». *«Toma! Empresta-te este livro. É capaz de te dar jeito. Sabes, este livro não pode ser lido como um manual de ginástica sexual. Só o poderás ler como o livro da vida.»*

Pego no livro e viro-o para ler na sua contracapa a breve nota do editor: *«O Kama Sutra de Vatsiyana é leitura obrigatória para todos os que creem que o prazer é um dos sérios propósitos da vida. O autor Vatsiyana viveu numa esplendorosa época da Índia, do Império Gupta, em*

pleno desenvolvimento da ciência e matemática, entre os sécs. I e IV d.C., em Benares.»

Com este livro numa mão, procuro um outro do autor Octavio Paz, «A Chama Dupla – Amor e Erotismo», que nos diz: *«O homem é um ser incompleto. Mal nasce e logo foge de si mesmo. Para onde vai? Anda em busca de si mesmo e persegue-se a si mesmo sem cessar. Nunca é o que é, mas o que quer ser, o que se busca; logo que se alcança, ou crê que se alcança, desprende-se de novo de si; desaloja-se e prossegue a sua perseguição.»*

Trabalhando diariamente com pessoas que padecem de dor crónica, revela-se que as dores do corpo (não) desmentem a roda do tempo: a inquietação da vida, a inquietação da morte.

O corpo raramente mente e oferece-se para se tornar mente.

A pessoa vive, sem biombos, os limites da vulnerabilidade, o caminho das escolhas, dos acasos, sacrifícios, sonhos... a sua condição humana. Sente-se magoada no seu centro – na sua identidade. Traída pela condição corporal, aliena-se, eventualmente. Perde o pé e o rosto. Refém de algum anonimato, perde a essência do desejo e vive a falta e na falta.

É preciso coragem para enfrentar a dor. Mas também é preciso coragem para enfrentar a paixão e o amor.

Dor, paixão e amor são transgressivos. Têm a força da revolução. Mudam visões, lógicas, realidades e até identidades. Agitam preconceitos políticos, raciais, morais.

Gerem novos caminhos e novas inquietudes.

Não me refiro ao «amor narcísico» que de viço e verdade tem pouco, e de hipocrisia terá demais.

Falo do amor-paixão, que surpreende o homem e o surpreende por não ser esperado nem acautelado.

Refiro-me ao encontro. E encontro é desnudamento.

Uma outra questão se impõe: não será que vivemos numa contemporaneidade onde se recebe mais o encontro com o outro?

A dor de não se ser quem é, com o analgésico das máscaras bidimensionais. Falta

profundidade, tridimensionalidade. Mal se entra já se está a sair. E, de verdade, pouco acontece.

Para escaparmos de algumas dores, esbarramos noutras. E em nome de quê? Em nome de quem?

Dos medos?

O que será o encontro senão o soltar das máscaras, apesar do medo ao outro?

O outro, desconhecido e reconhecido, pode ser abismo, mas também pode ser fonte. Pode ser ponte. No amor balançamos entre o unir o que está separado, separar o que está unido e para além disto, reconciliar o intolerável.

Mas interroguemo-nos:

Que dores da paixão nos atemorizam?

Qual o mistério do amor e da dor?

Que enigma remanesce no amor?

Quem és tu para quem eu me desnudo?

Porque serás tu a minha escolha?

Que enigma remanesce na dor?

Quem sou eu na minha nudez? Serei eu? Serei eu o estranho?

Será amável o estranho que me inquieta?

O outro é terra estrangeira mas poder-se-á tornar terra natal. Criar caminho do desconhecido ao reconhecido.

A paixão poderá ser uma das respostas que o homem inventou para olhar de frente a morte. Mas não vencendo a morte poderá integrá-la na vida.

O amor revela-se como intensidade, não para nos oferecer eternidade mas para nos oferecer vivacidade para a condição de caminhantes.

Cena

Eros frente a frente com a Dor

Eros

Eu sou o deus do amor. Os meus pais conheceram-se no jardim dos deuses. O meu pai chama-se Poro (significa recurso) e a minha mãe chama-se Pénia (significa pobreza, falta). Não sou todo poderoso, mas sou uma energia viva, criativa... mas inquieta e instável.

Sou desejo insatisfeito, não fora filho de quem sou?

E Tu quem és, ou de onde vens?

Dor

Sou tua contemporânea e o teu contrário. A minha energia jorra da energia de Thanatos. Sempre estive presente na vida humana. Existo porque tu existes. Repara, vê o que a humanidade criou e desvendou na ciência, na

arte, na religião para me ultrapassarem. Eu, Dor, por vezes predomino com poder implacável. Repara que sou fonte da melancolia e do seu poder.

Mas tal como tu, eu estou no lugar da paixão.

Coro

Na tragédia da paixão é amar ou morrer!

Eros

Na minha linguagem é amar e viver.

Dor

O meu nome está em muitos lugares. E em meu nome, edifico muros, cercos. Retraio o corpo e a alma. Torno a vida desalmada.

Queixo-me. Queixo-me sobre o amor, ou melhor, pela falta do amor.

Há quanto tempo não me enamoro? Sou o lugar onde amor ou é desconfiança, ou o medo da sua perda.

Sou o não-lugar do erotismo.

Coro

Dor, Dor, Dor. Ela toma o tempo. Desvitaliza o corpo a alma e a vida.

Eros

Oiço-te e sinto indignação e rebeldia pelo teu mergulho narcísico. Vês com óculos das sombras cinzentas. Inaptas para tratar da forte miopia. Vives só o teu reflexo. Para mim és tédio... se não te transformar. Não olhas para os recursos. A tua fala é falta.

Dor

Falo pela dor, lamento a falta. O meu tempo é o impasse. Olha para a dor crónica. Também ela se inscreve no destino. Destino da fragilidade, da dependência e miséria humanas. Luto contra fantasmas.

Coro

Tanto no sonho, no amor, como na dor abraçamos fantasmas e... mistérios!

Eros

Há mistérios em ti, Dor, mas já pensastes nos mistérios do amor?

Também no amor há um imenso mistério: quem és tu?

Coro

Quem és tu?

Dor

Sim, todos temos os nossos mistérios com as suas assinaturas. O meu mistério é: quem sou eu?

Coro

Quem sou eu?

Eros

Queixas-te demasiado, Dor.

Onde pões os teus sentidos e imaginação? Só os diriges ou és dirigida para e por Thanatos?

Para mim, a imaginação tem corpo vivo, e torna-o mais vivo.

Por quem nos enamoramos, criamos o desejo, tentação e coragem. Para mim o outro é real e criação. É realidade e obra de arte. As palavras são fonte de vida e não esgotam a poesia.

Dor

Reconheço que tu Eros, deus do amor, deténs uma linguagem rica. Eu tenho silêncios, gemidos e por vezes gritos. Não estou à altura da metáfora. Tenho falta. Tenho lutos engasgados. O corpo não é prazer, é dor e subtração. Falta o gozo. Os meus fantasmas são subsidiários de Thanatos.

A minha voz vem do lugar do ausente, de ninguém, da monotonia.

Eros

A minha voz vem da vida. O luto dá origem à luta pela nova relação. Para mim, a vida está cheia de variedade. De prodigiosa variedade. É explosão de diferenças.

Dor

Estou a ouvir-te e pensei no deus Pã. Deus do excesso, responsável pelo pânico e pela destruição.

Eros

Mas, na minha natureza, deus Pã também é criação.

Dor

É pânico e terror.

Eros

É, também, explosão vital.

Dor

E as tuas dores? Eros, ainda não falaste sobre as dores do amor? Que eu saiba és filho da tua mãe Pénia (falta, pobreza). Que faltas padecerás tu? Falta da confiança? Temerás a desilusão e a traição?

Eros

Também as dores do amor necessitam de cuidados. Quem me ouve? Alguém escuta as dores do amor? Ou preferem negá-las, com cinismo?

Dor

O medo da enfermidade não é maior que o medo da solidão e da loucura. Também tu, Eros, temes e sofres o excesso e a perda do amor.

Eros

Sim, não o nego. Mas se sou filho da falta – Pénia também sou filho de Poro – recurso. E o meu recurso maior é caminhar para o encontro. Sou um caminhante. Levo-me ao outro. Crio e recrio-me na vida. Sinto sede do outro. Esta é a minha odisseia. O caminho é a prova.

E qual é a tua prova, Dor?

Dor

Sou privação. Sou o fracasso da comunicação. Sou o fracasso do movimento.

Não tenho como me provar!

Relego essa tarefa pesada para a ciência, para a poesia, para a arte, para a medicina, para a psicologia, para a filosofia, para quem me quiser tratar...

As Células Gliais da Medula Espinhal e a Dor Neuropática: Implicações no Uso de Opióides

Mariana Sofia Afonso¹ e Fani Lourença Moreira Neto^{2,3}

Resumo

As células gliais têm sido foco de atenção na investigação científica dos últimos 20 anos. O seu papel como meros elementos de suporte do sistema nervoso central (SNC) foi definitivamente abandonado, enquanto a sua participação ativa como células mediadoras e moduladoras crucialmente envolvidas no desenvolvimento e manutenção da dor neuropática está atualmente bem confirmada. Mais recentemente, uma relação entre a ativação das células gliais e as ações de opióides tem sido progressivamente evidenciada, existindo uma percepção crescente da intervenção da glia na instalação de muitos efeitos adversos dos opióides. Existe a esperança de que o conhecimento alargado do modo como essa interação é feita possibilite o desenvolvimento de novos fármacos – ou novos usos dos fármacos existentes – permitindo a melhoria da analgesia com opióides e a simultânea inibição dos efeitos prejudiciais mediados pela glia.

Esta revisão tem como objetivo condensar alguns dos dados mais relevantes existentes sobre o assunto, tais como a comunicação neuronal anormal presente em estados de dor patológica, a função da microglia e dos astrócitos na intensificação da transmissão dos estímulos dolorosos e, finalmente, as relações entre a glia e os efeitos dos opióides.

Palavras-chave: Dor neuropática. Astrócitos. Microglia. Citocinas pró-inflamatórias. Opióides. Tolerância. Dependência. Estereosseletividade.

Abstract

Glial cells have been the focus of scientific attention in the past 20 years. Their role as mere supportive elements of the central nervous system has definitely been discarded, whereas their role as active mediators and modulators crucially involved in development and sustainment of neuropathic pain is currently well established. More recently, a link between glial activation and opioid actions is being progressively reinforced and there is growing awareness about glial intervention on the installation of many adverse effects of opioids. There is hope that increasing knowledge of the conditions of this interaction may allow the development of new – or new uses for known – drugs, allowing enhancement of opioid analgesia and simultaneous inhibition of injurious glial-mediated effects.

This review aims at condensing some of the most relevant data brought to light in these subjects, such as neuronal abnormal communication in abnormal pain states, microglial and astrocytic parts in intensification of painful stimuli transmission, and finally, the relation between glial and opioid effects. (Dor. 2012;20(3):24-38)

Corresponding author: Fani Lourença Moreira Neto, fanineto@med.up.pt

Key words: Neuropathic pain. Astrocytes. Microglia. Proinflammatory cytokines. Opioids. Tolerance. Dependence. Stereoselectivity.

¹Mestrado Integrado em Medicina (MIM)

²Departamento de Biologia Experimental
Faculdade de Medicina
Universidade do Porto
Porto

³Grupo de Morfofisiologia do Sistema Somatossensitivo
Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC)
Porto
E-mail: fanineto@med.up.pt

Introdução

O processamento da dor está longe de ser mecanisticamente simples. Consiste num sistema dinâmico, e por vezes redundante, que envolve várias vias e etapas, e no qual podem ocorrer alterações da mensagem transmitida a qualquer tempo ou nível desse sistema¹. A visão tradicional é a de que a dor resulta da ativação de neurónios aferentes primários específicos, os nociceptores, cujos corpos celulares se situam em gânglios raquidianos dorsais (GRD). A deteção do estímulo nócico é feita no terminal periférico do nociceptor, uma região especializada cuja função consiste na translação da energia/informação química em potenciais de ação. As mensagens sensoriais são então transmitidas para o corpo celular do nociceptor, e deste para o seu terminal central que sinaptiza com neurónios de projeção localizados no corno dorsal da medula espinhal. Desde a medula espinhal, numerosas vias ascendentes (normalmente fibras do sistema ântero-lateral) transmitem a informação para núcleos do tronco cerebral e tálamo, acabando esta por chegar a áreas corticais, onde a percepção da dor é integrada. Para além disto, a informação que é transmitida ao córtex cerebral é ela própria modulada por várias vias descendentes inibitórias e facilitadoras que terminam na medula espinhal, assim como por interneurónios espinhais inibitórios¹. Quando a lesão primária ou inflamação é prolongada, esses nociceptores sofrem uma estimulação continuada, que resulta em dor patológica pela ocorrência de mecanismos de plasticidade e sensibilização periférica e central. Típicas manifestações de dor crónica incluem hiperalgesia, isto é, uma resposta aumentada a um estímulo que é normalmente doloroso devido a uma diminuição do limiar de dor, e alodinia, definida como dor resultante de um estímulo que é habitualmente inócua²⁻⁴. Sendo assim, a dor patológica foi tradicionalmente vista durante muitas décadas como sendo criada e mantida somente pela atividade de neurónios. E como tal, o desenvolvimento de analgésicos tem-se focado em alvos neuronais. No entanto, e particularmente no caso da dor neuropática, a eficácia destas opções terapêuticas, quando existe, tem sido comprovadamente modesta⁵, deixando a maioria dos doentes com sintomas inadequadamente controlados e má qualidade de vida. Ficou claro para os investigadores que ainda havia muitos detalhes no processamento da dor que não estavam bem esclarecidos e que poderiam envolver outros tipos celulares, para além de neurónios.

Desde que Garrison, et al. demonstraram que os astrócitos poderão ter um possível papel nos mecanismos da dor crónica⁶, que as células gliais, em particular os astrócitos e a microglia, têm sido um foco de atenção crescente por parte da comunidade científica. De facto, hoje sabe-se que estas células têm uma função importante na

regulação da força sináptica e plasticidade, e na iniciação dos mecanismos de sensibilização central⁷. Qualquer que seja o estímulo que desencadeie a ativação destas células gliais – seja neuropatia, lesão ou inflamação dos tecidos periféricos, ativação imune na medula espinhal, morfina ou outros fármacos crónicos – isso provoca a libertação de substâncias que originam alterações que exacerbam a dor, usualmente manifestada sob a forma de alodinia e hiperalgesia⁸. Para além destes tipos de células gliais, existem outros tipos celulares não-neuronais implicados na modulação da dor, tais como as células endoteliais, fibroblastos, mastócitos, macrófagos e oligodendrócitos (outro tipo glial do SNC), só para nomear alguns. No entanto o seu estudo nem sempre tem sido fácil devido à escassez de marcadores da sua ativação que sofram sobre-regulação⁹. Por isso, esta revisão irá considerar somente a microglia e os astrócitos e focar-se-á essencialmente nos mecanismos envolvidos na dor neuropática que ocorrem ao nível da medula espinhal, deixando por discutir os eventos ocorridos na periferia e no SNC supraespinhal.

Existe alguma esperança vigente de que com o conhecimento adequado acerca dos mecanismos em que a glia influencia a dor, estes possam ser um alvo farmacológico mais eficaz no tratamento da dor.

Dor neuropática

Qualquer tipo de sensação dolorosa crónica e/ou recorrente que dure para além de três meses e que tenha uma duração imprevisível é considerada como patológica por si mesma¹⁰. Ao contrário da dor fisiológica (também denominada de aguda), que constitui um aviso contra o perigo, impelindo o organismo à autoproteção e recuperação, a dor patológica não tem qualquer papel biológico aparente.

Um dos tipos de dor patológica é aquela que tem uma origem neuropática, definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como sendo uma dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção do sistema nervoso periférico (SNP) ou do SNC^{3,4}. Pode ser causada por um número variado de diferentes lesões, tais como infeções, traumas, anomalias metabólicas, quimioterapia, cirurgia, radiação, neurotoxinas, compressão de nervos ou infiltração de tumores, todas elas resultando numa sensação dolorosa que continua para além do período de cura esperado para o tipo de lesão que a origina². Pode mesmo prevalecer durante anos sem que a sua causa seja bem estabelecida ou tratada^{2,11}. As síndromes clínicas dolorosas ocorrem em proporções epidémicas em todo o mundo, estando estimado que cerca de um sexto da população mundial seja afetada¹¹. É bastante provável que a frequência dessas síndromes se eleve, dado o aumento de prevalência de doenças malignas e não-malignas nas

populações envelhecidas atuais, e como resultado da melhoria no tratamento de cancro, aumentando o número de sobreviventes a tumores malignos².

A dor neuropática é relativamente mais frequente em doentes com desinervação parcial de um território periférico principal, do que naqueles que sofrem desinervação total¹². Apresenta variadas manifestações clínicas, como por exemplo alodinia, hiperalgesia e hiperpatia (resposta de dor explosiva quando a intensidade do estímulo excede o limiar sensorial)². A sensação de dor pode não estar limitada à área de inervação do nervo específico, mas pode também provir de tecidos inervados por nervos vizinhos saudáveis, uma condição denominada como dor extraterritorial, e pode também ser percebida como sendo originária da parte contralateral, não-afetada, do corpo, à qual se chama «dor em espelho» (*mirror pain*)⁸.

A amplificação da dor pode ocorrer em múltiplos locais ao longo das vias nociceptivas. Na medula espinhal, a amplificação da dor derivada de uma lesão nervosa periférica acontece primariamente no corno dorsal, uma região chave na regulação dinâmica do processamento nociceptivo¹³.

O neurónio

Os neurónios alteram-se, quer funcional quer anatomicamente, em resposta a uma lesão nervosa periférica¹⁴. Essas transformações incluem alterações nas propriedades de canais iónicos, formação de novas fibras ou invasão por elementos sanguíneos que alteram o ambiente que rodeia o nervo. Como resultado ocorre a amplificação da informação de dor. Vários mecanismos são responsáveis por esta amplificação na periferia (sensitização periférica) e no SNC (sensitização central). De facto, os eventos que contribuem para a sensitização central foram extensivamente revistos por Latremoliere e Woolf¹⁵.

A sensitização central dos neurónios do corno dorsal da medula espinhal é vista como uma hiperexcitabilidade generalizada, caracterizada por um aumento da resposta a estímulos acima do limiar normal, um aumento do tamanho dos campos recetivos, uma redução no limiar de ativação por estímulos periféricos, e um desenvolvimento ou aumento da atividade espontânea^{15,16}. Uma excitabilidade aumentada após estímulos dolorosos persistentes é geralmente causada por uma despolarização sustentada da membrana dos neurónios nociceptivos da medula espinhal (o *windup*). Assim, de forma simplificada, a estimulação repetida de nociceptores com fibras C desmielinizadas pelos estímulos nócicos causa uma libertação contínua e aumentada de glutamato, substância P (SP) e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, do inglês *calcitonin gene-related peptide*) nos terminais pré-sinápticos dos aferentes primários no corno

dorsal, levando à formação de potenciais de ação lentos que se prolongam durante várias centenas de milissegundos. A soma destes potenciais de ação lentos causa uma despolarização sustentada e como consequência, os recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA), geralmente bloqueados de uma forma dependente da voltagem por iões Mg^{2+} , ficam desbloqueados. A ativação dos recetores NMDA pelo glutamato causa entrada de Ca^{2+} , que leva a um aumento da concentração intracelular deste ião, e consequentemente a um aumento da atividade enzimática e ativação de numerosas vias de sinalização intracelular que contribuem para a manutenção da sensitização central. Embora, em geral, a ativação de recetores NMDA seja considerado o evento chave no desencadear da sensitização central, a ligação de glutamato a outros tipos de recetores como os recetores amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazola propionato (AMPA) e os recetores do glutamato acoplados a proteínas G (metabotrópicos), é também importante. Igualmente, os recetores neuroquinina 1 (NK-1) e CGRP1 (para a SP e CGRP, respetivamente) também desempenham uma função nos mecanismos de sensitização central, assim como a ativação dos recetores tirosina cinase B (TrkB) pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) libertado na medula espinhal pelos terminais centrais dos neurónios aferentes primários. A fosforilação aumentada de alguns destes recetores e canais iónicos ocorre, contribuindo para a manutenção de uma hiperexcitabilidade que é dependente do nível de atividade. Entre outros eventos, ocorre também um aumento da expressão de bradicinina e de óxido nítrico (NO). Para além de aumentarem a excitabilidade dos neurónios espinhais, esses mediadores causam uma libertação exagerada de neurotransmissores dos terminais pré-sinápticos de neurónios sensitivos para a medula espinhal, contribuindo para a amplificação da mensagem de dor. A partir do momento em que os mecanismos de sensitização central são iniciados, a dor deixa de atuar como um fenómeno defensivo ou protetor, e torna-se patológica (para revisão, consultar Latremoliere e Woolf¹⁵).

As lesões dos nervos periféricos podem também levar ao crescimento de axónios do simpático para os GRD. Isto, combinado com a expressão de recetores α -adrenérgicos nos neurónios lesados, pode ser um potencial mecanismo para a dor paroxística ou persistente mantida pelo sistema simpático, que é independente do estímulo e é observada em alguns doentes com patologias neuropáticas¹⁷. Há também a indicação de que o fluxo inibitório GABAérgico e glicinérgico na medula espinhal fique diminuído, em parte porque os interneurónios da lâmina II, que desempenham uma influência inibitória na propagação dos estímulos álgicos, parecem degenerar algum tempo após

a lesão do nervo periférico, permitindo assim a transmissão da informação nociceptiva até às regiões supraespinhais. Para além disto, as fibras A β , que normalmente transmitem estímulos não-dolorosos à lâmina IV, podem começar a crescer em direção à lâmina II, fazendo com que o encéfalo interprete os sinais por elas transmitidas como sendo de dor. Essas fibras também alteram o seu padrão habitual de libertação de neurotransmissores, compensando a diminuída produção de SP e CGRP pela fibras A δ e C danificadas, e assim contribuindo para um aumento da excitabilidade central¹⁷.

A produção de fatores de crescimento no território de inervação é também crucial para o desenvolvimento de dor neuropática. A desconexão dos axónios sensitivos danificados dos seus alvos periféricos interrompe o suporte trófico retrógrado que esses neurónios normalmente recebem da periferia. A ausência de fator de crescimento nervoso (NGF, do inglês *nerve growth factor*), neurotrofinas 3 (NT3) e/ou do fator neurotrófico derivado da linhagem celular glial (GDNF, do inglês *glial cell line-derived neurotrophic factor*) normalmente libertados nos corpos celulares de neurónios, causa uma interrupção da expressão normal de genes, nomeadamente de neuromoduladores e recetores, resultando numa função anormal dos nervos sensitivos¹². Há evidências de que o suprimento exógeno de tais fatores diminui ou reverte essas alterações, tais como o tratamento com NT3^{18,19} ou com GDNF²⁰⁻²², ou previne a expressão do fator de ativação da transcrição 3 (ATF3), um marcador de lesão neuronal, num modelo de transecção do nervo ciático²³. Após lesão periférica de nervos, tanto as células de Schwann distais ao local de lesão como as células gliais satélites nos GRD produzem alguma quantidade desses fatores tróficos, embora esta produção não seja suficiente para compensar, seja por insuficiente quantidade ou por estar indisponível para os neurónios. Ainda assim, esses fatores neurotróficos são provavelmente responsáveis pelo crescimento de fibras simpáticas em direção aos GRD, contribuindo para a dor neuropática, como já anteriormente revisto¹².

Normalmente, nem todos os neurónios danificados são afetados. Esses neurónios poupados irão receber uma quantidade aumentada de fatores neurotróficos, não só porque a expressão de fatores provenientes do alvo atingido não parece depender da densidade de inervação, mas também porque o processo de degeneração também implica a expressão dos mesmos fatores, quer por células de Schwann ou fibroblastos quer por macrófagos que invadem o nervo degenerado subsequentemente à rutura da barreira hematoencefálica. Por exemplo, o NGF induz uma forte hiperalgesia e alodinia, dependente da ativação de recetores trkA nos neurónios sensitivos e nos mastócitos, que proliferam e desgranulam, libertando mediadores inflamatórios tais como a

interleucina 1 β (IL-1 β), serotonina (5-HT) e fator de necrose tumoral α (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor alfa*). Também estimula a produção de BDNF nas fibras C, o que também contribui para a hiperalgesia¹², como ficou demonstrado pelo aumento de hiperalgesia mecânica e térmica verificado após administração intratecal de BDNF²⁴.

Um trauma de nervos também induz a libertação de TNF- α dos mastócitos, macrófagos e células de Schwann, que pode sensibilizar neurónios vizinhos. Essas mesmas células produzem IL-1 β e interleucina 6 (IL-6). De facto, inibindo a ação dessas citocinas (TNF- α e IL-1 β) com anticorpos específicos verifica-se uma redução nos sinais comportamentais de dor neuropática²⁵; para além disso, ratinhos *knockout* para o IL-6 não exibem dor neuropática após lesão^{26,27}. Assim, existe evidência crescente de que as citocinas e as quimiocinas têm um papel crucial na instalação/manutenção da dor neuropática após lesão/degeneração nervosa (para revisão, consultar McMahon, et al.¹²).

Células gliais

Mais de 70% da população celular da medula espinhal e encéfalo são células gliais, classificadas em três tipos como astrócitos, oligodendrócitos e microglia. Anteriormente tidas simplesmente como células de suporte dos neurónios, e cada uma com as suas distintas funções (a microglia na defesa do organismo, os astrócitos no controlo da função sináptica e os oligodendrócitos na mielinização)⁷, as células gliais são hoje reconhecidas como elementos neuromoduladores, neurotróficos e neuroimunes importantes no SNC⁵, em constante e dinâmica comunicação com os neurónios⁸. Mesmo algumas destas funções parecem ser mais abrangentes do que pareciam inicialmente – por exemplo os astrócitos, normalmente classificados como células não-imunes, podem tornar-se imunocompetentes, libertando mediadores imunes em estados patológicos⁷.

Tanto a microglia como os astrócitos têm funções imunes inatas, devido a possuírem um tipo peculiar de recetores, os recetores *toll-like* (TLR, do inglês *toll-like receptors*), que reconhecem padrões imunes e que lhes permitem descobrir patógenos por identificação de padrões moleculares específicos das proteínas patogénicas e dos detritos celulares tóxicos. A ativação dos TLR desencadeia uma resposta imune cujo resultado final é a libertação de substâncias pró-inflamatórias, criando um ciclo excitatório de retroação positiva e assim controlando a infeção em desenvolvimento. A fagocitose e a remoção de detritos teciduais fazem também parte das suas funções²⁸. Esta resposta glial na medula espinhal a um desafio imune periférico também origina respostas típicas de doença, como febre, sonolência aumentada, redução na ingestão de

alimentos e água, uma supressão generalizada do comportamento e uma resposta aumentada de dor⁹.

A glia (nomeadamente os astrócitos e a microglia) está implicada na modulação da dor, tal como verificado pela ocorrência da sua ativação em condições que se sabe exacerbarem a dor, tais como traumatismo da medula espinhal²⁹, constrição da raiz espinhal³⁰ ou de nervos periféricos³¹. Marcadores clássicos de ativação da glia incluem a proteína glial fibrilar ácida (GFAP, do inglês *glial-fibrillary acidic protein*) para os astrócitos e o recetor do complemento do tipo 3 (CR3, do inglês *complement receptor type 3*) para a microglia, que têm a sua expressão aumentada nos estados ativadas dessas células⁸. A ativação da glia *in vivo* sucede após contacto com patogénios, como anteriormente mencionado, assim como em resposta à comunicação tanto pelos terminais aferentes primários (após libertação de SP, CGRP, adenosina trifosfato [ATP] e aminoácidos excitatórios) como pelos neurónios de transmissão do sinal de dor (que libertam fractalquina, NO, prostaglandinas)⁸. No estado ativado, a glia produz várias substâncias neuroativas, tais como espécies reativas de oxigénio, ácido araquidónico, leucotrienos, prostaglandinas, aminoácidos excitatórios (como glutamato, aspartato, cisteína e ácido quinolínic – um catabolito do triptofano com efeitos excitotóxicos), fatores de crescimento nervoso e encefalocinas⁸. Esta comunicação glia-neurónio é facultada pela posição anatómica da glia, que encapsula as sinapses, sendo-lhe por isso facilmente possível a regulação desses mensageiros⁸. O grupo de substâncias libertadas pela glia também inclui citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que atuam de uma forma autócrina/parácrina (muitas vezes ativando TLR¹⁰), sendo assim capazes de usar a sua própria libertação constante⁸. Servindo como prova do seu papel modulador, é sabido que os fármacos que inibem produtos pró-inflamatórios bloqueiam e/ou revertem certos estados dolorosos¹³, tal como observado pela prevenção³² ou reversão³³ da facilitação da dor pela minociclina (um antibiótico que impede a ativação da microglia) em modelos de lesão da medula espinhal.

Para além dos patogénios e de mensagens provenientes de neurónios disfuncionais, a glia também responde a dano ou *stress* celular generalizado, independentemente da produção de neurotransmissores ou neuromoduladores clássicos. Esses sinais, denominados «sinais endógenos de perigo» ou «alarminas» incluem os produtos de degradação da matriz extracelular, componentes da circulação sanguínea (que normalmente não atingem o espaço extracelular), e substâncias libertadas por células danificadas ou em processo de morte – como por exemplo proteínas de choque térmico (HSP, do inglês *heat shock proteins*), ADN e substâncias relacionadas – que são reconhecidas pelos TLR¹³.

Os produtos libertados pelas células gliais podem ter múltiplas funções: aumentar a excitabilidade dos neurónios, aumentar a libertação pelos aferentes primários de neurotransmissores associados à dor, sobreregular a expressão dos recetores AMPA e NMDA (que são permeáveis ao cálcio) e/ou ampliar a sua conductância, potenciar as correntes para o interior celular nos canais de sódio resistentes à tetrodotoxina, subregular a expressão dos recetores do ácido γ -aminobutírico (GABA, do inglês *γ -aminobutyric acid*), diminuir as correntes de potássio para o exterior celular, e subregular os transportadores gliais de glutamato¹³. Particularmente no caso de uma excitabilidade neuronal acrescida, há aumento dos disparos neuronais ou diminuição do limiar ao disparo, originando assim respostas exacerbadas a estímulos nódicos e inócuos, características de dor neuropática⁷. Ou seja, de uma forma simplificada, os neurónios lesionados/hiperestimulados libertam ATP, glutamato, SP e outros mediadores já mencionados, estimulando a glia para que esta fique ativada. Por sua vez, os astrócitos e a microglia libertam substâncias que estimulam os neurónios, assim como glia na vizinhança para que esta seja também ativada¹⁰.

A libertação de substâncias gliais pode explicar fenómenos como a dor extraterritorial e a dor em espelho. A autoestimulação autócrina/parácrina é responsável não só pela difusão a células gliais vizinhas, tornando-as ativas mesmo quando se encontram remotas do local de lesão, mas também pela comunicação entre diferentes tipos de glia, através de junções de hiato elétricas ou da propagação de ondas de cálcio. Quando essas populações gliais distantes são ativadas e têm terminais neuronais saudáveis na sua vizinhança, a sensação de dor irá ser transmitida, e o encéfalo irá interpretar como se essas áreas estivessem também danificadas⁸. Em favor desta teoria, verificou-se que a dor extraterritorial e a dor em espelho são interrompidas após administração de inibidores da glia ou de IL-1³⁴.

Microglia

As células da microglia, que constituem entre 5-10% da totalidade da população glial, derivam de células precursoras da mesoderme de linhagem hematopoiética. São consideradas os macrófagos residentes do SNC¹⁴, devido à sua origem monocítica e por serem reconhecidos pelos mesmos anticorpos que os macrófagos (ED1, ED2, complexo principal de histocompatibilidade [MHC], recetor 3 do sistema de complemento [CR3/CD11b]), e também pela função de vigilância que desempenham no SNC, formando uma rede de células residentes espaçadas regularmente⁷. Em condições normais do SNC, a microglia não produz substâncias neuroexcitatórias¹³. Ao contrário dos astrócitos encontram-se num estado quiescente, sendo identificadas

morfologicamente como sendo células com um soma pequeno, dele derivando muitos processos ramificados e finos¹⁴, e podem ser facilmente visualizadas com técnicas de imunohistoquímica usando OX-42, um anticorpo que reconhece CR3 em fagócitos mononucleares e que é vulgarmente usado como um marcador específico da microglia³⁵. Neste estado de repouso não ocorre ativação de vias de sinalização intracelular (como a do p38, adiante mencionado), e há pouca ou nenhuma expressão de recetores, marcadores de superfície ou atividades funcionais características da microglia no estado ativado.

As células microgliais são extremamente dinâmicas no cérebro, e rapidamente se movem em direção ao local da lesão¹⁴, fazendo com que sejam o primeiro tipo celular a responder a diversos tipos de danos⁵. Elas cumprem uma importante função no reconhecimento e apresentação de antígenos⁵. Face a ameaças à homeostase fisiológica ficam ativadas e apresentam respostas a longo prazo, tais como alterações da sua morfologia, número, função e expressão genética¹⁴. A microglia ativada aumenta de tamanho (hipertrofia) e os seus processos tornam-se mais espessos e retraídos, e em casos patológicos extremos adquire mesmo uma forma ameboide. O número de células microgliais também aumenta duas a quatro vezes, tal como foi constatado pela sua positividade intensificada a marcadores de proliferação celular¹⁴. As células de microglia ativadas expressam muitos dos mesmos recetores de neurotransmissores que os astrócitos e os neurónios, e uma vez ativadas produzem também várias substâncias – as mesmas libertadas em condições imunogénicas – que atuam em astrócitos, neurónios e outras células microgliais¹⁰.

Em modelos experimentais de dor neuropática, as áreas do corno dorsal que apresentam ativação da microglia coincidem com as áreas que recebem projeções dos nociceptores danificados, demonstrando que os sinais enviados pelo neurónio lesado são cruciais para a sua ativação¹⁴. Esses sinais podem ser, por exemplo, despolarização neuronal combinada com alterações iónicas extracelulares, ou substâncias produzidas pelo neurónio^{5,7}, ou ainda subprodutos da sua destruição, tais como proteínas agregadas ou com a sua conformação natural alterada, ou fatores nucleares¹⁰.

Comunicação do neurónio para a microglia (Fig. 1)

Algumas substâncias produzidas pelo neurónio e respetivos recetores na microglia

PROTEÍNA QUIMIOATRATORA DE MONÓCITOS 1

A proteína quimioatratora de monócitos 1 (MCP-1/CCL2, do inglês *monocyte chemoattractant protein-1*), uma quimiocina, não é normalmente expressa em neurónios¹⁰. Somente em condições de doença ela é sobrerregulada nos

neurónios dos GRD, de acordo com um padrão temporal semelhante ao verificado na ativação da microglia, sugerindo que esta será uma provável molécula de sinalização entre neurónios lesados e a microglia¹⁴. Para além disso, tem sido observado que os ratinhos que não possuem o recetor correspondente, o recetor quimiotático da citocina 2 (CCR2, do inglês *chemotactic cytokine receptor 2*) apresentam uma ativação microglial reduzida após lesão nervosa³⁶, o mesmo acontecendo quando um anticorpo que neutraliza a ação do MCP-1 é administrado intratecalmente³⁷. A importância do MCP-1 espinhal foi também demonstrada após injeção intratecal de MCP-1 em ratos normais, o que causou proliferação microglial e comportamentos indicativos de alodinia³⁷, que foram prevenidos por administração de um antagonista seletivo para o CCR2³⁸. A proteína CCR2 é expressa na microglia, mas também em neurónios, na pele da pata do rato, nos nervos periféricos, no local da lesão e nos GRD. Visto que os ratinhos *knockout* para o CCR2 apresentam alodinia reduzida, sugere-se que este recetor seja crucial para o desenvolvimento da dor neuropática¹⁴.

FRACTALQUINA (CX3CL1)

A CX3CL1 é uma quimiocina expressa normalmente na superfície externa dos neurónios dos gânglios raquidianos e do corno dorsal da medula espinhal, bem como nos astrócitos do corno dorsal após lesão nervosa⁸. A CX3CL1 atua no recetor CX3CR1, cuja expressão ocorre somente na microglia e encontra-se aumentada após lesão nervosa^{39,40}. Quando o CX3CR1 é inibido por anticorpos neutralizantes administrados intratecalmente, o desenvolvimento e manutenção da alodinia são interrompidos^{40,41}. Além disso, sabe-se que a administração intratecal de CX3CL1 ativa o p38 e o fator nuclear κ B (Nf κ B) – um fator de transcrição que controla a expressão de genes envolvidos nas respostas imunes, apoptose e ciclo celular – e que quando esta ativação ocorre após lesão nervosa ela é suprimida por um anticorpo neutralizante do CX3CR1⁴⁰. A CX3CL1 é clivada pela catepsina S, uma proteínase da cisteína expressa na microglia espinhal¹⁴, mas também pode ser clivada pela metaloproteinase 9 (MMP-9)¹⁰. A injeção intratecal de catepsina S ativou a p38 e induziu alodinia, mas ambos os efeitos foram evitados pela administração da CX3CL1⁴². Quando foi usado um inibidor da catepsina a alodinia já estabelecida foi revertida, mas o seu desenvolvimento de novo não foi afetado, sugerindo que a catepsina seja importante somente na manutenção da dor neuropática, mas não no seu início¹⁴. É sabido que a CX3CL1 provoca aumento da dor através da libertação de citocinas pró-inflamatórias e NO, e que aumenta o número de neurónios que exibem pós-disparos prolongados, o que é indicativo de sensibilização central e dor espontânea⁹.

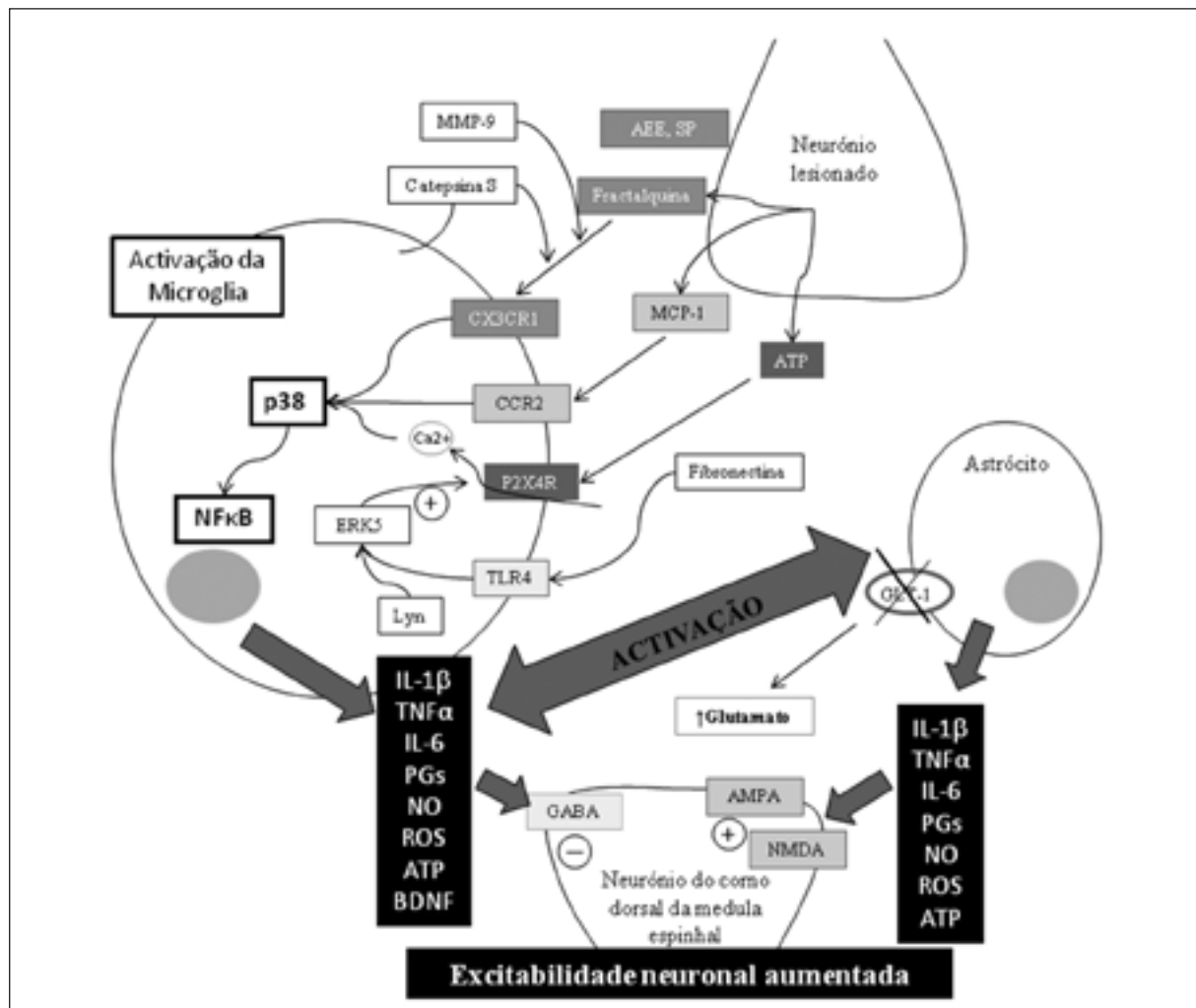


Figura 1. Alguns mecanismos de ativação microglial pelos neurónios, e resultante ativação astrocítica e excitabilidade neuronal aumentada.

Os neurónios lesionados libertam várias substâncias capazes de provocar a ativação microglial. A CX3CL1, clivada pelo MMP-9 ou pela catepsina S, ativa os recetores CX3CR1. Da mesma forma, o MCP-1 ativa o recetor CCR2 e o ATP pode atuar via P2X₄R. Os recetores P2X₄R são sobrerregulados quer pela influência da fibronectina (com a mediação do TLR4) ou pela Lyn, da família das cinases Src. Ambas as vias de sobrerregulação envolvem a atividade de ERK. A sinalização mediada pelos CX3CR1, CCR2 e P2X₄R originam atividade aumentada do p38, que simultaneamente induz a regulação da transcrição do NFκB, levando por último à libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6, TNF-α), prostaglandinas (PG), NO, espécies reativas de oxigénio (ROS), ATP e de BDNF. Estas substâncias, para além de atuarem no neurónio, causam a ativação de astrócitos, com conseqüente formação de ondas ou oscilações de Ca²⁺ através de redes astrocíticas, redução da atividade dos transportadores GLT-1, e à produção pelos astrócitos de mais IL-1β, IL-6, TNF-α, PG, NO, ROS e ATP. Estas substâncias para além de atuarem no neurónio vão, por sua vez, ativar mais microglia na vizinhança, gerando-se um ciclo vicioso de propagação de ativação de células gliais (com conseqüências a nível neuronal) que se pensa poder estar na base de fenómenos de dor extraterritorial e dor em espelho, e da manutenção da dor⁵⁸. As substâncias inflamatórias libertadas tanto pela microglia como pelos astrócitos vão também atuar no espaço sináptico neuronal, sobrerregulando a expressão dos recetores de glutamato NMDA e AMPA que funcionam como canais iónicos, e sub-regulando os recetores GABA. A ativação desses recetores pelo glutamato em excesso presente no espaço sináptico resultará num aumento da excitabilidade neuronal, causando um aumento da transmissão de estímulos nócicos e não-nócicos e exacerbação da dor neuropática. O BDNF libertado pela microglia ativada vai provocar a reversão dos potenciais mediados por neurotransmissores inibitórios como o GABA e a glicina, fazendo com que em vez de hiperpolarização ocorra despolarização, contribuindo assim, também, para uma excitabilidade aumentada dos neurónios do corno dorsal da medula espinhal^{54,55}.

QUIMIOCIAS DO TECIDO LINFOIDE SECUNDÁRIO (CCL21) E PROTEÍNA DE 10kDA INDUZIDA POR INTERFERÃO (CXCL10)

A CCL21 e a CXCL10 são rapidamente induzidas e empacotadas dentro de vesículas nos neurónios danificados dos GRD, sendo posteriormente transportadas desde o local primário

da lesão (nos GRD) para terminais pré-sinápticos na medula espinhal. Isto permite a ativação distante da glia após lesão nervosa, visto que tanto os astrócitos como a microglia expressam o CXCR3, o recetor comum a ambas as moléculas. Esta estimulação também induz transientes de cálcio e de cloreto assim como quimiotaxia,

indicativos de ativação⁹. Para além disso foi observado que os ratinhos sem CXCR3 não apresentam ativação secundária da microglia^{43,44}, sugerindo que a ativação deste recetor por essas citocinas possa ser importante na via de sinalização neurónio-glia, levando à ativação da microglia (e de astrócitos).

METALOPROTEINASE 9

A expressão de MMP-9 encontra-se aumentada tanto nos neurónios danificados de GRD, entre 6 a 24 horas após lesão, como nas células de Schwann. Os ratinhos *knockout* para a MMP-9 apresentam expressão reduzida dos marcadores de ativação microglial induzida por lesão (fosforilação de p38, imunofluorescência ao Iba1 e expressão de IL-1 β), enquanto a administração intratecal de MMP-9 em ratos normais induz a expressão desses marcadores de ativação⁴⁵. Uma vez que a MMP-9 cliva a CX3CL1, esta molécula, mas também a IL-1 β e o TNF- α são os possíveis substratos para esta ativação¹⁴.

ADENOSINA TRIFOSFATO

O ATP pode atuar através da ativação de recetores purinérgicos, que são classificados em dois grupos distintos: os recetores ionotrópicos ou recetores de canais catiónicos ativados por ligandos (P2X₁₋₇R), e os recetores metabotrópicos ou recetores acoplados a proteínas G (P2Y_{1,2,4,6,11-14}R)¹⁴.

Na microglia foi encontrada expressão de alguns subtipos de recetores purinérgicos, como é o caso do P2X₄R. A ativação tónica de P2X₄R é necessária para a manutenção da alodinia, tal como verificado após bloqueio farmacológico agudo do P2X₄R que induziu a reversão da alodinia estabelecida. Além disso, os ratinhos sem expressão de P2X₄R não apresentam alodinia após lesão nervosa, enquanto a administração espinal de microglia estimulada por P2X₄R provocou o aparecimento de alodinia em ratos normais¹⁴, sugerindo que a ativação destes recetores na microglia é crucial para o desenvolvimento da alodinia. Foi ainda verificado que o P2X₄R é sobreexpressado após lesão nervosa, e embora os mecanismos pelos quais isto acontece ainda não sejam completamente conhecidos, especula-se que a fibronectina possa estar envolvida. De facto, as evidências que o indicam são numerosas. Assim, os níveis desta proteína da matriz extracelular estão elevados entre três a sete dias após lesão⁴⁶, correspondendo ao tempo no qual os níveis proteicos de P2X₄R começam a aumentar⁴⁷. Para além disso, o bloqueio do recetor da fibronectina diminuiu a sobreexpressão de P2X₄R e a alodinia⁴⁸, e a fibronectina administrada intratecalmente provocou um aumento da expressão de P2X₄R e alodinia, um comportamento que não é verificado nos ratinhos com deficiência de P2X₄R. Igualmente, quando a microglia em cultura foi estimulada pela fibronectina apresentou níveis aumentados de proteína para

o P2X₄R assim como do afluxo de Ca²⁺ induzido pelo ATP⁴⁶. Assim, todos estes estudos permitem concluir que a expressão de P2X₄R funcional na microglia é sobreexpressada por estimulação por fibronectina¹⁴. Pensa-se que estes efeitos são mediados pelo TLR4, que é ativado por fibronectina, causando a sobreexpressão de P2X₄R¹⁰. O afluxo de cálcio que ocorre irá provavelmente levar à ativação de cascatas de sinalização intracelular mediadas por p38 (*vide [Ativação microglial; Mecanismos intracelulares]*), que são proteínas cinases ativadas por mitogénios (MAPK, do inglês *mitogen activated protein kinases*)¹⁰. Importante de referir é o facto de que na medula espinal a expressão tanto de P2X₄R como de p38 se encontra restrita à microglia⁴⁹.

O P2X₇R poderá também estar envolvido na dor neuropática, uma vez que os ratinhos *knockout* para esses recetores apresentam uma redução da hiperalgesia térmica e mecânica induzida por lesão nervosa⁵⁰, e a administração sistémica de antagonistas para esses recetores reduz a alodinia táctil em diferentes modelos de dor neuropática^{14,51}. Experiências similares às efetuadas para o P2X₄R demonstraram que o P2Y₁₂R é outro subtipo de recetor purinérgico importante no processamento da dor neuropática. Assim, foi observado um aumento da expressão de P2Y₁₂R na microglia após lesão nervosa, uma redução da hiperalgesia após a inibição desses recetores^{52,53}, ausência de desenvolvimento de alodinia em ratinhos *knockout* para o P2Y₁₂R, e um alívio da alodinia pré-estabelecida após bloqueio por antagonistas do P2Y₁₂R⁵³. No entanto, visto que não foram detetadas diferenças nas alterações morfológicas e numéricas da microglia entre ratinhos normais e *knockout*, sugere-se que o P2Y₁₂R não deverá ser necessário para a ativação microglial, estando antes provavelmente implicado na mobilidade dos corpos celulares e processos dendríticos destas células, tal como algumas linhas de investigação indicam¹⁴.

A ativação da microglia pelo ATP neuronal causa a libertação de ATP e BDNF pela própria microglia. O BDNF causa o colapso do gradiente aniónico transmembranar nos neurónios do corno dorsal da medula espinal, levando à inversão da polaridade das correntes ativadas pelos neurotransmissores inibitórios GABA e glicina nesses neurónios, ocorrendo uma despolarização ao invés de hiperpolarização. Tanto o GABA como a glicina passam assim a ter uma ação excitatória e não inibitória, contribuindo para uma hiperexcitabilidade neuronal que leva à dor neuropática^{54,55}.

PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO

As HSP, já anteriormente referidas, são moléculas intracelulares cuja função é melhorar a formação de estruturas proteicas com conformações nativas/ativas. Quando a célula está sujeita

a algum tipo de *stress*, as HSP são sobrerreguladas de modo a manter a funcionalidade normal da célula. No entanto, no caso de lesão grave, tal como a que acontece nos neurónios após dano, as HSP são libertadas e ativam a glia. Esta ativação é feita, quer através dos TLR, quer induzindo uma expressão aumentada de ativadores gliais nos neurónios ou glia sob *stress*. As HSP60, HSP70 e HSP96 são ativadoras de TLR já confirmadas¹⁰, mas é sabido que outras moléculas podem induzir a ativação de TLR na glia^{13,56,57}.

Os subtipos TLR 2-4 são importantes recetores expressos na microglia e nos astrócitos em condições neuroinflamatórias⁷⁵, que estão sobrerregulados na medula espinhal após lesão nervosa¹⁴, e que desempenham um papel chave na iniciação da alodinia e hiperalgisia após lesão nervosa⁷. Quando a função dos TLR é inibida (quer por antagonistas ou por manipulação molecular e genética), há redução da alodinia induzida por lesão nervosa, assim como uma redução da expressão de marcadores microgliais e da produção de citocinas inflamatórias¹⁴.

Ativação microglial (Fig. 1)

Mecanismos intracelulares

Pensa-se que as p38 são uma classe de MAPK com uma função essencial no desenvolvimento da dor neuropática¹⁰. O p38 está envolvido nas cascatas de sinalização intracelular sensíveis ao Ca²⁺ que respondem a vários estímulos extracelulares diferentes, tais como às citocinas, radiação ultravioleta, choque térmico ao calor, choque osmótico, e está implicado na diferenciação celular e apoptose^{59,60}. Os níveis de expressão de p38 aumentam após lesão nervosa, e a sua expressão é bastante restrita às células microgliais da medula espinhal. A inibição farmacológica da ação do p38 previne a instalação da alodinia, ou suprime-a se esta já estiver instalada. Vários estudos mostram que o p38 é necessário para o desenvolvimento de uma alodinia sustentada¹⁴. Uma das moléculas que ativa o p38 é a MMP-9, que é sobrerregulada nos neurónios dos GRD numa fase inicial de indução de uma neuropatia. Foi também observado que a inibição do p38 antes de um estímulo por MMP-9 previne que a alodinia se instale. A MMP-9 regula a clivagem de pró-IL-1 β , TNF- α e CX3CL1, sendo provavelmente através destas moléculas que exerce as sua ação como ativador de p38¹⁴.

Outras MAPK implicadas no processamento da dor neuropática são as cinases reguladas por sinais extracelulares (ERK, do inglês *extracellular signal-regulated kinases*)⁶¹. A expressão de ERK5, um dos elementos da família, é bastante restrita à microglia, e a sua supressão diminui a ativação microglial, assim como a dor neuropática. Uma das moléculas que possivelmente ativa as ERK pertence à família das cinases Src (SKC, do inglês *Src-family kinases*),

nomeadamente a Lyn, a Src mais frequente na microglia espinhal. De facto, o seu nível aumenta após lesão nervosa, e quando a Lyn não está presente ocorre uma redução da sobrerregulação de P2X₄R, que é normalmente observada em condições de dor neuropática¹⁴. Evidência variada indica que ocorre primeiro ativação de ERK na microglia e depois ocorre também nos astrócitos, e que esta ativação sequencial nos dois tipos celulares é importante para a indução e manutenção da dor neuropática, respetivamente. De facto as ERK parecem ser essenciais nos mecanismos de sinalização intracelular que ocorrem nas células gliais após lesão nervosa, e que levarão à produção de mediadores pró-inflamatórios e pró-nociceptivos (para revisão, consultar Shavit, et al.⁶¹).

Outro mecanismo intracelular que ocorre durante a ativação microglial é a expressão aumentada de proteínas pertencentes à cascata do complemento. De facto esta é uma das alterações a nível transcripcional mais comumente verificadas em modelos de dor neuropática. A sua importância pode ser inferida dos dados que confirmam que o seu bloqueio elimina as manifestações de alodinia e hipersensibilidade¹⁴.

Ações provoadas pela ativação microglial

A produção de citocinas pela microglia, como IL-1 β , TNF- α ou IL-6, contribui para a indução da expressão de moléculas de adesão celular, recrutamento de leucócitos T para o local de lesão, e ativação astrocitária^{5,7}. A ativação sequencial de microglia e depois de astrócitos é sugerida pelos diferentes tempos de expressão de marcadores para cada um dos tipos celulares. Assim, o ARNm para o CR3/CD11b microglial e a sua expressão proteica precedem um aumento sustentado na expressão de GFAP, após lesão nervosa⁷. A ativação sequencial não significa que a microglia seja só importante para a iniciação da dor crónica, uma vez que os aumentos da proteína CR3/CD11b na medula espinhal podem ser detetados aos dias 28 e 42 após lesão nervosa, quando o processamento anormal de dor já está completamente instalado⁵.

A ativação de astrócitos pela microglia leva à libertação de quimiocinas específicas por esses astrócitos, e ao consequente aumento dos seus níveis, causando nova ativação de microglia na vizinhança, e nova libertação de substâncias prejudiciais (proteínases, ROS, NO) por parte de microglia, que têm efeitos neurotóxicos no ambiente vizinho. Gera-se um ciclo vicioso de ativação glial que terá consequências a nível neuronal, pois as substâncias libertadas pela microglia e astrócitos ativados atuam de forma sinérgica como moléculas pró-nociceptivas, promovendo a sensibilização do SNC e contribuindo para a dor neuropática⁷.

Astrócitos

Os astrócitos derivam da neuroectoderme, e são o tipo de células gliais mais abundante, constituindo cerca de 40-50% de toda a população glial (para revisão, consultar Sofroniew e Vinters⁶²). Algumas das suas funções incluem providenciar energia e precursores de neurotransmissores aos neurónios, limpar restos celulares, manter as concentrações iónicas estáveis, assim como a remoção de neurotransmissores do espaço sináptico, para dar alguns exemplos¹³. O facto de possuírem canais dependentes de voltagem e recetores para neurotransmissores (recetores metabotrópicos do glutamato, recetores NMDA e não-NMDA, recetores purinérgicos e para a SP, só para nomear alguns¹⁰), e estarem numa posição privilegiada (encapsulando sinapses e em contacto próximo com corpos celulares dos neurónios¹⁰, com dendrites e com nós de Ranvier⁹), possibilita que sejam ativados, e modulados, por neurotransmissão. A «memória» sináptica faz também parte das suas ações – atividade sináptica anterior leva, em tempos posteriores, a respostas astrocíticas maiores e influxo sináptico subsequente (Watkins 2006).

Os astrócitos não constituem uma população homogénea, pois diferem na expressão de canais ou outras substâncias (exemplo, GFAP *versus* proteoglicano NG2). O arranjo em microdomínios diferentes faz com que a interação com a microvasculatura e com as sinapses seja muito específica da função de cada astrócito⁷. A sua importância na regulação da homeostase iónica é facilmente compreendida quando se considera o papel essencial que a Na⁺/K⁺ ATPase astrocítica tem na remoção do potássio sináptico em excesso, armazenando-o e regulando a sua libertação de volta para o espaço sináptico⁷. Isto será muito importante visto que é sabido que a microglia ativada por lipopolissacarídeos (LPS) expressa canais de transporte de K⁺ para o meio extracelular, contribuindo para uma despolarização mais rápida dos neurónios e para a libertação por parte da microglia de mediadores de sensibilização neuronal⁷. O cálcio é outro ião cujas concentrações citosólicas são reguladas pelos astrócitos. As ondas e oscilações de cálcio passam de célula para célula através de junções de hiato entre astrócitos, induzindo assim respostas neuronais, como a modulação da libertação de neurotransmissores¹⁷.

Para além de regular os níveis iónicos, os astrócitos também são importantes na manutenção dos níveis apropriados de glutamato, possuindo transportadores de elevada afinidade, tais como o transportador do glutamato 1 (GLT-1, do inglês *glutamate transporter 1*) – responsável por uma captação de glutamato acima dos 90% – e o transportador de glutamato-aspartato (GLAST, do inglês *glutamate-aspartate transporter*),

para executarem esta função. Após lesão, os astrócitos assumem o seu fenótipo ativado (que inclui proliferação, hipertrofia e sobre-expressão de GFAP⁵) e os níveis de GLT-1 astrocíticos baixam, o mesmo acontecendo em culturas de astrócitos após adição de TNF- α e IL-1 β . O glutamato em excesso no espaço sináptico produz uma sinalização intensificada nos recetores do glutamato neuronais, criando provavelmente potenciais de ação ectópicos (Fig. 1). Verificou-se que quando a propentofina, um agente modulador da glia, é usada para suprimir a ativação astrocítica, a expressão de GLT-1 é induzida⁷. No processo de remoção do glutamato do espaço sináptico, três iões Na⁺ são cotransportados com ele. O aumento das concentrações intracelulares astrocíticas de Na⁺ causa a início da glicólise nos astrócitos. O lactato assim libertado por este processo «alimenta» o neurónio, suprimindo as suas necessidades energéticas que se encontravam aumentadas devido à atividade sináptica. Após lesão nervosa, e porque os níveis de GLT-1 diminuem, o astrócito não vai conseguir mais satisfazer as necessidades do neurónio, fazendo com que este fique em risco de morte por excitotoxicidade. Dados estes mecanismos, tem sido proposto que os transportadores de glutamato funcionam como sensores metabólicos⁷. Para além da remoção, a libertação de glutamato é também essencial à função astrocítica em resposta à lesão, causando assim a sua própria excitação – um autêntico círculo vicioso. A microglia também liberta glutamato, e dada a proximidade de ambos os tipos celulares gliais dos neurónios, a glia pode diretamente sensibilizar e estimular os neurónios durante a iniciação e/ou manutenção de dor patológica⁷.

De modo semelhante à microglia, a ativação de astrócitos envolve a sinalização por MMP, normalmente do tipo 2. Isto resulta, tal como na microglia, na clivagem de pró-IL-1 β . Também comum aos dois tipos gliais é a sinalização intracelular via ERK, assim como via a cinase c-Jun N-terminal (JNK/MAPK8, do inglês *c-Jun N-terminal kinase*), provocando uma libertação aumentada de fatores inflamatórios como IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandina E₂ (PGE₂) e NO. Todos estes contribuem para a sub-regulação de GLAST, tal como anteriormente descrito¹⁰.

Sumário

As células da glia influenciam a transdução neuronal de sinalização anormal de dor potenciando-a. Primeiro, reconhecem uma amostra numerosa de mediadores que transmitem a mensagem desde o local da lesão do nervo periférico ou da lesão tecidual⁹. Depois, ao produzirem citocinas pró-inflamatórias, aumentam o número de recetores AMPA e NMDA na superfície neuronal, assim como a sua condutividade¹⁰,

e simultaneamente sub-regulam a expressão de recetores GABA⁹ e de transportadores de glutamato¹⁰. A IL-1 β é um exemplo, pois provoca a fosforilação de uma subunidade do NMDA, ativando-o e aumentando a sua condutividade⁹. O TNF- α aumenta a condutividade do AMPA e aumenta a libertação espontânea de neurotransmissores dos terminais pré-sinápticos. Finalmente estes eventos levam ao aumento do tónus neuronal excitatório⁹ (Fig. 1).

A ativação de NMDA resulta por fim na produção de NO e PGE₂ pela glia, que afeta diretamente os neurónios, causando mais uma vez a amplificação da excitabilidade dos neurónios de projeção/transmissão nociceptivos¹⁰.

O afluxo intracelular de cálcio ativa a sinalização pelo p38 e ERK na microglia, resultando numa atividade aumentada de fatores de transcrição (como o NF κ B) e à subsequente secreção de IL-1 β , TNF- α , IL-6, PGE₂ e BDNF. Todos esses mediadores contribuem para a infiltração e fagocitose e consequentemente para os efeitos patológicos da glia¹⁰.

Embora não tenha sido o foco deste artigo, é importante realçar que a ativação da glia não tem só efeitos adversos na dor, pois tem também sido descrita uma ação neuroprotetora da glia via libertação de mediadores anti-inflamatórios tais como a IL-4 e a IL-10 (para revisão, consultar Milligan e Watkins¹⁰).

Opióides e glia

Os opióides são uma classe farmacológica bastante conhecida pela sua ação analgésica, constituindo frequentemente o tratamento de primeira escolha para minimizar o sofrimento de doentes com dor aguda, pós-cirúrgica ou derivada de neoplasia⁵. A dor neuropática, no entanto, é muito difícil de controlar, e as evidências mais recentes sugerem que a falta de eficácia no seu tratamento possa estar relacionada com a intervenção das células gliais. Nesta secção serão apresentados os dados científicos mais recentes relacionados com a modulação das ações dos opióides pela glia.

Os opióides são usados na prática clínica devido à sua ação analgésica, mas a sua aplicabilidade é frequentemente minada por efeitos indesejados, tais como a tolerância (necessidade de reforçar a dose administrada para se conseguir o mesmo efeito analgésico), dependência e recompensa (que pode originar dependência do fármaco). Esses efeitos adversos derivam da ativação de mecanismos contrarreguladores pelos quais a supressão da dor será diminuída¹³. Alguns desses mecanismos têm uma origem neuronal, tal como a libertação de peptídeos endógenos antiopióides (como a colecistoquinina), a sub-regulação e/ou ação diminuída de recetores de opióides, e alterações nas cascatas de sinalização que se seguem à ativação de recetores, só para nomear alguns¹³. Um desses exemplos

é a libertação induzida pelos opióides de citocinas pró-inflamatórias, com o subsequente aumento da excitabilidade neuronal – causada, entre outras, pelo aumento da condutividade e expressão de recetores NMDA e AMPA e pela sub-regulação de recetores GABA⁹. A libertação de quimiocinas (exemplo CCL1/MCP-1, CCL5 e CCL12) pode também ser induzida, que se irão ligar aos respetivos recetores e causar a dessensitização/inativação dos recetores opióides nessa mesma célula^{63,64}.

Até há alguns anos atrás pensava-se que os sistemas de modulação envolvidos na dor crónica e nas ações dos opióides eram fenómenos completamente diferentes. No entanto, os investigadores têm vindo a reconhecer cada vez mais semelhanças entre esses dois sistemas aparentemente independentes, e eventualmente começaram a questionar se a glia, cuja importância na modulação da dor crónica já tinha sido demonstrada, desempenharia um papel similar nas ações dos opióides. Verificaram entretanto que os mecanismos envolvidos na dor neuropática são surpreendentemente similares aos observados para a tolerância à morfina⁶⁵. Uma década entretanto passou desde esta primeira descoberta que juntou a glia e os opióides, e atualmente propõe-se que eles podem mesmo partilhar alguns mecanismos¹³. Um dos primeiros estudos que provou a existência de uma ligação entre a glia e a eficácia diminuída dos opióides, nomeadamente a tolerância à morfina, foi feito por Song e Zhao, em 2001⁶⁶. Estes investigadores demonstraram que a administração crónica de morfina (sistémica) intensifica a ativação astrocitária na medula espinhal, e que tanto a ativação glial como a tolerância são atenuadas pelo fluorocitrato, um inibidor do ciclo de Krebs glial⁹. Desde esta primeira importante descoberta, várias evidências surgiram que suportam o envolvimento da glia na eficácia dos opióides: a morfina crónica induz a sobre-regulação de marcadores de ativação microglial e astrocítica (como o CR3C-D11b e o GFAP)⁶⁷; há libertação e intensificação da libertação de substâncias pró-inflamatórias induzidas pela morfina (IL-1 β , IL-6, TNF- α)⁶⁸; foi observada a sobre-regulação das citocinas pró-inflamatórias na microglia mas não nos neurónios após administração de morfina⁶⁹, assim como a ativação seletiva do p38 microglial e uma melhoria da eficácia analgésica da morfina quando são usados inibidores da MAPK p38⁶⁷; foi ainda detetada uma correlação temporal entre o aumento da ativação glial e a produção de citocinas com uma tolerância progressiva aos efeitos da morfina⁷⁰.

A prova da relação causal entre a ativação glial e a tolerância à morfina é o facto dos efeitos de tolerância serem revertidos, ou pelo menos atenuados, pelo uso de inibidores de citocinas pró-inflamatórias espinhais^{68,71,72}, ou pelo bloqueio da sinalização pelo IL-1⁷². Também

ocorreu analgesia quando foi testada a inibição do metabolismo glial (com fluorocitrato, minociclina ou ibudilast)⁷³⁻⁷⁵. A tolerância à morfina também se encontra ligada à sub-regulação dos transportadores de glutamato no corno dorsal da medula espinhal, o GLAST e o GLT-1, com o concomitante aumento extracelular de aminoácidos excitatórios^{69,76}, facto que suporta o já discutido efeito das citocinas pró-inflamatórias causarem a inibição da captação de glutamato e uma reduzida expressão de GLAST e GLT-1⁹. Todos estes dados experimentais sugerem que a tolerância induzida pelo uso de morfina pode ser devida à ativação de glia, e que a consequente produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentos dos níveis de glutamato causam um agravamento da excitabilidade neuronal⁷⁷.

Quando se considera a dor neuropática, a tolerância não é o único fator que faz diminuir a eficácia dos opióides. Ocorre também uma espécie de «tolerância *naïve* aos opióides», na qual a morfina não alcança toda a sua potência analgésica, mesmo que não tenha havido exposição prévia aos opióides⁷⁷. Quando as citocinas pró-inflamatórias são inibidas, a morfina restaura toda a sua capacidade analgésica⁶⁸. Para além disso, o poder analgésico da morfina é reduzido quando doses subanalgésicas de morfina são usadas previamente, e a implicação das células gliais neste processo é inferida pelo restabelecimento da analgesia normal quando um agente modulador da ativação da glia, a propentofilina, é usado⁷⁸.

Em condições de dor neuropática os opióides não só não diminuem as sensações de dor tanto como deveriam, mas também podem ser os agentes que induzem uma sensibilidade anormal à dor⁷⁷. Este efeito ocorre independentemente do uso continuado de dosagem com opióides (usando minibombas osmóticas), um procedimento que se usa para se ter a certeza de que a dor não é devida a abstinência repetida de pequena escala entre dosagens⁷⁶. De acordo com estes dados, os opióides podem por si só causar dor neuropática através da redução dos limiares de sensibilidade à dor⁷⁷.

Conjuntamente com a tolerância, a dependência é outro dos efeitos indesejáveis dos opióides, que pode ser caracterizado por uma necessidade física de doses de opióides para evitar o aparecimento de síndromes de abstinência. A glia poderá também estar envolvida nos mecanismos que geram a dependência, como tem sido sugerido por estudos em que se verificou que o aumento de dor, que geralmente se segue à abstinência de opióides, pode ser atenuado pela inibição de citocinas pró-inflamatórias ou de recetores do IL-1^{68,70,71}. Para além do mais, a ativação de glia na medula espinhal em consequência da administração de morfina pode ser mantida em níveis basais quando o ibudilast, um

fármaco anti-inflamatório, é administrado concomitantemente com a morfina⁷⁹. O ibudilast atravessa a barreira hematoencefálica, é bem tolerado e ativo após administração oral⁷⁹. Para além disso, ensaios clínicos de fase Ib/IIa em dependência de opióides e analgesia apresentaram resultados promissores por se ter verificado uma atenuação da dependência a opióides relacionada com a dose administrada e uma aumentada analgesia induzida pelos opióides (pelo *McGill Pain Questionnaire*)⁸⁰.

A modulação dos efeitos dos opióides através da glia não ocorre só durante uma exposição prolongada à morfina; está presente mesmo numa exposição aguda⁹. Mais uma vez, os mecanismos parecem depender de citocinas pró-inflamatórias, uma vez que o seu bloqueio intensifica e prolonga a analgesia aguda^{71,72}, enquanto a administração de IL-1, mesmo que numa dose neutra, não-nóxica, anula a analgesia pela morfina⁷².

Foi inicialmente hipotetizado que a ativação de glia pelos opióides, e todos os efeitos colaterais indesejados, deveriam depender dos recetores opióides clássicos, os únicos recetores opióides que se conhecem nos neurónios⁷⁷. No entanto, a hiperalgesia induzida pelos opióides ocorria mesmo quando os ratinhos em experiência não expressavam (ratinhos *knock-out*) nenhum dos três tipos de recetores conhecidos, os δ , os κ e os μ ¹³. Considerando a estereosseletividade, sabe-se que somente os isómeros opióides (-) podem ativar os recetores clássicos, enquanto os isómeros (+) têm baixa afinidade. No entanto, ambos os isómeros (+) e (-), quando administrados intratecalmente, induziram de forma igual a expressão de IL-1, IL-6 e TNF- α na glia espinhal⁹. Estes dados sugeriram que possivelmente recetores não-clássicos, indiferentes à estereosseletividade, são ativados e que são os principais causadores dos efeitos da glia no agravamento da dor. Isto implica que poderia ser possível bloquear esses recetores, permitindo que os opióides exerçam o seu efeito analgésico em toda a sua potencialidade. As experiências com naloxona (+) foram bem sucedidas. De facto, embora não seja ativa nos recetores opióides neuronais, a naloxona (+) aumenta a analgesia, atrasa o desenvolvimento de tolerância, diminui a síndrome de abstinência (após a administração de naloxona [-]), e ainda bloqueia o efeito antianalgésico que é comum na morfina^{78,81-83}. Os agonistas (+) dos opióides podem ainda minimizar a analgesia normalmente provocada por opióides (-)⁸⁴, um efeito que é bloqueado pelo uso de propentofilina⁷⁸, constituindo mais uma prova de que essas ações são devidas a ativação glial.

Os recetores opióides não-clássicos passíveis de serem ativados sem ter em conta a estereosseletividade foram, em 2007, associados aos TLR4⁸⁵, quando se verificou que todas as classes estruturais de opióides ativam os

TLR4 (alguns de forma não estereosseletiva), e que alguns antagonistas opióides, tal como a naloxona e a naltrexona, bloqueiam por vezes a sinalização pelos TLR4 também de uma forma não estereosseletiva⁵⁷. Igualmente, o bloqueio da função dos TLR4, por supressão ou inibição do recetor ou da sua cascata de sinalização, resultou numa analgesia opióide aumentada e sustentada¹³.

Parece que o fator comum entre a ativação glial e os efeitos indesejados dos opióides – como a atenuação da eficácia analgésica aguda e crónica, a hiperalgesia induzida por opióides, a dependência e recompensa – é o TLR4¹³. De facto, foi provado que tanto a naloxona (+) e (-) como a naltrexona inibem a sinalização pelo TLR4 após estimulação com LPS, provocando um decréscimo na libertação de citocinas pró-inflamatórias e o bloqueio da ativação microglial⁵⁶. Pensa-se que os opióides interagem diretamente com o complexo formado pelo fator de diferenciação mieloide 2 (MD2, do inglês *myeloid differentiation factor 2*) e pelo TLR4, mais especificamente com o local de ligação para o LPS do MD2. As contribuições mais importantes para esta hipótese são as observações de que a sinalização pelo TLR4 induzida por opióides é bloqueada por um inibidor competitivo do LPS, e que os ratinhos *knock-out* para o TLR4 apresentam analgesia mediada pelos opióides mais potenciada^{13,86}. A interação com outros subtipos de TLR também tem sido observada, nomeadamente com o TLR 2 e o TLR 9¹³.

Considerações finais

O conhecimento sobre a atividade glial tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, e o seu papel na modulação da dor neuropática, incluindo os mecanismos pela qual ela ocorre tem-se tornado cada vez mais compreensível. Embora não esquecendo a importante função que a glia desempenha no SNC, nomeadamente ao desencadear uma resposta a ameaças homeostáticas através da extinção de perigos patogénicos ou da execução da reparação de danos neuronais, a sua ativação e subsequente amplificação da excitabilidade neuronal e da transmissão de estímulos nócicos em condições de dor crónica fazem com que seja um alvo desejável para inibir. Considerando os opióides, é atualmente evidente que a glia pode ser «culpada» por muitas das suas consequências indesejadas – não só reduz o poder analgésico dos opióides, mas também contribui para os seus temidos efeitos de tolerância, dependência e abstinência. De facto, o medo da dependência é precisamente uma das principais razões da baixa prescrição de opióides no tratamento da dor.

Atualmente, e sabendo que aparentemente há uma separação clara entre as ações dos opióides que levam à ativação glial ou à ativação

neuronal, existe a esperança de que novos fármacos – como antagonistas opióides (+) que bloqueiam a ativação glial possivelmente por atuarem especificamente no TLR4 – possam melhorar a analgesia por opióides e inibir o desenvolvimento de dependência, presente-mente responsável por taxas de retorno ao abuso de fármacos de cerca de 60-80%⁸⁷. Controlar desta forma a influência devastadora da dor neuropática seria um avanço considerável no tratamento de milhões de pessoas por todo o mundo, diminuindo o seu sofrimento e melhorando consideravelmente a sua qualidade de vida.

Bibliografia

1. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999;57(1):1-164.
2. Cavenagh J, Good P, Ravenscroft P. Neuropathic pain: are we out of the woods yet? *Intern Med J.* 2006;36(4):251-5.
3. Merskey H. The taxonomy of pain. *Med Clin North Am.* 2007;91(1):13-20, vii.
4. Merskey H, Bogduk N. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. Em: Merskey H, Bogduk, eds. *Classification of Chronic Pain.* 2.ª ed. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994. p. 209-14.
5. Romero-Sandoval EA, Horvath RJ, DeLeo JA. Neuroimmune interactions and pain: focus on glial-modulating targets. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9(7):726-34.
6. Garrison CJ, Dougherty PM, Kajander KC, Carlton SM. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res.* 1991; 565(1):1-7.
7. De Leo JA, Tawfik VL, LaCroix-Fralish ML. The tetrapartite synapse: path to CNS sensitization and chronic pain. *Pain.* 2006;122(1-2):17-21.
8. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain.* 2001;93(3):201-5.
9. Watkins LR, Hutchinson MR, Ledebor A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins Lecture. Glia as the "bad guys": implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav Immun.* 2007;21(2):131-46.
10. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):23-36.
11. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron.* 2006;52(1):77-92.
12. McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol.* 2005; 192(2):444-62.
13. Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The "toll" of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(11):581-91.
14. Inoue K, Tsuda M. Microglia and neuropathic pain. *Glia.* 2009; 57(14):1469-79.
15. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009;10(9):895-926.
16. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol.* 1998;54(3):349-65.
17. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet.* 1999;353(9168):1959-64.
18. Munson JB, Shelton DL, McMahon SB. Adult mammalian sensory and motor neurons: roles of endogenous neurotrophins and rescue by exogenous neurotrophins after axotomy. *J Neurosci.* 1997; 17(1):470-6.
19. Ohara S, Tantuwaya V, DiStefano PS, Schmidt RE. Exogenous NT-3 mitigates the transganglionic neuropeptide Y response to sciatic nerve injury. *Brain Res.* 1995;699(1):143-8.
20. Bennett DL, 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.
21. Boucher TJ, Okuse K, Bennett DL, Munson JB, Wood JN, McMahon SB. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science.* 2000;290(5489):124-7.
22. Pezet S, Krzyzanowska A, Wong LF, et al. Reversal of neurochemical changes and pain-related behavior in a model of neuropathic pain using modified lentiviral vectors expressing GDNF. *Mol Ther.* 2006;13(6):1101-9.

23. Averill S, Michael GJ, Shortland PJ, et al. NGF and GDNF ameliorate the increase in ATF3 expression which occurs in dorsal root ganglion cells in response to peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci*. 2004;19(6):1437-45.
24. Zhou XF, Deng YS, Xian CJ, Zhong JH. Neurotrophins from dorsal root ganglia trigger allodynia after spinal nerve injury in rats. *Eur J Neurosci*. 2000;12(1):100-5.
25. Myers RR, Heckman HM, Rodriguez M. Reduced hyperalgesia in nerve-injured WLD mice: relationship to nerve fiber phagocytosis, axonal degeneration, and regeneration in normal mice. *Exp Neurol*. 1996;141(1):94-101.
26. Murphy PG, Ramer MS, Borthwick L, Gaudie J, Richardson PM, Bisby MA. Endogenous interleukin-6 contributes to hypersensitivity to cutaneous stimuli and changes in neuropeptides associated with chronic nerve constriction in mice. *Eur J Neurosci*. 1999;11(7):2243-53.
27. Ramer MS, Murphy PG, Richardson PM, Bisby MA. Spinal nerve lesion-induced mechanoallodynia and adrenergic sprouting in sensory ganglia are attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Pain*. 1998;78(2):115-21.
28. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;194:417-49.
29. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol*. 1997;377(3):443-64.
30. Hashizume H, DeLeo JA, Colburn RW, Weinstein JN. Spinal glial activation and cytokine expression after lumbar root injury in the rat. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(10):1206-17.
31. Sweitzer SM, Colburn RW, Rutkowski M, DeLeo JA. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1beta expression that correlates with pain behavior in the rat. *Brain Res*. 1999;829(1-2):209-21.
32. Tan AM, Zhao P, Waxman SG, Hains BC. Early microglial inhibition preemptively mitigates chronic pain development after experimental spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46(1):123-33.
33. Marchand F, Tsantoulas C, Singh D, et al. Effects of Etanercept and Minocycline in a rat model of spinal cord injury. *Eur J Pain*. 2009;13(7):673-81.
34. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*. 2003;521:1-21.
35. Ling EA, Kaur LC, Yick TY, Wong WC. Immunocytochemical localization of CR3 complement receptors with OX-42 in amoeboid microglia in postnatal rats. *Anat Embryol (Berl)*. 1990;182(5):481-6.
36. Zhang J, Shi XQ, Echeverry S, Mogil JS, De Koninck Y, Rivest S. Expression of CCR2 in both resident and bone marrow-derived microglia plays a critical role in neuropathic pain. *J Neurosci*. 2007;27(45):12396-406.
37. Thacker MA, Clark AK, Bishop T, et al. CCL2 is a key mediator of microglia activation in neuropathic pain states. *Eur J Pain*. 2009;13(3):263-72.
38. Dansereau MA, Gosselin RD, Pohl M, et al. Spinal CCL2 pronociceptive action is no longer effective in CCR2 receptor antagonist-treated rats. *J Neurochem*. 2008;106(2):757-69.
39. Lindia JA, McGowan E, Jochowitz N, Abbadie C. Induction of CX3CL1 expression in astrocytes and CX3CR1 in microglia in the spinal cord of a rat model of neuropathic pain. *J Pain*. 2005;6(7):434-8.
40. Zhuang ZY, Kawasaki Y, Tan PH, Wen YR, Huang J, Ji RR. Role of the CX3CR1/p38 MAPK pathway in spinal microglia for the development of neuropathic pain following nerve injury-induced cleavage of fractalkine. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):642-51.
41. Milligan ED, Zapata V, Chacur M, et al. Evidence that exogenous and endogenous fractalkine can induce spinal nociceptive facilitation in rats. *Eur J Neurosci*. 2004;20(9):2294-302.
42. Clark AK, Yip PK, Grist J, et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(25):10655-60.
43. Biber K, Dijkstra I, Trebst C, De Groot CJ, Ransohoff RM, Boddeke HW. Functional expression of CXCR3 in cultured mouse and human astrocytes and microglia. *Neuroscience*. 2002;112(3):487-97.
44. Rappert A, Biber K, Nolte C, et al. Secondary lymphoid tissue chemokine (CCL21) activates CXCR3 to trigger a Cl⁻ current and chemotaxis in murine microglia. *J Immunol*. 2002;168(7):3221-6.
45. Suter MR, Wen YR, Decosterd I, Ji RR. Do glial cells control pain? *Neuron Glia Biol*. 2007;3(3):255-68.
46. Nasu-Tada K, Koizumi S, Tsuda M, Kunifusa E, Inoue K. Possible involvement of increase in spinal fibronectin following peripheral nerve injury in upregulation of microglial P2X4, a key molecule for mechanical allodynia. *Glia*. 2006;53(7):769-75.
47. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*. 2003;424(6950):778-83.
48. Tsuda M, Toyomitsu E, Komatsu T, et al. Fibronectin/integrin system is involved in P2X(4) receptor upregulation in the spinal cord and neuropathic pain after nerve injury. *Glia*. 2008;56(5):579-85.
49. Trang T, Beggs S, Salter MW. Purinoceptors in microglia and neuropathic pain. *Pflugers Arch*. 2006;452(5):645-52.
50. Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C, et al. Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain*. 2005;114(3):386-96.
51. Honore P, Donnelly-Roberts D, Namovic MT, et al. A-740003 [N-(1-[[[(cyanoimino)(5-quinolinylamino) methyl]amino]-2,2-dimethyl propyl]-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2X7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(3):1376-85.
52. Kobayashi K, Yamanaka H, Fukuoka T, Dai Y, Obata K, Noguchi K. P2Y12 receptor upregulation in activated microglia is a gateway of p38 signaling and neuropathic pain. *J Neurosci*. 2008;28(11):2892-902.
53. Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Miyata H, Ueda K, Kohsaka S, Inoue K. P2Y12 receptors in spinal microglia are required for neuropathic pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2008;28(19):4949-56.
54. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005;438(7070):1017-21.
55. Inoue K, Koizumi S, Tsuda M. The role of nucleotides in the neuron-glia communication responsible for the brain functions. *J Neurochem*. 2007;102(5):1447-58.
56. Hutchinson MR, Zhang Y, Brown K, et al. Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: involvement of toll-like receptor 4 (TLR4). *Eur J Neurosci*. 2008;28(1):20-9.
57. Hutchinson MR, Zhang Y, Shridhar M, et al. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain Behav Immun*. 2010;24(1):83-95.
58. Hansson E. Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? *Acta Physiol (Oxf)*. 2006;187(1-2):321-7.
59. Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68(2):320-44.
60. Schieven GL. The p38alpha kinase plays a central role in inflammation. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(11):1038-48.
61. Ji RR, Gereau RW, Malcangio M, Strichartz GR. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):135-48.
62. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010;119(1):7-35.
63. Adler MW, Geller EB, Chen X, Rogers TJ. Viewing chemokines as a third major system of communication in the brain. *AAPS J*. 2005;7(4):E865-70.
64. Zhang N, Rogers TJ, Caterina M, Oppenheim JJ. Proinflammatory chemokines, such as C-C chemokine ligand 3, desensitize mu-opioid receptors on dorsal root ganglia neurons. *J Immunol*. 2004;173(1):594-9.
65. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(14):7731-6.
66. Song P, Zhao ZQ. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. *Neurosci Res*. 2001;39(3):281-6.
67. Cui Y, Chen Y, Zhi JL, Guo RX, Feng JQ, Chen PX. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal microglia mediates morphine antinociceptive tolerance. *Brain Res*. 2006;1069(1):235-43.
68. Raghavendra V, Rutkowski MD, DeLeo JA. The role of spinal neuro-immune activation in morphine tolerance/hyperalgesia in neuropathic and sham-operated rats. *J Neurosci*. 2002;22(22):9980-9.
69. Tai YH, Wang YH, Wang JJ, Tao PL, Tung CS, Wong CS. Amitriptyline suppresses neuroinflammation and up-regulates glutamate transporters in morphine-tolerant rats. *Pain*. 2006;124(1-2):77-86.
70. Raghavendra V, Tanga FY, DeLeo JA. Attenuation of morphine tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and associated spinal inflammatory immune responses by propentofylline in rats. *Neuropharmacology*. 2004;29(2):327-34.
71. Johnston IN, Milligan ED, Wieseler-Frank J, et al. A role for proinflammatory cytokines and fractalkine in analgesia, tolerance, and subsequent pain facilitation induced by chronic intrathecal morphine. *J Neurosci*. 2004;24(33):7353-65.
72. Shavit Y, Wolf G, Goshen I, Livshits D, Yirmiya R. Interleukin-1 antagonizes morphine analgesia and underlies morphine tolerance. *Pain*. 2005;115(1-2):50-9.

73. Cui Y, Liao XX, Liu W, et al. A novel role of minocycline: attenuating morphine antinociceptive tolerance by inhibition of p38 MAPK in the activated spinal microglia. *Brain Behav Immun.* 2008; 22(1):114-23.
74. Hutchinson MR, Lewis SS, Coats BD, et al. Reduction of opioid withdrawal and potentiation of acute opioid analgesia by systemic AV411 (ibudilast). *Brain Behav Immun.* 2009;23(2):240-50.
75. Hutchinson MR, Northcutt AL, Chao LW, et al. Minocycline suppresses morphine-induced respiratory depression, suppresses morphine-induced reward, and enhances systemic morphine-induced analgesia. *Brain Behav Immun.* 2008;22(8):1248-56.
76. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain.* 2002;100(3):213-7.
77. Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. "Listening" and "talking" to neurons: implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Res Rev.* 2007;56(1):148-69.
78. Wu HE, Thompson J, Sun HS, Terashvili M, Tseng LF. Antianalgesia: stereoselective action of dextro-morphine over levo-morphine on glia in the mouse spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314(3):1101-8.
79. Ledebner A, Hutchinson MR, Watkins LR, Johnson KW. Ibudilast (AV-411). A new class therapeutic candidate for neuropathic pain and opioid withdrawal syndromes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(7):935-50.
80. Avigen company home page [Internet]. Disponível em: http://www.medicinova.com/html/research_multiplesclerosis.html
81. Wu HE, Sun HS, Cheng CW, Terashvili M, Tseng LF. dextro-Naloxone or levo-naloxone reverses the attenuation of morphine antinociception induced by lipopolysaccharide in the mouse spinal cord via a non-opioid mechanism. *Eur J Neurosci.* 2006;24(9):2575-80.
82. Wu HE, Sun HS, Cheng CW, Tseng LF. p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor SB203580 reverses the antianalgesia induced by dextro-morphine or morphine in the mouse spinal cord. *Eur J Pharmacol.* 2006;550(1-3):91-4.
83. Wu HE, Thompson J, Sun HS, Leitermann RJ, Fujimoto JM, Tseng LF. Nonopioidergic mechanism mediating morphine-induced antianalgesia in the mouse spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310(1):240-6.
84. Wu HE, Hong JS, Tseng LF. Stereoselective action of (+)-morphine over (-)-morphine in attenuating the (-)-morphine-produced antinociception via the naloxone-sensitive sigma receptor in the mouse. *Eur J Pharmacol.* 2007;571(2-3):145-51.
85. Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:98-111.
86. Hutchinson MR, Ramos KM, Loram LC, et al. Evidence for a role of heat shock protein-90 in toll like receptor 4 mediated pain enhancement in rats. *Neuroscience.* 2009;164(4):1821-32.
87. Charles BK, Day JE, Rollins DE, Andrenyak D, Ling W, Wilkins DG. Opiate recidivism in a drug-treatment program: comparison of hair and urine data. *J Anal Toxicol.* 2003;27(7):412-28.

Perceções Sobre o Ambiente Físico e Sociofuncional de uma Unidade de Dor Portuguesa: Estudo Qualitativo com Utentes e Profissionais de Saúde

Rita Morais e Sónia F. Bernardes

Resumo

Vários estudos mostram que as perceções sobre o ambiente físico hospitalar influenciam a satisfação e o bem-estar dos seus utilizadores. Deste modo a exploração dos aspetos do ambiente físico que são de maior e menor relevância para os seus utilizadores é muito importante para o estudo do impacto do ambiente físico hospitalar. Assim, este estudo qualitativo visou explorar os aspetos do ambiente físico e sociofuncional de maior relevância para os utilizadores do espaço hospitalar.

Vinte utilizadores (15 utentes e cinco profissionais de saúde) de uma Unidade de Dor da região de Lisboa responderam a um questionário que incluía questões abertas acerca das condições físicas e sociofuncionais da Unidade de Dor.

Os principais resultados mostraram que ambos os utilizadores consideram que uma Unidade de Dor ideal deve pautar-se por características como comodidade e estética, e consideram que um dos aspetos mais positivos na sua Unidade de Dor diz respeito a questões relacionadas com a climatização e qualidade do ar. Contudo, a climatização e qualidade do ar é também apontada como um dos aspetos mais negativos juntamente com a amplitude e acústica. Relativamente às condições sociofuncionais, tanto profissionais de saúde como utentes destacam as relações humanas como o aspeto mais positivo. Finalmente, tendo por base os resultados obtidos, são tecidas considerações para uma melhor adequação teórica e metodológica à investigação realizada sobre o ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Ambiente hospitalar. Unidade de Dor. Estudo qualitativo. Ambiente físico. Ambiente sociofuncional.

Abstract

Several studies show that the perceptions of the physical environment of a hospital influence the satisfaction and wellbeing of its users. Thus, an investigation of aspects of the physical environment that are relevant to the users is very important for studying the impact of the physical environment of a hospital. This qualitative study aimed to explore the aspects of the physical and socio-functional environment that are most relevant to users of a hospital.

Twenty users (15 patients and five health professionals) in a pain unit in the Lisbon area answered a questionnaire that included open-ended questions about the physical and socio-functional conditions of the pain unit.

The main results showed that both patients and health professionals consider that an ideal pain unit should be guided by characteristics such as comfort and esthetics, and think that one of the most significant factors in their pain unit is air temperature and quality. However, temperature and air quality are also identified among the most commonly negative aspects of the physical environment, together with sound amplitude and acoustics. Regarding the socio-functional conditions, both types of users considered that human relations is the most positive aspect.

Finally, based on the results of the study, we have drawn up considerations for a better theoretical and methodological adaptation for any investigation into a hospital environment. (Dor. 2012;20(3):39-48)

Corresponding author: Rita Morais, rita_margarida_morais@iscte.pt

Key words: Hospital environment. Pain unit. Qualitative study. Physical environment. Socio-functional environment.

Introdução

Vários estudos têm procurado explorar as percepções sobre o ambiente físico hospitalar e a influência que tais percepções têm ao nível da satisfação e bem-estar dos utilizadores que usufruem do mesmo¹⁻⁶.

Estar doente ou com algum tipo de dor, é por si só uma experiência potencialmente causadora de *stress*. Algumas características do ambiente físico dos serviços hospitalares, como o ruído, a temperatura e mesmo a percepção de privacidade, podem funcionar como adicionais fontes de *stress* para os utilizadores dum serviço hospitalar, influenciando diretamente o seu bem-estar e estado de saúde geral⁵. Apesar de podermos não entender o impacto que certas características específicas do ambiente (por exemplo, o ruído) têm diretamente no comportamento das pessoas, alguns estudos mostram que estas podem ter uma forte influência no modo como estas se sentem e se comportam, quer seja ao nível do seu estado de humor, do desempenho laboral ou do bem-estar, em geral. Por exemplo, Ulrich⁴ verificou que utentes a recuperar de uma cirurgia abdominal numa cama perto de uma janela com vista para árvores recuperavam em menos dias, com mais bem-estar emocional, requerendo menos analgésicos e tendo menos complicações pós-cirúrgicas do que se estivessem numa cama perto de uma janela com vista para uma parede de tijolo.

Já no que diz respeito aos profissionais de saúde, as condições diárias a que estão sujeitos são extremamente exigentes, estando grande parte das vezes em contacto com a dor, doença e, em certos casos, com a morte. Um ambiente de trabalho que não vá ao encontro das suas necessidades pode aumentar os seus níveis de *stress*, que por sua vez, está associado a uma menor satisfação no trabalho e a taxas elevadas de *burnout*⁷. Outros estudos também revelam que determinadas características ambientais têm influência no recrutamento e no desempenho laboral dos enfermeiros², nos níveis de satisfação e de *stress*⁸ e, conseqüentemente, em erros de medicação⁹. Ainda, verifica-se que os profissionais de saúde beneficiam de um lugar que lhes providencie uma maior sensação de controlo, como é o caso da existência de espaços confortáveis onde possam afastar-se brevemente das exigências do trabalho e obter alguma privacidade^{8,10}.

Contudo, e apesar da investigação que já foi realizada neste âmbito, são raros os estudos que tenham procurado explorar a relação entre as percepções sobre o ambiente físico hospitalar e a satisfação e bem-estar dos seus utilizadores em Unidades de Dor. Algumas evidências têm demonstrado que diversos aspetos do ambiente físico, como a luz natural e os estímulos visuais que promovem distração, têm sido associados ao alívio da dor¹¹. No entanto, mais investigação é necessária nesta área.

É partindo desta lacuna na literatura que o presente estudo pretende:

- Analisar quais os aspetos do ambiente físico e sociofuncional que deverão caracterizar uma Unidade de Dor ideal para os seus utilizadores.
- Identificar quais os aspetos positivos e negativos do ambiente físico e sociofuncional de maior relevância para os utilizadores de uma Unidade de Dor.

Com este fito, o estudo aqui apresentado, de carácter preliminar e exploratório, pretende também ser um contributo para a adaptação ao contexto das Unidades de Dor de um instrumento que avalia a percepção da qualidade ambiental, o *Perceived Hospital Environment Quality Indicators* (PHEQI)¹², cuja validação portuguesa já foi realizada¹³. Este instrumento é composto por três escalas, duas que se focam na qualidade do ambiente físico de duas áreas diferentes – área exterior do hospital e áreas de internamento e de espera dos serviços de consulta – e uma que avalia a percepção da qualidade do ambiente sociofuncional do serviço hospitalar. Este instrumento permite, assim, avaliar as condições físicas, no que respeita à orientação, conforto físico-espacial, vista e iluminação e tranquilidade, e também as condições sociofuncionais, no que respeita às relações sociais e organizacionais de cuidado e à privacidade de um determinado serviço hospitalar. Contudo, tal como evidenciado por Andrade, et al.¹³, a dimensionalidade conceptual da percepção da qualidade ambiental é considerável e necessita de mais investigação para compreender quais as dimensões que os utilizadores usam para avaliar o espaço físico. Deste modo, pretendemos compreender se o PHEQI contempla todas as dimensões do espaço usadas pelos utilizadores de uma Unidade de Dor para avaliar o espaço hospitalar, ou se existem algumas dimensões de relevância para estes utilizadores

que não estão a ser contempladas neste instrumento.

Em suma, de acordo com os resultados obtidos neste estudo, visamos refletir acerca das implicações dos mesmos para a investigação futura a realizar-se na área da Psicologia Social do Ambiente e para a intervenção a realizar-se nos serviços hospitalares, em geral, e nos serviços especializados para o tratamento e controlo da dor, em particular.

Método

Participantes

Participaram neste estudo 20 utilizadores de uma unidade de dor, 15 utentes e cinco profissionais de saúde, sendo que a maioria (95%) eram mulheres.

Foram selecionados para o estudo todos os utentes que frequentavam pelo menos pela segunda vez a Unidade de Dor.

Instrumento para recolha de dados

Com o objetivo de compreender quais os aspetos do ambiente físico mais e menos valorizados pelos utilizadores da Unidade de Dor, procedeu-se à construção de um questionário constituído por perguntas de ordem fixa com resposta aberta. Na introdução do questionário era referido o objetivo do estudo aos participantes: «O presente instrumento insere-se num estudo desenvolvido com o objetivo de analisar as percepções dos profissionais de saúde e dos utentes sobre as condições físicas e sociofuncionais da Unidade de Dor». Na sua globalidade, o questionário era composto por seis questões que permitiam avaliar as percepções dos participantes do ambiente físico e sociofuncional da Unidade de Dor, e nas quais se pedia aos mesmos que listassem tais aspetos por ordem crescente de importância. Em primeira instância, era solicitado aos participantes: «Por favor, pense nas condições físicas desta Unidade de Dor. Por condições físicas entenda-se todos os aspetos relacionados com o *design* do espaço no que respeita à sua estrutura, configuração, amplitude, comodidade, ergonomia, climatização e qualidade do ar, iluminação e acústica». Perante isto, eram colocadas três questões que permitiam avaliar os aspetos face às condições físicas da Unidade de Dor que os utilizadores considerassem mais positivos, mais negativos e também os que considerassem que uma Unidade de Dor ideal devia ter, respetivamente. Por exemplo, era referido: «liste por ordem crescente de importância até cinco atributos referentes às condições físicas que uma Unidade de Dor ideal deveria ter».

De seguida, era referenciado o ambiente sociofuncional: «Agora pedimos-lhe que pense nas condições sociais/funcionais desta Unidade de Dor. Por condições sociais/funcionais englobam-se

todos os aspetos relacionados com as relações humanas de trabalho entre os profissionais da unidade, e aspetos relacionados com a estrutura, funcionamento e organização da unidade, bem como da integração da mesma com outros(as) serviços/unidades». Seguidamente, em três questões eram avaliados de forma semelhante à efetuada para a dimensão anterior os aspetos face às condições sociofuncionais da Unidade de Dor. Por exemplo, era solicitado aos participantes: «liste por ordem crescente de importância até cinco atributos referentes às condições sociais/funcionais que pense serem os mais positivos».

Técnica de análise de dados

A análise dos dados foi feita através de uma análise de conteúdo. A análise de conteúdo é uma técnica que permite realizar inferências pela identificação sistemática, objetiva e quantitativa das características específicas de uma mensagem^{14,15}. O método de análise utilizado consistiu num procedimento fechado visto já se encontrarem definidas categorias *a priori*^{14,15} para avaliar as condições físicas (Quadro 1) – tais como estrutura física, configuração, amplitude, comodidade, ergonomia, climatização e qualidade do ar, iluminação e acústica – bem como os seguintes (Quadro 3): relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde, relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde e utentes, estrutura da Unidade de Dor, funcionamento da Unidade de Dor, organização da Unidade de Dor e integração com outros serviços/unidades para avaliar as condições sociofuncionais. Tais categorias foram definidas e introduzidas no estudo com base no PHEQI¹², bem como nos estudos realizados sobre o ambiente hospitalar. O processo utilizado para a análise de dados consistiu numa análise temática, em que determinado excerto de texto ou unidade de análise (e.g. palavra, frase, excerto) é associado a um determinado tema ou categoria (por exemplo, o excerto «disponibilização de objetos estéticos» foi associado ao tema secundário «comodidade e estética» e ao tema primário «ambiente físico») seguido de uma análise de ocorrências, que pretende revelar a atenção dos participantes para os diferentes aspetos referenciados, e uma análise avaliativa que evidencia a valência (positiva, negativa ou desejável) dos aspetos referenciados por tema ou categoria¹⁵. Importa mencionar que no decorrer deste processo foi denominada uma outra categoria de análise, normalização do ambiente físico, de acordo com as descrições realizadas pelos utentes e frequência das mesmas.

Critério de rigor no processo de análise

De forma a garantir a qualidade e rigor nos dados e resultados seguidamente apresentados, foi calculado o grau de acordo interjuizes

Quadro 1. Ambiente físico da Unidade de Dor: categorias principais e suas definições

Categorias	Definição
Estrutura física do serviço	Estrutura física do serviço e sistema de elementos físicos que o constituem, nomeadamente pavimentos, tetos, paredes, janelas e seus materiais. Exemplo: «escolha dos materiais: madeira e cores»
Configuração	Disposição dos espaços do serviço e dos elementos físicos nele presentes. Exemplo: «proximidade com o secretariado»
Amplitude	Extensão do espaço físico do serviço. Exemplo: «espaço reduzido»
Comodidade e estética	Qualidade da mobília, isto é, das cadeiras, mesas, marquesas e outros elementos estéticos/decorativos. Exemplo: «as cadeiras da sala de espera são confortáveis e almofadadas»
Ergonomia	Qualidade da interação entre, mobília e materiais existentes no serviço e os seus utilizadores
Climatização e qualidade do ar	Qualidade da temperatura no serviço, arejamento e adequação do nível de humidade do ar Exemplo: «muito frio de inverno»
Iluminação	Exposição do serviço a luz solar e adequação da luz artificial no mesmo. Exemplo: «sempre iluminado»
Acústica	Presença de sons no serviço. Exemplo: «barulho não incomodativo»
Normalização do ambiente físico	Refere-se a questões em que os inquiridos normalizaram cada um dos aspetos que se possam integrar nas categorias previamente definidas e em que, na maior parte das vezes, essa normalização é realizada tendo uma conotação positiva subjacente. Exemplo: «condições físicas no geral normais»

através do coeficiente de $\kappa^{16,17}$. Foi solicitado a dois investigadores, um dos quais não estava envolvido na presente investigação, que avaliassem cada uma das unidades de análise e associassem as mesmas a uma determinada categoria. Posteriormente, procedeu-se à análise de concordâncias e discordâncias entre os dois avaliadores e foi calculado o coeficiente de κ . Este apresenta um valor que reflete uma concordância elevada entre os dois avaliadores, $\kappa = 0,805$, $p = 0,000$, revelando que, tais categorias de análise são fiáveis na descrição e interpretação das avaliações que os utilizadores realizam do ambiente físico e sociofuncional.

Procedimento

Após o consentimento dado por parte da Unidade de Dor e dos participantes no que diz respeito à recolha de dados, iniciou-se a aplicação dos questionários. Os dados foram recolhidos presencialmente e por uma investigadora treinada. Os utentes foram contactados maioritariamente na sala de espera após a consulta, sendo que alguns foram também contactados nas salas do serviço. Os profissionais de saúde foram contactados durante o seu horário de trabalho. A cada pessoa foi requerida a sua participação voluntária, e foi-lhes apresentado o objetivo do estudo e referida a questão da confidencialidade das respostas. Aos utentes que por algum motivo tinham dificuldades na leitura ou no preenchimento do questionário, o

mesmo foi realizado por entrevista. Para o efeito foi construído um guião de entrevista, permitindo, assim, minimizar fontes de erro não sistemático. Neste guião foram detalhados os passos de aplicação do questionário, desde a apresentação do entrevistador e introdução ao estudo até aos agradecimentos e esclarecimentos acerca da colaboração no estudo. No que diz respeito às questões realizadas, estas tinham carácter exploratório e como tal foi dada flexibilidade às respostas dos utentes. No final, agradeceu-se a colaboração, disponibilizando-se a investigadora para responder a qualquer dúvida relacionada com o estudo.

Resultados

Embora as respostas dos participantes tenham refletido alguma variedade no que respeita à avaliação do ambiente físico e sociofuncional da Unidade de Dor, o conteúdo dos seus discursos estava particularmente centrado nas categorias definidas *a priori*. Começaremos por apresentar nesta secção de resultados as categorias de análise bem como as suas definições (Quadros 1 e 3). Seguidamente, descreveremos as propriedades e também as categorias que foram destacadas por utentes e profissionais de saúde, bem como a análise de valência realizada pelos mesmos de tais dimensões do ambiente. De forma a facilitar a leitura iniciaremos a secção com a descrição dos resultados relativos às percepções do ambiente físico e posteriormente

Quadro 2. Ambiente físico da Unidade de Dor: categoria nuclear, categorias principais associadas, dimensões de valência, frequências de resposta* e exemplos				
Categoria nuclear Ambiente físico				
Tipo de utilizador	Categorias	Dimensões de valência		
		Aspetos relacionados como positivos	Aspetos relacionados como negativos	Aspetos desejáveis
Profissionais de saúde	Estrutura física do serviço	(2)	(3)	(3)
	Configuração	(3)	(4)	(4)
	Amplitude	(2)	(6)	(5)
	Comodidade e estética	(1)	(2)	(4)
	Ergonomia	(2)	(4)	(2)
	Climatização e qualidade do ar	(3)	(4)	(2)
	Iluminação	(2)		(2)
	Acústica	(2)	(4)	(2)
Utentes	Estrutura física do serviço			
	Configuração	(2)		(1)
	Amplitude	(3)	(3)	(1)
	Comodidade e estética	(6)	(2)	(3)
	Ergonomia			(1)
	Climatização e qualidade do ar	(4)	(5)	(4)
	Iluminação	(4)		(1)
	Acústica	(3)	(6)	(2)
	Normalização do ambiente físico	(9)	(1)	

*Os números entre parênteses correspondem à frequência de unidades de análise encontradas nos discursos dos dois tipos de utilizadores

Quadro 3. Ambiente sociofuncional da Unidade de Dor: categorias principais e suas definições	
Categorias	Definição
Relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde	Relações humanas de trabalho existentes entre os membros da equipa de saúde ao serviço da Unidade de Dor, nomeadamente a colaboração entre os mesmos nas suas tarefas de trabalho. Exemplo: «partilha de conhecimentos»
Relações humanas de trabalho existentes entre os profissionais de saúde e os utentes	Relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde e os utentes, nomeadamente a atenção fornecida, a disponibilidade, o atendimento e qualidade das interações e do serviço prestado. Exemplo: «são todos incansáveis comigo»
Estrutura da Unidade de Dor	Questões relacionadas com composição da equipa de saúde ao serviço da Unidade de Dor e multidisciplinaridade da mesma, nomeadamente número de elementos que a constituem e diversidade profissional.
Funcionamento da Unidade de Dor	Refere-se a questões relacionadas com a execução de tarefas, formais e informais, na Unidade de Dor, nomeadamente com a prestação do serviço. Exemplo: «espera para a consulta»
Organização da Unidade de Dor	Refere-se a questões relacionadas às regras internas existentes que permitem o funcionamento eficiente da Unidade de Dor. Exemplo: «mas os problemas são resolvidos por telefone»
Integração da Unidade de Dor com outros serviços/unidades	Refere-se a questões relacionadas com a confiança e cooperação entre serviços hospitalares. Exemplo: «boa integração com outros serviços»

procederemos à descrição dos resultados relativos às percepções do ambiente sociofuncional.

Avaliação do ambiente físico hospitalar

As definições efectuadas das categorias principais (Quadro 1) face ao ambiente físico, foram definidas de acordo com as dimensões conceptuais já contempladas no PHEQI^{12,13} e com base na revisão de literatura realizada sobre o impacto do ambiente hospitalar e dimensões associadas.

De acordo com as avaliações realizadas pelos profissionais de saúde (Quadro 2) no que respeita ao ambiente físico, foram citados como aspetos desejáveis de ter numa Unidade de Dor, questões relacionadas com a amplitude (e.g. mais espaço), seguindo-se a comodidade e estética (e.g. disponibilização de objetos estéticos), mas também questões associadas à configuração da unidade e estrutura física do serviço.

No que concerne à avaliação dos aspetos positivos relativos às condições físicas da Unidade de Dor, foram citadas questões relacionadas principalmente com a configuração* da Unidade de Dor (e.g. proximidade com dois serviços clínicos que interferem diariamente com a Unidade de Dor), mas também com a climatização e qualidade do ar. Quando observamos a avaliação realizada pelos profissionais de saúde face aos aspetos do ambiente físico que consideram mais negativos, apercebemo-nos que a amplitude (e.g. espaço reduzido) do espaço é apontada como um dos aspetos mais negativos, mas a maioria das restantes categorias – isto é, configuração, ergonomia, climatização e qualidade do ar, acústica e estrutura física do serviço – que representam diferentes aspetos do ambiente físico são, igualmente, mencionadas com alguma frequência.

Em suma, na perspetiva dos profissionais de saúde, uma Unidade de Dor ideal no que respeita ao seu ambiente físico deve pautar-se, principalmente, por características como amplitude mas também comodidade e estética, sendo que são, principalmente, questões relacionadas com a amplitude do espaço que são apontadas como negativas na Unidade de Dor.

Quando é solicitado aos utentes para mencionarem aspetos que uma Unidade de Dor deveria ter (Quadro 2), são reforçados aspetos associados à climatização e qualidade do ar (e.g. «Nesta altura do ano (inverno) devia haver uma melhor climatização») e relacionados com a comodidade e estética (e.g. «cadeirões para pacientes mais debilitados»). Os resultados mostram ainda que os utentes quando se referem às condições físicas de uma Unidade de Dor ideal não referem nenhum aspeto relacionado com a estrutura física

do serviço, isto é, aspetos associados à estrutura física da Unidade de Dor e elementos físicos que a constituem nomeadamente, pavimentos, tetos, paredes, janelas e os seus materiais.

No que respeita aos aspetos mencionados pelos utentes como positivos, a comodidade e estética (e.g. «as cadeiras da sala de espera são confortáveis e almofadadas») parece ser um dos aspetos do ambiente físico mais frequentemente citado como positivo. Contudo, outros aspetos relativos à amplitude (e.g. «a amplitude da sala de espera»), climatização e qualidade do ar (e.g. «qualidade do ar»), iluminação (e.g. «sempre iluminado») e acústica (e.g. «pouco barulho numa sala onde estão muitas pessoas [sala de espera]») também são frequentemente mencionados como positivos. Quando observamos a avaliação realizada face aos aspetos do ambiente físico que estes consideram mais negativos, observamos que são questões relacionadas com a acústica (e.g. «ruído muito intenso na sala de espera») e com a climatização e qualidade do ar (e.g. «muito frio de inverno» e «no verão está sempre muito calor») mas também, com menor frequência, com a amplitude do espaço (e.g. «o espaço é reduzido nas salas de consulta») que são citadas, mais comumente, como aspetos negativos.

Em suma, na perspetiva dos utentes, uma Unidade de Dor ideal no que respeita ao seu ambiente físico deve pautar-se, principalmente, por características como climatização e qualidade do ar, bem como comodidade e estética, sendo que questões relacionadas com a climatização e qualidade do ar são mencionadas quer como um aspeto positivo quer como um aspeto negativo. Já as questões associadas à comodidade e estética são mencionadas, essencialmente, como um aspeto positivo.

Foi denominada a categoria «normalização do ambiente físico» de acordo com as descrições realizadas pelos utentes, bem como a frequência com que aparecia nos seus discursos. Várias palavras e excertos foram utilizados para «normalizar» as condições físicas entre as quais tais condições eram designadas como boas, positivas, normais e razoáveis (e.g. «de uma maneira geral está tudo bem» e «não sou muito exigente»).

Comparação das avaliações realizadas face ao ambiente físico por profissionais de saúde e utentes

Ao observarmos as avaliações realizadas por profissionais de saúde e utentes face ao ambiente físico podemos constatar algumas semelhanças. Nomeadamente, ambos os utilizadores consideram que uma unidade de dor ideal deve pautar-se por características como comodidade e estética, e consideram que um dos aspetos mais positivos na sua unidade de dor diz respeito a questões relacionadas com a climatização e qualidade do ar. Contudo, a climatização

*Apenas são descritas as categorias que tiveram pelo menos três unidades de análise associadas.

Quadro 4. Ambiente sociofuncional da Unidade de Dor: categoria nuclear, categorias principais associadas, dimensões de valência, frequências de resposta* e exemplos

Categoria nuclear Ambiente sociofuncional				
Tipo de utilizador	Categorias	Dimensões de valência		
		Aspetos relacionados como positivos	Aspetos relacionados como negativos	Aspetos desejáveis
Profissionais de saúde	Relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde	(6)	(3)	(3)
	Relações humanas de trabalho existentes entre os profissionais de saúde e os utentes	(2)		
	Estrutura da Unidade de Dor	(2)	(4)	(3)
	Funcionamento da Unidade de Dor	(2)	(3)	(3)
	Organização da Unidade de Dor	(4)	(3)	(3)
	Integração da Unidade de Dor com outros serviços/unidades	(4)	(3)	(2)
Utentes	Relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde	(1)		(1)
	Relações humanas de trabalho existentes entre os profissionais de saúde e os utentes	(7)		(1)
	Estrutura da Unidade de Dor	(1)		
	Funcionamento da Unidade de Dor	(9)	(4)	
	Organização da Unidade de Dor	(1)		(1)
	Integração da Unidade de Dor com outros serviços/unidades	(1)		(1)

*Os números entre parênteses correspondem à frequência de unidades de análise encontradas nos discursos dos dois tipos de utilizadores

e qualidade do ar é, também, apontada como um dos aspetos mais negativos juntamente com a amplitude e acústica.

Os resultados encontrados revelam também que os profissionais de saúde dão uma maior ênfase aos aspetos negativos da sua Unidade de Dor e os utentes acabam por dar um maior destaque aos aspetos que são positivos.

Avaliação do ambiente sociofuncional hospitalar

As definições efectuadas das categorias principais (Quadro 3) face ao ambiente sociofuncional foram definidas de acordo com as dimensões conceptuais já contempladas no PHEQI^{12,13} e com base na revisão de literatura realizada sobre o impacto do ambiente hospitalar e dimensões associadas, à semelhança do realizado para as categorias que representam o ambiente físico.

De acordo com as avaliações realizadas pelos profissionais de saúde (Quadro 4) no que respeita ao ambiente sociofuncional, foram citados como aspetos desejáveis de ter numa Unidade de Dor quase todos os aspetos que integram o

ambiente sociofuncional, isto é, aspetos associados às relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde, estrutura da Unidade de Dor, funcionamento da Unidade de Dor e organização da Unidade de Dor, com alguma frequência, à exceção das relações humanas de trabalho existentes entre os profissionais de saúde e os utentes e da integração da Unidade de Dor com outros serviços/unidades que foram fracamente citadas.

Por sua vez, são as relações humanas de trabalho entre profissionais de saúde que se destacam como o aspeto mais positivo (e.g. «boa tolerância à frustração nas situações mais adversas»), seguindo-se a organização da Unidade de Dor e a integração da Unidade de Dor com outros serviços/unidades (e.g. boa relação com outros serviços). No que diz respeito aos aspetos mencionados como negativos, vários aspetos das condições sociofuncionais foram mencionados incluindo questões relacionadas com a estrutura da Unidade de Dor, bem como relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde, funcionamento da Unidade de Dor, organização da Unidade de Dor e

integração da Unidade de Dor com outros serviços/unidades.

Em suma, na perspectiva dos profissionais de saúde, uma Unidade de Dor ideal deve pautar-se pela maioria das características que constituem um ambiente sociofuncional adequado, sendo que são as relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde a característica mais positiva na sua unidade.

Quando é solicitado aos utentes para mencionarem aspetos relativos ao ambiente sociofuncional que uma Unidade de Dor deveria ter (Quadro 4), observamos que poucos são os aspetos mencionados não se destacando nenhum dos mesmos. Contudo, no que diz respeito aos aspetos mencionados como positivos naquela Unidade de Dor, são as questões relacionadas com o funcionamento da Unidade de Dor (e.g. «tem funcionado bem, marcam-me logo as consultas») e com as relações humanas de trabalho entre profissionais de saúde e utentes (e.g. «são todos incansáveis comigo») que são destacadas. No entanto, é também sobre questões de funcionamento da Unidade de Dor (e.g. «o tempo de espera para a consulta por vezes é demais») que são mencionados alguns aspetos considerados negativos.

Em suma, na perspectiva dos utentes, parece não existir uma imagem definida daquilo que deve ser uma Unidade de Dor ideal no que respeita ao seu ambiente sociofuncional. Contudo, as questões associadas às relações humanas de trabalho entre os profissionais de saúde e os utentes e ao funcionamento da Unidade de Dor parecem assumir alguma relevância de acordo com a avaliação realizada pelos utentes no que respeita ao ambiente sociofuncional.

Comparação das avaliações realizadas face ao ambiente sociofuncional por profissionais de saúde e utentes

Ao observarmos as avaliações realizadas por profissionais de saúde e utentes face ao ambiente sociofuncional, podemos constatar que as relações humanas de trabalho são importantes para ambos os utilizadores. Contudo, enquanto os profissionais de saúde destacam as relações humanas entre os profissionais de saúde, os utentes destacam as relações humanas entre profissionais de saúde e utentes, como um dos aspetos mais positivos relativo do ambiente sociofuncional.

Os resultados encontrados revelam ainda que, e contrariamente aos profissionais de saúde, os utentes parecem não dar destaque aos aspetos negativos relativos ao ambiente sociofuncional com exceção de questões relacionadas com o funcionamento da Unidade de Dor.

Discussão

O principal objetivo deste trabalho residia na exploração e análise de quais os aspetos relativos

ao ambiente físico e sociofuncional que deverão caracterizar uma Unidade de Dor ideal para os seus utilizadores e também, quais os aspetos positivos e negativos relativos ao ambiente físico e sociofuncional de maior relevância para os mesmos e deste modo contribuir para a investigação realizada em Unidades de Dor sobre o impacto das perceções do ambiente físico e sociofuncional. Este estudo pretendia ainda contribuir para a adequação do PHEQI^{12,13} ao contexto das Unidades de Dor. Pretendíamos com este estudo poder tecer considerações teóricas e metodológicas acerca das implicações de tais resultados para a investigação futura a realizar-se na área da Psicologia Social do Ambiente em espaço hospitalar.

Os resultados encontrados permitem compreender que existem determinados aspetos do ambiente físico e sociofuncional que são comumente avaliados por profissionais de saúde e utentes e outros que são relevantes para apenas um dos dois tipos de utilizadores em estudo.

Nomeadamente, na perspectiva dos profissionais de saúde, uma Unidade de Dor ideal, no que respeita ao seu ambiente físico, deve ser privilegiada no que respeita à extensão do espaço físico e deve constituir-se como um espaço caracterizado pela qualidade da sua mobília, isto é, pela qualidade das suas cadeiras, mesas, marquesas e outros elementos estéticos/decorativos. Mas também deve procurar fazer uma boa disposição dos diferentes espaços ao serviço da mesma e dos elementos físicos nele presentes que se devem consolidar numa estrutura física adequada. Já na perspectiva dos utentes, a Unidade de Dor ideal, e à semelhança dos profissionais de saúde, deve pautar-se pela qualidade da mobília mas também deve consolidar-se como um espaço cuja temperatura, arejamento e a humidade do ar são adequados.

No que concerne aos aspetos positivos que ambos os utilizadores consideram na sua Unidade de Dor, questões relacionadas com a temperatura, arejamento e humidade do ar são mencionadas. Contudo os profissionais de saúde consideram também, como aspeto positivo, a boa disposição dos diferentes espaços ao serviço da Unidade de Dor e dos seus elementos constituintes. Já os utentes voltam a privilegiar aspetos como qualidade da mobília, iluminação e mesmo a extensão do espaço físico.

Por sua vez, no que remete para os aspetos negativos apontados, são mencionados comumente pelos utilizadores aspetos relativos à temperatura, arejamento e humidade do ar, mas também relativos à extensão do espaço físico e qualidade acústica. Contudo, apenas os profissionais de saúde consideram questões relacionadas com a estrutura e configuração da Unidade de Dor, bem como com a ergonomia, aspetos negativos.

Resumidamente podemos observar que vários aspetos relativos ao ambiente físico foram

mencionados, em simultâneo, como aspetos positivos e negativos da Unidade de Dor. Tal poderá ser interpretado pelo facto de profissionais de saúde e utentes estarem a reportar-se para diferentes propriedades desse mesmo aspeto/categoria (e.g. qualidade da mobília ser adequada mas não existir muitos elementos decorativos) ou mesmo a diferentes espaços físicos (e.g. as questões de temperatura podem ser adequadas na sala de consultas mas não na sala de tratamentos).

Para além disso, importa mencionar que, e à semelhança de outros estudos¹⁸ os profissionais de saúde tendem a avaliar mais negativamente do que os utentes a maior parte dos aspetos. Sendo que os utentes tendem mesmo a «normalizar» as condições físicas da Unidade de Dor. Tal diferença pode estar associada a diferentes expectativas, necessidades e graus de familiaridade com o espaço.

Relativamente ao ambiente sociofuncional, na perspetiva dos profissionais de saúde, a Unidade de Dor ideal deve contemplar a maioria das características que constituem um bom ambiente sociofuncional. Já os utentes parecem não ter uma imagem definida daquilo que deve ser o ambiente sociofuncional de uma Unidade de Dor.

No que concerne aos aspetos positivos que ambos os utilizadores consideram na sua Unidade de Dor, os profissionais de saúde fazem menção às boas relações humanas existentes entre os mesmos, bem como a questões relacionadas com as regras existentes que permitem o funcionamento da unidade e à confiança e cooperação entre serviços hospitalares. Já os utentes consideram a unidade com características que remetem para um bom funcionamento, isto é, que permitam a execução das tarefas, formais e informais, de forma adequada e relacionadas com a prestação do serviço. Privilegiam, ainda, as relações humanas de trabalho entre profissionais de saúde e utentes, nomeadamente a atenção fornecida, a disponibilidade, o atendimento e a qualidade das interações e do serviço prestado.

No que concerne aos aspetos negativos, são os profissionais de saúde que consideram na sua Unidade de Dor, questões relacionadas com composição da equipa de saúde e multidisciplinaridade da mesma, com a confiança e cooperação entre serviços hospitalares, com as regras internas existentes que permitem o funcionamento eficiente da unidade bem como com o próprio funcionamento em si, isto é, com a execução de tarefas, formais e informais, como negativas. Já os utentes mencionam apenas questões relacionadas com o funcionamento da Unidade de Dor como aspetos negativos.

Finalmente importa-nos refletir que, face ao ambiente sociofuncional, é mencionada uma maior variedade de aspetos e em maior frequência por profissionais de saúde comparativamente com os utentes. Uma das possíveis interpretações para estes resultados reside no facto das

dimensões usadas pelos diferentes utilizadores, para avaliarem um determinado serviço hospitalar no que respeita ao seu ambiente físico e sociofuncional, estarem dependentes dos seus objetivos, necessidades, interesses, expectativas, papéis sociais, condição física, idade, etc.¹³. Além disso, e como evidenciado noutros estudos^{8,10}, os profissionais de saúde beneficiam de um lugar que lhes proporcione uma maior sensação de controlo onde possam afastar-se brevemente das exigências de trabalho e obter alguma privacidade. Assim sendo, é plausível que deem uma maior relevância às condições sociofuncionais comparativamente com os utentes.

Outro resultado evidenciado neste estudo, e de particular interesse, consiste no facto de, tanto profissionais de saúde como utentes, darem relevância às questões relacionadas com climatização e qualidade do ar. Alguns autores argumentam que existem algumas dimensões que são comuns aos utilizadores de um determinado serviço hospitalar, tais como conforto, luz natural e privacidade¹⁹. De facto, as questões associadas à temperatura, humidade e arejamento têm alguma frequência nos discursos dos profissionais de saúde e dos utentes, quer se assumam com uma valência positiva e/ou negativa. Na versão original do PHEQI¹², as questões relacionadas com a temperatura e humidade do ar foram avaliadas numa dimensão mais abrangente, à qual os autores denominaram de conforto físico-espacial. Contudo, na adaptação e validação portuguesa¹³ da escala, a dimensão conforto físico-espacial foi limitada a um número reduzido de itens pelo que questões relacionadas com a temperatura e humidade do ar deixaram de ser avaliadas. Apesar de mais estudos serem necessários para apurar estas questões, a frequência com que os utilizadores mencionaram questões relacionadas com a climatização e qualidade do ar mostra, efetivamente, a necessidade emergente de uma melhor adequação das metodologias para avaliar a percepção da qualidade ambiental.

Em suma, este estudo foi pioneiro no que diz respeito ao conhecimento dos aspetos relativos ao ambiente físico e sociofuncional de maior relevância, para alguns daqueles que constituem os utilizadores de uma Unidade de Dor e institui-se como um primeiro passo importante na investigação realizada em Portugal sobre a percepção do ambiente físico e sociofuncional em Unidades de Dor. Assim, os seus resultados podem assumir duas grandes vertentes para a investigação futura a realizar-se na área da Psicologia Social do Ambiente:

1. Permitem reflectir teoricamente sobre os aspetos que são mais relevantes para os utilizadores de espaços hospitalares (e.g. climatização e qualidade do ar) e fomentar a investigação sobre a relação entre o ambiente físico hospitalar e a saúde e bem-estar

dos seus utilizadores através de, por exemplo, adaptação dos instrumentos já existentes para avaliar a percepção da qualidade ambiental e construção e validação de outros adequando-os às especificidades ambientais das Unidades de Dor.

2. Criar programas de intervenção com equipas multidisciplinares (e.g. psicólogos, arquitetos, engenheiros, utilizadores, entre outros) que vão ao encontro das necessidades dos seus utilizadores promovendo o seu bem-estar, saúde e satisfação.

Bibliografia

1. Arneill A, Devlin AS. Perceived Quality of Care: the influence of the waiting room environment. *J Environ Psychol.* 2002;22:345-60.
2. Commission for Architecture and the Built Environment [Internet]. The role of hospital design in the recruitment, retention and performance of NHS nurses in England; 2004. Disponível em: www.cabe.org.uk
3. Rashid M, Zimring C. A Review of the Empirical Literature on the Relationships Between Indoor Environment and Stress in Health Care and Office Settings. Problems and Prospects of Sharing Evidence. *Environ and Behav.* 2008;40(2):151-90.
4. Ulrich R. View through a window may influence recovery from surgery. *Science.* 1984;224(4647):420-1.
5. Ulrich R. Effects of healthy facility interior design on wellness: Theory and scientific research. *J Healthc Des.* 1991;3:97-109.
6. Ulrich R. Effects of healthcare environmental design on medical outcomes. Em: Dilani A, ed. *Design and Health: Proceedings of the Second International Conference on Health and Design.* Estocolmo, Suécia: Svensk Byggtjänst; 2001. p. 49-59.
7. Shumaker SA, Pequegnat W. Hospital design, health providers, and delivery of effective health care. Em: Zube EH, Moore GT, eds. *Advances in Environment, Behavior, and Design.* Vol. 2. Nova Iorque: Plenum; 1989. p. 161-99.
8. Shepley M, Harris DD, White R. Open-bay and single-family room neonatal intensive care units. *Environ and Behav.* 2008; 40(2):249-68.
9. Chaudhury H, Mahmood A, Valente M. The Effect of Environmental Design on Reducing Nursing Errors and Increasing Efficiency in Acute Care Settings. A Review and Analysis of the Literature. *Environ and Behav.* 2009;41(6):755-86.
10. Blomkvist V, Eriksen C, Ulrich R, Rasmanis G. Acoustics and psychosocial environment in intensive coronary care. *Occup Environ Med.* 2005;62(3):e1.
11. Malenbaum S, Keefe F, Williams A, Ulrich R, Somers T. Pain in its environmental context: Implication for designing environments to enhance pain control. *Pain.* 2008;134:241-4.
12. Fornara F, Bonaiuto M, Bonnes M. Perceived hospital environment quality indicators: a study of orthopaedic units. *J Environ Psychol.* 2006;26:321-34.
13. Andrade C, Lima M, Fornara F, Bonaiuto M. What Is a Hospital With Environmental Quality? - Validation and Further Development of a Hospital Environment Quality Perception Measure. *J Environ Psychol.* 2012.
14. Ghiglione R, Matalon B. *O Inquérito. Teoria e Prática.* Oeiras: Celta Editora; 2001.
15. Vala J. A análise de conteúdo. Em: Silva AS, Pinto JM, eds. *Metodologia das ciências sociais.* Porto: Edições Afrontamento; 1986. p. 101-28.
16. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20(1):37-46.
17. Cohen J. Weighted kappa: Nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull.* 1968; 70(4):213-20.
18. Devlin AS. Staff, patients, and visitors: Responses to hospital unit enhancements. Em: Nasar J, Grannis P, Hanyu K, eds. *Proceedings of the 26th Annual Conference of the Environmental Design Research Association.* Oklahoma City, OK: EDRA; 1995. p. 75-80.
19. Evans G, McCoy J. When Buildings Don't Work: The Role of Architecture in Human Health. *J Environ Psychol.* 1998;18:85-94.