

DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 21 • N.º 2/2013

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	5
Abordagem Psicofarmacológica da Dor Crónica	6
Papel da Noradrenalina na Facilitação da Dor Crónica no Encéfalo	18
Dor e Exercício na Osteoartrose	28
A Certificação de Uma Unidade de Dor	37



DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 21 • N.º 2/2013

Director da revista

Sílvia Vaz Serra

Editores

Armanda Gomes
Ananda Fernandes
Graça Mesquita

Mensagem do Presidente da APED Duarte Correia	3
Editorial Sílvia Vaz Serra	5
Abordagem Psicofarmacológica da Dor Crónica Paula Garrido e Carla Silva	6
Papel da Noradrenalina na Facilitação da Dor Crónica no Encéfalo Isabel Martins, Deolinda Lima e Isaura Tavares	18
Dor e Exercício na Osteoartrose Margarida Espanha	28
A Certificação de Uma Unidade de Dor Maria Carlos Cativo	37

Ilustração da capa: Expedito Dalmeida



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.

Curriculum do autor da capa

Expedito Dalmeida. Efectuou os seus estudos artísticos em Lisboa, no ar.co (centro de arte e comunicação visual). Expõe com regularidade desde 1989, quer individualmente, quer integrando projectos colectivos, tanto em Portugal, como no estrangeiro (Bélgica, Itália, Grécia, Espanha e Inglaterra). Está representado em várias colecções (institucionais e privadas). É licenciado em Medicina pela Universidade de Coimbra.



© 2013 Permanyer Portugal

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

ISSN: 0872-4814

Dep. Legal: B-17.364/2000

Ref.: 1095AP122



www.permanyer.com

Contacto em Portugal:

permanyer@permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro
Impressão: Sociedade Industrial Gráfica Telles da Silva, Lda.



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

Neste início de junho, mês propício ao lazer, sinónimo de um início de férias, em que o período estival se anuncia, escrevo-vos esta página dedicada à revista *Dor* n.º 2 de 2013.

Período que coincide com o XXII aniversário da APED (4 de junho), cujas atividades comemorativas, que organizamos, foram tornadas extensivas a todo o mês de junho, na tentativa de criarmos dois «momentos» anuais em que o tema DOR fosse visível e objeto de reflexão, não apenas para aqueles que se dedicam ao seu estudo e tratamento, mas também à sociedade civil e aos *media*, divulgando e promovendo na opinião pública a necessidade de um adequado controlo da dor.

Neste âmbito, no dia 4 de junho, dia do aniversário desta sociedade científica, iremos organizar em Lisboa, no centro comercial Vasco da Gama e na cidade do Porto no centro comercial Via Catarina uma ação de divulgação/sensibilização. Nesse mesmo dia, no centro comercial Vasco da Gama terá lugar uma *performance* teatral, o «Amor e a DOR».

Destaco o *Workshop* «Opióides em situações clínicas complexas», que iremos realizar na quinta feira, dia 20 de junho, em Lisboa, no Instituto Superior de Gestão (IGS) (<http://www.isg.pt/>). Este evento será em simultâneo uma jornada de solidariedade com a organização não governamental (ONG), *Douleurs Sans Frontières* (DSF) para a qual reverterá a eventual receita líquida proveniente do vosso apoio.

Na sexta feira 28 de junho, organizaremos em Lisboa, o *Workshop* «ecografia na dor crónica» destinado a um número limitado de participantes, promovendo os conhecimentos básicos na ecografia de intervenção no tratamento da dor. O Dr. Tomas Domingo, do Hospital Universitário de Bellvitge, será um dos formadores convidados.

Os grupos de trabalho «Psicologia» e «Avaliação da qualidade das unidades de dor» têm agendadas atividades durante este mês de junho, e no sábado 15 de junho, em Lisboa, promoveremos o *Workshop* «Registos eletrónicos nas unidade de dor», prosseguindo um trabalho há longo tempo iniciado.

Recordo-vos que realizaremos o 4.º congresso interdisciplinar de dor, na cidade do Porto, nos dias 17, 18 e 19 de outubro de 2013, no hotel HF Ipanema Porto, integrado nas comemorações da semana europeia de luta contra a dor, desejando que este seja um local de encontro, de todos os profissionais que se dedicam ao

estudo e tratamento da dor em Portugal, conducente à atualização, reflexão, discussão, apresentação de ideias e propostas para um melhor controlo da dor. Creio que o programa científico que elaborámos, abrangendo muitas das vossas propostas ou sugestões, será do maior interesse e motivo para a vossa participação. Os resumos dos *e-posters* terão que ser enviados até ao dia 30 de setembro, permitindo ao júri, presidido pela Dr.^a Ana Marcos, a seleção dos melhores trabalhos a apresentar.

No sábado dia 19 de outubro, no hotel HF Ipanema Porto, terá lugar a assembleia geral eleitoral da APED, que será expressamente convocada para este efeito.

Em outubro, três anos decorrerão desde a eleição desta direção que se propôs continuar e concluir objetivos já iniciados, perspetivar novos rumos, contribuir para uma metamorfose da medicina da dor, permitindo um maior crescimento e consolidação desta área do conhecimento científico, que se pretende pluri e interdisciplinar, numa participação abrangente de todas as pessoas e organizações. Sem promessas inexecutáveis, propusemo-nos transmitir e concretizar os vossos anseios, pugnando para um melhor tratamento da dor aos nossos doentes que são razão e ser da nossa atividade, acreditando ter contribuído, na medida do possível, para este desiderato.

Tive a oportunidade de integrar uma equipa coesa, participativa, com diversidade de pensamentos e opiniões, fruto de uma multidisciplinaridade de formação e de conceitos, apanágio de uma sociedade que pretendemos plural e abrangente, conciliando ideias e objetivos, estabelecendo metas, definindo rumos, num trabalho continuado, persistente, solidário e dedicado.

Três anos passados em que alguns de nós, por motivos de natureza pessoal, profissional ou estatutária, terminarão as funções que exercem, enquanto outros membros desta equipa que integro se submeterão ao sufrágio e ao veredicto dos sócios da APED. Pretendemos uma continuidade da evolução que não é, nem poderá ser, sinónimo de uma evolução na continuidade.

Por estes motivos, recusando um plebiscito ou a unanimidade de projetos, consideramos pertinente que outras ideias, conceitos ou pessoas surjam, dinamizando uma sociedade que não desejamos amorfa, anquilosada, espartilhada, ou letárgica.

A publicação da portaria 95/2013 (consulta a tempo e horas) e da portaria n.º 163/2013 (tabelas da medicina da dor) constituem marcos muito importantes para a melhoria do tratamento da dor e da sua acessibilidade, que há muito almejávamos, expressando nesta «página do presidente» a minha congratulação, e desta sociedade, aos decisores do Ministério da Saúde, por estas medidas legislativas.

Foi um longo e moroso processo, finalmente concretizado com a publicação no Diário da República de 24 de abril, da portaria 163/2013, a tabela da medicina da dor. A APED publicamente reconhece, e pessoalmente agradeço, o esforço dedicado, abnegado e continuado dos peritos do grupo de trabalho constituído para este efeito no

seio da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS).

A medicina da dor, com a publicação destas portarias, adquire perante as administrações hospitalares um estatuto próprio, que há muito era devido, e finalmente consagrado, o que, na minha opinião, permitirá toda a diferença na capacitação, autonomia e sustentabilidade das unidades de dor em que a então comissão nacional para o controlo da dor (CNCDOR) e o grupo de trabalho constituído no seio da ACSS muito se empenharam.

Teremos um longo caminho a percorrer para melhorarmos o tratamento da dor em Portugal. Estas portarias são um passo fundamental, outros seguir-se-ão....

Editorial

Sílvia Vaz Serra

Este volume tem poucos artigos, é certo, mas plenos de interesse, interesse esse que se cruza com a importância do momento que vivemos, com o impacto que a atual situação do país reflete em cada um de nós e, em especial, nos doentes com dor crónica. Confuso, ambíguo este preâmbulo... como a realidade.

Neste número, salienta-se a pertinência dos estudos de ciências básicas. É realçada a importância da noradrenalina enquanto agente modulador em centros de controlo endógeno da dor. A analgesia sustentada, obtida através da manipulação seletiva dos aferentes noradrenérgicos por um vetor vírico, mostra que as abordagens de terapiagénica devem ser equacionadas no tratamento da dor crónica. Sublinha-se que estes vetores já estão a ser usados em ensaios clínicos para o tratamento da dor oncológica, e já se revelaram seguros e eficazes, após administração encefálica, no caso de doenças neurodegenerativas, o que abre caminho, portas para a individualização do tratamento.

«*Minha raça sou eu mesmo. A pessoa é uma humanidade individual. Cada homem é uma raça, senhor polícia*». Mia Couto «Cada homem é uma raça».

Num país deprimido, em que o consumo de antidepressivos e ansiolíticos não cessa de aumentar, acresce que a dor é um sintoma frequente em doentes com perturbações mentais e psicofisiológicas, em particular em doentes com depressão e ansiedade. Nos quadros de dor crónica, a prevalência de comorbilidade psiquiátrica é também elevada o que, por vezes, torna difícil destrinçar a relação causal e cronológica entre dor crónica e psicopatologia. Só uma visão integrada da dor crónica construída com o doente, uma deteção precoce de psicopatologia e uma otimização do tratamento psiquiátrico (com uma abordagem multidisciplinar e multidimensional), pode proporcionar ganhos em termos de qualidade de vida.

«*História de um homem é sempre mal contada. Porque a pessoa é, em todo o tempo, ainda nascente. Ninguém segue uma única vida, todos se multiplicam em diversos e transmutáveis homens. Agora, quando desembrulho minhas lembranças, eu aprendo meus muitos idiomas. Nem assim me entendo. Porque quando me descubro, eu mesmo me anoiteço, fosse haver coisas só visíveis em plena cegueira*». Mia Couto «Cada homem é uma raça».

A nossa população está envelhecida e com excesso de peso o que transforma a osteoartrose na patologia mais prevalente entre as doenças

reumatismais. A incapacidade e perda de função resultantes são responsáveis pela reduzida qualidade de vida destes doentes e elevado encargo para o sistema de saúde. Neste pertinente artigo, é caracterizada esta patologia e o seu principal sintoma – a dor, elucidando acerca das suas causas e consequências, e descreve as diferentes modalidades de tratamento desta doença, com enfoque numa das modalidades não farmacológicas recomendada – o exercício físico. O tipo de exercício apropriado e a dose certa resultará em benefícios, ao promover o aumento da autonomia funcional e a melhoria da qualidade de vida – fim último de qualquer abordagem terapêutica.

Por último, mas poderia ser o primeiro, num excelente artigo é explanada a importância da melhoria contínua de serviços e a necessidade, cada vez mais premente, em certificar e garantir a qualidade dos serviços prestados nos serviços clínicos. A Unidade de Dor Crónica do Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga foi pioneira na certificação de uma unidade de dor crónica. O caminho da exigência e da qualidade do nosso trabalho torna-se uma questão de sobrevivência. É processo no qual tem de se aliar uma boa prestação de serviços, uma correta gestão de recursos, uma otimização dos gastos à satisfação dos utentes, cuidadores e dos colaboradores. Uma aposta ganha, como se demonstra neste testemunho e um exemplo a seguir por todos nós.

«*Se eu quisesse, enlouquecia. Sei uma quantidade de histórias terríveis. Vi muita coisa, contaram-me casos extraordinários, eu próprio... Enfim, às vezes já não consigo arrumar tudo isso. Porquê, sabe?, acorda-se às quatro da manhã num quarto vazio, acende-se um cigarro... Está a ver?... Tem de se arrumar muito depressa. Há felizmente o estilo. Não calcula o que seja? Vejamos: o estilo é um modo subtil de transferir a confusão e a violência da vida para o plano mental de uma unidade de significação. Faço-me entender? Não? Bem, não aguentamos a desordem estuporada da vida. E então pegamos nela, reduzimo-la a dois ou três tópicos que se equacionam. Depois, por meio de uma operação intelectual, dizemos que esses tópicos se encontram no tópico comum, suponhamos, do amor ou da morte. Percebe? Uma dessas abstrações que servem para tudo...*

O mundo é assim, que quer? É forçoso encontrar um estilo. Seria bom colocar grandes cartazes nas ruas, fazer avisos na televisão e nos cinemas. «Procure o seu estilo, se não quer dar em pantanas.». «Os pássaros em volta» Herberto Helder.

Até breve.

Abordagem Psicofarmacológica da Dor Crónica

Paula Garrido¹ e Carla Silva²

Resumo

A dor crónica é uma situação que se associa frequentemente a psicopatologia, em particular sintomatologia do foro depressivo e ansioso, quer na dor crónica como forma de apresentação de perturbações psiquiátricas, quer na comorbidade entre dor crónica e patologia psiquiátrica. Os fármacos psicotrópicos, sobretudo antidepressivos e estabilizadores do humor, são de grande utilidade no tratamento da dor crónica neuropática periférica e central.

Neste trabalho de revisão os autores debruçam-se sobre o conceito atual de dor crónica (etiologia e apresentação clínica), avaliando o impacto sobre o doente numa perspetiva biopsicossocial. É feita uma revisão das diferentes possibilidades terapêuticas no que concerne aos psicofármacos, tendo em conta o estado atual da arte.

Palavras-chave: Dor. Dor crónica. Psicofármacos. Antidepressivos. Anticonvulsivantes.

Abstract

Chronic pain is a condition that is frequently associated with psychopathology, notably depressive and anxious symptomatology, either in chronic pain as a form of presentation of psychiatric disorders, or in comorbid chronic pain and psychiatric pathology. Psychotropic drugs, especially antidepressants and mood stabilizers, are useful in the treatment of neuropathic chronic pain, both peripheral and central.

In this review, the authors examine the current concept of chronic pain (etiology and clinical presentation), assessing its impact on the patient from a biopsychosocial perspective. A review of the different therapeutic possibilities is made, regarding psychotropic drugs, and taking into account the state of the art. (Dor. 2013;21(2):5-17)

Corresponding author: Paula Garrido, paulacgarrido@hotmail.com

Key words: Pain. Chronic pain. Psychotropic. Antidepressants. Anticonvulsants.

*«A dor procura o outro, procura escuta,
contacto, palavras, uma linguagem
que a contenha e que a torne suportável...
procura sentido para poder ser sentida»*

Manuela Fleming, 2003

Introdução

Evolução do conceito

A dor é indissociável da condição humana e desde sempre preocupou o homem, motivando-o para encontrar uma explicação e uma finalidade para este que é o sintoma mais frequente de doença.

De fenómeno cósmico na antiguidade, a dor passou a ser considerada no início da era judaico-cristã como um castigo infligido por Deus, um fenómeno sobrenatural (a palavra inglesa *pain* deriva de termos que designam pena ou castigo), através do qual se podia alcançar a purificação do corpo e a redenção da alma e aproximar o homem de Deus. Hipócrates, no seu *Corpus Hippocraticus*, valoriza-a pela primeira vez como um elemento importante para o diagnóstico da doença, atribuindo-lhe um significado diferente consoante a sua localização e intensidade e tentando compreender as causas potenciais («calor, frio, excesso ou defeito»). Mas apenas no século XVII, com Descartes, a dor é descrita como um fenómeno nervoso. Ficou conhecido o seu modelo do «puxão de corda» para explicar a reação do organismo à dor: a lesão de uma zona do organismo produzia dor numa extremidade da corda e na outra ponta uma campainha tocava, dando o alarme para

¹Interna Complementar de Psiquiatria

²Assistente Hospitalar de Psiquiatria
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Coimbra

E-mail: paulacgarrido@hotmail.com

que o organismo reagisse, num movimento de fuga. Com a publicação de *De l'homme* (1664), Descartes põe definitivamente de lado tudo o que até aí tinha sido especulado sobre a dor e transforma a discussão filosófica em torno do tema numa discussão fisiológica¹.

Apesar dos avanços científicos e do conhecimento operados no campo da anatomia e fisiologia, nomeadamente os mecanismos de neurotransmissão, durante o século XIX, até à primeira metade do século XX, a dor era explicada simplesmente como resultado da transmissão de impulsos eletroquímicos através do sistema nervoso, desde o local da lesão, na periferia, até ao cérebro¹. Não é por isso difícil de compreender que até esta altura os médicos considerassem infundadas as queixas álgicas que não correspondessem a uma lesão tecidual visível. Só a partir da década de 1950, a «realidade dolorosa» começou a ser respeitada e compreendida, entendendo-se cada vez mais a dor como um estado ou experiência psicológica, muito além da natureza mecanicista e física².

Uma das definições atuais mais abrangentes e consensuais de dor é a da Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain* [IASP]), que a define como «uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesão real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tal lesão»³. A dor é assim considerada uma experiência com quatro componentes – físico ou sensorial, cognitivo, emocional ou afetivo e comportamental –, com implicações óbvias na vivência e comunicação desta experiência individual. É distinta da nociceção, que é um conceito mais restrito e objetivo, referente apenas ao mecanismo neurobiológico pelo qual (e através de um processo neuronal complexo) um estímulo nócico é detetado pelo sistema nervoso central (SNC).

A dor é sem dúvida uma experiência subjetiva complexa, muito mais do que uma simples resposta mecânica e física. Além da sensação é também uma vivência, impregnada de motivações pessoais, sociais e culturais que contribuem decisivamente para a maneira como é sentida, aceite e comunicada aos outros. Razões que levaram Melzack a afirmar, referindo-se à dor, que esta é «um fenómeno multidimensional, envolvendo componentes sensitivos, afetivos, ambientais, cognitivos e suscetibilidades individuais»⁴.

Dor crónica

Enquanto a maioria das sensações são afetivamente neutras, a dor é desagradável no seu limiar. É esta característica de «desagradabilidade» que constitui a dor aguda como um mecanismo de proteção, uma função vital, ao sinalizar os estímulos com potencial de lesar os tecidos, desencadeando comportamentos de defesa

(fuga e evitamento)^{5,6}. É de curta duração e geralmente bem localizada, podendo ser referida se se tratar de uma dor visceral, e pode ser tratada ou aliviada com relativa facilidade com recurso a analgésicos não-opioides e anti-inflamatórios não-esteroides (AINE).

Situação distinta ocorre na dor crónica, associada ou não a patologia oncológica, desprovida de finalidade biológica, prolongada no tempo, desgastante dos recursos emocionais e físicos do doente. Fala-se em dor patológica, atribuível a falhas na regulação do sistema endógeno da dor, por oposição à dor fisiológica de cariz protetor. É habitualmente uma dor mal localizada, e por vezes também mal definida, que devido à sua duração provoca no indivíduo desregulação dos seus mecanismos homeostáticos. A sua natureza é multifatorial e o seu impacto multidimensional (biopsicossocial), com gravidade e dimensão ainda não totalmente compreendidas, mas que fazem com que a dor crónica seja encarada como um diagnóstico, uma doença (e como tal deve ser tratada), e não apenas como um sintoma, necessitando por isso de equipas multidisciplinares que, em consultas especializadas, farão a devida avaliação, tratamento e acompanhamento do doente com dor crónica¹.

Com base na etiologia e mecanismos neurobiológicos, diferentes tipos de dor crónica podem ser distinguidos^{7,8}, com impacto na abordagem terapêutica: a) dor nociceptiva, causada por qualquer lesão ou dano tecidual potencial; b) dor inflamatória, devido a processos inflamatórios, e c) dor neuropática, induzida por qualquer lesão ou doença que afete o sistema somatossensorial central ou periférico⁹. Na ausência de alteração neurológica ou anomalia dos tecidos periféricos, o conceito de uma quarta categoria de dor (disfuncional/idiopática) tem vindo a receber uma crescente aceitação. Nesta, ocorre um processamento central anormal dos sinais nociceptivos e hipersensibilidade à dor, de que são exemplos a fibromialgia, síndrome do cólon irritable, cistite intersticial e cefaleia de tensão^{10,11}.

Nas síndromes de dor crónica em geral, ocorre a ativação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos e uma alteração do sistema somatossensorial no sentido da hiperexcitabilidade, daí que muitos autores prefiram o termo «estados de dor mista», enfatizando a existência de múltiplos potenciais mecanismos etiopatogénicos e a necessidade de se abordar individualmente cada doente. Como esquematiza a quadro 1, os *inputs* nociceptivos periféricos e os fatores do sistema nervoso periférico (sensibilização periférica) ou central (sensibilização central, ou «centralização da dor») podem desempenhar um papel semelhante ou mais proeminente na dor expressa por cada indivíduo (Quadro 1)¹².

A dor crónica pode surgir em diversas situações clínicas como: cefaleias (de tensão, *migraine*, *cluster*), dor facial (tique doloroso, disfunção da articulação temporomandibular), dor lombar,

Quadro 1. Três possíveis mecanismos subjacentes aos estados de dor crónica: periférico/nociceptivo, neuropático (periférico) e neuropático central ou dor «centralizada»

Periférica (nociceptiva)	Neuropática periférica	Neuropática central ou dor «centralizada»
Inflamação ou lesão mecânica dos tecidos	Lesão ou disfunção dos nervos periféricos	Alteração do processamento central da dor (hiperalgesia difusa/alodinia)
Responde aos AINE, opióides e procedimentos	Responde às terapêuticas farmacológicas de atuação periférica e central	Responde aos fármacos neuroativos, que alteram os níveis de Nt envolvidos na transmissão da dor
Exemplos: osteoartrite, artrite reumatóide, dor oncológica	Exemplos: dor na neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética	Exemplos: fibromialgia, síndrome do cólon irritável, DATM, cefaleia de tensão
Nt: neurotransmissores; DATM: disfunção da articulação temporomandibular. <i>Adaptado com alterações de Clauw¹².</i>		

dor abdominal (cólon irritável, distúrbios inflamatórios do intestino), dor pélvica, dor das extremidades (neuropatias, síndromes dolorosas complexos regionais, dor do membro fantasma), dor central pós-acidente vascular cerebral (AVC), doenças médicas infecciosas (VIH/síndrome de imunodeficiência adquirida [SIDA], nevralgia aguda e pós-herpética), neurológicas (esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, Guillain-Barré, doença de Parkinson) e outras doenças médicas (anemia de células falciformes, cancro, doenças reumatológicas como fibromialgia, osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Raynaud). Finalmente, há que considerar a possibilidade de uma perturbação somatoforme (conversão, transtorno de dor, transtorno de somatização ou hipocondria), uma perturbação factícia ou simulação^{13,14}.

Pelas suas características, a dor crónica é uma condição que desencadeia inúmeras consequências, quer somáticas, quer psicossociais, designadamente: dificuldade de mobilidade e enfraquecimento muscular e articular, medo (da dor em si ou de agravamento da lesão subjacente), perda de autonomia, problemas de identidade, tendência ao isolamento, dificuldade nas relações interpessoais, ansiedade, depressão, suicídio, distúrbios do sono, da sexualidade, abuso ou dependência de substâncias, vulnerabilidade imunológica, anorexia, nutrição deficiente, menor rendimento laboral, invalidez e dependência medicamentosa, familiar e de profissionais de saúde^{15,16}.

Neurobiologia da modulação antinociceptiva endógena

O organismo possui mecanismos de defesa que lhe permitem controlar a entrada e a progressão de informação nociceptiva e o aparecimento de dor. A modulação da dor ocorre fundamentalmente a dois níveis: a) controlo espinal ou segmentar, onde, nos cornos posteriores da espinal medula, é controlada a transmissão da mensagem nociceptiva do neurónio aferente primário ao segundo neurónio, e b) controlo suprasegmentar

ou supraespinal, exercido por via descendente (cerebral) a nível medular¹.

O conceito de modulação ou controlo espinal da informação nociceptiva foi inicialmente elucidado pelo que ficou conhecido como «teoria do portão». Este modelo postulava que os influxos sensoriais inócuos, transportados por fibras mielinizadas de grande diâmetro, bem como os influxos nócicos aferentes transportados pelas fibras C não mielinizadas, convergem numa célula «T» de transmissão, situada no corno posterior da medula, que por sua vez projeta os *inputs* sensoriais para níveis supraespinhais. Adicionalmente, as fibras de grande calibre excitam interneurónios presentes na substância gelatinosa (SG), enquanto os *inputs* nócicos das fibras C inibem os interneurónios SG. Estas células, por sua vez, exercem uma ação inibitória sobre a transmissão das células «T». Em resumo, uma complexa interação entre influxos nócicos e inócuos pode resultar num aumento ou diminuição da transmissão através do «portão» (célula «T»). Esta teoria permite explicar fenómenos clinicamente importantes e com impacto terapêutico, como o facto de estímulos inócuos atenuarem a dor (toque, massagem, estimulação nervosa elétrica transcutânea)¹².

As vias descendentes da analgesia (controlo supraespinal) iniciam-se a nível mesencefálico e terminam nas pontas posteriores da medula, podendo receber influxos de regiões cerebrais superiormente localizadas. A base fisiológica da analgesia que acompanha situações de *stress* e luta, bem como o efeito analgésico do placebo, residem nesta via descendente. O sistema analgésico endócrino foi demonstrado em 1969 por D.V. Reynolds, que verificou que a estimulação da substância cinzenta periaquedutal (PAG) produzia analgesia profunda sem alteração da atividade motora¹. Este sistema inibitório descendente é formado por duas vias paralelas e nele atuam os fármacos antidepressivos, o que explica as propriedades analgésicas intrínsecas destas moléculas e a sua utilização como adjuvantes da terapêutica analgésica.

Os estudos eletrofisiológicos mostraram que a medula rostral ventral medial (RVM) recebe influências neuronais da PAG e constitui o nível final comum da inibição nociceptiva descendente a partir de locais supraespinhais¹⁷. Uma utilização como mediadores a β -endorfina, a serotonina e a encefalina, podendo ser ativada pela estimulação de neurónios serotoninérgicos da RVM ou PAG, levando à libertação de serotonina na espinhal medula, efeito que pode ser mimetizado pela administração intramedular de agonistas serotoninérgicos. A ativação dos recetores medulares 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT₇ é responsável pela inibição da nociceção (ativação da via inibitória descendente)¹⁸.

Tal como a serotonina, também a noradrenalina é libertada no líquido cefalorraquidiano (LCR) durante a antinociceção produzida pela estimulação da RVM ou PAG, e este efeito é bloqueado pela administração intramedular de antagonistas noradrenérgicos. Estes dados reforçam a existência de uma segunda via, que exerce o seu efeito por um mecanismo α -adrenérgico, cuja origem supraespinhal parece estar no *locus coeruleus* e núcleo de Kölliker-Füese, centros noradrenérgicos por excelência¹².

Dor crónica e psicopatologia

Vários estudos documentam a forte correlação entre dor crónica e psicopatologia, embora a natureza desta relação nem sempre seja clara. Os quadros psiquiátricos mais frequentes em doentes com dor crónica são: transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, transtornos somatoformes, transtornos mentais e do comportamento devido ao uso de substâncias psicoativas e transtornos de personalidade. Por outro lado, os quadros de dor mais suscetíveis de apresentar psicopatologia são: dor musculoesquelética crónica, cefaleia, disfunções da articulação temporomandibular, dor pélvica, fibromialgia e doenças médicas crónicas¹⁹.

Existe uma elevada prevalência de psicopatologia em doentes com dor crónica, seja a dor crónica como forma de apresentação de perturbações psiquiátricas, seja a existência de comorbidade entre dor crónica e patologia psiquiátrica, ocorrendo frequentemente variações da expressão psicopatológica na presença de dor crónica, o que poderá contribuir para dificuldades diagnósticas acrescidas. H. Merskey, et al. avaliaram quatro populações distintas, usando o *General Health Questionnaire*, e detetaram doença mental em 41-65% dos doentes (irritabilidade, disfunção social, ansiedade e depressão). J. Atkinson, et al. diagnosticaram algum tipo de distúrbio psiquiátrico em 78,4% dos doentes admitidos para tratamento neurocirúrgico de dor (*Research Diagnostic Criteria*)²⁰. Apesar da discrepância entre os valores obtidos, estes estudos atestam a elevada prevalência de psicopatologia em doentes com dor crónica comparativamente à população geral.

Independentemente da controvérsia que rodeia a natureza da relação entre psicopatologia e dor crónica, sobretudo os aspetos cronológicos da díade (que alguns autores designam como «a questão do ovo e da galinha»), é assente que a psicopatologia não reconhecida ou não tratada: a) interfere com a reabilitação do doente e com os resultados dos programas de reabilitação; b) perpetua a disfunção associada à dor (aumenta a intensidade da dor e a incapacidade); c) a ansiedade associada diminui o limiar e tolerância à dor e amplifica sintomas médicos; d) a depressão está associada a piores resultados da terapêutica analgésica, e e) *distress* emocional tem sido associado a sintomas físicos, por via da ativação do sistema nervoso autónomo, hipervigilância e erros de interpretação/distorções cognitivas¹⁹.

Tratamento da dor crónica

O tratamento implica, entre outros, a terapêutica farmacológica, tratamentos psicológicos, a educação do doente e da família, a reabilitação e o condicionamento para o trabalho. Visa assim melhorar o tónus muscular, a autoestima, a perceção de autoeficácia e as estratégias de *coping*; reduzir os comportamentos de dor e os ganhos secundários; diminuir a dependência de fármacos e de serviços médicos, com aumento do controlo pessoal e redução do papel de doente; aumentar a interação social, proporcionando ao doente momentos de distração e gratificação, e otimizar o apoio da família.

Psicofármacos no tratamento da dor

A decisão de como tratar a dor implica considerar a presença ou não de psicopatologia (e a sua natureza), avaliar a origem e tipo de dor, a história de abuso de substâncias e os sintomas associados (insónia, fadiga diurna, tensão muscular e queixas gastro-intestinais [GI])²⁰.

Os psicofármacos são utilizados como analgésicos adjuvantes no tratamento da dor, entendendo-se por analgésico adjuvante qualquer fármaco cuja indicação principal não é a dor, mas que tem propriedades analgésicas nalgumas condições dolorosas³. É precisamente na ação analgésica intrínseca que se baseia a utilização e eficácia dos psicofármacos (sobretudo antidepressivos) em quadros de dor crónica, independentemente da presença de psicopatologia e do seu efeito antidepressivo ou ansiolítico. De resto, o efeito analgésico dos fármacos antidepressivos faz-se sentir muito antes da melhoria do humor e ansiedade, são eficazes em doentes com dor crónica sem depressão concomitante, e as doses necessárias para alcançar resposta analgésica ótima são geralmente inferiores às requeridas para obter efeito antidepressivo.

Não obstante, sempre que a terapêutica psicofarmacológica, em sentido estrito, for necessária, a escolha deve dar primazia aos agentes eficazes quer na condição psiquiátrica, quer na

Quadro 2. Classificação dos fármacos antidepressivos segundo o mecanismo de ação

- IMAO
- TCA
- SSRI
- SNRI
- NaRI: reboxetina
- NaSSA: mirtazapina
- SARI: trazadona
- TeCA: mianserina
- NDRI: bupropion

NaRI: inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina; NaSSA: antidepressivos noradrenérgicos e com especificidade serotoninérgica; IMAO: inibidores da monoaminoxidase; SARI: antagonistas serotoninérgicos/inibidores da recaptação da serotonina (antidepressivos atípicos); TeCA: antidepressivos tetracíclicos; NDRI: Inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina e dopamina.

dor, permitindo combater em simultâneo a dor e os sintomas afetivos e ansiosos, através de mecanismos farmacológicos variados. A escolha de um fármaco de ação dupla minimiza os riscos inerentes à polifarmácia, aumenta a adesão à terapêutica e diminui os custos.

Enquanto na dor nociceptiva os analgésicos de primeira linha são o paracetamol, AINE e opióides, na dor neuropática os antidepressivos e anticonvulsivantes são os fármacos *gold standard*.

Existem *guidelines* orientadoras para o tratamento da dor crónica neuropática²¹, dor associada a processos oncológicos²², fibromialgia²³, dor lombar²⁴ e dor devida a queimaduras²⁵.

Destacamos de seguida as classes de psicofármacos mais utilizadas, suas características e principais indicações.

Antidepressivos (Quadro 2)

Os principais antidepressivos utilizados na dor crónica são os antidepressivos tricíclicos (TCA) (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, trimipramina), os novos antidepressivos de ação dupla (venlafaxina, duloxetina, milnacipran) e antidepressivos

com ação no sono, nomeadamente trazadona e mirtazapina. Esta categoria de psicofármacos é utilizada na nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética, cefaleias, artrites, dor facial e dor do membro fantasma^{26,27}.

O efeito analgésico dos antidepressivos ocorre de forma mais rápida e em doses baixas que as necessárias para o efeito antidepressivo, corroborando a sua atividade analgésica intrínseca. Mas mesmo para os TCA, protótipo dos antidepressivos analgésicos, a eficácia é limitada, pois o número necessário tratar (NNT) (n.º de doentes tratados para melhorar a saúde de um doente [pelo menos 50% de diminuição na intensidade da dor]) varia de 2,0-3,4 para a dor neuropática (Fig. 1).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) têm menor efeito no alívio da dor, justificando-se o seu uso pela segurança, preferindo-se os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI).

A figura 2 resume os principais mecanismos de ação analgésica dos fármacos antidepressivos (ver também secção Neurobiologia da modulação antinociceptiva endógena).

Antidepressivos tricíclicos

AMITRIPTILINA (TRYPTIZOL[®]), CLOMIPRAMINA (ANAFRANIL[®]), DOTIEPINA (PROTIADENE[®]), IMIPRAMINA (TOFRANIL[®]), MAPROTILINA (LUDIOMIL[®]), TRIMIPRAMINA (SURMONTIL[®]), NORTRIPTILINA (NORTEROL[®])

Os TCA atuam por aumento (inibição da recaptação) da disponibilidade da serotonina e noradrenalina nos recetores α_2 -adrenérgicos e contribuem para a modulação ascendente da dor e reforço das vias descendentes inibitórias supraespinais. Além do seu efeito na espinhal medula, vias ascendentes e descendentes, bloqueiam os recetores adrenérgicos periféricos, o que contribui para uma ação de analgesia periférica, pois a libertação periférica de noradrenalina e serotonina associa-se a hiperalgesia³⁰.

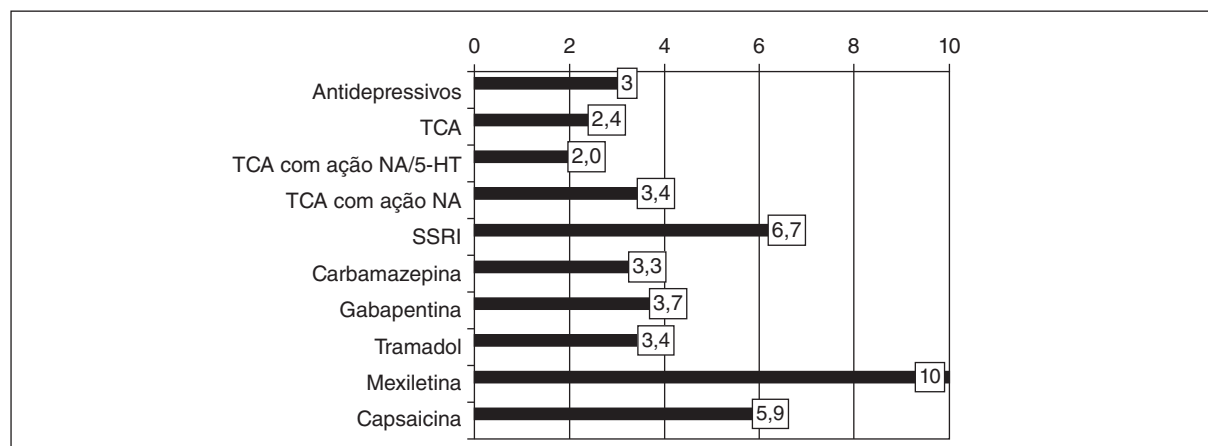
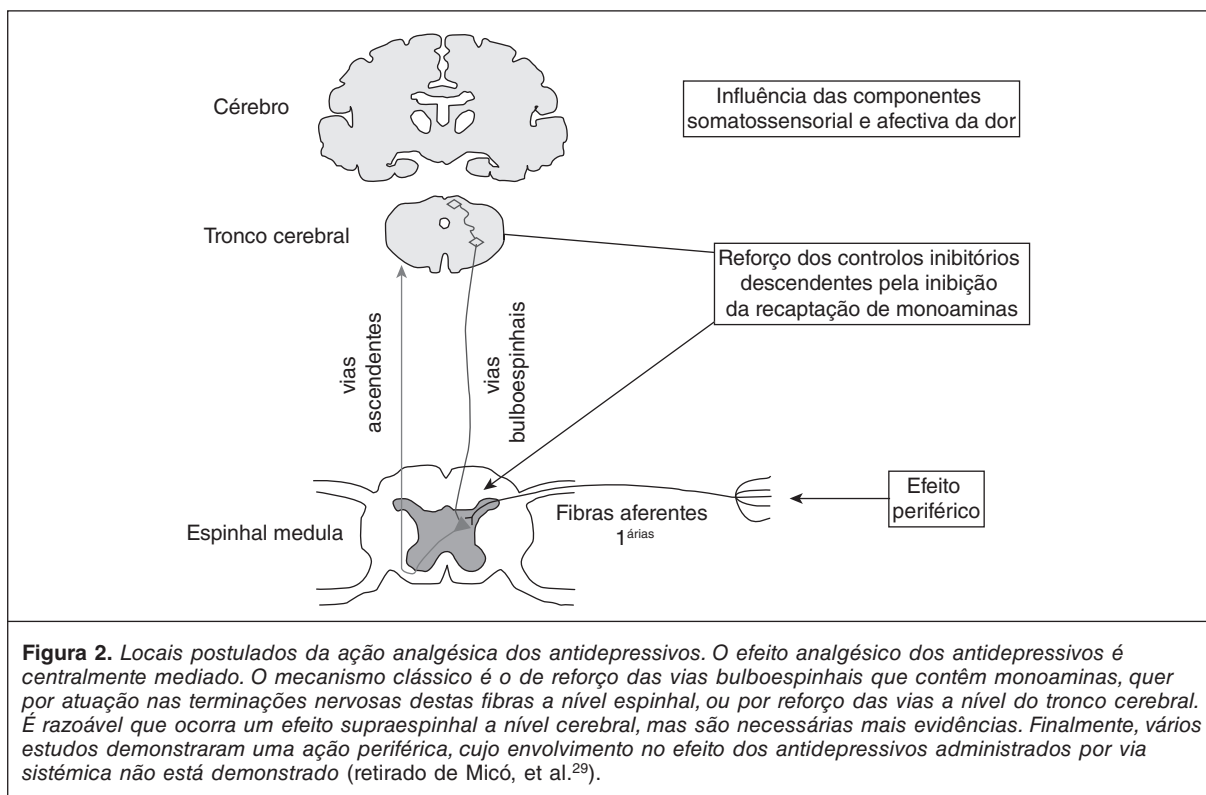


Figura 1. NNT dos antidepressivos vs outros fármacos na polineuropatia dolorosa. TCA: antidepressivos tricíclicos; NA: noradrenalina; 5-HT: serotonina; SSRI: inibidores selectivos da recaptação da serotonina (adaptado de Coluzzi e Mattia²⁸).



Têm efeito analgésico reconhecido na dor neuropática – amitriptilina, nortriptilina e desipramina são usadas no tratamento da nevralgia do trigémio, nevralgia pós-herpética e neuropatia diabética, respetivamente³¹⁻³³. A par dos anticonvulsivantes, os TCA são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento da dor neuropática, sendo-lhes reconhecida a máxima eficácia analgésica²⁹. Adicionalmente têm sido também utilizados na profilaxia da cefaleia, fibromialgia e na síndrome do cólon irritável (aqui a sua ação deve-se aos efeitos anticolinérgicos)^{34,35}.

De entre os TCA, a amitriptilina é o *gold standard* dos antidepressivos analgésicos. Tal não significa que os restantes antidepressivos da classe sejam menos eficazes, mas a maioria da evidência clínica tem sido obtida para a amitriptilina. As doses são geralmente mais baixas do que as utilizadas para tratamento da depressão. A revisão da literatura concluiu que a prescrição de 25-50 mg diários de amitriptilina são eficazes na fibromialgia, e doses tão baixas como 10 mg ao deitar podem ser úteis nas restantes situações (cefaleia de tensão, *migraine*, dor neuropática)²⁰. Alguns autores defendem que há uma relação dose-resposta e recomendam um aumento progressivo da dose até que o máximo de benefício seja obtido ou os efeitos secundários se tornem intoleráveis³⁶.

Salientam-se como principais efeitos adversos os efeitos anticolinérgicos (xerostomia, visão turva, obstipação, retenção urinária, disfunção sexual, compromisso cognitivo/confusão), que podem ser particularmente problemáticos em idosos.

Nos doentes medicados com opióides existe o risco de efeito sinérgico na redução da motilidade GI, efeito que pode ser útil no tratamento de situações clínicas que cursam com excesso desta atividade, como cólon irritável. Outros efeitos autonómicos devem-se ao antagonismo α_1 -adrenérgico, responsável por hipotensão ortostática, tonturas, sudorese, palpitações e aumento da tensão arterial (TA). Os efeitos cardíacos por alterações da condução são potencialmente graves (prolongamento do complexo QRS e intervalo QTc, inversão das ondas T, infradesnivelamento ST e taquicardia), bem como os efeitos neurológicos (tremor, espasmos, mioclonias, risco de crises epilépticas em doentes com antecedentes de epilepsia, agitação e confusão, em particular em doentes com história de demência). No entanto, é de salientar que quando os TCA são usados como analgésicos os seus efeitos secundários são menos frequentes e menos severos do que durante a terapêutica antidepressiva, devido às menores doses usadas na dor²⁹.

Inibidores da monoaminoxidase

PIRLINDOL (IMPLEMENTOR[®]), MOCLOBEMIDE (AURORIX[®])

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) têm pouca expressão em termos de prescrição na psiquiatria geral e igualmente na dor crónica, para a qual não existe evidência de eficácia²⁹. Têm como principais efeitos adversos: hipotensão ortostática, insónia, edemas, parestesias,

dores musculares e possibilidade de crises hipertensivas com consumo de alimentos ou medicamentos ricos em aminas.

Inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina não tricíclicos

REBOXETINA (EDRONAX®)

Têm sido pouco usados como analgésicos. Um dos poucos estudos disponíveis demonstrou a sua eficácia no tratamento da dor crônica (fibromialgia e dor lombar) em doentes com depressão³⁷. A reboxetina tem um fraco efeito antinociceptivo, mediado por recetores opióides não seletivos e, em menor grau, por recetores adrenérgicos α_2 (efeito adrenérgico de antinocicepção mínimo)³⁸.

Inibidores opióides da recaptação da serotonina

FLUOXETINA (PROZAC®), SERTRALINA (ZOLOFT®), ESCITALOPRAM (CIPRALEX®), CITALOPRAM, FLUVOXAMINA (DUMYROX®), PAROXETINA (SEROXAT®)

Possivelmente devido ao efeito noradrenérgico mínimo, aos SSRI não são reconhecidas propriedades analgésicas intrínsecas³⁹, pelo que a sua utilização no tratamento da dor crônica baseia-se mais no seu perfil de segurança do que na sua eficácia²⁹.

Os estudos com SSRI revelam resultados variados. Alguns demonstraram eficácia para a fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, sertralina e paroxetina, mas o efeito analgésico obtido é menos consistente do que com os TCA^{40,41}, sendo provavelmente devido à minimização da contribuição das alterações afetivas e ansiedade na dor percebida. Uma revisão dos ensaios controlados envolvendo SSRI concluiu que o benefício no tratamento das cefaleias, neuropatia diabética e fibromialgia é pouco claro⁴², mas o mesmo estudo revela que foram consistentemente úteis no tratamento da dor de origem mista ou desconhecida. A fluoxetina nas doses de 20-60 mg diários tem sido utilizada com alguma eficácia no tratamento da fibromialgia⁴³, cefaleias crônicas diárias, mas não *migraine*⁴⁴. Uma metanálise recente concluiu que os SSRI são tão eficazes como os SNRI nos sintomas físicos da depressão, incluindo a dor⁴⁵.

Os efeitos secundários mais relevantes são os GI (náuseas, diarreia, anorexia, dor abdominal), psiquiátricos (agitação, ansiedade, ataques de pânico, alterações do sono), efeitos neurológicos (tremores e efeitos extrapiramidais, em particular com a paroxetina) e disfunção sexual.

No que respeita a interações medicamentosas, importa salientar que a fluvoxamina é a que apresenta mais interações (teofilina, clozapina, alprazolam, clonazepam, varfarina), a paroxetina e a fluoxetina interferem com os níveis séricos e eficácia dos opióides metabolizados primariamente pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, como a buprenorfina. Fluoxetina, fluvoxamina e sertralina aumentam os níveis séricos das benzodiazepinas.

Perante necessidade de descontinuação da terapêutica antidepressiva com SSRI poderá ocorrer síndrome de abstinência com maior probabilidade com a paroxetina, probabilidade intermédia com a fluvoxamina e sertralina, e probabilidade mais baixa com a fluoxetina (pode ser utilizada para desmame de outros antidepressivos).

Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

VENLAFAXINA (EFEXOR®), DULOXETINA (CYMBALTA®), MILNACIPRAN (IXEL®)

À semelhança dos TCA, os SNRI produzem o seu efeito analgésico por bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina, aumentando a sua biodisponibilidade, sem ação sobre os recetores musculares, histamínicos ou α -adrenorreceptores (responsáveis pelos efeitos secundários dos TCA). Esta classe de antidepressivos, também designados de antidepressivos de ação dupla, inclui a venlafaxina, milnacipran e duloxetina.

A maioria dos estudos clínicos conduzidos num largo espectro de formas de dor crônica, demonstram resultados positivos com os SNRI⁴⁶. Em alguns, no entanto, a venlafaxina e o milnacipran foram modestamente eficazes ou não mostraram eficácia superior ao placebo. Em termos de tolerabilidade, apresentam melhor perfil que os TCA.

A duloxetina foi o primeiro antidepressivo aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da dor neuropática na neuropatia diabética⁴⁷ e está também aprovada na depressão *major*, perturbação de ansiedade generalizada e fibromialgia. Tem sido ainda usada com bons resultados no tratamento da dor e outros sintomas físicos associados à depressão⁴⁸. Está contraindicada em doentes com qualquer grau de insuficiência hepática e exige monitorização da função hepática no início e durante o tratamento. Geralmente não é necessário ajuste de dose em casos de insuficiência renal ligeira-moderada⁴⁹.

A venlafaxina tem um duplo espectro de ação: em doses baixas é muito semelhante aos SSRI (proeminência da inibição da recaptação de serotonina), enquanto nas doses mais elevadas predominam os efeitos noradrenérgico e dopaminérgico, responsáveis pela analgesia. Recentemente foi demonstrado um efeito antinociceptivo sinérgico mediado pela ativação de recetores opióides supraespinhais (μ , δ , κ_1 , κ_3)⁵⁰, o que é reforçado pela semelhança entre as moléculas de venlafaxina e tramadol e pelo facto de a primeira potenciar consideravelmente os efeitos analgésicos dos opióides, mesmo quando administrada em doses infraterapêuticas^{51,52}. Vários estudos mostraram que a venlafaxina é tão efetiva como os TCA no tratamento da dor e praticamente desprovida de efeitos secundários^{53,54}. É utilizada nas perturbações do humor e de ansiedade e em diversas condições dolorosas, incluindo neuropatias periféricas (nevralgia pós-herpética,

neuralgia intercostal, dor facial atípica, esclerose múltipla)⁵⁵, fibromialgia, cefaleias e dor pós-mastectomia⁵⁶. É usada como segunda linha terapêutica na dor lombar neuropática quando os analgésicos não-esteróides ou outros antidepressivos falharam, ou os seus efeitos secundários são intoleráveis. Também melhora os níveis de dor em doentes com depressão e ansiedade, quando comparada com placebo⁵⁷.

O milnacipran é um SNRI aprovado pela FDA para o tratamento da fibromialgia. Nos ensaios clínicos disponíveis para tratamento com milnacipran superior a 1 ano de duração, verificou-se melhoria não apenas da dor, mas de outros sintomas da fibromialgia responsáveis pela diminuição da qualidade de vida e capacidade funcional dos doentes (fadiga, humor depressivo, qualidade do sono e sintomas de descognição autorreportados). A melhoria da dor e outras variáveis foi também robusta em populações com fibromialgia não deprimidas, corroborando o efeito analgésico intrínseco e independente da severidade dos sintomas depressivos basais. É um fármaco com excelente perfil de segurança e uma longa história de utilização na Europa (desde 1997) para tratamento da depressão *major*, antes da sua aprovação e comercialização nos EUA para tratamento da fibromialgia (2009)^{58,59}.

Trata-se de um fármaco sem efeito direto significativo nos recetores adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos, o que o torna isento de muitos dos efeitos adversos dos TCA. É pouco metabolizado pelo fígado, tem baixa ligação às proteínas e efeitos mínimos sobre as enzimas do citocromo P450, apresentando baixo potencial de interação com outros fármacos⁶⁰. Os efeitos secundários são provocados pelo aumento periférico da noradrenalina, são transitórios e de intensidade ligeira, e incluem: náuseas (minimizadas pela toma com alimentos e titulação lenta), cefaleias, obstipação e efeitos cardiovasculares (elevação da TA sistólica). Mesmo em doses supraterapêuticas, o milnacipran não afeta significativamente a repolarização cardíaca, nem induz aumento do intervalo QTc. Ao contrário dos SSRI utilizados no tratamento da fibromialgia, os efeitos secundários sexuais são raros (< 1%)⁶¹. Não parecem existir diferenças na resposta à dor entre as doses de 100 mg/dia (dose inicial) e 200 mg/dia, embora alguns doentes possam beneficiar da dose mais alta por um período adicional de 6-9 meses de tratamento, obtendo uma melhoria adicional na dor e função multidimensional.

Os SNRI apresentam melhor perfil de efeitos secundários em comparação com os TCA, nomeadamente em relação aos efeitos anticolinérgicos, anti-histamínicos e adrenérgicos, e são menos letais em sobredosagem. Como efeitos adversos mais relevantes há a referir náuseas (particularmente com duloxetina), disfunção erétil e aumento dos valores tensionais dose-dependente.

Na descontinuação da terapêutica antidepressiva com um SNRI existe maior probabilidade de ocorrência de síndrome de abstinência com a venlafaxina.

Mirtazapina

Este antidepressivo apresenta um perfil farmacológico único: aumenta a libertação noradrenérgica, via bloqueio dos autorrecetores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos centrais, e por outro lado aumenta a transmissão serotoninérgica ao bloquear os heterorrecetores α_2 -pré-sinápticos. Difere dos restantes antidepressivos por não afetar a recaptção de monoaminas²⁸.

Em comparação com a venlafaxina, o efeito analgésico produzido pela mirtazapina (NaSSA) é igualmente significativo, mas a curva dose-resposta mostra uma janela de efeito terapêutico para doses de 1-7,5 mg/kg, enquanto para a venlafaxina o efeito é linear. Apresenta também efeito antinociceptivo mediado pelo sistema opióide (recetores μ e κ_2)⁵⁰.

É utilizada na profilaxia da cefaleia de tensão crónica (15-30 mg/dia)⁶² e em doentes oncológicos com náuseas e vômitos, devido aos efeitos antagonistas 5-HT₃.

Alguns dos seus efeitos adversos são muitas vezes utilizados com benefício terapêutico para o doente, designadamente: sedação (50%) (administração à noite), aumento do apetite (17-33%) e ganho ponderal (12%).

Bupropion

ELONTRIL®, WELLBUTRIN®.

Atua inibindo a recaptção da noradrenalina e dopamina. Tem ação na dor neuropática, mas não na dor lombar crónica não-neuropática^{63,64}, e pode atuar como ativador em doentes com queixas de anergia e hipersonolência diurna decorrentes de terapêutica opióide²⁰.

Benzodiazepinas

Embora não tenham propriedades analgésicas intrínsecas, as benzodiazepinas são utilizadas na neuralgia do trigêmeo, cefaleias de tensão, perturbações temporomandibulares, na dor do membro fantasma (clonazepam)⁶⁵ e, de uma forma geral, na terapêutica da ansiedade associada à dor. Existe contudo referência a uma possível exacerbação da dor e interferência na analgesia opióide. Deve-se estar alerta para o risco de potenciação do efeito depressor respiratório dos opióides. As mais usadas são o alprazolam, oxazepam, lorazepam e diazepam, com maior utilidade da última pelas suas propriedades miorrelaxantes.

Buspirona

ANSITEN®, BUSANSIL®, BUSPAR®.

Trata-se de um ansiolítico da classe das azopironas, agonista parcial dos recetores 5-HT_{1A},

cuja ação ansiolítica parece resultar primariamente da ativação dos autorreceptores 5-HT_{1A} da rafe⁶⁶, não se ligando ao complexo dos recetores GABA-benzodiazepina. Constitui uma alternativa às benzodiazepinas quando os doentes se encontram medicados com opióides.

Estabilizadores do humor/anticonvulsivantes

CARBAMAZEPINA (TEGRETOL[®]), OXCARBAZEPINA (PROAXEN[®]), VALPROATO DE SÓDIO (DIPLEXIL[®], DEPAKINE[®]), LÍLIO (PRIADEL[®]), FENITOÍNA (HIDANTINA[®]), GABAPENTINA (NEURONTIN[®]), TOPIRAMATO (TOPAMAX[®]), LAMOTRIGINA (LAMICTAL[®]), PREGABALINA (LYRICA[®])

Os anticonvulsivantes ou antiepiléticos exercem efeito analgésico através de múltiplos mecanismos, mas essencialmente diminuem a excitação neuronal, sendo úteis particularmente na dor neuropática. Alguns, como o ácido valpróico, lítio, carbamazepina e lamotrigina, são também eficazes como estabilizadores do humor e estão aprovados no tratamento da doença bipolar²⁰.

Vários estudos conduzidos em doentes com diversas síndromes álgicas demonstraram o efeito analgésico dos anticonvulsivantes. A carbamazepina é o fármaco de primeira linha no tratamento da nevralgia do trigémio, podendo ser eficaz em várias situações de dor crónica (mas não aguda). Também tem sido usada com sucesso no tratamento da dor comórbida com depressão e dor refractária ao tratamento com antidepressivos^{67,68}. É indutora da isoenzima 3A4 do citocromo P450, pelo que a sua toma pode reduzir o nível sérico e a eficácia analgésica de outros fármacos, como fentanilo, buprenorfina e metadona²⁰.

A lamotrigina foi alvo de estudo em diversos quadros de dor crónica, mas uma recente revisão da *Cochrane Database* concluiu que não existe evidência consistente de que a lamotrigina seja efetiva no tratamento da dor crónica ou aguda nas doses de 200-400 mg/dia. Além disso, 10% dos doentes reportaram *rash* cutâneo⁶⁹.

O valproato de sódio reduz a frequência e intensidade das cefaleias de *migraine* e pode ser usado por via endovenosa para abortar as crises⁷⁰.

A pregabalina, gabapentina e topiramato não são classificados como estabilizadores de humor, sendo utilizados no tratamento de sintomas psiquiátricos como ansiedade, labilidade do humor, *craving* pelo álcool (topiramato) e controlo da impulsividade. Existem também alguns indicadores de eficácia em diferentes síndromes dolorosas. A pregabalina tem um mecanismo de ação inovador (ligando α -2- δ), início de ação rápido, não interfere com o desempenho psicomotor e tem baixo potencial de abuso⁷¹. Foi aprovada pela FDA para o tratamento da neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética e fibromialgia⁷². Nos doentes com fibromialgia e problemas de sono ou ansiedade, a pregabalina é uma boa opção, preferindo-se o milnacipran ou duloxetina em doentes com perturbações de humor e sintomas físicos comórbidos com fibromialgia³⁰.

A gabapentina foi aprovada para a nevralgia pós-herpética e é usada em diversas situações de dor crónica neuropática, bem como nas perturbações de ansiedade⁷³. Alguns dados mostram que um possível mecanismo de ação da gabapentina é a ativação de projeções noradrenérgicas descendentes, a partir do *locus coeruleus*. A gabapentina eleva os níveis de noradrenalina no LCR de doentes cirúrgicos, reduzindo a quantidade de morfina necessária para alívio da dor pós-operatória⁷⁴.

O lítio é utilizado na cefaleia de *cluster*. A prescrição conjunta com outros agentes excretados pelo rim (gabapentina, topiramato, AINE) merece especial cuidado no sentido de se evitar toxicidade pelo lítio. É seguro em associação com acetaminofeno^{75,76}.

Antipsicóticos

Esta categoria de psicofármacos, em particular antipsicóticos típicos do grupo das fenotiazinas e butirofenonas, tem ação ansiolítica, antiemética, sedativa, bem como algum efeito analgésico independente, embora a sua eficácia seja muito questionável⁷⁷. Os efeitos secundários extrapiramidais e cardíacos (prolongamento QTc) limitam o seu uso, sobretudo se o doente faz opióides indutores de prolongamento QTc, como a metadona. Existe um corpo de investigação florescente em torno do potencial analgésico de antipsicóticos atípicos⁷⁸.

Memantina

A memantina bloqueia os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), subtipo dos recetores glutamatérgicos (NMDAR), e é usada na clínica como antidemencial. O racional da sua utilização no tratamento da dor prende-se com a inibição da resposta dos neurónios dos cornos dorsais da medula aos estímulos nóxicos, decorrente do bloqueio dos recetores NMDA (por encerramento dos canais de cálcio). Isoladamente, este mecanismo não produz antinociceção, mas reduz o excesso de atividade neuronal presente na dor neuropática. Alguns estudos revelaram resultados animadores com a memantina na melhoria da dor associada ao membro fantasma⁷⁹, mas os resultados práticos não são convincentes.

Situações particulares

Perturbação do sono

Mais de 50% dos doentes com neoplasias avançadas apresenta problemas de sono, tanto mais graves quanto pior for o controlo da dor^{80,81}. Na base deste distúrbio do sono está por um lado a insónia associada ao diagnóstico (cognições negativas, ansiedade, desconforto e dor), e por outro a hipersonolência e astenia associadas ao tratamento⁸².

A insónia é um sintoma, não um diagnóstico, condicionado por fatores de natureza médica

Quadro 3. Fatores que contribuem para as perturbações do sono nos doentes com dor crónica maligna e não-maligna

Depressão	90% dos doentes deprimidos têm alterações do sono
Ansiedade	Agravada à noite: medo de não acordar, insónia psicofisiológica
Alterações cognitivas	<i>Delirium</i> aumenta com a doença avançada: alteração do ritmo circadiano, agitação noturna, apatia e sonolência diurnas
Dor	Insónia pode ser marcador de intensidade da dor. A intensidade da dor está inversamente relacionada com o número total de horas de sono
Fármacos	Corticoides, propranolol
Perturbações GI	Refluxo gastroesofágico
Alterações urinárias	Nictúria, disúria
Soluções	–
Tosse	–
Dispneia	–
Síndrome de apneia do sono	Doentes com cancro avançado têm frequentemente apneias centrais durante o sono
Síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos do sono	–
Internamento hospitalar	–

(dor, febre, prurido, depressão e ansiedade), fatores ambientais (inadequada higiene do sono) e fatores iatrogénicos (efeitos secundários de medicação em curso), conforme ilustra a Quadro 3.

O tratamento deve ser multifatorial e incluir psicoeducação para regras básicas de higiene de sono e controlo adequado da dor durante a noite. Poderão existir ainda outras terapias como psicoterapia cognitivo-comportamental, *biofeedback*, dessensibilização sistemática, meditação, psicoterapia breve de suporte, entre outras.

No que concerne à medicação, o uso de benzodiazepinas deve ser parcimonioso e atender sempre ao risco de sobredosagem, síndrome de abstinência, associação a outros depressores do SNC, risco de acumulação com sedação diurna excessiva, lentificação, diminuição da capacidade de realizar tarefas ainda possíveis, alterações mnésicas e quedas. Devem ser usadas preferencialmente as de ação curta ou intermédia sem metabolitos ativos (oxazepam, lorazepam, temazepam). Nas situações de insónia *rebound* ou ansiedade matinal utilizam-se as de ação prolongada. Antidepressivos como a amitriptilina, nortriptilina, trazodona e mirtazapina (ação na náusea e insónia) poderão ser utilizados^{83,84}.

Outras situações

Na dor neuropática de tipo contínuo utilizam-se TCA (amitriptilina, nortriptilina). Caso seja lancinante usa-se preferencialmente a carbamazepina ou gabapentina. Outros fármacos possíveis são: trazodona, mianserina, maprotilina,

fluoxetina, paroxetina, oxcarbazepina, lamotrigina e topiramato. Os corticosteróides estão também preconizados.

Os estimulantes, como anfetaminas (que estimulam a libertação de noradrenalina e dopamina) ou metilfenidato (bloqueia a recaptação de dopamina), são úteis como coadjuvantes no controlo da dor e diminuição da sedação, frequente nos doentes com dor oncológica sob terapêutica opióide⁸⁵. Em situações de astenia, letargia e sonolência pode-se usar o metilfenidato (Rubifen®) na dose de 5-10 mg 2/dia. A rapidez de ação dos estimulantes torna-os úteis no tratamento da dor aguda⁸⁶. Estas substâncias têm potencial de abuso e podem descompensar doentes bipolares. O modafinil é um estimulante de introdução mais recente, com baixo potencial de abuso, com poucos benefícios no tratamento da dor, mas eficaz no tratamento da fadiga induzida por opióides⁸⁷.

No tratamento do prurido utilizam-se corticosteróides (dexametasona, prednisolona), anti-histamínicos (cetirizina, hidroxizina, prometazina) e antidepressivos como a paroxetina e a mirtazapina (7,5-15 mg/dia).

Outros tratamentos da dor crónica

A terapia cognitivo-comportamental individual ou de grupo, limitada no tempo, estruturada e orientada por objetivos, mostra-se uma boa opção terapêutica, sendo a modalidade psicoterapêutica mais estudada para o tratamento da dor²⁰. Envolve a identificação e reestruturação de padrões

de pensamento negativos e distorcidos, por exemplo de impotência perante a dor («Estarei sempre com dores»), substituindo-os por outros mais adaptativos («Eu consigo lidar com a minha dor») e restaurando o sentido de autoeficiência. Estratégias de *coping* são também ensinadas como parte da psicoterapia, bem como as abordagens psicoeducativas do doente acerca do ciclo dor-tensão e ensino de técnicas de controlo ativo da dor e sofrimento⁸⁸. São também úteis os diários da dor para avaliação do efeito da medicação e identificação de atividades, emoções e pensamentos que aliviam ou agravam a dor^{20,89}.

Outras medidas que poderão ser preconizadas são as terapias corporais (treino de relaxamento muscular, massagem terapêutica), imagética guiada, *biofeedback*, terapias de suporte individual ou de grupo, psicodrama, intervenção familiar, psicoterapias de terceira geração (*mindfulness*), hipnose, acupuntura, estimulação nervosa elétrica transcutânea, meditação, exercício físico, yoga e musicoterapia.

Conclusão

A dor é um sintoma frequente em doentes com perturbações mentais e psicofisiológicas, em particular doentes com depressão e ansiedade. Nos quadros de dor crónica a prevalência de comorbilidade psiquiátrica é também elevada, sendo por vezes difícil destrinçar a relação causal e cronológica entre dor crónica e psicopatologia. É essencial uma visão integrada da dor crónica construída com o doente, assim como uma deteção precoce de psicopatologia e uma otimização do tratamento psiquiátrico, devendo o tratamento ser multidisciplinar e multidimensional. Como tal, deve proceder-se ao manejo de sintomas neuro-psiquiátricos e controlo dos sintomas psicológicos e somáticos.

Os psicofármacos constituem um tratamento analgésico adjuvante de sintomas diversos para além da dor, nomeadamente vômitos, soluços, prurido, anorexia, caquexia e fadiga. Na dor neuropática os antidepressivos e os estabilizadores do humor/anticonvulsivantes são os fármacos de primeira linha. Existe maior evidência para o uso de TCA e SNRI, mas a sua eficácia é modesta. Os SNRI duloxetina e milnacipran e o anticonvulsivante pregabalina foram aprovados pela FDA como analgésicos adjuvantes na terapêutica da fibromialgia, mas não existem ainda estudos de comparação entre si. Duloxetina e pregabalina estão ainda aprovadas na neuropatia diabética. Na dor não-neuropática, a eficácia dos psicofármacos é menos consistente.

O tratamento da dor crónica proporciona ganhos em termos da qualidade de vida dos doentes, custos com a saúde e ganhos económicos (medidos em dias de trabalho perdidos), mas a referência para unidades pluridisciplinares é ainda difícil devido à sua escassez.

Bibliografia

- Dourado M. Fisiopatologia da Dor [apontamentos fornecidos pelo autor]. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra: Módulo de Dor da disciplina de Fisiopatologia. 1995.
- Roquefeuil B, Mann C. La douleur neurologique. Soc Presse Médicale. 1993;34(2):71-5.
- Merskey H, Bogduk N. Classifications of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965;150:971-9.
- Fields HL. Pain: an unpleasant topic. Pain. 1999;6(Suppl):61-9.
- Fields HL. Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. Reg Anesth Pain Med. 2007;32:242-6.
- Bouhassira D. Definition and classification of neuropathic pain. Presse Med. 2008;37:311-4.
- Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med. 2004;140:441-51.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;40(18):1630-5.
- Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, et al. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. J Neurosci. 2007;27:10000-6.
- Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? Lancet. 2002;360:555-64.
- Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic pain on the basis of the underlying mechanisms: are we there yet? In: Tracey I, ed. Pain 2012: Refresher courses. 14th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2012.
- Grazzi L, Usai S, Bussone G. Chronic headaches: pharmacological and non-pharmacological treatment. Neurol Sci. 2006;27:S-174-78.
- Leo RJ, Pristach CA, Streltzer J. Incorporating pain management training into the psychiatry residency curriculum. Academic Psychiatry. 2006;27:1-11.
- Huffman JC, Kunik ME. Assessment and understanding of pain in patients with dementia. The Gerontologist. 2000;40(5):574-81.
- Dias AR. Dor crónica – Um problema de saúde pública. www.psicologia.com.pt 2007.
- Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. Wall and Melzack's textbook of pain. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005. p. 125-42.
- Cui M, Feng Y, McAdoo DJ, Willis WD. Periaqueductal gray stimulation-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats is associated with the release of norepinephrine, serotonin, and amino acids. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289:868-76.
- Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. Psychosomatic Medicine. 2002;64:773-86.
- Nicolson SE, Caplan JP, Williams DE, Stern TA. Comorbid pain, depression, and anxiety: multifaceted pathology allows for multifaceted treatment. Harv Rev Psychiatry. 2009;17:407-20.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2007;12:13-21.
- Patrick DL, Feretich SL, Frame PS, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue, July 15-17, 2002. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;32:9-16.
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis. 2008;67:536-41.
- Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2007;147:505-14.
- Faucher L, Furukawa K. Practice guidelines for the management of pain. J Burn Care Res. 2006;27:659-68.
- Rani PU, Naidu MU, Prasad VB, et al. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. Anesthesia & Analgesia. 1996;83(2):371-5.
- Merskey H. Pharmacological approaches other than opioids in chronic non-cancer pain management. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 1997;41(1):187-90.
- Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. Current Pharmaceutical Design. 2005;11:2945-60.
- Micó JA, Ardid D, Berraco E, Eschalié A. Antidepressants and pain. Trends in Pharmacological Sciences. 2006;27(7):348-54.
- Verdu B, Decosterd I, Buclin T, et al. Antidepressants for the treatment of chronic Pain. Drugs. 2008;68(18):2611-32.

31. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD005454.
32. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1992;326:1250-6.
33. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo controlled studies. *Pain.* 1992;49:205-9.
34. Bendtsen L, Jansen R, Olesen J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:285-90.
35. Uceyler N, Hauser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1279-98.
36. Rockers DM, Fishman SM. Psychopharmacology for the pain specialist. In: Ballantyne J, Fishman S, Abdi S, eds. *The Massachusetts General Hospital handbook of pain management.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
37. Krell HW, Leuchter AF, Cook IA, Abrams M. Evaluation of reboxetine, a noradrenergic antidepressant, for the treatment of fibromyalgia and chronic low back pain. *Psychosomatics.* 2005;46:379-84.
38. Schreiber S, Frishtick R, Volis I, et al. The antinociceptive properties of reboxetine in acute pain. *European Neuropsychopharmacology.* 2009;19(10):735-9.
39. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med.* 1992;326:1250-6.
40. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain.* 2006;10:127-35.
41. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118:289-305.
42. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med.* 1997;12:384-9.
43. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39: 1852-9.
44. Sapen JR, Silberstein SD, Lake AE, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache.* 1994;34:497-502.
45. Krebs EE, Gaynes BN, Gartehner G, et al. Treating the physical symptoms of depression with second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatics.* 2008;49: 191-8.
46. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19 Suppl 1:21-5.
47. Anon. Duloxetine (Cymbalta) for diabetic neuropathic pain. *Med Lett Drugs Ther.* 2005;47:67-8.
48. Bauer M, Moller HJ, Schneider E. Duloxetine: a new selective and dual acting antidepressant. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:421-7.
49. Stahl SM. *The prescriber's guide.* 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2009.
50. Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine. Different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects – A possible opioid involvement in severe depression? *J Mol Neuroscience.* 2002;18:143-9.
51. Schreiber S, Backer MM, Pick CG. The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms. *Neuroscience Lett.* 1999;273:85-8.
52. Raffa RB, Friderichs E, Reiman W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275-85.
53. Pernia A. Venlafaxine for treatment of neuropathic pain. *J Pain Symp Manag.* 2000;19:408-10.
54. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother.* 2001;35:557-9.
55. Taylor K, Rowbotham MC. Venlafaxine hydrochloride and chronic pain. *West J Med.* 1996;165:147-8.
56. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy.* 2004;24:621-9.
57. Kroenke K, Mesina N, Benattia I, Graepel J, Musgnung J. Venlafaxine extended release in the short-term treatment of depressed and anxious patients with multisomatoform disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:72-80.
58. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, et al. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD006529.
59. Kranzler JD, Gendreau RM. Role and rationale for the use of milnacipran in the management of fibromyalgia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2010;6:197-208.
60. Forest Laboratories, Inc. Savella package insert, July 2009. Available from www.savella.com.
61. Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;3(1):22-7.
62. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology.* 2004;62:1706-11.
63. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology.* 2001;57:1583-8.
64. Katz J, Pennella-Vaughan J, Hetzel RD, Kanazi GE, Dworkin RH. A randomized, placebo-controlled trial of bupropion sustained release in chronic low back pain. *J Pain.* 2005;6:656-61.
65. Dellemlin PL, Fields HL. Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain.* 1994;57(2):231-7.
66. Meller E, Goldstein M, Bohmaker K. Receptor reserve for 5-hydroxytryptamine1A-mediated inhibition of serotonin synthesis: possible relationship to anxiolytic properties of 5-hydroxytryptamine1A agonists. *Molecular Pharmacology.* 1990;37(2):231-7.
67. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD005451.
68. Kudoh A, Ishihara H, Matsuki A. Effect of carbamazepine on pain scores of unipolar depressed patients with chronic pain: a trial of off-on-off-on design. *Clin J Pain.* 1998;14:61-5.
69. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2:CD006044.
70. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. *Headache.* 2004;44:65-9.
71. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16 Suppl 2:128-33.
72. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12:663-72.
73. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med.* 2004;18:5-11.
74. Hayashida K, Obata H, Nakajima K, et al. Gabapentin acts within the *locus coeruleus* to alleviate neuropathic pain. *Anesthesiology.* 2008;109:1077-84.
75. Ekbohm K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache.* 1981; 21:132-9.
76. Levin GM, Grum C, Eisele G. Effect of over-the-counter dosages of naproxen sodium and acetaminophen on plasma lithium concentrations in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:237-40.
77. Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J, Cole B, Rosomoff RS, Rosomoff, HL. Do the second-generation "atypical neuroleptics" have analgesic properties? A structured evidence-based review. *Pain Med.* 2004;5:359-65.
78. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1774-82.
79. Tracey I. Pain 2012: Refresher courses. 14th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2012.
80. Sutherland HJ, Lockwood, GA, Boyd, NF. Ratings of the importance of quality of life variables: therapeutic implications for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(7):661-6.
81. Krech RL, Walsh D. Symptoms of pancreatic cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1991;6(6):360-7.
82. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine.* 2002;54(9):1309-21.
83. Kast RE. Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Supportive Care in Cancer.* 2001;9(6):469-70.
84. *Psychotropic Drug Directory 2010.* Ed: Stephen Bazire. Publishers: HEALTHCOM UK Ltd. Aberdeen, 2010.
85. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylenedinitate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep.* 1987;71:67-70.
86. Huffman JC, Stern TA. Using psychostimulants to treat depression in the medically ill. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004;6:44-6.
87. Prommer E. Modafinil: is it ready for prime time? *J Opioid Manag.* 2006;2:130-6.
88. Redd WH, Montgomery GH, DuHamel KN. Behavioral intervention for cancer treatment side effects. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:810-23.
89. Thieme K, Flor H, Turk DC. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioral and cognitive behavioral treatments. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R121.

Papel da Noradrenalina na Facilitação da Dor Crónica no Encéfalo

Isabel Martins, Deolinda Lima e Isaura Tavares

Resumo

O trabalho que aqui apresentamos foi contemplado com o «Prémio Grünenthal de Investigação Básica em Dor 2010». Neste trabalho estudámos o papel da noradrenalina numa área facilitatória do encéfalo, o núcleo reticular dorsal (DRt), no modelo de dor neuropática (spared nerve injury [SNI]). Utilizando microdiálise *in vivo*, mostrámos que a libertação da noradrenalina no DRt aumenta em resposta a estímulos nociceptivos. Seguidamente, mostrámos que a ativação dos recetores α 1-adrenérgicos aumenta as respostas nociceptivas dos animais, enquanto o papel inibitório dos recetores α 2-adrenérgicos na libertação de noradrenalina, estava diminuído nos animais com SNI. Por fim, testámos o efeito da diminuição da libertação de noradrenalina no DRt no modelo SNI, utilizando um vetor vírico derivado do vírus herpes simplex do tipo I (VHS-1), que diminui de forma seletiva a libertação de noradrenalina no DRt. A diminuição de noradrenalina no DRt, induzida pelo vetor VHS-1, atenuou significativamente a alodinia e a hiperalgesia durante cerca de dois meses. Os resultados obtidos neste trabalho mostram um papel pró-nociceptivo inédito da noradrenalina. A analgesia intensa e sustentada induzida pelo vetor VHS-1 indica que se justifica alargar os estudos experimentais para se perspetivar a aplicação da terapia génica como estratégia potencial no tratamento de dores crónicas refratárias.

Palavras-chave: Palavras-chave: Dor neuropática. Núcleo reticular dorsal. Noradrenalina. Recetores α -adrenérgicos. Microdiálise *in vivo*. Terapia génica.

Abstract

The work presented here was awarded by the “Grünenthal Ward of Basic Investigation in Pain 2010”. We studied the role of noradrenaline in a pain facilitatory area of the brain, the dorsal reticular nucleus (DRt), in the “spared nerve injury” (SNI) model of neuropathic pain. Using *in vivo* microdialysis we showed an increase of noradrenaline release at the DRt in response to nociceptive stimulation. Then we showed that the activation of α 1-adrenoceptors increased the nociceptive behavior of the animals, while the inhibitory role of α 2-adrenoceptors in the release of noradrenaline was decreased in SNI animals. Finally, we tested the effect of decreasing the release of noradrenaline at the DRt in the SNI model, using a vector derived from the herpes simplex virus type I (HSV-1), which selectively decreases the release of noradrenaline at the DRt. The HSV-1-mediated decrease of noradrenaline release significantly attenuated allodynia and hyperalgesia for almost two months. The results gathered in this work show a new role for noradrenaline in the facilitation of pain. The intense and sustained analgesia induced by the HSV-1 vector are encouraging for continuing the studies aiming to envisage the application of gene therapy as a potential strategy for the treatment of chronic pain refractory to current treatments. (Dor. 2013;21(2):18-27)

Corresponding author: Isabel Martins, isabmart@med.up.pt

Key words: Neuropathic pain. Dorsal reticular nucleus. Noradrenaline. α -adrenoceptor. *In vivo* microdialysis. Gene therapy.

Introdução

A noradrenalina é um dos principais neurotransmissores implicados na modulação nociceptiva.

A nível da medula espinhal, a noradrenalina inibe a transmissão da informação nociceptiva¹. Durante a dor crónica, a noradrenalina mantém o seu papel antinociceptivo na medula espinhal, de modo até exacerbado, já que em modelos de dor neuropática foram detetados aumentos dos níveis de noradrenalina² e da inervação noradrenérgica³ na medula espinhal. Adicionalmente, a administração intratecal de agonistas dos

Departamento de Biologia Experimental
Faculdade de Medicina
Universidade do Porto, Porto
E-mail: isabmart@med.up.pt

recetores α 2-adrenérgicos induz um efeito anti-nociceptivo mais marcado⁴⁻⁹.

A nível supraespinal, o papel da noradrenalina na modulação da dor tem sido principalmente estudado em modelos de dor aguda. Supraespinalmente, o papel da noradrenalina é mais complexo do que a nível espinal. Dependendo da área estudada, evidenciaram-se efeitos antinociceptivos e pró-nociceptivos desencadeados, respetivamente, pela ativação de recetores α 2¹⁰ e α 1¹¹. A noradrenalina está implicada na modulação de várias áreas supraespinhais responsáveis pela inibição da dor ou que estão envolvidas tanto na inibição como na facilitação da dor^{10,12-14}, mas desconhece-se por completo o efeito da noradrenalina em áreas que exercem exclusivamente facilitação. Estudar o efeito da noradrenalina em áreas facilitórias é imprescindível, dado que a dor crónica se encontra associada a uma exacerbação da facilitação da transmissão nociceptiva¹⁵⁻¹⁷. O DRt destaca-se pelo seu facilitatório exclusivo¹⁸. O DRt localiza-se no bolbo raquidiano e estabelece conexões com a medula espinal e com áreas encefálicas implicadas na modulação da dor¹⁹. A estimulação do DRt facilita a resposta de neurónios espinhais²⁰ e a sua lesão induz hipoalgesia em modelos experimentais de dor aguda²¹ ou sustentada²². Durante a dor crónica, o DRt mantém os seus efeitos pró-nociceptivos²³ mas sabe-se pouco acerca das alterações plásticas induzidas pela dor crónica.

O DRt encontra-se sob controlo do sistema noradrenérgico. Este núcleo recebe uma densa inervação noradrenérgica de áreas encefálicas²⁴ e os seus neurónios exprimem recetores α 1 e α 2-adrenérgicos^{25,26}. Contudo, desconhece-se o efeito da noradrenalina no papel pró-nociceptivo do DRt, nomeadamente em situações de dor crónica. Neste trabalho estudámos o papel da noradrenalina no DRt num modelo de dor neuropática no rato, o modelo SNI²⁷. Avaliámos o efeito da dor neuropática na libertação de noradrenalina no DRt, através da técnica de microdiálise *in vivo*, e seguidamente estudámos os efeitos da libertação de noradrenalina nas respostas comportamentais nociceptivas dos animais com SNI. A avaliação dos efeitos da noradrenalina no DRt foi realizada via manipulação farmacológica dos recetores α -adrenérgicos ou manipulação genética da libertação de noradrenalina. Para isso usámos um vetor vírico derivado do VHS-1, que permite diminuir a expressão da enzima tirosina hidroxilase (TH), principal enzima da via biossintética da noradrenalina, de forma seletiva nos neurónios noradrenérgicos aferentes ao DRt²⁸.

Material e métodos

Animais

Foram utilizados ratos macho Wistar (Laboratórios Charles River; Barcelona, Espanha), alojados em gaiolas com alimento e água *ad libitum* e mantidos a temperatura constante de 22 °C e luminosidade controlada (8:00 às 20:00). Todas as experiências foram realizadas de acordo com a diretiva

86/609/EEC da União Europeia (UE), e as regras específicas para o estudo da dor em animais²⁹.

Indução do modelo SNI

A indução do modelo SNI foi realizada como descrito anteriormente²⁷ em ratos com 220-230 g anestesiados com isoflurano (5% para indução, 2,5% para manutenção; Laboratórios Abbott, Portugal). Resumidamente, os nervos peroneal comum e tibial da coxa esquerda eram ligados individualmente com fio de seda 4.0 e seccionados distalmente à ligação, removendo-se 2-4 mm. Qualquer contacto ou estiramento do nervo sural remanescente era evitado. Nos animais controlo (*sham*), os nervos eram expostos do mesmo modo, mas não eram manipulados, de modo a evitar qualquer lesão.

Avaliação comportamental

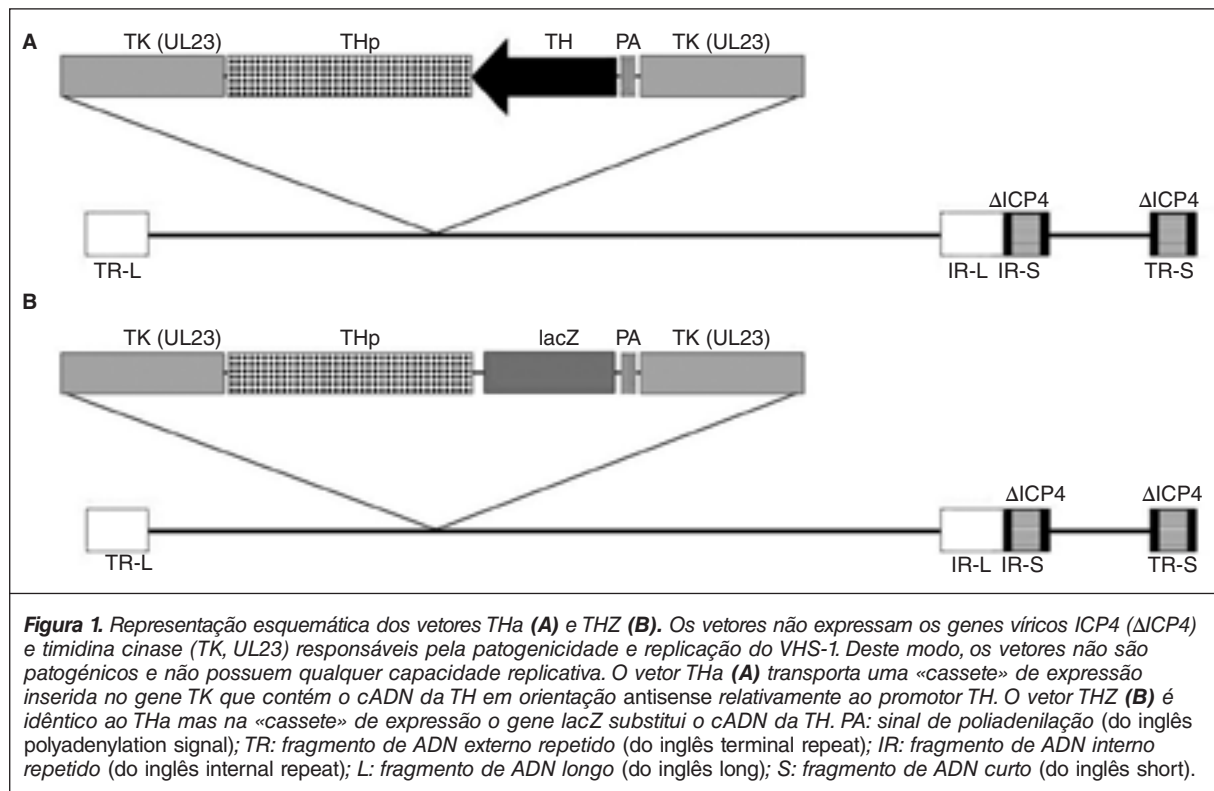
Após indução do SNI, os animais desenvolvem alodinia e hiperalgesia mecânica e alodinia ao frio, sendo cada uma destas modalidades testada através da estimulação da planta da pata lesionada, lateralmente (área inervada pelo nervo sural), pelos testes de von Frey, *pin-prick* e acetona, respetivamente. Os testes foram realizados após um período de habituação dos animais ao investigador e à sala de comportamento. O teste de von Frey consiste na aplicação sobre a pele, perpendicularmente, de filamentos aplicados por ordem ascendente de força. O limiar de resposta é determinado quando o rato responde a uma de cinco aplicações do mesmo filamento³⁰. O teste *pin-prick* consiste na aplicação de uma picada na área acima referida, seguida pela medição do tempo de proteção da pata³¹. O teste da acetona consiste na aplicação de uma gota de acetona seguida pela medição do tempo de proteção da pata³². Todos os animais foram testados três, 10 e 14 dias após a cirurgia para indução do SNI ou *sham*, de forma a verificar o desenvolvimento da neuropatia. Após a cirurgia estereotáxica (ver depois), os testes foram executados de acordo com as especificações de cada experiência.

Cirurgias sob controlo estereotáxico

Ratos com peso 285-315 g foram anestesiados por injeção intraperitoneal (ip.) com uma mistura de cloridrato de medetomidina (Domitor®; 0,25 mg/kg) e cloridrato de cetamina (Ketalar®; 60 mg/kg). De seguida foram posicionados num aparelho de estereotaxia (David Kopf Instruments, Tujunga, Estados Unidos da América [EUA]) para implante de uma cânula e/ou injeção de vetores no DRt esquerdo, de acordo com as coordenadas definidas por Paxinos e Watson³³.

Implante de cânulas

Duas semanas após a cirurgia para indução do SNI ou *sham*, as cânulas eram implantadas no DRt para posterior introdução de sondas nas experiências de microdiálise (n = 39), ou para injeção de fármacos nas experiências de farmacologia



($n = 36$). Para as experiências de microdiálise, a cânula (Brainlink BV, Groningen, Holanda) era posicionada 1 mm acima do DRt. Para as experiências de farmacologia, a cânula (Plastics One; Roanoke, VA, EUA) era posicionada 3 mm acima do DRt.

Injeção de vetores

Foram usados os seguintes vetores derivados do VHS-1: o vetor *Tha* e os vetores-controlo denominados *THZ* e *THTH*. O vetor *Tha* contém o promotor da *TH*, cuja atividade é restrita a neurónios noradrenérgicos, e o cADN da enzima *TH* em orientação *antisense* de forma a diminuir a sua expressão (Fig. 1 A). Os vetores-controlo são idênticos ao *Tha*, mas no lugar do cADN da enzima *TH* em orientação *antisense*, contêm o cADN da enzima *TH* em orientação codificante (vetor *THTH*) ou o gene *lacZ* que codifica a proteína β -gal (vetor *THZ*) (Fig. 1 B). Duas semanas após indução do SNI, os animais, foram subdivididos em dois grupos. Um grupo foi injetado com os vetores *Tha*, *THZ* ou *THTH* ($n = 6$ cada vetor) e o comportamento nociceptivo (acima descrito), assim como a presença de sinais de sedação e comprometimento motor (teste do *rotarod*), foram analisados até 60 dias após injeção. O segundo grupo foi injetado com *Tha* ($n = 5$), *THTH* ($n = 4$) ou *THZ* ($n = 6$) e, em simultâneo, foi implantada uma cânula para microdiálise. Foi também utilizado um grupo de animais *naïve* injetados com *THZ* ($n = 6$) para análise da expressão de β -gal e *TH*.

Os vetores foram injetados à concentração de 4×10^6 pfu/ μ l em dois pontos do DRt, lentamente (0,1 μ l a cada 2 min) com o volume total de 1 μ l

em cada local como previamente descrito³⁴. No final de cada injeção esperou-se 10 min antes de remover lentamente a agulha de forma a prevenir o refluxo da suspensão vírica.

Experiências de microdiálise

A microdiálise foi usada para avaliar o efeito da dor neuropática, do α 2-agonista clonidina, e do vetor *Tha* na libertação de noradrenalina. Durante as experiências, a sonda de microdiálise (Brainlink BV, Groningen, Holanda) era introduzida no DRt, através da cânula, e era perfundida com a solução de Ringer (NaCl 140 mM; KCl 4 mM; CaCl₂ 1,2 mM; MgCl₂ 1 mM) durante três horas. De seguida as amostras eram recolhidas em intervalos de 15 minutos e analisadas em simultâneo por cromatografia líquida de alta eficiência (*High Performance Liquid Chromatography* [HPLC]).

O efeito da dor neuropática na libertação de noradrenalina foi avaliado uma semana após implantação da cânula em animais SNI e *sham* ($n = 6$ cada), sujeitos a estímulos que induzem alodinia mecânica, hiperalgesia mecânica e alodinia ao frio. Cada estímulo era repetido três vezes com cinco minutos de intervalo. Os animais foram sujeitos primeiro à indução de alodinia mecânica através da aplicação de um filamento de 1 g cinco vezes consecutivas, de seguida a hiperalgesia mecânica através da aplicação de uma picada e finalmente a alodinia ao frio através da aplicação de uma gota de acetona. Deixou-se um intervalo de 90 minutos entre a indução de cada modalidade, tempo suficiente para os níveis de noradrenalina regressarem a níveis basais.

O efeito do α 2-agonista clonidina na liberação de noradrenalina foi avaliado uma semana após implantação da cânula em animais SNI e *sham* (n = 6 cada). A clonidina foi adicionada à solução que perfunde a sonda de microdiálise, em concentrações crescentes (0,01, 0,1, 1 e 10 μ M). Cada concentração foi perfundida durante uma hora, tendo sido recolhidas quatro amostras. A análise dos dados foi feita através de uma curva de dose-resposta da clonidina com os níveis de noradrenalina obtidos 60 minutos após perfusão de cada concentração de clonidina.

O efeito do vetor THa sobre a liberação de noradrenalina foi avaliado 22 dias após implantação da cânula em simultâneo com a injeção de THa (n = 5), THZ (n = 6) ou THTH (n = 4). Com base no papel da TH na síntese da dopamina, avaliamos também o efeito do vetor THa na liberação de dopamina. Nestas experiências foram recolhidas quatro amostras. Para cada rato foi calculada a média das quatro amostras normalizada à percentagem de recuperação das sondas.

Experiências de farmacologia

Uma semana após implantação da cânula procedeu-se à administração no DRt dos seguintes fármacos: fenilefrina (α 1-agonista) a 5 μ g (n = 6) e 10 μ g (n = 12), e prazosina (α 1-agonista) a 2,5 μ g (n = 12). Todos os fármacos foram adquiridos na companhia Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA) e dissolvidos em soro, exceto a prazosina que foi dissolvida em soro com o solvente dimetilsulfóxido (DMSO) (1:1 vol). O solvente DMSO não altera as propriedades da prazosina³⁵ nem tem efeito no comportamento dos animais¹³. O grupo-controlo foi injetado com soro (n = 6). O volume de injeção foi de 0,5 μ l, administrado lentamente durante um minuto.

O efeito dos fármacos foi testado pelos testes nociceptivos acima referidos antes e 15, 30, 45 e 60 minutos após a injeção dos fármacos.

Imunohistoquímica

Foram feitos dois estudos imunoistoquímicos: o primeiro para avaliar o número de neurónios transduzidos no encéfalo ao longo do tempo através da análise da expressão da β -gal; o segundo para verificar se os neurónios transduzidos eram noradrenérgicos, através da colocação da β -gal com a TH. Foram utilizados animais *naïve* injetados com THZ e sacrificados quatro, 22 e 60 dias após injeção (n = 2 por cada tempo após injeção) por perfusão vascular. O encéfalo foi removido e cortado em fatias de 40 μ m sucessivamente em quatro séries.

Análise da expressão da β -gal

Uma série de fatias foi utilizada para a reação de imunodeteção da β -gal pelo método complexo avidina-biotina/cromogénio diaminobenzidina (ABC/DAB), como descrito anteriormente³⁴. Resumidamente, para inibir a atividade da peroxidase endógena, uma série de fatias foi incubada

numa solução de 1% de peróxido de hidrogénio em tampão fosfatos salino 0,1 M (PBS) durante 10 minutos. Seguiu-se a incubação com anticorpo primário anti- β -gal produzido em rato (Roche, EUA) a 1:5.000, durante 24 horas, seguido de um anticorpo secundário biotinilado de cavalo anti-ratinho (Dako, Dinamarca), a 1:200, durante uma hora. De seguida, as fatias foram incubadas com ABC (Vector, EUA) a 1:200, durante uma hora. A peroxidase do ABC foi detetada por reação com o cromogénio DAB. As fatias foram colocadas em lâminas de gelatina, montadas com Eukitt e analisadas num microscópio ótico.

Colocalização da β -gal com a TH

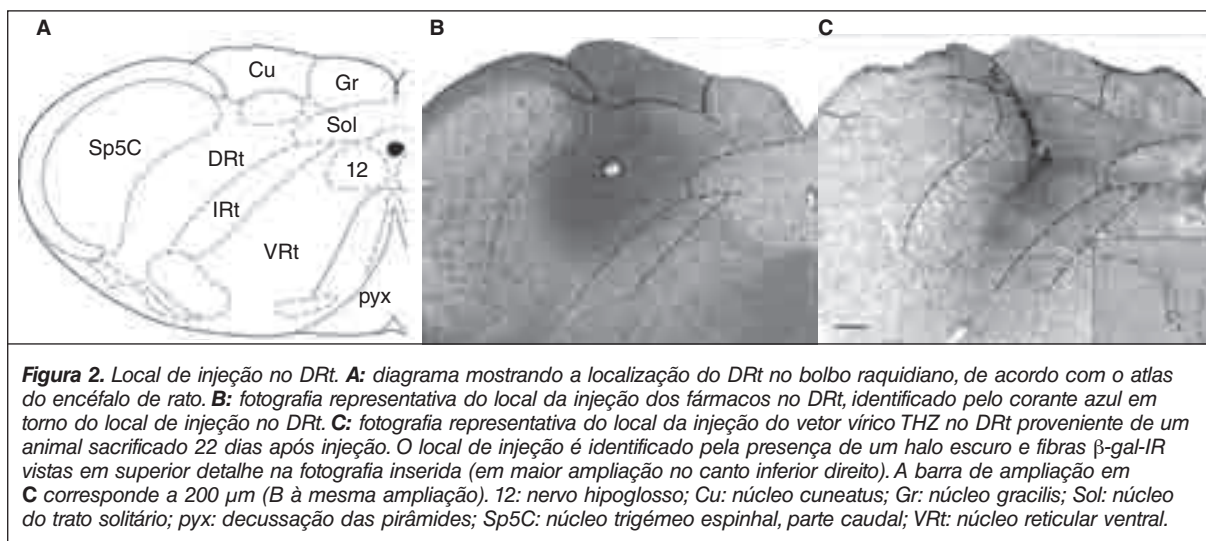
Numa segunda série de fatias efetuou-se a imunorreacção dupla adaptada de um protocolo previamente publicado³⁴. As fatias foram primeiro incubadas com o anticorpo anti- β -gal produzido em rato (Roche, EUA), à concentração de 1:1.000, durante 24 horas, seguido de um anticorpo secundário biotinilado de cavalo anti-ratinho (Dako, Dinamarca) a 1:200, durante uma hora, e de uma estreptavidina conjugada com o fluorocromo Alexa 594 (Molecular Probes, Holanda), a 1:1.000, durante uma hora. Este fluorocromo quando excitado, emite fluorescência vermelha. As fatias foram depois incubadas com um anticorpo primário anti-TH produzido em coelho (Affiniti, Reino Unido) a 1:1.000, durante 24 horas, seguido de um anticorpo secundário de cabra anti-coelho conjugado com o fluorocromo Alexa 488 (Molecular Probes, Holanda) a 1:1.000 durante uma hora. Este fluorocromo quando excitado, emite fluorescência verde. As fatias foram colocadas em lâminas de gelatina e montadas com glicerol diluído em PBS e analisadas num microscópio de fluorescência ApoTome Slider (Zeiss).

Histologia

No final de cada experiência, os animais foram anestesiados por injeção i.p. com pentobarbital sódico (70 mg/kg ip.). Os animais utilizados nas experiências de farmacologia eram ainda injetados, antes do sacrifício, com 0,5 μ l do corante azul *Chicago sky* a 0,6% (Sigma, St. Louis, EUA), através da cânula, para verificação do local de injeção. Os animais foram decapitados e o encéfalo cortado em fatias de 40 μ m, seguidamente coradas com formol-tionina³⁶. Foram analisados unicamente os animais cuja injeção estava corretamente posicionada no DRt (Figs. 2 A e B) e não se estendia a áreas vizinhas.

Estatística

A análise estatística dos dados obtidos por microdiálise foi realizada por ANOVA a dois fatores seguido do teste *post hoc* Bonferroni (*software* SPSS, versão 18.0). No caso dos dados obtidos durante a infusão de clonidina, o EC 50% e o intervalo de confiança a 95% (IC₉₅) foram calculados com base na regressão linear da curva de dose-resposta. A análise estatística dos níveis



de noradrenalina e dopamina foi efetuada pelo teste t de *Student*. A análise das respostas comportamentais obtidas nos testes de *pin-prick* e acetona foi realizada por ANOVA a dois fatores seguido do teste *post hoc* Bonferroni (*software* SPSS, versão 18.0). No caso dos dados obtidos no teste von Frey, a análise dos dados foi realizada pelo teste não paramétrico Mann-Whitney.

Resultados

Efeito da dor neuropática na libertação de noradrenalina

Todos os animais SNI desenvolveram alodinia mecânica, hiperalgisia mecânica e alodinia ao frio. Aos 14 dias após indução do SNI, as respostas comportamentais a todos os testes eram robustas e estáveis, tal como descrito anteriormente²⁷. Os animais *sham* não desenvolveram alodinia nem hiperalgisia.

A aplicação do filamento de von Frey de 1 g não alterou de forma significativa os níveis de noradrenalina nos animais SNI ou *sham* (Fig. 3 A). O estímulo *pin-prick* nos ratos SNI, mas não nos ratos *sham*, induziu um aumento significativo dos níveis de noradrenalina para $125,8 \pm 5,8\%$ dos níveis basais ($p = 0,025$) (Fig. 3 B). Os níveis de noradrenalina aumentaram 15 minutos após estimulação e voltaram logo a seguir aos níveis basais (Fig. 3 B). A aplicação de acetona nos ratos SNI, mas não nos ratos *sham*, induziu um aumento significativo dos níveis de noradrenalina para $151,2 \pm 5,0\%$ dos níveis basais ($p = 0,003$) aos 15 minutos e para $124,2 \pm 6,0\%$ ($p = 0,024$) aos 30 minutos (Fig. 3 C). Os níveis de noradrenalina regressaram aos níveis basais aos 45 minutos (Fig. 3 C).

Efeitos da ativação dos recetores α -adrenérgicos no DRt

De forma a estudar o efeito da ativação dos recetores α , o α 1-agonista fenilefrina, o α 1-antagonista prazosina e o α 2-agonista clonidina foram injetados

no DRt em animais com três semanas de SNI. A figura 4 mostra o efeito dos fármacos 30 minutos após injeção, quando o efeito máximo do fármaco era observado. No teste *pin-prick*, a administração de fenilefrina induziu um aumento significativo, dose-dependente, do tempo de proteção da pata (Fig. 4 A). A administração do α 1-antagonista prazosina cinco minutos antes da fenilefrina preveniu o efeito pró-nociceptivo da fenilefrina. No teste da acetona (Fig. 4 B), a administração de fenilefrina induziu também um aumento significativo, dose-dependente, do tempo de proteção da pata que foi prevenido pela administração prévia do α 1-antagonista prazosina. A administração de soro ou somente prazosina não alterou as respostas comportamentais dos animais nos testes *pin-prick* e da acetona (Fig. 4). No teste von Frey, a fenilefrina a 5 ou 10 μ g não induziu alterações comportamentais.

A figura 5 mostra o efeito da administração no DRt do α 2-agonista clonidina em concentrações crescentes (0,01-10 μ M) sobre a libertação de noradrenalina. Nos ratos SNI, a curva dose-resposta foi deslocada, de um fator de 8, para a direita. O EC 50% da clonidina nos ratos SNI era significativamente superior ao dos ratos *sham* ($p = 0,009$). Nos ratos SNI o EC 50% era de 0,52 μ M (IC_{95} 0,33-0,76 μ M), enquanto nos ratos *sham* este era de 0,062 μ M (IC_{95} 0,027-0,11 μ M).

Efeitos da diminuição da libertação de noradrenalina no DRt

Os animais SNI não sujeitos à injeção de vetores mostraram um perfil de respostas comportamentais idêntico ao publicado²⁷. Aos 14 dias após indução do SNI, todos os animais apresentavam sinais de alodinia mecânica, hiperalgisia mecânica e alodinia ao frio (Fig. 6). Após injeção do vetor THa, verificou-se um aumento estatisticamente significativo do limiar mecânico avaliado pelo teste von Frey aos 12 e 17 dias pós-injeção, comparado com os animais injetados com os vetores-controlo THZ

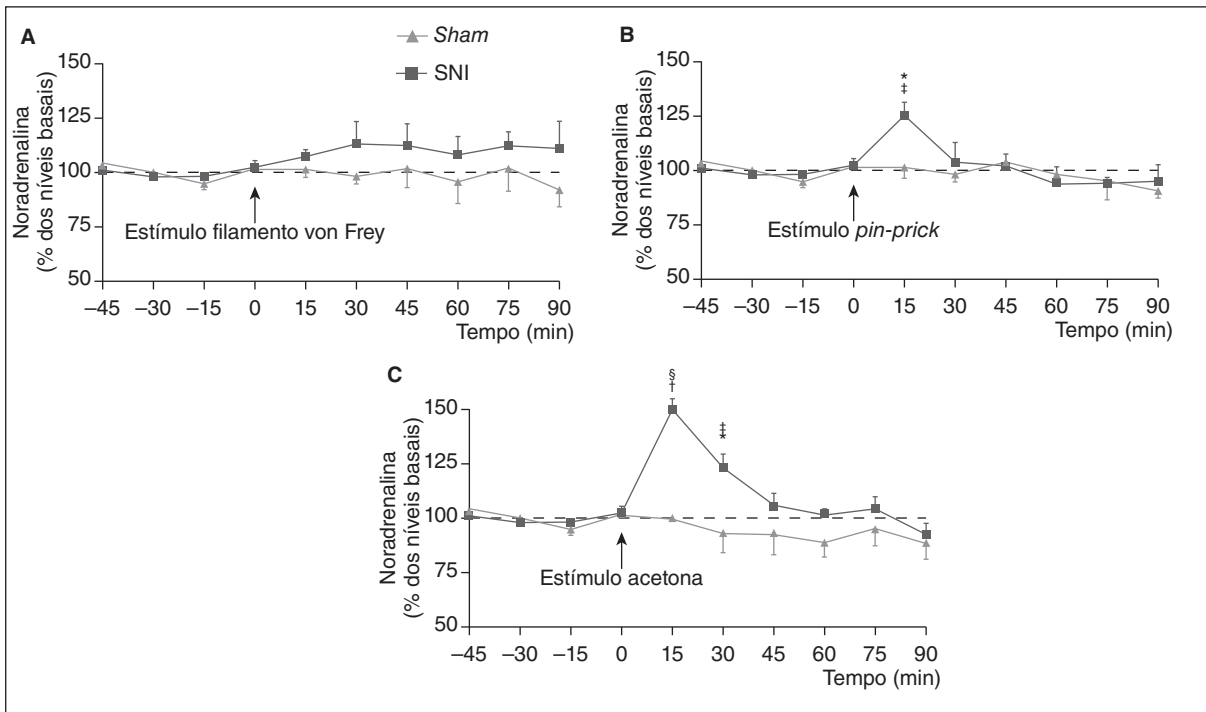


Figura 3. Efeito da alodinia mecânica (A), hiperalgesia mecânica (B) e alodinia ao frio (C) na liberação de noradrenalina no DRt. A aplicação de estímulos que levaram a manifestações comportamentais de hiperalgesia mecânica (B) e alodinia ao frio (C) induziram liberação imediata de noradrenalina no DRt. Os resultados são expressos em porcentagem dos níveis basais (média \pm SEM; $n = 6$ por grupo experimental). * $p < 0.05$, † $p < 0.01$ vs. valores basais. ‡ $p < 0.05$, § $p < 0.001$ vs. grupo sham.

e THTH (Fig. 6 A). A hiperalgesia mecânica foi significativamente atenuada nos animais injetados com THa comparado com os animais injetados com THZ ($F_{(1,10)} = 14,80$, $p = 0,003$) ou THTH ($F_{(1,10)} = 32,76$; $p < 0,001$). A hiperalgesia mecânica foi significativamente atenuada dos quatro aos 22 dias após injeção de THa comparado com THZ (Fig. 6 B). Não se notaram diferenças estatisticamente significativas entre os animais injetados com THZ e THTH ($F_{(1,10)} = 0,61$; $p = 0,45$) (Fig. 6 B). A alodinia ao frio foi significativamente atenuada nos animais injetados com THa, em comparação com

os animais injetados com THZ ($F_{(1,10)} = 24,06$, $p = 0,001$) ou com os animais injetados com THTH ($F_{(1,10)} = 122$; $p < 0,001$). A atenuação foi observada dos quatro aos 50 dias após injeção de THa, em comparação com THZ (Fig. 6 C). Não se notaram diferenças estatisticamente significativas entre os animais injetados com THZ e THTH ($F_{(1,10)} = 0,89$; $p = 0,37$). Após injeção dos vetores, não se observaram sinais de sedação ou défices motores.

A análise da expressão da β -gal ao longo do tempo, mostrou que aos quatro e 22 dias após injeção de THZ, o número de neurónios β -gal-IR

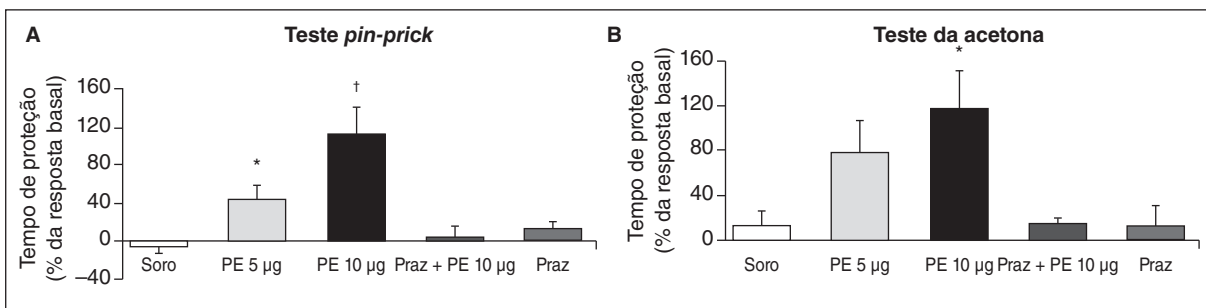


Figura 4. Efeito da administração do agonista dos receptores α -1-adrenérgicos (fenilefrina-PE; doses de 5 e 10 μ g) e do antagonista do mesmo receptor (prazosina-Praz; dose de 2,5 μ g) na hiperalgesia mecânica (A) e alodinia ao frio (B) testadas pelos testes pin-prick e acetona, respetivamente. Num grupo de animais (Praz + PE), a prazosina foi administrada cinco minutos antes da fenilefrina. A fenilefrina induziu hiperalgesia mecânica e alodinia ao frio num efeito depende da dose. Os resultados são expressos em porcentagem dos valores basais (média \pm SEM). * $p < 0,05$; † $p < 0,01$ vs grupo injetado com soro

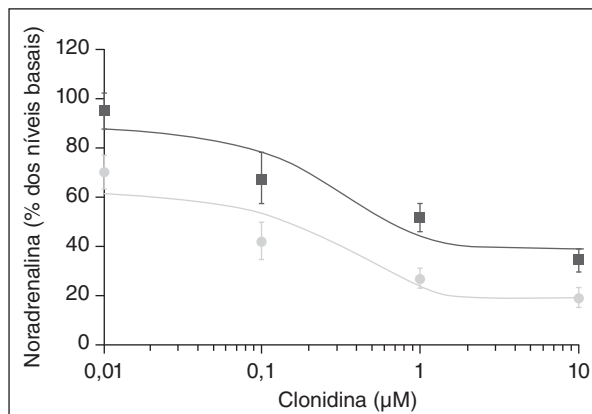


Figura 5. Curva dose-resposta dos níveis de noradrenalina no DRt após infusão local de clonidina em concentrações crescentes (0,01, 0,1, 1 e 10 μM). A curva de liberação de noradrenalina induzida pela infusão de clonidina no DRt encontra-se desviada para a direita em animais SNI, relativamente a animais sham. Os resultados são expressos em percentagem dos níveis basais (média \pm SEM; $n = 6$ por grupo experimental).

era elevado (Quadro 1). Aos 60 dias, a expressão de β -gal era quase nula (Quadro 1). A expressão de β -gal foi observada no DRt unicamente em varicosidades e fibras confirmando-se desta forma a ocorrência de fibras provenientes de neurónios transduzidos (Figs. 2 C e 7 B). A expressão de β -gal foi também observada nos grupos noradrenérgicos A_2 , A_5 , A_6 e A_7 em corpos celulares,

varicosidades e fibras. A reação imunohistoquímica dupla para detecção de β -gal e TH mostrou que todos os neurónios β -gal colocalizavam com a TH (Fig. 7 A), confirmando-se que os neurónios transduzidos eram noradrenérgicos.

Os níveis de noradrenalina libertada no DRt dos animais injetados com o vetor THa eram significativamente inferiores aos dos animais injetados com o vetor THZ ($p = 0,04$) (Fig. 8 A). Nos animais injetados com THTH, os níveis de noradrenalina não foram significativamente alterados comparados com os animais THZ ($p = 0,47$) (Fig. 8 A). Tendo em conta o papel da TH na síntese da dopamina, avaliamos também a liberação de dopamina. Após injeção de THa, os níveis de dopamina não foram significativamente alterados, comparado com a injeção de THZ ($p = 0,36$) ou THTH ($p = 0,39$) (Fig. 8 B). Nos animais injetados com THTH, os níveis de dopamina também não foram significativamente alterados, comparado com os animais THZ ($p = 0,95$) (Fig. 8 B).

Discussão

Os nossos resultados são os primeiros a demonstrar que a noradrenalina medeia a facilitação da dor crónica numa área-chave no controlo descendente facilitatório da dor, o DRt. Mostrámos um aumento da liberação da noradrenalina no DRt em resposta à estimulação nociceptiva num modelo de dor neuropática. Mostrámos que a noradrenalina induz pró-nocicepção no DRt via ativação dos recetores $\alpha 1$ e que a dor crónica reduz o efeito inibitório dos

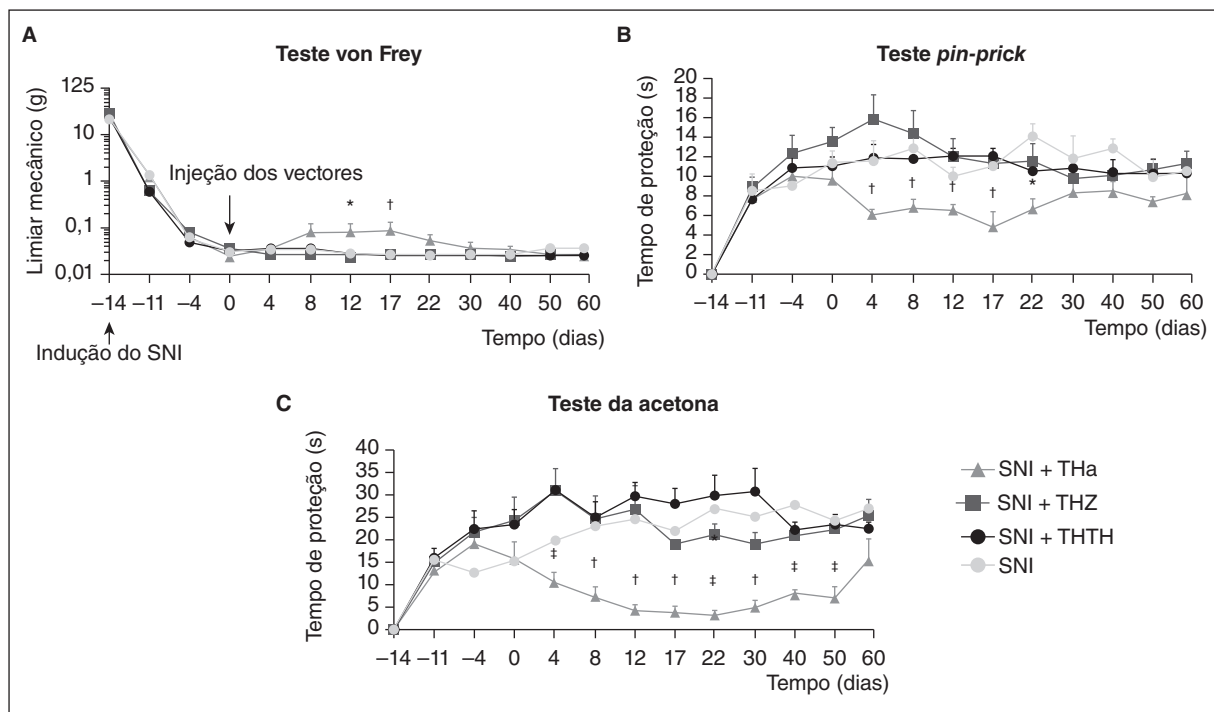


Figura 6. Efeito do vetor THa na alodinia mecânica (A), hiperalgesia mecânica (B) e alodinia ao frio (C) testadas, respetivamente, pelos testes von Frey, pin-prick e acetona. Os vetores foram injetados a $t = 0$, que correspondia a duas semanas após indução do SNI. O vetor THa induziu um efeito analgésico sustentado aos 12 e 17 dias (alodinia mecânica) (A), 4-22 dias (hiperalgesia mecânica) (B) e 4-50 dias (alodinia ao frio) (C). Os resultados são expressos em média \pm SEM. * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$ grupo injetado comTHa vs grupo injetado com THZ

	Tempo após injeção		
	4 dias	22 dias	60 dias
Núcleo do trato solitário (A ₂)	5 ± 5	4 ± 1	0
Grupo noradrenérgico A ₅	19 ± 1	21 ± 4	7 ± 1
Locus coeruleus (A ₆)	45 ± 5	27 ± 2	2 ± 1
Complexo parabraquial (A ₇)	15 ± 2	3 ± 1	0
Número total de neurónios	84 ± 13	56 ± 8	9 ± 2

Os números correspondem à média ± SEM.

recetores $\alpha 2$ sobre a libertação de noradrenalina no DRt contribuindo, desta forma, para um aumento dos níveis de noradrenalina no DRt. Por fim, mostrámos que a diminuição da libertação de noradrenalina no DRt, por manipulação seletiva das vias noradrenérgicas aferentes ao DRt através do vetor VHS-1, induz uma atenuação acentuada e duradoura da alodinia ao frio e hiperalgesia mecânica.

Efeitos da dor neuropática na libertação de noradrenalina no DRt

Os dados obtidos no estudo da libertação de noradrenalina na dor neuropática sugerem que a libertação de noradrenalina no DRt deverá afetar de forma diferencial as submodalidades sensoriais testadas nos animais com dor neuropática. O aumento dos níveis de noradrenalina em resposta à aplicação de acetona era mais marcado do que em resposta à aplicação de uma picada (*pin-prick*), o que demonstra um efeito mais pronunciado na alodinia ao frio do que na hiperalgesia mecânica. Pelo contrário, em resposta à aplicação dos filamentos de von Frey, os níveis de noradrenalina não foram significativamente alterados. A hipótese da existência de um controlo diferencial das diferentes submodalidades de dor pela noradrenalina no DRt está em consonância com outros estudos de modulação noradrenérgica em áreas supraespinhais³⁷. O efeito bastante marcado

na alodinia ao frio é um achado interessante, pois trata-se de um tipo de dor muito frequente nos pacientes com dor neuropática, em particular após tratamento com citostáticos, sendo, contudo, uma submodalidade sensorial pouco estudada³⁸.

Ativação dos recetores α -adrenérgicos no DRt

Os dados recolhidos mostram que a noradrenalina exerce efeitos pró-nociceptivos através da ativação dos recetores $\alpha 1$ -adrenérgicos. Os resultados sugerem que os recetores $\alpha 1$ contribuem para o papel facilitatório do DRt na modulação da dor. As ações pró-nociceptivas do $\alpha 1$ -agonista (fenilefrina) são provavelmente mediadas pela ativação dos neurónios do DRt, o que é concordante com o papel excitatório dos recetores $\alpha 1$ ³⁹.

A clonidina, à semelhança dos outros fármacos agonistas dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos, induz sedação^{40,41}. De forma a contornar as limitações da utilização de agonistas dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos nos estudos comportamentais, utilizámos a técnica de microdiálise *in vivo* para investigar possíveis alterações nos efeitos da ativação dos recetores $\alpha 2$ durante a dor crónica. Tendo em conta o conhecido efeito inibitório dos recetores $\alpha 2$ na libertação de noradrenalina, recorremos à microdiálise para monitorizar o efeito de concentrações crescentes de clonidina na libertação de noradrenalina no DRt. Os resultados deste estudo mostraram um deslocamento da curva dose-resposta nos ratos SNI, o que se traduz por um decréscimo dos efeitos da clonidina na libertação de noradrenalina nos ratos SNI comparado com os ratos *sham*. Estes dados sugerem uma diminuição da sensibilidade dos recetores $\alpha 2$ no DRt durante a dor crónica indicando que estejam dessensibilizados os autorrecetores pré-sinápticos $\alpha 2$, que regulam a libertação de noradrenalina nos terminais noradrenérgicos¹.

É provável que a dessensibilização dos recetores $\alpha 2$ no DRt ocorra devido a uma diminuição da sua expressão, à semelhança do que foi observado para os recetores opióides μ e δ no DRt em situações de dor crónica inflamatória^{42,43}. Tal diminuição da expressão de recetores tem por consequência uma exacerbação do papel facilitatório do DRt⁴². Com base nos dados agora recolhidos, iremos analisar de que forma a instalação

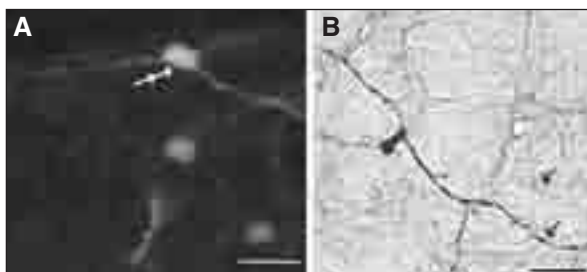


Figura 7. Fotografias de microscopia de fluorescência (A) e de luz (B) de neurónios β -gal-IR no grupo noradrenérgico A₅. A fotografia (A) mostra um neurónio duplamente marcado para a β -gal e para a TH (seta dupla) em conjunto com dois neurónios TH-IR. A fotografia (B) mostra um neurónio β -gal-IR no qual se destaca a marcação no corpo celular, dendrites primários e fibras com varicosidades (setas). Barras de ampliação: A 50 μ m; B 40 μ m.

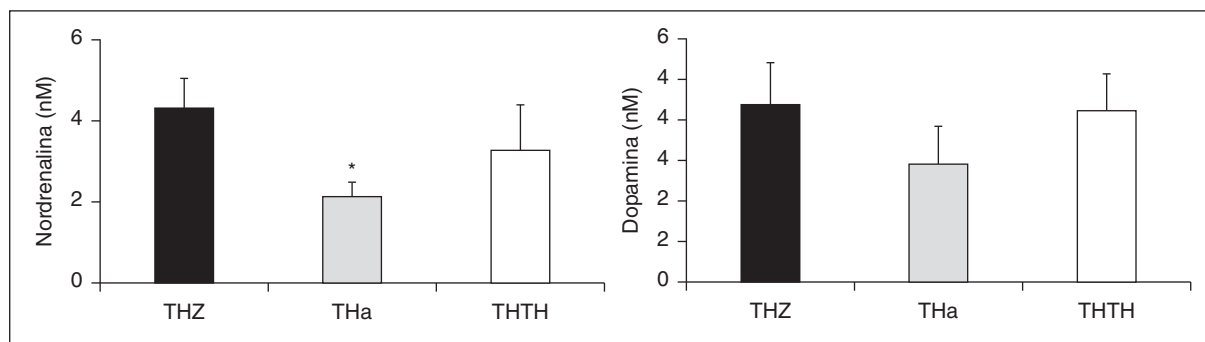


Figura 8. Efeito do vetor THa na libertação de noradrenalina e dopamina. As experiências de microdiálise para quantificação dos níveis de noradrenalina e dopamina foram realizadas 22 dias após injeção dos vetores. O vetor THa diminuiu a libertação de noradrenalina no DRt. Os resultados são expressos em média \pm SEM (THZ, n = 6; THa, n = 5; THTH, n = 4). * $p < 0,05$ grupo injetado com THa vs grupo injetado com THZ

de dor neuropática condiciona os níveis de expressão dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos no DRt.

Diminuição da libertação de noradrenalina no DRt

A diminuição da libertação de noradrenalina no DRt induziu uma atenuação acentuada e duradoura da alodinia ao frio e da hiperalgisia mecânica em ratos com dor neuropática, demonstrando-se, desta forma, o papel facilitatório da noradrenalina no DRt.

Mostrámos em trabalho anterior que o vetor VHS-1 migrava para várias áreas encefálicas aferentes ao DRt³⁴, o que nos levou a direccionar a expressão dos transgenes inseridos no vetor para áreas aferentes noradrenérgicas ao DRt. Para o efeito, recorremos a uma versatilidade da técnica que consiste na utilização de promotores *tissue-specific*. Neste caso, usou-se o promotor TH, o que permitiu restringir a expressão em neurónios catecolaminérgicos que projetam para o DRt⁴⁴. Apesar do promotor da TH também estar ativo em vias dopaminérgicas e adrenérgicas, o nosso estudo anterior tinha mostrado que o vetor VHS-1 não migra para áreas encefálicas com aqueles fenótipos neuroquímicos³⁴. Em conformidade com estes dados, as experiências de microdiálise mostraram que os níveis de dopamina no DRt não foram alterados pelos vetores THa ou THTH, como demonstrado pelas experiências de microdiálise. Constatou-se que o vetor THTH, contendo o cADN da TH em orientação codificante, não alterou os níveis de noradrenalina no DRt, nem as respostas comportamentais dos animais. A ausência de transgenes para as outras enzimas de biossíntese da noradrenalina no vetor THTH, deverá ser a razão pela qual os níveis de noradrenalina não aumentaram⁴⁵.

Com base na colateralização dos axónios do *locus coeruleus* e do grupo noradrenérgico A_5 no encéfalo e na medula espinhal¹, poderia pensar-se que os efeitos analgésicos do vetor THa se devem a uma diminuição da libertação da noradrenalina noutras áreas, além do DRt. No entanto, uma diminuição da libertação da noradrenalina na medula espinhal, área particularmente innervada por

fibras noradrenérgicas, deveria induzir hiperalgisia em vez de analgesia^{1,3,46}. Deste modo, conclui-se que os efeitos analgésicos do vetor THa se devem à sua ação na libertação de noradrenalina no DRt.

Não obstante o efeito analgésico do vetor THa na alodinia ao frio e na hiperalgisia mecânica, este vetor não teve um efeito marcado na alodinia mecânica. Por outro lado, a alodinia mecânica não alterava os níveis de noradrenalina no DRt, o que reforça a teoria da existência de um controlo diferencial das diferentes submodalidades de dor pela noradrenalina no DRt.

Observou-se uma atenuação intensa dos comportamentos nociceptivos durante quase dois meses. Este período corresponde precisamente ao tempo durante o qual o promotor da TH permanece ativo⁴⁴. O número moderado de neurónios transduzidos após injeção de THZ prende-se com a atividade constitutiva do promotor da TH que expressa níveis mais baixos dos genes que estão sob a sua ação, particularmente quando se compara com promotores víricos cuja expressão é forte, mas de curta duração³⁴. É possível que pelo aumento da concentração do vetor THa ou reinoculação depois dos dois meses se pudesse prolongar o efeito analgésico. Esta possibilidade, importante para equacionar quaisquer potenciais perspectivas translacionais dos nossos achados, está atualmente a ser investigada pelo nosso grupo.

Conclusão

Os nossos resultados demonstram um papel inédito da noradrenalina na facilitação descendente a partir do DRt. Tendo em conta a importância da noradrenalina enquanto agente modulador em centros de controlo endógeno da dor⁴⁷, os estudos na modulação da dor crónica deverão vir a ser alargados a outras áreas encefálicas.

A analgesia sustentada obtida através da manipulação seletiva dos aferentes noradrenérgicos do DRt, por um vetor vírico derivado do VHS-1, mostra que as abordagens de terapia génica devem ser equacionadas no tratamento

da dor crônica. Estes vetores já estão a ser usados em ensaios clínicos para o tratamento da dor oncológica e já se revelaram seguros e eficazes, após administração encefálica, no caso de doenças neurodegenerativas⁴⁸.

Bibliografia

- Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol.* 2006;80:53-83.
- Satoh O, Omote K. Roles of monoaminergic, glycinergic and GABAergic inhibitory systems in the spinal cord in rats with peripheral mononeuropathy. *Brain Res.* 1996;728:27-36.
- Ma W, Eisenach JC. Chronic constriction injury of sciatic nerve induces the up-regulation of descending inhibitory noradrenergic innervation to the lumbar dorsal horn of mice. *Brain Res.* 2003;970:110-8.
- Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain.* 1995;61:391-9.
- Smith HS, Deer TR, Staats PS, et al. Intrathecal drug delivery. *Pain Physician.* 2008;11:S89-104.
- Stanfa LC, Dickenson AH. Enhanced alpha-2 adrenergic controls and spinal morphine potency in inflammation. *Neuroreport.* 1994;5: 469-72.
- Suzuki R, Green GM, Millan MJ, Dickenson AH. Electrophysiologic characterization of the antinociceptive actions of S18616, a novel and potent alpha 2-adrenoceptor agonist, after acute and persistent pain states. *J Pain.* 2002;3:234-43.
- Yaksh TL, Pogrel JW, Lee YW, Chaplan SR. Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;272:207-14.
- Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N. Clonidine, but not morphine, delays the development of thermal hyperesthesia induced by sciatic nerve constriction injury in the rat. *Anesthesiology.* 1996;85:835-45.
- Ortiz JP, Heinricher MM, Selden NR. Noradrenergic agonist administration into the central nucleus of the amygdala increases the tail-flick latency in lightly anesthetized rats. *Neuroscience.* 2007;148: 737-43.
- Bie B, Fields HL, Williams JT, Pan ZZ. Roles of alpha1- and alpha2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J Neurosci.* 2003; 23:7950-7.
- Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, et al. Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of [alpha]2B adrenoceptors. *J Neurosci.* 2000;20:9242-51.
- Sagen J, Proudfit HK. Evidence for pain modulation by pre- and postsynaptic noradrenergic receptors in the medulla oblongata. *Brain Res.* 1985;331:285-93.
- Clark FM, Proudfit HK. Projections of neurons in the ventromedial medulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *Brain Res.* 1991;540:105-15.
- Ossipov MH, Porreca F. Descending excitatory systems. *Handb Clin Neurol.* 2006;81:193-210.
- Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002;25:319-25.
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron.* 2007;55:377-91.
- Lima D, Almeida A. The medullary dorsal reticular nucleus as a pronociceptive centre of the pain control system. *Prog Neurobiol.* 2002;66:81-108.
- Leite-Almeida H, Valle-Fernandes A, Almeida A. Brain projections from the medullary dorsal reticular nucleus: an anterograde and retrograde tracing study in the rat. *Neuroscience.* 2006;140:577-95.
- Dugast C, Almeida A, Lima D. The medullary dorsal reticular nucleus enhances the responsiveness of spinal nociceptive neurons to peripheral stimulation in the rat. *Eur J Neurosci.* 2003;18:580-8.
- Almeida A, Tjolsen A, Lima D, Coimbra A, Hole K. The medullary dorsal reticular nucleus facilitates acute nociception in the rat. *Brain Res Bull.* 1996;39:7-15.
- Almeida A, Storkson R, Lima D, Hole K, Tjolsen A. The medullary dorsal reticular nucleus facilitates pain behaviour induced by formalin in the rat. *Eur J Neurosci.* 1999;11:110-22.
- Sotgiu ML, Valente M, Storchi R, Caramenti G, Mario Biella GE. Contribution by DRT descending facilitatory pathways to maintenance of spinal neuron sensitization in rats. *Brain Res.* 2008;1188:69-75.
- Almeida A, Cobos A, Tavares I, Lima D. Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. *Eur J Neurosci.* 2002;16:81-95.
- Domyancic AV, Morilak DA. Distribution of alpha1A adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization. *J Comp Neurol.* 1997;386:358-78.
- Talley EM, Rosin DL, Lee A, Guyenet PG, Lynch KR. Distribution of alpha 2A-adrenergic receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 1996;372:111-34.
- Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2000;87:149-58.
- Martins I, Costa-Araujo S, Fadel J, et al. Reversal of neuropathic pain by HSV-1-mediated decrease of noradrenaline in a pain facilitatory area of the brain. *Pain.* 2010;151:137-45.
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain.* 1983;16:109-10.
- Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods.* 1994;53:55-63.
- Decosterd I, Buchser E, Gilliard N, Saydoff J, Zurn AD, et al. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1998;76:159-66.
- Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1994;59:369-76.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier Science & Technology Books; 1998.
- Martins I, Pinto M, Wilson SP, Lima D, Tavares I. Dynamic migration of HSV-1 from a medullary pronociceptive centre: antinociception by overexpression of the preproenkephalin transgene. *Eur J Neurosci.* 2008;28:2075-83.
- Fang F, Proudfit HK. Antinociception produced by microinjection of morphine in the rat periaqueductal gray is enhanced in the foot, but not the tail, by intrathecal injection of alpha1-adrenoceptor antagonists. *Brain Res.* 1998;790:14-24.
- Donovick PJ. A metachromatic stain for neural tissue. *Stain Technol.* 1974;49:49-51.
- Wei H, Pertovaara A. Spinal and pontine alpha2-adrenoceptors have opposite effects on pain-related behavior in the neuropathic rat. *Eur J Pharmacol.* 2006;551:41-9.
- Attal N, Fermanian C, Fermanian J, et al. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain.* 2008;138:343-53.
- Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:403-10.
- Sanders RD, Maze M. Alpha2-adrenoceptor agonists. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007;8:25-33.
- Yamazato M, Sakima A, Nakazato J, et al. Hypotensive and sedative effects of clonidine injected into the rostral ventrolateral medulla of conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281: R1868-76.
- Pinto M, Castro AR, Tshudy F, et al. Opioids modulate pain facilitation from the dorsal reticular nucleus. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39:508-18.
- Neto FL, Carvalhosa AR, Ferreira-Gomes J, Reguenga C, Castro-Lopes JM. Delta opioid receptor mRNA expression is changed in the thalamus and brainstem of monoarthritic rats. *J Chem Neuroanat.* 2008;36:122-7.
- Song S, Wang Y, Bak SY, et al. An HSV-1 vector containing the rat tyrosine hydroxylase promoter enhances both long-term and cell type-specific expression in the midbrain. *J Neurochem.* 1997;68: 1792-803.
- Sun M, Kong L, Wang X, et al. Coexpression of tyrosine hydroxylase, GTP cyclohydrolase I, aromatic amino acid decarboxylase, and vesicular monoamine transporter 2 from a helper virus-free herpes simplex virus type 1 vector supports high-level, long-term biochemical and behavioral correction of a rat model of Parkinson's disease. *Hum Gene Ther.* 2004;15:1177-96.
- Xu M, Kontinen VK, Kalso E. Endogenous noradrenergic tone controls symptoms of allodynia in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 1999;366:41-5.
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009;60:214-25.
- Marconi P, Manservigi R, Epstein AL. HSV-1-derived helper-independent defective vectors, replicating vectors and amplicon vectors, for the treatment of brain diseases. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2010;13:169-8

Dor e Exercício na Osteoartrose

Margarida Espanha

Resumo

Este artigo pretende contribuir para uma melhor compreensão da osteoartrose (OA), a patologia mais prevalente entre as doenças reumáticas, cuja incidência e prevalência está a aumentar em consequência do envelhecimento da população e do aumento da obesidade. Incapacidade considerável e perda de função estão associadas a esta doença, e sua gestão representa um custo enorme para o sistema de saúde.

Os objetivos da presente revisão consistem em caracterizar esta patologia e o seu principal sintoma – a dor, elucidando acerca das suas causas e consequências, e descrever as diferentes modalidades de tratamento desta doença, com enfoque numa das modalidades não farmacológicas recomendada – o exercício físico.

O diagnóstico da OA baseia-se em critérios clínicos e radiológicos, sendo a dor o principal sintoma que, com a progressão desta patologia, torna-se crónica. Esta é geralmente multifatorial, tendo a sua origem em estruturas articulares ou periarticulares, sendo acompanhada de rigidez articular, instabilidade e fraqueza muscular, conduzindo a função física debilitada e comprometendo a qualidade de vida.

De acordo com as linhas de orientação para o tratamento da OA, recomenda-se a combinação de modalidades farmacológicas e não farmacológicas, incluindo nestas últimas a educação do paciente, exercício, redução de peso e o uso de ortóteses. Para cada articulação com OA, a abordagem não farmacológica deve ser adaptada ao paciente individual, enquanto os tratamentos farmacológicos são geralmente os mesmos, independentemente do local anatómico. O exercício é amplamente utilizado para a OA dos membros inferiores e da mão, visando a melhoria da amplitude de movimento articular, força muscular, capacidade aeróbia e propriocepção. Os tipos de exercício devem ser adaptados à articulação afetada e ao estado de saúde do paciente, sendo largamente recomendados os exercícios aeróbios, aquáticos e de fortalecimento.

Palavras-chave: Osteoartrose. Dor. Fraqueza muscular. Exercício. Fortalecimento.

Abstract

This article aims to contribute to a better understanding of osteoarthritis (OA), the most prevalent rheumatic disease, the incidence and prevalence of which is rising as a result of an aging population and increasing obesity. Significant disability and loss of function are associated with this disease, and its management is an enormous cost to the healthcare system. The objectives of this review are to characterize this disease and its primary symptom, pain, elucidating its causes and consequences, and describing the different modalities of treatment, focusing on one of the recommended non-pharmacological modalities – exercise.

The diagnosis of OA is based on clinical and radiological criteria, with pain being the main symptom that, with the progression of the disease, becomes chronic. Pain is usually multifactorial, having its origin in joint structures or periarticular structures, and leads to limited range of motion together with joint stiffness, joint instability, and muscle weakness, all of which can lead to impaired physical function, compromising the quality of life.

According to the guidelines for the treatment of OA, optimal management requires a combination of pharmacological and non-pharmacological treatment modalities, the latter including patient education, exercise, weight reduction, and the use of orthotics. For each joint with OA, the non-pharmacological approach should be tailored to the individual patient, while pharmacological treatments are generally the same, regardless of the anatomic site. Exercise is widely used for OA of the lower limbs and hands to improve the range of motion, muscle strength, aerobic capacity, and proprioception. The exercise modalities should be adapted to the affected joint and the health status of the patient and the exercises strongly recommended for its management are aerobic, aquatic, and resistance ones. (Dor. 2013;21(2):28-36)

Corresponding author: Margarida Espanha, mespanha@fmh.utl.pt

Key words: Osteoarthritis. Pain. Muscle weakness. Exercise. Strengthening.

Epidemiologia

As doenças reumáticas têm como características a dor, incapacidade e perda progressiva da função comprometendo a qualidade de vida dos cidadãos. Embora a mortalidade seja baixa, encontra-se associada a custos significativos na saúde e bem-estar, acarretando consequências económicas e sociais relevantes¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% dos pacientes com Osteoartrose (OA), a doença reumática mais prevalente em todo o mundo, revelaram algum grau de limitação de movimento e 25% não conseguem realizar as suas atividades quotidianas essenciais; a gonartrose atinge cerca 40% da população mundial com mais de 70 anos².

Nos EUA, em 2005, mais de 27 milhões de adultos apresentavam OA³, número que deverá aumentar, não apenas com a expectativa de vida mais longa, mas devido à epidemia de obesidade. Metade da totalidade dos adultos irá desenvolver OA sintomática do joelho nalgum momento da vida, aumentando o risco com a obesidade na razão de dois em cada três adultos obesos⁴.

Em Portugal, cerca de 2,7 milhões de pessoas têm algum tipo de doença reumática (38% da população), sendo estas responsáveis por 40-60% das situações de incapacidade física prolongada e perda de autonomia, por 43% de absentismo no trabalho e por 35-41% de reformas antecipadas devido a doença⁵. No nosso país, cerca de 2 milhões sofrem de osteoartrose, o que custou ao nosso Sistema Nacional de Saúde mais 2 milhões de euros por ano, sendo responsáveis pela perda total de 1,5 milhões de dias de trabalho anuais (baixa médica).

De acordo com o relatório *Pain in Europe 2003*, que investigou a prevalência, gravidade e tratamento da dor crónica, este tipo de dor é um problema generalizado e devastador na Europa⁶. Nesta pesquisa, a causa mais comum de dor foi a artrite/osteoartrose (35%) e, quanto à sua localização, surge em primeiro lugar a coluna seguida da articulação do joelho.

Por outro lado, na população idosa, a causa mais comum de dor crónica é de origem músculo-esquelética, sendo a artrite (degenerativa ou inflamatória) responsável isoladamente por mais de 80% da dor crónica nesta população⁷. Devido ao crescimento acelerado da demografia de idosos e do aumento da esperança de vida, a OMS prevê que 80% de todos os indivíduos com OA, independentemente da articulação afetada, terão algum grau de comprometimento, e 25% destes não será capaz de realizar atividades da vida diária de forma independente. A presença de dor persistente reduz significativamente a qualidade de vida, resultando em incapacidade física, sendo no caso da OA da coxo-femoral e joelho cinco vezes superior à dos indivíduos sem dor⁸.

Patologia e fatores clínicos

A osteoartrose é uma patologia que reflete tanto os danos na articulação como a reação a esses danos. Embora as alterações macroscópicas mais marcantes sejam habitualmente observadas nas áreas de carga da cartilagem articular, a OA não é uma doença de um único constituinte articular (i.e., cartilagem articular), mas uma patologia de um órgão – a articulação sinovial – em que todos os tecidos estão envolvidos⁹. A maioria das alterações patológicas descritas destacam a degeneração progressiva da cartilagem articular (CA), alterações reativas do osso subcondral e inflamação da membrana sinovial variável. A OA severa é caracterizada pela estreitamento do espaço articular, ausência de cartilagem articular, densidade e rigidez aumentada do osso subcondral (i.e., eburnação) e osteofitose marginal.

Nos estádios iniciais da evolução da OA, embora a superfície articular possa parecer normal, verificam-se alterações na composição da matriz e na organização espacial das macromoléculas constituintes da matriz cartilágnea. Nesta fase inicial, as alterações osteoartrosicas comprovadas experimentalmente correspondem a um aumento da atividade celular que se traduz pelo aumento da síntese dos proteoglicanos, refletindo, provavelmente, uma tentativa dos condrócitos repararem a lesão. Contudo, à medida que a doença evolui, a síntese dos proteoglicanos diminui, indicando talvez uma quebra dos condrócitos. Mesmo quando a síntese dos proteoglicanos pode ser duas ou três vezes superior ao normal, o seu conteúdo na cartilagem articular é abaixo do normal, sugerindo que o catabolismo da matriz é prevalente. A perda ou rompimento dos proteoglicanos é acompanhada por um aumento da hidratação da CA¹⁰. Adicionalmente às mudanças do metabolismo dos proteoglicanos, ocorre falha na interação destes com o ácido hialurónico, resultando numa diminuição da agregação destes. Na CA osteoartrosica foram observadas também alterações na organização espacial da rede fibrilar colagénia¹¹.

A perda de integridade da cartilagem articular, essencial para o funcionamento articular normal, compromete as suas funções, nomeadamente proporcionar a realização do movimento sem atrito uma vez que, com a progressão da OA, a sua superfície deixa de ser lisa e polida, havendo uma perda de integridade da superfície cartilágnea com o aparecimento de fissuras verticais (fibrilhação). Com o movimento articular continuado, a cartilagem desgasta-se, culminando com a exposição do osso subcondral. Em consequência das alterações da composição e organização espacial das moléculas da matriz, verifica-se uma redução da resistência à compressão, com repercussão efetiva na capacidade de absorção de choques mecânicos da cartilagem, comprometendo a função de amortecimento, sobretudo no caso de a OA atingir as articulações de carga (membros inferiores e coluna vertebral).

Quadro 1. Origens da dor articular em pacientes com osteoartrose

Tecido	Mecanismo de dor
Osso subcondral	Hipertensão medular, microfraturas
Osteófitos	
Ligamentos	Estiramento das terminações nervosas no perióstio
Entese	Estiramento
Cápsula articular	Inflamação
Músculos periarticulares	Inflamação, estiramento
Membrana sinovial	Espasmo Inflamação

Adaptado de Brandt 2000⁹ e March 2001²⁴.

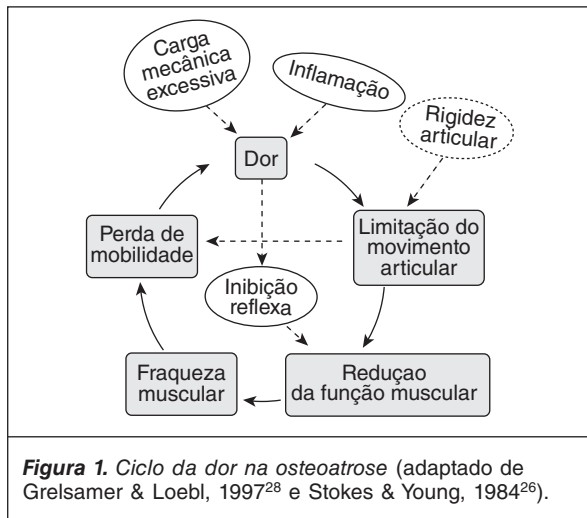
Os sintomas principais da OA são a dor e a rigidez articular, contudo apenas 25-50% das pessoas com evidência radiográfica de OA expressam estes sintomas^{12,13}. Na grande maioria dos casos, o sintoma que leva o paciente com OA a procurar cuidados médicos é a dor articular. Outros sintomas incluem a crepitação, limitação de movimentos e deformação articular. As consequências clínicas da gonatrose e da coxartrose consistem na diminuição da mobilidade que conduz à atrofia muscular, declínio acentuado da função física e, eventualmente, incapacidade física em atividades que exijam deambulação e transferências.

Dor na osteoartrose

Embora inicialmente a dor seja intermitente, com a progressão da doença pode tornar-se constante, aumentando em severidade e incapacidade. A natureza da dor na OA varia entre os indivíduos e até mesmo num determinado indivíduo, a duração e descrição da dor pode variar de forma significativa ao longo do tempo¹⁴. Enquanto para a maioria dos indivíduos a dor na OA pode ser considerada nociceptiva, focalizada na articulação afetada e com uma intensidade variável com utilização da articulação, principalmente quando existe suporte do peso corporal (caso das articulações coxo-femoral ou do joelho)¹⁵, outros indivíduos experimentam dor referida, podendo ter dor espontânea em repouso, sugerindo uma componente neuropática da dor¹⁶. Além disso, a intensidade e a qualidade da dor muda ao longo do tempo, refletindo o facto de a dor ser uma manifestação de um processo dinâmico que varia significativamente entre os indivíduos. Pese embora não ser possível uma explicação única para todas as manifestações de dor na OA, é de utilidade para um tratamento mais eficaz, ter uma compreensão dos vários mecanismos através dos quais a dor é gerada, mantida e experimentada¹⁷. Mecanismos periféricos e centrais encontram-se envolvidos na origem e manutenção do estado de dor crónica na OA. A origem da dor leva-nos obrigatoriamente à inervação da articulação, onde se encontram dois tipos de fibras nervosas aferentes distintas: fibras mielínicas espessas A β , responsáveis pelo sentido de posição articular e pela sensação de vibração localizadas na cápsula articular e ligamentos; fibras amielínicas C e fibras

mielínicas finas A δ das terminações nervosas livres que são responsáveis pela condução lenta de impulsos percebidos como dor¹⁸. Os nociceptores respetivos destas últimas têm um limiar de excitação elevado e respondem preferencialmente a estímulos nocivos, a estímulos mecânicos, térmicos e/ou químicos intensos (fibras C), a estímulos mecânicos e/ou térmicos intensos (fibras A δ)¹⁹. Estes nociceptores distribuem-se largamente por todos os tecidos articulares, à exceção da cartilagem articular. Embora a cartilagem articular seja considerada o local onde a OA tem origem, esta é uma estrutura aneural. Com efeito, a dor tem a sua origem em estruturas intra-articulares e periarticulares (Quadro 1). As fontes intra-articulares incluem o estiramento das terminações nervosas no perióstio que reveste os osteófitos, pressão do osso subcondral exposto em estádios avançados da doença (graus III e IV), microfraturas trabeculares no osso subcondral, hiperpressão intraóssea pela congestão vascular do osso subcondral, lesões da medula óssea, alterações degenerativas nos ligamentos, inflamação da membrana sinovial, compressão ou abrasão das franjas sinoviais e distensão (e fibrose) da cápsula articular²⁰. Em relação às lesões da medula óssea, Felson, et al. observaram, através de ressonância magnética que, em indivíduos com OA do joelho, estas se encontravam fortemente associadas à presença de dor no joelho (77,5%), em comparação com indivíduos assintomáticos²¹. Por outro lado, a base da contribuição sinovial para a dor na OA foi comprovada em estudos em que a injeção de anestésicos locais em joelhos sintomáticos resultou numa abolição completa da dor, em 60% dos casos numa hora²². Adicionalmente, o espessamento da membrana sinovial, separadamente da efusão, também pode explicar a dor intra-articular na OA²³.

No caso de as fontes serem periarticulares, consideram-se os tendões e bolsas serosas que se tornam inflamadas e/ou são estiradas, tensão das fâscias e espasmos dos músculos envolventes da articulação ou pressão dos nervos locais²⁴. A instabilidade articular, característica das fases mais severas de OA, é uma fonte adicional de dor ao provocar o estiramento da cápsula articular, espasmo muscular, entesopatia e bursite. Em suma, a dor na OA depende essencialmente da fase da doença, podendo assumir um ritmo inflamatório ou mecânico mais marcado. No primeiro caso, a dor é atribuída primeiramente à sinovite que tem sido convincentemente demonstrada na OA, durante várias fases da doença e, além disso, um número considerável de observações sugerem um papel da inflamação articular na patogénese da dor²⁵. Na dor de ritmo mecânico, observa-se um agravamento da dor com o uso contínuo e sobrecarga da articulação, diminuindo com o repouso, de tal modo que a tolerância a cargas consideradas fisiológicas diminui, a ponto de comprometer a locomoção ou de esta ter de ser realizada de forma intervalada. Este quadro agudiza-se ainda mais ao existir fraqueza muscular, dada a função amortecedora atribuída



aos músculos, resultando numa sobrecarga da interface cartilagem articular e osso subcondral, resultando numa intensificação da dor.

A dor causa uma inibição muscular artrogénica (*arthrogenous muscle inhibition*), i.e., a incapacidade de longa duração em ativar completamente os músculos envolvidos durante a contração voluntária máxima²⁶ e, por outro lado, leva o indivíduo a procurar uma posição antiálgica, evitando os extremos do movimento. Posteriormente, verifica-se uma redução da amplitude total do movimento, que pode ser atribuída a um certo número de características, incluindo alteração das superfícies articulares, espasmos musculares e contraturas capsulares e tendinosas (Fig. 1). Esta condição é agravada pela disfunção, sensorial e motora, dos músculos peri-articulares e proprioceptivos articulares, como no caso da gonartrose, em que a fraqueza do quadrícipete é considerada um fator de risco primário da dor, da incapacidade e progressão dos danos da articulação²⁷, correlacionando-se ainda com a intensidade da dor¹³.

Tem sido colocada a hipótese da fraqueza muscular estar implicada na relação entre a dor e a incapacidade. A tendência para evitar atividades que desencadeiam ou agravam a dor reduz a atividade física e agrava a debilidade muscular e a instabilidade articular, numa espiral de agravamento da dor e incapacidade. Com efeito, constatou-se que a imobilidade típica dos indivíduos com OA pode causar fraqueza muscular em cerca de 45-75% da função normal. Por este motivo, atividades como a marcha e subir e descer escadas, em que se geram cargas mecânicas de elevada magnitude resultantes das forças de reação do solo, podem ser extremamente dolorosas e incapacitantes. Por outro lado, o equilíbrio e coordenação são influenciados pela dor, mobilidade articular reduzida e decréscimo de força muscular que comprometem a realização de movimentos suaves e eficientes, aumentando a fadiga. Esta e a redução da condição física, devido à inatividade, contribuem para a limitação

da capacidade de realizar atividades da vida diária e à falta de interesse em socializar. *Stress*, raiva, e depressão podem criar ansiedade, tensão muscular e aumentar a dor. Este ciclo repetido intensifica a percepção da dor.

Recomendações para o tratamento da osteoartrose

Os objetivos do tratamento da OA consistem na educação do paciente, alívio dos sintomas, redução da incapacidade e evitar a progressão da doença⁵, enquanto que as metas de gestão do paciente individual com OA sintomática consistem: no controlo da dor articular para que o paciente atinja um estado sintomático aceitável; na redução da limitação física e incapacidade; na melhoria da relação saúde-qualidade de vida e evitar o excesso de tratamento com agentes farmacológicos potencialmente nocivos²⁹.

Diversas orientações têm sido indicadas para o tratamento da OA do joelho e da anca, contudo as únicas recomendações internacionais foram as propostas pela *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) e pela *European League Against Rheumatism* (EULAR), as quais são suportadas pela revisão baseada na evidência de ensaios clínicos randomizados³⁰⁻³³, destacando-se uma primeira recomendação: «a gestão ótima da OA requer a combinação de modalidades de tratamento não farmacológicas e farmacológicas». Adicionalmente, as recomendações abrangem a utilização de 12 modalidades não-farmacológicas, nomeadamente a educação e a autogestão; contacto telefónico regular; referência para fisioterapia; exercício aeróbio regular, aquático e de fortalecimento muscular; redução do peso; auxiliares de marcha, joelheiras, calçado e palmilhas; modalidades térmicas; estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) e acupuntura^{30,31}. As recomendações recentes do *American College of Rheumatology* (ACR) reforçam a importância do tratamento não farmacológico na OA, com destaque para o exercício, dado os medicamentos terem apenas modesto benefício funcional, não retardarem a progressão da doença e, potencialmente, terem efeitos secundários cardiovasculares e gastrointestinais³⁴. Além disso, as orientações normativas da OMS sobre o tratamento da dor³⁵ recomendam as modalidades não-medicamentosas, tais como métodos de auto-cuidado e intervenções através do exercício no tratamento de todos os pacientes com dor crónica. As abordagens não farmacológicas para o tratamento da OA são principalmente recomendadas com base em que as alterações dos sintomas acompanham frequentemente as mudanças da carga mecânica da articulação.

A terapia farmacológica tem como principal objetivo aliviar a dor e a inflamação através da administração de fármacos como paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) seletivos ou não seletivos da COX-2, aplicação tópica de AINE e capsaicina, injeções intra-articulares de corticosteroides e hialuronatos, e os potencialmente

condroprotetores: sulfato de glucosamina e sulfato de condroitina³⁰. Contrariamente ao tratamento farmacológico que é usualmente o mesmo, o tratamento não farmacológico deve ser ajustado a cada zona anatómica com OA e adaptado a cada paciente individualmente³⁶, pese embora, no caso da educação do paciente, existirem aspetos comuns a abordar, como são o caso da caracterização da patologia e as estratégias de controlo da dor, entre outros.

O enfoque primário da educação da autogestão e da atividade física consiste na redução dos sintomas e progressão da OA para aqueles que têm a doença. Em relação à redução do peso, esta poderá prevenir a ocorrência de OA, dado a obesidade ser considerada um fator de risco modificável.

Atividade física e exercício físico

Falar de atividade física e da prática de exercício físico requer a definição prévia destes dois conceitos. A «atividade física» é entendida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos, do qual resulta o dispêndio energético. O «exercício» corresponde a uma subcategoria da atividade física, que se caracteriza por um plano estruturado e repetitivo, visando a manutenção ou melhoria de uma ou mais componentes da aptidão física (cardiorrespiratória, flexibilidade, força e resistência muscular). Constituem exemplos de atividade física, caminhar, nadar, jardinar e realizar tarefas domésticas, enquanto em relação ao exercício são considerados inúmeros tipos, regra geral, integrando classes/programas organizados, tal como a ginástica aeróbica, hidroginástica, dança, entre outros, ou exercícios com cargas adicionais.

Diversos estudos científicos comprovam a importância da relação entre a atividade física e a saúde, que se traduz pelo aumento da esperança de vida, probabilidade diminuída de desenvolver doenças cardiovasculares, proteção em relação a diversas formas de cancro, prevenção da osteoporose, da hipertensão e da diabetes³⁷⁻⁴². Acrescem ainda benefícios para a saúde mental, nomeadamente a diminuição do *stress*, da depressão e ansiedade, e melhoria do humor⁴³.

Contrariamente aos benefícios descritos, existe a percepção que o exercício é potencialmente deletério para as articulações, em particular do membro inferior, provavelmente pela confusão com as lesões resultantes da prática desportiva. Com efeito, não existem evidências da influência negativa do exercício sobre articulações, no contexto de articulações normais e atividade moderada. Já o mesmo não é possível afirmar relativamente aos atletas de alta competição, envolvidos em atividades que se caracterizam por forças repetitivas de impacto elevado e de intensidade elevada (desportos coletivos, corrida, ténis), que parecem ter um risco aumentado de desenvolvimento de OA na coxo-femoral e joelho, em comparação com controlos emparelhados para a idade^{44,45}. Em contraste, encontram-se os exercícios de baixo e moderado impacto, tal como a marcha, natação, remo e esqui de fundo,

onde não parece existir associação entre a sua prática e o risco de OA. Se adicionarmos aos efeitos do exercício de intensidade moderada o alívio temporário da dor^{46,47}, o exercício pode ter uma utilidade clínica como método para o tratamento da dor. A analgesia induzida pelo exercício tem sido relatada em diversos estudos que utilizaram uma variedade de estímulos dolorosos, em que a justificação mais amplamente apontada consiste na ativação dos mecanismos que estimulam a produção de opióides endógenos. Adicionalmente, foi relatado por Sparling, et al.⁴⁸ um outro mecanismo para a analgesia induzida pelo exercício correspondente à ativação do sistema endocanabinóide, comprovado pelos níveis aumentados de anandamida na circulação, que se pensa agir nas fibras sensoriais, provocando o alívio da dor.

A atividade física regular, como as atividades normais de suporte do peso corporal realizadas numa base diária, é necessária para manter a força muscular normal e a estrutura e função articular. Essas qualidades ajudam a proteger as articulações de lesões, de movimentos anormais e da limitação da amplitude articular, assegurando a nutrição da cartilagem articular e lubrificação das superfícies articulares. Todos estes efeitos contribuem para a manutenção de articulações saudáveis⁴⁹. Concretamente em relação à nutrição da cartilagem, em virtude de esta ser avascular, a sobrevivência dos condrócitos e o seu metabolismo dependem da difusão e transporte de nutrientes e metabolitos através da matriz, que se deslocam de e para o líquido sinovial. A penetração eficaz deste fluido para o interior da cartilagem faz-se através do mecanismo de imbibição assegurado pelo movimento articular que proporciona a alternância entre a compressão/descompressão. A importância da carga mecânica ótima na manutenção de articulações sãs foi reconhecida há muito tempo atrás, e ilustrada de uma forma sábia pela citação de Sokoloff⁵⁰: «A cartilagem pode sobreviver numa vasta extensão de solicitações, mas abaixo ou acima ela sofrerá». Assim, considera-se uma janela ótima de carga mecânica em que a magnitude de carga fisiológica estimula a atividade anabólica dos condrócitos; carga mecânica reduzida resultante de imobilização ou desuso provocam efeitos catabólicos, enquanto perante cargas mecânicas elevadas, por exemplo, consequência da obesidade ou da atividade física intensa, os processos catabólicos superam a atividade anabólica⁵¹ (Fig. 2). Embora para o metabolismo normal da cartilagem seja requerida uma carga fisiológica ótima, na articulação com OA coloca-se o desafio em encontrar o equilíbrio entre a magnitude da carga das zonas sãs da cartilagem com a das áreas com alterações degenerativas. Assim, dada a manifesta redução da resiliência da cartilagem, é expectável um desvio para a direita das cargas mecânicas, ou seja, cargas consideradas fisiológicas passam a ser consideradas excessivas e carga reduzidas tornam-se «normais», sendo por isso aconselhados exercícios de baixo e moderado impacto.



Figura 2. Representação esquemática da carga mecânica exercida sobre a cartilagem articular e respectivas repercussões nos condrócitos e matriz cartilágnea (seta da esquerda – carga reduzida; seta do meio – carga fisiológica; seta da direita – carga excessiva).

Prescrição do exercício na osteoartrose

Os benefícios do exercício recreativo não são distintos daquele que é prescrito como parte de uma intervenção terapêutica. O exercício tem sido uma componente central para a gestão da OA, podendo ser prescrito para facilitar a perda de peso, preservar a amplitude de movimento articular, melhorar a força, melhorar o desempenho funcional e reduzir os sintomas^{52,53}. Indivíduos com OA têm sido encorajados a participar em programa de exercícios aeróbios de baixo impacto (marcha, bicicleta, natação ou exercícios aquáticos)⁵⁴.

Na prescrição do exercício para a terapêutica da OA, é necessário não somente conhecer os fundamentos da fisiologia do exercício, como os princípios que regem o treino⁵⁵, merecendo destaque o princípio da individualização e o princípio da progressão. Em relação ao primeiro, é fundamental respeitar as características individuais de cada paciente, no que concerne ao processo patológico⁵⁶, nomeadamente o grau de gravidade da OA e manifestação dos principais sintomas, nos quais se destaca a dor e o nível inicial de condição física do paciente. Ainda que o paciente integre uma classe, é fundamental atender a estes aspetos, devendo monitorizar-se durante e após cada sessão a intensidade da dor e a intensidade do esforço, através respetivamente de uma escala da dor e escala de percepção subjetiva do esforço (*rate of perceived exertion* – RPE)⁵⁷. O paciente deve, ainda, adquirir a capacidade de identificar os exercícios que possam aumentar a dor articular, e distinguir entre dor articular e tensão muscular resultante da solicitação dos músculos. Caso a dor articular persista durante duas horas após o exercício e ultrapasse a intensidade da dor antes do exercício, é sinal de que o exercício foi realizado acima da capacidade individual, e que a sua duração e/ou intensidade deverá ser reduzida nas sessões futuras.

Relativamente ao princípio da progressão, este pressupõe que a carga de treino (duração e/ou intensidade) aumente de sessão para sessão de uma forma gradual, o que presume a existência

de regularidade na sua realização. Caso esta não se verifique, poderá ser contraproducente. Por exemplo, um atleta que realiza uma atividade intensa apenas aos fins de semana, não a realiza muitas vezes e, por isso, viola o princípio da progressão. O princípio da progressão também nos esclarece acerca da necessidade de uma boa recuperação após o esforço. Sujeitar o organismo a um *stress* contínuo e sobrecarga constante pode causar exaustão física e lesões. No caso da artrite, o aumento da carga de treino deve realizar-se de uma forma lenta, devendo privilegiar-se a progressão através do aumento da duração da atividade/exercícios, em detrimento do aumento da intensidade.

As principais metas de um programa de exercício para tratamento da OA consistem: na redução da limitação funcional através da diminuição da dor articular; no aumento da amplitude articular e força muscular; na normalização da marcha (no caso da OA das articulações do membro inferior) e melhoria na realização das atividades da vida diária; na proteção da articulação com OA de agressões futuras, reduzindo o *stress* na articulação, atenuando as forças articulares e melhorando a componente biomecânica e na prevenção do nível de incapacidade e do estado de saúde precário, resultante da inatividade, aumentando diariamente o nível de atividade física e melhorando a condição física⁵⁸. Os objetivos de um programa de exercício deverão ser definidos conjuntamente com o paciente, podendo ser fundamentais para a sua adesão a esta forma de tratamento⁵⁹.

Um programa de exercício para a OA deve contemplar as seguintes componentes: aeróbia; força e resistência muscular, flexibilidade e funcionalidade. As recomendações gerais para a prescrição do exercício na OA são consistentes com as adotadas para os indivíduos aparentemente saudáveis, obedecendo ao princípio FITT que apresenta uma especificação da Frequência (F), Intensidade (I) Tempo ou duração (T), e Tipo ou modo (T) do exercício a ser realizado⁶⁰. O Quadro 2 ilustra a aplicação do princípio FITT aos diferentes tipos de exercício, sendo genérico para a artrite, onde se engloba a OA, a artrite reumatóide, as doenças reumáticas mais comuns, e também a espondilite anquilosante, lúpus e gota, entre outras. No caso das doenças reumáticas inflamatórias, o exercício vigoroso está contra indicado na presença de inflamação aguda da articulação.

Exercícios aeróbios

A escolha dos exercícios depende largamente da localização da OA e, como princípio de segurança, recomendam-se exercícios aeróbios que minimizem o *stress*, a dor, a degeneração ou a deformação das articulações⁶¹. Assim, um indivíduo com OA numa das articulações do membro inferior deve optar por atividades de baixo impacto, como a natação, exercício aquático, ciclo ergómetro de braços, pois causarão uma sobrecarga menor do que exercícios onde exista suporte de peso corporal. Pelo contrário,

Quadro 2. Prescrição do exercício para a artrite			
Tipo (Modo)	Frequência	Intensidade	Duração
Aeróbio (cardiovascular) Exercícios rítmicos que mobilizam um grande número de grupos musculares (marcha, bicicleta, remo, natação, exercícios aquáticos, dança)	3-5 dias/sem	60-80% da FC _{máx} PSE 11-16/20	5-10 min/sessão até 20-30 min/sessão, se tolerável Privilegiar a progressão da duração sobre a intensidade
Força/resistência muscular Exercícios em que através da contração muscular há deslocamento de um peso ou de outro tipo de resistência (pesos livres, máquinas de musculação, bandas elásticas)	2-3 dias/sem em dias não consecutivos	Iniciar com uma carga adicional de baixo peso, cerca de 10% da força máxima individual; progredir com aumentos semanais de 10%, se a dor for tolerável	No início 1 série ou mais de 2-3 repetições e aumentar até 10-15 repetições por exercício
Flexibilidade Exercícios de alongamento destinados a manter ou aumentar a amplitude de movimento em redor de uma articulação	Mínimo diariamente	Passivo Manter 10-30 s	Alongamento dos principais grupos musculares
Funcional Exercícios que simulam as atividades da vida diária com o objetivo de melhorar o equilíbrio, marcha e as tarefas do quotidiano			
FC _{máx} : frequência cardíaca máxima; PSE: percepção subjetiva do esforço. (adaptado de Minor & Kay, 2009 ⁵⁸ ; ACSM, 2009 ⁶⁰).			

se a OA atinge uma articulação do membro superior, caso da articulação gleno-umeral, aconselham-se exercícios aeróbios que envolvam os membros inferiores.

Exercícios de força/resistência muscular

Estes exercícios podem ser realizados de uma forma estática ou dinâmica, i.e., sem e com movimento. As contrações estáticas ou isométricas voluntárias, máximas e sub-máximas, têm a vantagem de poderem ser realizadas em angulações antiálgicas, não agravando tanto os sintomas. Uma forma de alcançar uma melhoria superior na força muscular consiste em aumentar a velocidade, bem como a duração das contrações, por exemplo, de 3 para 6 segundos. O trabalho muscular dinâmico envolve dois tipos de contrações: concêntricas, em que a força muscular supera a resistência a vencer, e excêntricas em que se verifica o oposto, i.e., a força muscular é inferior à resistência. Este tipo de contrações realiza-se quando o movimento/exercício é efetuado a favor da força da gravidade, sendo o deslocamento do segmento corporal travado sempre que o músculo resiste, alongando-se de uma forma controlada.

Embora o treino de força seja uma das componentes fundamentais do exercício, não existe evidência clara da relação entre a dose/resposta ótima, daí a necessidade de se terem em consideração os sintomas individuais e o nível de força inicial. A avaliação da carga inicial de treino pode ser realizada através de um teste de repetições, por exemplo, um teste de 12 ou 15 repetições. Na progressão dos exercícios de força muscular, deve privilegiar-se primeiramente

o aumento do número de repetições e só depois o aumento da resistência.

Os exercícios de força e resistência muscular podem ser executados em cadeia cinética aberta (extremidade livre) ou fechada (extremidade fixa) (Fig. 3). Os primeiros permitem o fortalecimento seletivo de um grupo de músculos agonistas, músculos responsáveis pela realização de um determinado movimento articular. Por exemplo, no caso da gonartrose, o fortalecimento seletivo do quadríceps é primordial para manter o desenvolvimento deste músculo, combatendo a atrofia em resposta à instalação do ciclo vicioso da dor⁶². Quanto aos exercícios em cadeia cinética fechada, estes são fundamentais para o desenvolvimento da força funcional, força que implica a coordenação intermuscular, permitindo a solicitação dos músculos em ação excêntrica, tão necessária à realização de tarefas da vida diária, como o descer escadas.

Exercícios de flexibilidade

Este tipo de exercícios visa a manutenção e/ou melhoria da amplitude do movimento e a redução da rigidez, contribuindo para o aumento da mobilidade articular. Além disso, estes exercícios proporcionam a redução das forças de compressão intra-articulares, resultantes da contenção excessiva exercida pelas estruturas cápsulo-ligamentares e tendões envolventes que oferecem uma maior resistência, particularmente nos limites do movimento. Os exercícios de flexibilidade devem ser realizados no início do trabalho aeróbio ou de força. Recomendam-se alongamentos estáticos ou dinâmicos, os quais devem fazer parte da rotina diária do paciente osteoartrosico, e cujo trabalho deverá ser realizado todos os dias da semana.

Exercícios funcionais

Nestes tipos de exercícios são realizados movimentos multiarticulares que exigem coordenação intermuscular entre diferentes segmentos corporais. Além disso, promovem o equilíbrio que é de extrema importância, dada a disfunção verificada nos proprioceptivos articulares que fornecem aferências importantes para os centros do Sistema Nervoso Central, implicados na sua regulação, encontrando-se também envolvidos em reflexos medulares, que contribuem para a reposição do equilíbrio.

Programas de exercício

Diversos tipos de programas de exercícios têm sido utilizados para esta população, destacando-se os programas de exercícios realizados em casa (*home-based*)⁶⁴, no domicílio ou em residências e lares, que evitam o deslocamento dos pacientes quando existe forte restrição da mobilidade. Estes têm a vantagem de poderem ser realizados ao ritmo do doente, tendo este a opção de escolher a melhor hora do dia para realização da sessão de exercício, assim como em optar pelos dias da semana da sua conveniência.

Na prática organizada de exercício, o indivíduo beneficia da socialização e da dinâmica de grupo que se gera. Os programas de exercícios em grupo podem ser realizados em ginásio, sala de exercício, piscina^{65,66} ou inclusive em instituição onde se encontrem idosos (lar ou centro de dia). Em qualquer das situações, apesar de os exercícios serem programados para o grupo, há que ter em consideração o princípio da individualidade. Por último, destacaremos os programas de exercício aquático que, apesar de exigirem instalações específicas, se foram criadas condições de acessibilidade para os doentes, trazem consideráveis vantagens. O meio aquático é o meio ideal para a realização de exercício, ao possibilitar o aproveitamento de propriedades deste meio como: a desgravitação dos segmentos, reduzindo a carga mecânica imposta às articulações do membro inferior, sendo o movimento menos doloroso; a resistência moderada oferecida pela água, proporcionando o fortalecimento muscular quando o movimento é resistido (sentido da horizontal para a vertical), e facilitando o deslocamento quando o movimento é assistido (a favor da força de flutuação); o equilíbrio através da flutuabilidade, principalmente em águas mais profundas, onde é exigido um esforço maior na estabilização do corpo. Por outro lado, quando o exercício é realizado em água quente, o aumento da temperatura corporal proporciona, além do relaxamento muscular, a redução da dor e aumento da circulação.

Um dos programas com resultados comprovados é *Arthritis Foundation YMAC Aquatic Program*⁶⁷, desenvolvido pela *Arthritis Foundation* e o *YMCA*, que se encontra implementado com sucesso nos E.U.A. Este programa é realizado em água quente (28-31°), e os efeitos observados consistem na redução da dor e da rigidez articular,

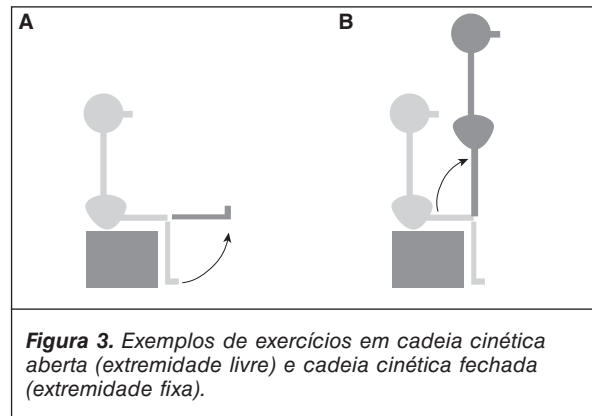


Figura 3. Exemplos de exercícios em cadeia cinética aberta (extremidade livre) e cadeia cinética fechada (extremidade fixa).

melhoria ou manutenção da amplitude articular, incremento da força muscular e melhoria da condição física, com repercussões positivas na funcionalidade.

Conclusões

O exercício físico constitui-se como uma das opções de intervenção mais válidas e de benefícios reconhecidos na promoção da melhoria da aptidão física e do estado de saúde dos indivíduos com OA. Este não deverá ser focalizado apenas nas limitações (dor, fraqueza muscular, redução da amplitude articular), mas nas incapacidades funcionais decorrentes das mesmas. Inúmeras pessoas com OA podem ser bem-sucedidas, se integradas em programas comunitários supervisionados por profissionais qualificados, experimentando o alívio dos sintomas e melhoria da capacidade de realização das atividades da vida diária. O tipo de exercício apropriado e a dose certa resultará em benefícios, não apenas para as articulações atingidas pela OA, mas para a saúde em geral e bem-estar, ao promover o aumento da independência funcional e a melhoria da qualidade de vida.

Bibliografia

- Lucas R, Monjardino MT. O estado da reumatologia em Portugal. Parte 1. Observatório Nacional das Doenças Reumáticas - ONDOR. 2010.
- World Health Organization (WHO). The burden of musculoskeletal diseases at the start of the new millennium: report of Who scientific group. Geneva. 2003.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
- Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1207-13.
- Direção Geral de Saúde. Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas: Despacho Ministerial de 26-03-2004. Lisboa: DGS. 2004.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10:287-333.
- Ferrell B, Ferrell BR. Principles of pain management in older people. *Compr Ther.* 1991;17(8):53-8.
- Hopman-Rock M, Odding E, Hofman A, Kraaijaat FW, Bijlsma JW. Differences in health status of older adults with pain in the hip or knee only and with additional mobility restricting conditions. *J Rheumatol.* 1997;24(12):2416-23.
- Brandt K. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis, 2nd Ed. Indiana: Professional Communications, Inc. 2000.
- Maroudas, A. Physicochemical properties of articular cartilage. In: MAR Freeman (Ed), *Adult articular cartilage*, 2nd edition, London: Pitman Medical. 1979:215-331.

11. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Altman RD, Ghandur-Mhaimneh L, Howell DS, Woessner JF Jr. Collagenolytic activity and collagen matrix breakdown of the articular cartilage in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1983;26(7):866-74.
12. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. The role of metabolic factors and blood pressure in the association of obesity with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1988;15(12):1827-32.
13. Felson D. Preventing knee and hip osteoarthritis. *Bull Rheum Dis.* 1998;7(2):5-7.
14. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ: The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(3):623-43.
15. O'Reilly S, Doherty M. Clinical features of osteoarthritis and standard approaches to the diagnosis. In: KB Brandt, MD Dohert, LS Lohm-ander (Eds), *Osteoarthritis.* Oxford, UK: Oxford University Press. 1998:197-217.
16. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(10):599-606.
17. Schnitzer TJ. Genesis of pain. In *OARSI Primer* (<http://primer.oarsi.org>). 2011:1-10.
18. McDougall JJ: Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):220-9.
19. Las, V. Fisiopatologia da dor. In J Canas da Silva, V Las, *Dor em Reumatologia.* Lisboa: Permanyer. 2007:9-13.
20. Goldenberg DL, Egan MS & Cohen AS. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol.* 1982;9:204-9.
21. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, Kazis L, Gale DR. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2001;134(7):541-9.
22. Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol.* 1996;23(6):1031-6.
23. Hill L, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, Felson DT. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(6): 1330-7.
24. March L. Articular cartilage in health and disease. In P Sambrook, L Schrieber, T Taylor, A Ellis (Eds) *The Musculoskeletal System.* London: Churchill Livingstone. 2001:85-103.
25. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain.* 2006;123(1-2):6-9.
26. Stokes M, Young A. The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness. *Clin Sci (Lond).* 1984;67(1):7-14.
27. Slemenda C, Brandt K, Heilman D, Mazzuca S, Braunstein E, Katz B, Wolinsky F. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med.* 1997;127(2):97-104.
28. Grelsamer R, Loebl S. *The Columbia Presbyterian Osteoarthritis Handbook: The Complete Guide to the Most Common Form of Arthritis.* New York: Macmillan. 1997.
29. Stitik T, Hochberg MC. Baseline program. In: RW Moskowitz, RD Altman, MC Hochberg, JA Buckwalter, VM Goldberg (Eds), *Osteoarthritis - diagnosis and medical/surgical management*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007:257-65.
30. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:137-62.
31. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis . Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18:476-99.
32. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIISIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64:669-81.
33. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003, 62:1145-55.
34. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al.: American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:465-74.
35. World Health Organization (WHO). *Normative Guidelines on Pain Management.* Geneva. 2007.
36. Rannou F, Poiraudou S. Non-pharmacological approaches for treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:93-106.
37. Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS Jr, Clarke DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989;262:2395-401.
38. Berlin JA, Colditz GA, Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990;132:612-28.
39. Blair SN, Kohl HW, Gordon NF, Paffenbarger, RS. How much physical activity is good for Health? *Annu Rev Public Health.* 1992;13:99-126.
40. Lane NE, Bloch DA, Jones HH, Marshall WH Jr., Wood PD, Fries JF. Long distance running, bone density and osteoarthritis. *JAMA.* 1986;255:1147-51.
41. Paffenbarger, RS, Wing AL, Hyde RT, Rung D. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol.* 1983;117:245-57.
42. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;325:147-52.
43. Stephens, T. Physical activity and mental health in the United States and Canada: Evidence from four population surveys. *Prev Med.* 1988;17:35-47.
44. Kujala UM, Taimela S, Antti-Poika I, Orava S, Tuominen R, Myllynen P. Acute injuries in soccer, ice hockey, Acute injuries in soccer, ice hockey, analysis of national registry data. *BMJ.* 1995;311:1465-8.
45. Spector TD, Harris PA, Hart DJ, et al. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum.* 1996;39(6):988-95.
46. Koltyn KF, Garvin AW, Gardiner RL, Nelson TF. Perception of pain following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:1418-21.
47. Markoff RA, Ryan P, Young T. Endorphins and mood changes in long-distance running. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14:11-5.
48. Sparling PB. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuro Report.* 2003;14(17):2209-11.
49. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. *Physical activity and Health: A Report of the Surgeon General Atlanta, GA.* 1996.
50. Lequesne MG, Dang N, Lane NE. Sport practice and osteoarthritis of the limbs. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997;5(2):75-86.
51. Griffin TM, Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. *Exer Sport Sci Rev.* 2005;33(4): 195-200.
52. Ettinger WH, Jr, Burns R, Messier SP, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA.* 1997;277(1):25-31.
53. Bennell KL, Hinman RS, Metcalf BR, et al. Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheumatic Dis.* 2005;64:906-12.
54. Roddy E, Zhang W, Doherty M, Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:544-8.
55. Kujala UM. Benefits of exercise therapy for chronic diseases. *Br J Sports Med.* 2006;40:1,3-4.
56. Grabiner MD. Obesity and lower extremity osteoarthritis: Is body mass destiny? National Association for Physical Education in Higher Education. 2004;56,41-9.
57. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
58. Minor M, Kay D. Arthritis. In JL Durstine, GE Moore, P Painter, S Roberts, Eds. *ACSM's Exercise Management for Persons with Chronic Diseases and Disabilities*, 3rd Ed. Champaign: Human Kinetics. 2009;259-65.
59. Fitzgerald GK, Oatis C. Role of physical therapy in management of knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:143-7.
60. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
61. Gordon NF. *Arthritis. Your complete exercise guide.* Champaign: Human Kinetics Publishers. 1993.
62. Hurley MV. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25:283-98.
63. Petrela RJ, Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis. A randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 2000;27:2215-21.
64. Espanha MM, Lago R, Carvalho MJ, Rego AJ, Teles J. Effects of exercise program on pain, joint stiffness and physical function in elderly patients with Knee Osteoarthritis. *Nursing-based versus Home-based exercise.* *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(Suppl 2):S25-S26.
65. Pais S, Espanha M, Santos M, Alves V, Silva C. Aquatic Exercise Program. Effects on Physical Function in patients with knee osteoarthritis. In H Hoopeler, T Reilly, E Tsolakidis, L Gfeller, S Klossner (Eds), 11th Annual Congress of the European College of Sport Science Book of Abstracts. Lausanne: European College of Sport Science. 2006;139.
66. Yazigi F, Espanha M, Silva C; Armada-da-Silva P. Aquatic exercise improves pain and 6MWT in elderly with knee arthritis. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:5(Suppl):3655.
67. *Arthritis Foundation YMCA Aquatic Program AFYAP. Instructor Manual.* 4th edition. Atlanta: The Arthritis Foundation. 2002.

A Certificação de Uma Unidade de Dor

Maria Carlos Cativo

Resumo

A necessidade de certificar e garantir a qualidade dos serviços prestados, seja em que área for, tem vindo a ser sentida com cada vez maior acuidade em todos os setores da sociedade.

A nível da prestação de serviços clínicos, essa necessidade tornou-se quase uma condição de sobrevivência, numa altura em que todos os esforços devem ser feitos para garantir a prestação de serviços/cuidados de qualidade, com uma correta gestão de recursos, otimização de gastos e, principalmente, a satisfação dos utentes/doentes/cuidadores e dos colaboradores.

Neste sentido, a integração dos processos de trabalho de determinado serviço dentro de um processo de gestão de qualidade, submetido a normas de qualidade reconhecidas internacionalmente, começaram a surgir um pouco por todo o lado.

No nosso país, esta realidade começa finalmente a ser reconhecida, e os processos de certificação dos mais variados serviços clínicos começam a surgir por todo o lado, nas mais diversas realidades prestadoras de cuidados. No entanto, faz falta ainda uma certa cultura de qualidade em que os processos de certificação deverão fazer parte, desde o início, do planeamento e estruturação de qualquer serviço que se proponha prestar cuidados de saúde. Neste sentido, o propósito do artigo que agora trazemos a público é fundamentalmente partilhar a experiência da certificação de uma Unidade de Dor Crónica (UDC), que foi pioneira em Portugal.

Todo o trabalho desenvolvido foi fruto de muito estudo e da inspiração em modelos estrangeiros de serviços de saúde semelhantes ao nosso, como é o caso do serviço nacional de saúde espanhol e da aplicação à nossa realidade. Mesmo assim, o resultado final foi alvo de muitas alterações na base da tentativa/erro, aquando da aplicação que se ia fazendo no terreno.

O facto de o sistema de gestão da qualidade (SGQ) da UDC se basear em dois processos de gestão (PG): o PG da dor crónica e o PG de cuidados paliativos, tem a ver com a realidade do nosso hospital, na altura do processo de certificação, em que não havia qualquer estrutura organizada que prestasse cuidados paliativos. Desse modo ficava assegurada a prestação de cuidados aos doentes paliativos, sob a forma de controle de sintomas e a referenciação para a rede nacional de cuidados paliativos.

Palavras-chave: Qualidade. Sistema de gestão da qualidade. Certificação de serviços de saúde. Procedimentos de gestão em dor crónica. Cuidados paliativos.

Abstract

The need to certify and guarantee the standardized quality of provided services, regardless of related fields or professional areas, has been increasing exponentially in all sectors of modern society.

Regarding the availability of clinical services, such certification has become an absolute basic necessity, in a time in which great efforts must be taken collectively in order to assure quality service and care, paired with optimized resource and cost management and overall customer/patient/caretaker/contributor satisfaction.

In order to achieve such proficiency, the work-process integration of any service included in a quality management system, subjected to internationally recognized quality standards has started gaining momentum across the globe.

Regarding our country, this reality is finally becoming acknowledged and recognized, and certification processes regarding all sorts of basic necessities have begun to bloom in every care/service-providing entity.

However, a certain quality baseline has yet to be developed. Such a level should be the foundation of every single planning and structural service that provides healthcare.

Our goal to share the certification process of the “Chronic Pain Unit” – Unidade de Dor Crónica, a pioneer in Portugal – was introduced to answer that exact need, by taking foreign healthcare services as examples (e.g. Spain National Healthcare Services) and applying the same principals to our current situation.

Even so, the result was still subject to various modifications, by processes of trial/error while that same system was being applied and used in our country.

The Quality Management System (SGQ or Sistema de Gestão da Qualidade) is based in two management methods: Chronic pain management; Palliative care management. Both are related to the current situation of our hospital, at a time when there was no organized structure in the Certification Procedure that involved palliative care. By doing so, palliative care provided to patients in this unit was under a strict symptom-control, under the control of the National Palliative Care Network (Rede Nacional de Cuidados Paliativos). (Dor. 2013;21(2):37-40)

Corresponding author: Maria Carlos Cativo, maria.cativo@chedv.min-saude.pt

Key words: Quality. Certification control management system. Healthcare certification. Chronic pain management procedures and palliative care.

A UDC tem o seu SGQ desenvolvido de acordo com a norma NP EN ISSO 9001:2008 e restantes requisitos legais e regulamentares aplicáveis, tendo identificado o processo de terapêutica da dor como a base para uma interligação entre as atividades que realiza, o qual interage com um conjunto de metodologias de gestão que fazem parte da referida norma.

Iniciativa: certificação da Unidade de Dor Crónica.

Entidade: Unidade de Dor Crónica – unidade de Oliveira de Azeméis (ex-hospital de São Miguel) – centro hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE.

Entidades parceiras: SINASE (empresa de auditoria que acompanhou a certificação) e APCER (associação que atribuiu a certificação).

Destinatários/beneficiários potenciais: população abrangida pelos centros de saúde de Oliveira de Azeméis, Vale de Cambra, S. João da Madeira, Albergaria e Arouca; profissionais da equipa da Unidade de Dor Crónica e profissionais dos restantes serviços da unidade de Oliveira de Azeméis.

Categoria: qualidade.

Ponto de situação: a certificação da unidade de dor foi atribuída em janeiro de 2009. A primeira auditoria de acompanhamento programada pela APCER para dezembro de 2009 foi suspensa por deliberação do conselho de administração do CHEDV.

Em Portugal, a UDC é a primeira unidade de dor certificada pelos processos ISSO, no âmbito da realização de procedimentos no domínio da terapêutica de controlo da dor crónica e de cuidados paliativos.

A política de qualidade adotada assume-se como elemento estruturante do SGQ e tem por objetivos:

- a prestação de cuidados de saúde de qualidade;
- a valorização dos seus colaboradores, através do constante aperfeiçoamento técnico e científico; a atualização e otimização dos recursos existentes, visando o rigor da execução e o reconhecimento, pelos seus pares e pela comunidade, e o respeito pela declaração de princípios: honestidade, humildade, ciência e disponibilidade.

Uma exigência do presente... um investimento do futuro

O SGQ é a chave do sucesso da UDC porque aposta na melhoria contínua de serviços e de

processos, através da definição de uma política de qualidade e respetivos objetivos; da obtenção dos resultados de auditorias; da análise de dados; das ações corretivas e preventivas e da revisão pela gestão.

Caracterização funcional da Unidade de Dor Crónica

A UDC iniciou a sua atividade de uma forma organizada no âmbito da terapêutica da dor crónica, oncológica e não oncológica, em abril de 1996, uma vez que, face à crescente procura deste tipo de terapêutica por parte dos serviços de urgência e de medicina interna, tornava-se necessária uma organização mais sistematizada, de forma a providenciar uma resposta efetiva às necessidades da população.

Neste sentido, com a inauguração das novas instalações da consulta externa, a UDC passou a dispor de um gabinete próprio de consulta, duas salas de tratamento e uma sala de bloco operatório, completamente equipadas.

Em junho de 2006, foi então criada a UDC, unidade autónoma com dois centros de custo próprios (hospital de dia e consulta externa), passando a dispor de uma equipa multidisciplinar constituída pelos seguintes elementos:

- uma médica anestesista, em dedicação exclusiva, com formação pós-graduada em terapêutica da dor e cuidados paliativos;
- duas enfermeiras em tempo completo, com formação em terapêutica da dor crónica;
- um neurologista e um internista, com formação em dor crónica, com três horas semanais de dedicação à consulta multidisciplinar;
- uma psicóloga clínica com três horas semanais, com formação em psicologia da dor crónica;
- duas administrativas;
- uma assistente operacional a tempo inteiro.

A UDC dispõe de uma linha telefónica direta, com funcionamento diário.

Quando, a 30 de janeiro de 2009, a UDC recebeu formalmente o certificado de conformidade APCER n.º 2009/CEP.3350, tornou-se a primeira Unidade de Dor Crónica do país, certificada pelo referencial normativo ISO 9001:2008.

Este projeto de certificação, pelo seu pioneirismo em Portugal, demonstra indubitavelmente o caráter inovador do trabalho desenvolvido.

Relevância clínica

Dispondo de instalações e equipamentos próprios em quantidade e qualidade adequadas, de uma equipa de recursos humanos qualificada pela sua diferenciação científica e técnica e de um historial de cerca de 13 anos de atividade, a UDC é em Portugal a primeira unidade de dor certificada pelo referencial normativo ISO, no âmbito da realização de procedimentos no domínio das terapêuticas de controlo da dor crónica e dos cuidados paliativos.

De forma a atestar os serviços prestados pela UDC com a qualidade adequada e conforme as boas práticas profissionais e os requisitos legais, o processo de certificação assenta particularmente na definição, implementação, manutenção e melhoria do SGQ, visando essencialmente dotar a unidade de princípios, metodologias e instrumentos necessários à implementação e gestão da mudança organizacional.

Tendo identificado o processo de terapêutica da dor como base para a interligação entre as atividades que realiza, o domínio da certificação da UDC é a prestação de cuidados de saúde de diagnóstico e orientação terapêutica a doentes com dor crónica, nomeadamente consulta externa, avaliação psicológica/terapia de grupo, e diversas terapêuticas analgésicas na UDC e no domicílio.

Em termos organizacionais, foram definidas, numa ótica de processos, as funções, tarefas e responsabilidades dos intervenientes, favorecendo um sistema de comunicação eficaz que promova a motivação de todos os profissionais de saúde envolvidos neste projeto.

Em termos operacionais, foi adotada uma abordagem baseada em metodologias de gestão clínica que visam promover o envolvimento do doente, família e comunidade, tais como:

- a política de prestação dos cuidados;
- o investimento permanente em formação;
- o reforço das competências da equipa;
- a gestão por objetivos;
- as auditorias clínicas;
- a prática baseada na evidência;
- a atuação na minimização;
- o controlo dos riscos;
- a integração de instrumentos de melhoria contínua da qualidade;
- a coordenação dos sistemas de informação e dos processos clínicos, enquanto fator essencial de monitorização da qualidade dos serviços prestados.

Relevância económica

Embora, pelo pouco tempo decorrido, não exista ainda informação que possa documentar a relevância económica deste projeto, é certo que a aplicação destas boas práticas irá constituir uma oportunidade de melhoria na estratégia organizacional e, nomeadamente, ao nível da eficiência da UDC:

- num contexto de minimização de custos;
- de reforço da qualificação dos recursos humanos e de monitorização de todos os equipamentos e;

- meios associados ao espaço de trabalho.

A identificação e implementação de medidas ajustadas de combate ao desperdício e à ineficiência, conducentes à melhoria da qualidade do serviço prestado, por exemplo, na seleção e avaliação de fornecedores, considerando a sua relevância na qualidade dos serviços prestados e na redução dos custos associados aos consumos.

Benefícios para os utentes e a sociedade

O doente com dor deve ser abordado de acordo com o modelo biopsicossocial, no qual deverão ser tidos em linha de conta fatores sensoriais da dor mas também implicações psicológicas, sociais e culturais.

No entanto, enquanto a dor aguda deve considerar-se fisiológica e funciona como um sistema de alerta do organismo, a dor crónica, ao contrário, ao provocar alterações significativas em órgãos e sistemas e até perturbações do foro psiquiátrico, não traz qualquer consequência benéfica para o indivíduo, condicionando negativamente a sua vida e podendo manter-se para além da cura aparente da lesão que lhe deu origem, tornando-se no principal ou até único problema do doente.

A dor crónica, considerada uma doença crónica *per se*, é já atualmente um problema de saúde pública considerando as alterações cognitivas, perturbações depressivas e de ansiedade, marcada interferência e significativa diminuição da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Tendo por princípio focalizar a sua prestação de cuidados de saúde na satisfação dos utentes, a UDC assumiu a responsabilidade de cumprir com os requisitos do SGQ e encontra-se comprometida com a procura de elevados padrões de qualidade assistencial, de forma a construir uma relação de confiança com os utentes e com a comunidade em geral.

O caráter multidimensional da dor e as dificuldades reconhecidas na sua adequada medicação e caracterização levaram a que a UDC procurasse dispor de procedimentos e práticas que garantam e demonstrem que os serviços prestados satisfazem os requisitos especificados, as necessidades e as expectativas dos utentes.

Neste contexto, todos os processos com influência na qualidade e relativos ao domínio da certificação e a outros a ele associados, são periodicamente monitorizados pela avaliação da atividade e dos resultados obtidos, de uma forma válida e reprodutível, através do recurso a indicadores de desempenho indexados a objetivos de qualidade.

Por outro lado, a realização periódica de inquéritos de satisfação aos doentes em tratamento ativo providencia conclusões que constituem verdadeiras oportunidades de melhoria na prestação dos serviços da UDC, na medida em que todas as reclamações e sugestões são registadas e analisadas, definindo as ações imediatas a tomar e a pertinência da implementação de uma ação corretiva/preventiva.

Estes procedimentos, além de fomentarem a política de comunicação interna, assente na informação partilhada pela equipa na qual, de acordo com a sua

formação e perfil, todos contribuem para o processo de tomada de decisão clínica, potencia também a comunicação externa, já que, ao ser feito o retorno da informação ao utente, é-lhe disponibilizado mais e melhor informação sobre o seu estado de saúde.

Neste âmbito, também a linha telefónica direta, em funcionamento todos os dias úteis das 8.00 às 20:00, facilita o contacto permanente da UDC com as populações que serve.

Procuramos satisfazer as necessidades dos utentes e, ao crescer de forma sustentada, assumimos o papel de uma unidade de proximidade.

A centralidade no utente tem promovido o bom funcionamento da unidade onde todos os colaboradores assumem o compromisso de garantir o respeito pela pessoa doente e seus familiares/cuidadores.

É também nesta perspetiva de humanização e integração que, num futuro próximo, a UDC pretende constituir uma equipa multidisciplinar de cuidados paliativos domiciliários que promova o tratamento de doentes referenciados, em meio familiar.

Para este projeto, foram já iniciados procedimentos que visam a referenciação de doentes paliativos que provêm nomeadamente dos serviços de internamento e de urgência, como primeira etapa no processo de diagnóstico e reconhecimento das necessidades existentes nesta área de prestação de cuidados.

Nesta fase, ainda embrionária, após a alta, o doente é referenciado para a consulta da UDC, onde será desencadeado todo o percurso de articulação dos cuidados de saúde primários e as equipas de apoio local e de acompanhamento aos familiares, quer em termos de apoio psicológico, quer em termos de monitorização terapêutica.

A implementação deste projeto implicará a afetação de uma viatura e de uma equipa de profissionais de saúde: médico, enfermeira, assistente social e psicóloga.

Sucesso/probabilidade de sucesso do projeto

A UDC assumiu um compromisso de melhoria contínua através da definição de uma política de qualidade, de objetivos da qualidade, dos resultados das auditorias, da análise de dados, das ações corretivas e preventivas e da revisão pela gestão, pelo que, para a UDC, a qualidade é uma ferramenta estratégica e uma mais valia na prestação de cuidados de saúde.

Acresce ainda que a própria abordagem de gestão, implementada pela liderança da UDC, promove o envolvimento, a motivação e a responsabilização dos colaboradores, e garante a disseminação dos valores e o cumprimento dos códigos de conduta, sendo condição necessária que todos os colaboradores estejam familiarizados e apliquem no seu trabalho as diretrizes e procedimentos que lhe estão associados para que a política da qualidade seja efetiva e adotada de um modo concertado.

Neste sentido, a definição dos objetivos da qualidade como propósitos que materializam os aspetos considerados pertinentes para o sucesso do projeto é feita de forma partilhada, considerando a

sua mensurabilidade e exequibilidade e consistência com a política da qualidade instituída.

Para cada um dos objetivos estabelecidos, são definidas as periodicidades de acompanhamento e planeadas as ações a serem desenvolvidas, os responsáveis envolvidos e os prazos a considerar de modo a assegurar o seu cumprimento, a eficácia e a eficiência dos processos e o enquadramento com a política da qualidade.

Anualmente, os elementos da equipa da UDC debruçam-se sobre toda a informação referida de modo a possibilitar a definição de alterações ao SGQ, a revisão dos objetivos e, se necessário, da própria política, sendo que tal não invalida a realização de revisões extraordinárias, sempre que considerado essencial, nomeadamente devido a modificações significativas verificadas no funcionamento do SGQ.

O nosso compromisso com os objetivos e com o alinhamento estratégico definido pela gestão de topo, são anualmente auditados, por uma entidade externa, que assegura o grau de comprometimento e de cumprimento da legislação, dos princípios e dos processos associados a todo o ciclo produtivo da unidade.

O rigor e a transparência nas decisões, como pressuposto ético da prática dos profissionais que colaboram na UDC, conferem credibilidade e fiabilidade aos resultados e promovem o bom nome da instituição, o *Clinical Governance*, e, em última análise, do serviço nacional de saúde.

Este perfil habilita a UDC a apostar no alargamento da sua área de influência, apresentando-se como um polo catalisador da prestação de cuidados, garante a promoção de «boas práticas», num contributo eficaz para o reforço da sua qualificação, assumindo o sucesso como o desafio da complementaridade e da partilha.

Resultados

Aumento da satisfação dos utentes relativamente à prestação dos cuidados clínicos e às condições da prestação, conforme demonstra tratamento estatístico realizado aos questionários aplicados antes da implementação do projeto (julho de 2008) e após a sua conclusão (dezembro de 2008).

O nível de satisfação dos colaboradores da UDC, relativamente ao relacionamento interpessoal e às condições de trabalho, após a conclusão do projeto, atingiu os 75%, conforme demonstra tratamento estatístico realizado aos questionários aplicados em janeiro de 2009.

Em resultado da candidatura efetuada, o projeto «Certificação da Unidade de Dor Crónica» obteve o segundo lugar no prémio hospital do futuro 2008/2009, na categoria qualidade em saúde – certificação.

Bibliografia

http://www.apcer.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=96%3Aiso-9001&catid=3&Itemid=10&lang=PT
<http://www1.ipq.pt/PT/Pages/Homepage.aspx>
http://www.iso.org/iso/home/standards/management-standards/iso_9000.htm