

DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 21 • N.º 3/2013

Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	4
Dor no Doente Idoso com Demência	5
Fibromialgia, o Desafio do Diagnóstico	11
Avaliação da Eficácia do Tratamento da Dor no Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA)	19
Células Gliais Satélite de Gânglios Sensitivos: Ultraestrutura, Fisiologia, Comunicação Intraganglionar e Papel na Dor	25
Paternidades na Luta Contra a Dor. 1.ª Parte	36



Director da revista

Sílvia Vaz Serra

EditoresArmanda Gomes
Ananda Fernandes
Graça Mesquita

Mensagem do Presidente da APED Duarte Correia	3
Editorial Sílvia Vaz Serra	4
Dor no Doente Idoso com Demência Catarina Matos e Joana Henriques	5
Fibromialgia, o Desafio do Diagnóstico Beatriz Pavão Braga e Cristina Fidalgo Sequeira	11
Avaliação da Eficácia do Tratamento da Dor no Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA) Vitor Costa, Acácio Espírito Santo, Vera Gonçalves, Carlos Macedo, Gabriela Pereira, Ana Carolina Rodrigues, Roberto Rodrigues, Elvira Sampaio, Ana Elisa Seródio, Inês Sousa e José Romão	19
Células Gliais Satélite de Gânglios Sensitivos: Ultraestrutura, Fisiologia, Comunicação Intraganglionar e Papel na Dor Filipa Alexandra Leite Costa e Fani Lourença Moreira Neto	25
Paternidades na Luta Contra a Dor. 1.ª Parte Joaquim J. Figueiredo Lima	36

Ilustração da capa: Expedito Dalmeida

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.: 1095AP123



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro

Impressão: CPP – Consultores de Produções de Publicidade, 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

Aproxima-se a data do congresso trienal da APED!

O 4.º Congresso Interdisciplinar de dor realiza-se 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. Creio que este evento será 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.

Este ano alteramos o figurino habitual do congresso, indo ao encontro das múltiplas sugestões que recebemos. Por esse motivo, na quinta-feira, dia 17 de outubro, precedendo o congresso ocorrerão diversos *workshops* (WS) dirigidos a pequenos grupos, dedicados aos temas «Nutrição, exercício e dor», «Como avaliar o doente com dor» e «Ecografia e dor», que acreditamos terão o vosso melhor acolhimento.

Temas diversos e atuais, como «Nutrição, exercício e dor», que a Professora Doutora Margarida Espanha dinamizará com o seu brilhantismo e empenho; O WS «Como avaliar o doente com dor», constituído por três módulos, tem por objetivo possibilitar em particular aos mais jovens, um conjunto de ferramentas muito úteis na prática clínica, por vezes um pouco olvidadas – a semiologia e o exame objetivo. Destacamos os grupos de trabalho/WS «A dor na criança» e «Psicologia na dor», que significam uma continuidade de uma atividade iniciada há cerca de um ano e cujo dinamismo, capacidade de intervenção e realização estarão bem patentes. O WS «Ecografia e dor», está a despertar imensa expectativa e interesse, encontrando-se neste momento as suas inscrições já encerradas!

Não posso deixar de referir que a APED, na sua página web www.aped-dor.org e www.aped-dor.com disponibilizou na área reservada, uma compilação de documentos que consideramos relevantes sobre dor, publicados por autores, entidades nacionais e internacionais, e autoridades de saúde portuguesas. Acredito que esta compilação agora disponível no nosso portal, e que distribuiremos no congresso em *pen drive*, constitui um importante documento de trabalho, que será de extrema utilidade para todos aqueles que se dedicam ao estudo e tratamento da dor, permitindo uma atualização constante dos seus conteúdos *on-line*.

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, numa participação abrangente de todas as pessoas e organizações.

Sem promessas inexecutáveis, propusemo-nos transmitir e concretizar os vossos anseios, pugnando por um melhor tratamento da dor aos nossos doentes, que são razão de ser da nossa atividade.

Atingimos alguns objetivos, outros... ficaram aquém do pretendido e desejado. Em particular, a implementação de uma ferramenta informática, consensual, exequível, e facilitadora dos registos eletrónicos das unidades de dor que têm sido considerados um objetivo de importância fundamental pela atual direção da APED. Efetuámos múltiplas diligências, auscultámos diversas opiniões, realizámos alguns *workshops* ou reuniões, onde discutimos este tema cadente.

À morosidade deste longo processo, acresce o reduzido número de aportes, pela necessidade de se formularem propostas de alteração ou de novas sugestões a implementar, o que ficou, na minha opinião, muito aquém do desejado. Por estes motivos, para além do módulo básico, desenvolvemos e concluímos um *item* para avaliar os registos referentes à neuromodulação e à acupuntura já finalizados. Estão em curso os trabalhos conducentes à elaboração dos mesmos para a radiofrequência (RF) e para a dor irruptiva (em desenvolvimento recentemente).

Integrei uma equipa coesa, participativa, na diversidade de pensamentos e opiniões, fruto de uma multidisciplinaridade de formação e de conceitos, apanágio de uma sociedade que pretendemos plural e abrangente. Após três anos decorridos, alguns de nós por motivos de natureza pessoal, profissional ou estatutária, terminarão as funções que exercem, enquanto outros membros desta equipa que integro submeter-se-ão ao sufrágio e ao veredicto dos sócios da APED.

Decidi, após uma longa, morosa e ponderada reflexão, recandidatar-me!...

Não desejando nem pretendendo ser um presidente candidato ou candidato a presidente, que utiliza os meios institucionais ou as páginas da revista, apelo à vossa participação maciça na assembleia geral eleitoral da APED, que se realizará no sábado, dia 19 de outubro, pelas 15.00 horas, no hotel HF Ipanema Porto.

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

Editorial

Sílvia Vaz Serra

O editorial após as «férias grandes» é sempre dos mais difíceis de elaborar (para mim). As palavras fogem, as ideias emaranham-se nas lembranças do verão passado, a pressão do muito que há a fazer e programar perturbam a lucidez e a concentração do momento presente... A retoma da rotina de trabalho tem de ser reposta, com coragem, de frente e sem delongas!

Portugal enfrenta um envelhecimento populacional significativo. É premente analisar como a avaliação e o tratamento da dor têm sido efetuados nesta franja da sociedade, e em particular quando o compromisso cognitivo é importante. A esta problemática se debruçam os colegas neste excelente artigo. Nele se realça a importância da avaliação sistemática, do relato dos cuidadores, dos vários instrumentos comportamentais, da terapêutica farmacológica precoce e em regime programado, com a finalidade última de melhorar a qualidade de vida destes doentes mais fragilizados.

No artigo seguinte os autores caracterizam as dificuldades sentidas pelos médicos de medicina geral e familiar (MGF) no diagnóstico da fibromialgia, quantificam a demora ocorrida na definição do diagnóstico e identificam o procedimento seguido após o diagnóstico. São pertinentes as conclusões e sugestões expressas... Nada melhor do que se debruçar sobre este texto.

Apesar da dor ser um dos sintomas mais frequentemente referido pelos doentes que recorrem ao serviço de urgência (SU), os resultados da abordagem terapêutica da dor aí praticada não são conhecidos. Esta constatação despertou a curiosidade de um grupo de estudiosos do qual resultou o presente estudo, agora publicado, e que teve como principal objetivo avaliar a eficácia do tratamento da dor no SU do Centro Hospitalar do Porto-HSA. Convida-nos a uma leitura detalhada e reflexiva.

Em mais um excelente artigo, tendo por base as evidências crescentes obtidas pela investigação em diferentes modelos animais de dor crónica, detalham-se os conhecimentos existentes sobre as características morfológicas e fisiológicas das células gliais, concluindo-se que estas células satélite são importantes no estabelecimento da dor patológica, e constituem um

potencial alvo para o desenvolvimento de novos tratamentos da dor.

No último artigo (primeira parte de um importante texto de pesquisa bibliográfica) deste já longo volume, abordam-se aspetos da evolução histórica na procura de meios e de técnicas passíveis de aliviar a dor e o sofrimento humano desde as mais remotas civilizações. A importância do passado para a compreensão do presente e a projeção do futuro.

Não consigo resistir à tentação de, uma vez mais, me socorrer das palavras de escritores lusos que de forma tão eloquente exprimem sentires e pensamentos dos nossos dias...

«O único impossível é o que julgarmos que não somos capazes de construir. Temos mãos e um número sem fim de habilidades que podemos fazer com elas. Nenhum desses truques é deixá-las cair ao longo do corpo, guardá-las nos bolsos, estendê-las à caridade... Nunca duvidámos de que somos muito maiores do que o nosso currículo, o nosso tempo não é um contrato a prazo, não há recibos verdes capazes de contabilizar aquilo que valemos.» José Luís Peixoto, in «Abraço».

«Era uma vez um pintor que tinha um aquário com um peixe vermelho. Vivia o peixe tranquilamente acompanhado pela sua cor vermelha até que principiou a tornar-se negro a partir de dentro, um nó preto atrás da cor encarnada... O problema do artista era que, obrigado a interromper o quadro onde estava a chegar o vermelho do peixe, não sabia que fazer da cor preta que ele agora lhe ensinava. Os elementos do problema constituíam-se na observação dos factos e punham-se por esta ordem: peixe, vermelho, pintor – sendo o vermelho o nexo entre o peixe e o quadro através do pintor. O preto formava a insídia do real e abria um abismo na primitiva fidelidade do pintor. Ao meditar sobre as razões da mudança exatamente quando asentava na sua fidelidade, o pintor supôs que o peixe, efetuando um número de mágica, mostrava que existia apenas uma lei abrangendo tanto o mundo das coisas como o da imaginação. Era a lei da metamorfose. Compreendida esta espécie de fidelidade, o artista pintou o peixe de amarelo». Herberto Helder «Os pássaros em volta».

Até breve.

Dor no Doente Idoso com Demência

Catarina Matos e Joana Henriques

Resumo

Nos países europeus e norte-americanos assiste-se a um envelhecimento populacional. Vários estudos indicam que a prevalência de dor em idosos residentes em lares é significativa (45-80%). Existe uma crença errada de que idosos com compromisso cognitivo não experimentam dor muito intensa. A tolerância parece diminuir com a idade. Os vários tipos de demência têm implicações fisiopatológicas diferentes na forma como é afetada a experiência dolorosa. A avaliação da dor nesta população deve incluir instrumentos verbais (autorrelato, escalas verbais), porém, com a evolução da demência, as alterações comportamentais tornam-se indicadores mais fidedignos. Os relatos dos cuidadores são muito úteis na identificação de dor nestes doentes. Vários instrumentos comportamentais foram desenvolvidos na última década. Os autores analisam sumariamente algumas das escalas estandardizadas mais usadas. O tratamento farmacológico deve ser instituído rapidamente, preferencialmente em regime programado, escalando e ajustando a dose, procurando reduzir/controlar efeitos adversos potenciais. Os métodos físicos são também uma arma terapêutica a usar. A avaliação e o tratamento sistemáticos da dor nesta população são fundamentais para melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave: Dor. Idoso. Demência. Instrumentos não-verbais.

Abstract

Ageing of the European and North American populations has been documented. Studies indicate that prevalence rates of pain among nursing home elderly residents are significant (45-80%). There is an incorrect belief that pain among cognitively impaired older patients is less severely experienced. Tolerance seems to reduce with age. Different types of dementia interfere with the experience of pain in terms of physiopathology. Pain evaluation in this population requires verbal instruments (self report, verbal scales) but, as dementia progresses, behavior changes become more reliable. Caregivers' reports are very useful in identifying pain in these patients. Many nonverbal instruments have been developed in the last decade. This article briefly reviews some of these standard scales. Pharmacologic treatment must be started early. A scheduled regimen is preferred, progressively adjusting doses and simultaneously targeting control/reduction of collateral effects. Physical methods are a complementary therapy to use. Systematic evaluation and treatment of pain in this population are mandatory to improve these patients' quality of life. (Dor. 2013;21(3):5-10)

Corresponding author: Catarina Matos, cmatos.md@gmail.com

Key words: Pain. Elderly. Dementia. Nonverbal assessment tools.

Epidemiologia

Nos países europeus e norte-americanos, assiste-se a um envelhecimento populacional. Em 2010, a idade média para os 27 países da União Europeia,

de acordo com o *Eurostat*, foi de 40,9 anos e a população idosa (idade \geq 65 anos) representou 17,4% da população global. Para 2060, a mesma entidade estima que represente 29,5%. Enquanto estes dados são referentes à população em geral, projeções relativas à população doente têm indicado que dentro de 40 anos se prevê que pelo menos 50% dos doentes terá idade superior a 65 anos¹.

A estes dados somam-se estudos de prevalência de dor em idosos residentes em lares que revelaram taxas de 45-80%². Outras publicações documentaram, em países europeus como a Áustria e o Reino Unido, que 60% da população residente em lar tem demência^{3,4}.

¹Interna de Medicina Física e de Reabilitação
Hospital de São José
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Lisboa

²Assistente Hospitalar de Medicina Física e de Reabilitação
Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão
Lisboa
E-mail: cmatos.md@gmail.com

Dor e demência

Existe uma crença errada de que idosos com comprometimento cognitivo não experimentam dor tão intensamente⁵. Estudos revelaram que em doentes com cancro eram prescritos menos analgésicos para os doentes mais velhos (> 75 anos) do que para os mais novos⁶ e que doentes em estadios mais avançados de demência com fratura de cólio de fêmur receberam menos analgésicos opióides⁷.

A dor constitui uma *experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesão tecidual atual ou potencial, ou descrita em termos dessa lesão*, citando a definição da *International Association for Study of Pain*. De acordo com o DSM-IV-TR, *demência resulta do desenvolvimento de múltiplos défices cognitivos, em que obrigatoriamente é afetada a memória e, pelo menos, um dos seguintes défices – afasia, apraxia, agnosia e perturbação do funcionamento executivo*⁸. A demência pode afetar a capacidade de comunicar e a expressão verbal da dor, constituindo uma barreira à avaliação e ao tratamento da mesma⁹.

Os profissionais de saúde continuam a demonstrar dificuldades na avaliação e tratamento eficaz da dor em adultos com demência. A complexidade da avaliação da presença de dor resulta no sub-tratamento da mesma¹⁰. Da dor não tratada podem decorrer consequências como depressão, compromisso da mobilidade e da marcha, perturbação do sono e maiores custos de saúde.

Fisiologia da dor no idoso

Estudos recentes sugerem que doentes idosos apresentam limiares de dor térmica e mecânica mais elevados¹¹. Porém, a tolerância à dor parece diminuir com a idade¹². Parece haver uma redução da ação do sistema opióide endógeno¹³.

Um estudo com doentes idosos sem demência encontrou uma correlação entre o grau de lesões na substância branca subcortical (sobretudo córtex frontal dorsolateral) e a maior intensidade do componente afetivo da dor¹⁴. Poderá resultar um compromisso das conexões entre o córtex pré-frontal e outras zonas, o que torna os sistemas descendentes moduladores da dor menos eficazes. A *Leucoaríosis*, muito prevalente na população idosa, poderá condicionar uma maior experiência afetiva da dor neste grupo etário. Isto também poderá explicar o aparecimento de dor em doentes com lesões do sistema nervoso central degenerativas, vasculares ou desmielinizantes¹².

Fisiopatologia da demência

Existem diferenças fisiopatológicas entre os vários tipos de demência que têm implicações na forma como é afetada a experiência da dor.

Na doença de Alzheimer (DA), o tálamo e as áreas corticais sensitivas estão relativamente preservados¹², no entanto o córtex pré-frontal e o sistema límbico (amígdala, núcleos do hipotálamo, região septo-hipocámpica) sofrem alterações¹⁵. Destes achados resulta que os limiares de dor não

diferem mas o limiar de tolerância é maior na DA¹². Os doentes com DA tenderão a sofrer mais de dor aguda do que crónica¹⁶. Porém, em algumas situações associadas a dor, como no pós-operatório imediato ou após fratura, é previsível que os doentes com DA, embora com menos expressão afetiva de dor, tenham a mesma experiência sensitiva.

Contrariamente à DA, na demência vascular (DV) existem mais queixas de dor¹². Existe maior envolvimento do sistema interno/medial de dor (cingulato anterior, tálamo interno, ínsula anterior)¹² e ocorrem lesões da substância branca subcortical. Estas alterações resultam numa alteração dos aspetos afetivo-motivacionais da dor¹⁵.

Na demência fronto-temporal (corpos de Lewy) ocorre atrofia do córtex pré-frontal, estando os aspetos afetivo-motivacionais da dor também alterados¹⁵.

A doença de Parkinson e a esclerose múltipla têm a dor como sintoma proeminente (ex. nevralgia do trigémio, dor por rigidez ou espasticidade, dor central). A degeneração de várias áreas do tronco cerebral envolvidas na inibição de estímulos nociceptivos poderia explicar o aumento clinicamente observado dos aspetos afetivo-motivacionais em doentes com doença de Parkinson¹⁷. Na esclerose múltipla, a de-aferenciação de áreas de substância branca poderá ter o mesmo resultado¹⁵.

Avaliação da dor

Para uma avaliação da dor nesta população, devem ser utilizados instrumentos estandardizados que se dividem em dois grupos – verbais e não-verbais.

Os instrumentos verbais incluem o autorrelato e as escalas verbais, que são úteis nas formas mais ligeiras a moderadas de demência. Para doentes não comunicativos verbalmente ou com formas mais avançadas de demência, devem ser usados instrumentos não-verbais, que incluem a observação de indicadores comportamentais, a entrevista aos cuidadores e as escalas comportamentais.

Instrumentos verbais

O autorrelato é considerado o *gold-standard* na avaliação da dor. Diz respeito àquilo que o doente nos expressa verbalmente.

Para objetivar o autorrelato, devem ser usadas escalas que são amplamente conhecidas e aplicadas, mas que foram desenvolvidas e testadas antes de serem usadas em idosos com demência. São exemplos: escala visual analógica, escala de quantificação verbal, escala numérica de dor, escala das faces.

Existe alguma evidência de que idosos com comprometimento cognitivo podem completar escalas de autorrelato de dor. Porém, o seu uso parece poder tornar-se pouco fidedigno em fases avançadas de demência. Um estudo com 217 doentes internados em lares (idade média 84,9 anos) documentou que 21% dos doentes era incapaz de reportar dor através de alguma de cinco escalas verbais de dor².

Quadro 1. Indicadores comportamentais de dor persistente em doentes idosos	
Tipo de indicador	Comportamentos de dor
Expressões faciais	Face triste, face assustada, fronte enrugada, olhos cerrados, pestanejar rápido
Verbalizações/vocalizações	Gemidos, gritos, murmúrios, chamadas, respiração ruidosa, pedidos de ajuda, insultos
Movimentos corporais	Postura rígida/tensa, posições de defesa, movimentos rítmicos, movimentos restringidos, alterações da marcha ou da mobilidade
Alterações das interações interpessoais	Agressividade, resistência aos cuidados, diminuição das interações sociais, comportamentos socialmente inapropriados ou disruptivos, isolamento social
Alterações dos padrões de atividade/rotinas	Recusa alimentar, alteração do apetite, aumento dos períodos de repouso, alteração do padrão de sono, interrupção de rotinas, deambulação
Alterações do <i>status</i> mental	Choro, confusão aumentada, irritabilidade e agitação

Evidência de vários estudos levou a que vários autores considerem a autoavaliação da dor confiável apenas em pessoas com compromisso cognitivo ligeiro a moderado¹⁵.

Curiosamente, um estudo posterior com 129 doentes com demência em fases mais avançadas (MMSE < 11 e CRDS < 3) com idade média de 83,7 anos, que utilizou três métodos verbais de avaliação de dor e uma escala não verbal (DOLOPLUS 2) mostrou que 61% dos doentes demonstraram compreensão de pelo menos uma escala verbal¹⁸. Daqui decorre que, para alguns autores, a autoavaliação pode ser mesmo assim usada numa proporção significativa de doentes com demência grave.

Da evidência publicada parece poder-se concluir que¹²: 1) uma proporção significativa de doentes com demência moderada a grave pode reportar dor quando questionada e que, nesse sentido, todos os doentes devem ser SEMPRE questionados sobre a existência de dor; 2) porém, deveremos ter em mente que o número de queixas expressas de dor tende a diminuir com a evolução da demência, enquanto as expressões não-verbais e as alterações comportamentais se tornam mais frequentes.

Instrumentos não-verbais

Os doentes com demência podem expressar a sua dor de formas diferentes dos idosos sem compromisso cognitivo¹⁰. Comportamentos geralmente atribuídos a demência podem ser indicadores de dor¹⁹. Nesse sentido, surgiram instrumentos não-verbais baseados na observação de alterações de comportamento e funcionamento¹² que devem ser usados na prática clínica, em doentes com demência ou não comunicativos verbalmente.

Indicadores comportamentais de dor

A *American Geriatrics Society* (AGS) publicou *guidelines* sobre a avaliação de dor persistente em doentes idosos¹⁹. Nestas constam recomendações sobre indicadores de dor que devem ser pesquisados em doentes não comunicativos verbalmente. Estes indicadores dizem respeito a

sinais objetivos como expressões faciais, verbalizações/vocalizações, movimentos corporais, alterações das relações interpessoais, alterações dos padrões de atividade/rotina, alterações do *status* mental (Quadro 1).

Existem dois requisitos importantes para a observação de comportamentos de dor¹²: devem ser observados durante um mínimo de cinco minutos e devem ser observados durante atividades funcionais (posicionamentos, transferências, assumir posição de pé, deambulação).

Inicialmente, houve algum interesse sobre o uso da medição das respostas autonómicas (como a pressão arterial e a frequência cardíaca) para auxiliar na identificação da presença de dor, mas estudos ulteriores mostraram que estas medidas são pouco sensíveis e específicas^{12,15}.

Relatos dos cuidadores

Quando comparadas as avaliações dos autorrelatos com os prestadores de cuidados de saúde, tanto os médicos como os enfermeiros tendem a subestimar a gravidade da dor do doente²⁰. Embora os cuidadores tenham dificuldade em identificar com precisão a intensidade, são capazes de reconhecer a presença de dor²¹. Os enfermeiros especializados em cuidados continuados têm um papel importante na identificação da dor.

Os prestadores de cuidados devem ser alertados para a identificação da presença de comportamentos menos típicos de dor ou geralmente não atribuídos à dor. Isto é, devem ser ensinados sobre os indicadores comportamentais de dor persistentes em doentes idosos¹⁹.

Os cuidadores devem ser alertados para detetarem esses indicadores durante a mobilização dos doentes (ex. mudanças de decúbito, posicionamentos, marcha). Os cuidadores conseguem frequentemente estabelecer um padrão basal do doente e com as experiências dolorosas prévias (ex. após uma fratura, após uma cirurgia) identificar uma «assinatura de dor» (enquanto alguns doentes ficam quietos e afastam-se, outros podem ficar agitados)^{20,21}, que é muito útil para alertar os profissionais de saúde para a presença de dor.

Instrumentos comportamentais

Na última década vários instrumentos comportamentais foram desenvolvidos. Apesar disso, atualmente não há um instrumento de referência estandardizado para uso clínico generalizado e estes instrumentos devem integrar uma avaliação clínica mais abrangente^{10,22}.

São exemplos de escalas citadas na literatura: *Abbey Pain Scale*, *Assessment of Discomfort in Dementia Protocol (ADD)*, *Checklist of Nonverbal Pain Indicators (CNPI)*, *Discomfort in Dementia of the Alzheimer Type (DS-DAT)*, *DOLOPLUS*, *Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Assessment Tool (FLACC)*, *Non Communicative Patient's Assessment Instrument (NOPPAIN)*, *Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC)*, *Pain Assessment for the Dementing Elderly (PADE)*, *Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD)*, *Echelle Comportementale pour Personnes Agées (ECPA)*.

Dado que a análise exaustiva de cada um desses instrumentos excede o âmbito desta revisão e que a análise comparativa (nomeadamente das suas qualidades psicométricas) foi alvo de duas revisões sistemáticas^{10,22} publicadas internacionalmente, das quais se sugere leitura, faz-se nos parágrafos seguintes um breve resumo de cinco escalas.

A *Checklist of Nonverbal Pain Indicators (CNPI)* é uma escala americana que foi desenhada para medir comportamentos de dor em idosos com compromisso cognitivo. Inicialmente foi testada em contexto de dor aguda (*status* pós-fratura de cólo do fémur) em hospital de agudos, mas atualmente o seu uso já está também preconizado para dor crónica e em cuidados continuados²³. Tem seis itens comportamentais – queixas vocais não verbais, expressões faciais, mobilização apoiada, inquietação, massagem da área afetada, queixas verbais de dor. Cada item é avaliado em presente (= 1), ausente (= 0) em repouso e em movimento, variando o *score* total entre 0 e 12. Uma das críticas é que não é dada uma interpretação do valor final.

A *DOLOPLUS*²⁴ é uma escala francesa que faz uma avaliação multidimensional da dor em doentes idosos não-verbais. Tem três subescalas em 10 itens no total: repercussões somáticas (queixas somáticas, posturas antálgicas em repouso, proteção de zonas dolorosas, expressão facial, sono), repercussão psicomotora (higiene e/ou vestir, movimento), repercussão psicossocial (comunicação, vida social e alterações de comportamento). O *score* total varia entre 0 e 30. O limiar de dor é uma pontuação acima de cinco valores. É destinada a ser utilizada por profissionais de saúde, assistentes sociais, prestadores de cuidados e família. Destina-se à avaliação de dor crónica ou dor aguda. Pode ser usada em contexto de cuidados continuados, cuidados paliativos ou lares. O seu uso foi validado para português para ser usada em Portugal²⁵.

A *Non Communicative Patient's Assessment Instrument (NOPPAIN)*²⁶ é uma escala americana que

pretende ser um instrumento de auxílio na avaliação de dor aos enfermeiros que prestam cuidados a doentes com demência. Foca-se na observação de comportamentos que podem surgir em tarefas comuns (repouso no leito, mobilizações no leito, transferências, posicionamento em cadeira, no vestuário, na alimentação, no banho, na posição de pé, na deambulação). A dor é avaliada em repouso e em movimento. É avaliada a presença de comportamentos de dor (palavras, sons, expressões faciais, posturas antálgicas, massagem/fricção antálgica, agitação). Tem como crítica a ausência de critérios de avaliação da intensidade. Constitui um teste de rastreio útil para identificação de dor aguda ou crónica em contexto de cuidados continuados. Foi testada numa amostra étnica e culturalmente diversa.

A *Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD)*²⁷ é uma escala americana que constitui um instrumento fácil de usar em adultos com demência avançada. É uma adaptação da FLACC usada na pediatria e inclui cinco itens – respiração, vocalização negativa, expressão facial, linguagem corporal, consolabilidade. Cada item é avaliado numa escala de 3 valores (0-2) quanto à gravidade. Foi desenvolvido para ser curto e simples. Pode ser usado em cuidados continuados. É fornecido um guia de interpretação do *score* final. Uma das críticas é que apenas abrange três das seis categorias dos indicadores não-verbais de dor das *guidelines* da AGS, não identificando expressões mais subtis de dor.

O *Pain Assessment Checklist for Senior with Limited Ability to Communicate (PACSLAC)*²⁸ é uma escala canadiana para avaliação de comportamentos comuns de dor e comportamentos subtis. Consiste numa *checklist* de quatro subescalas (expressão facial, atividade/movimento corporal, social/personalidade/humor, indicadores fisiológicos/alimentação e alterações do sono/comportamentos vocais) e um total de 60 itens. O *score* final varia entre 0 e 60 pontos. Permite a monitorização de dor crónica em contexto de cuidados continuados.

Etiologia

Quando se suspeita de dor, a procura de causas possíveis é importante para guiar o tratamento⁵. Existe um conjunto de problemas crónicos prevalentes em idosos que devem ser considerados: inflamação, infeções, fraturas, obstipação, úlceras de pressão.

Cerca de 80% dos idosos sofre de artrose e, portanto, esta é uma causa frequente de dor nesta população. Outras condições são artrite inflamatória, neuropatia diabética, arterite temporal/polimialgia reumática, fraturas por osteoporose, lombalgia, omalgia após AVC, dor fantasma, dor por cancro²⁹.

Avaliação sistematizada

As recomendações clínicas para avaliação da dor no doente idoso com demência poderão ser sistematizadas do seguinte modo:

- pesquisar sempre a possibilidade de presença de dor;

- obter o autorrelato quando possível;
- considerar condições predisponentes (ex. situação pós-fratura, pós-cirurgia) nas quais a presença de dor é muito provável;
- procurar caracterizar a localização, a patologia e a história de dor;
- obter o relato de experiências dolorosas prévias a partir dos cuidadores;
- usar uma escala estandardizada de observação do comportamento;
- efetuar um correto e minucioso exame objetivo orientado.

Princípios gerais do tratamento

Podem definir-se como princípios gerais do tratamento farmacológico de dor⁹ nesta população os seguintes:

Instituição rápida do tratamento farmacológico

O compromisso cognitivo pode afetar a percepção de dor mas não necessariamente a sensação ou a lesão potencial associada à dor não tratada. Existem interações entre compromisso cognitivo, dor, compromisso funcional, depressão e comportamento. Um estudo mostrou que doentes residentes em lares com MMSE médio de 13.8 que receberam analgésicos despenderam menos tempo inativos do que aqueles que não receberam analgésicos; aqueles que foram medicados com opióide despenderam mais tempo a interagir verbalmente com outros³⁰. Existe uma correlação forte entre agitação e desconforto em residentes em lares com demência grave³¹.

Regime programado (não em SOS)

Existem poucos estudos publicados. Num pequeno estudo³² controlado, foi observado que o uso de opióides em esquema, de ação longa, em dose baixa, reduziu a agitação (estudo controlado para sedativos) em doentes internados em lares com idade superior a 85 anos.

Escalar a dose e ajustar

Existe um princípio fundamental em geriatria que é «*Start Low, Go Slow*». No idoso, pelas alterações que ocorrem na farmacocinética, o risco de efeitos adversos é maior. O uso de doses menores poderá produzir alívio sintomático com menos efeitos adversos⁹. A dose inicial de opióides deve ser reduzida em 25 a 50% nos idosos³³. As respostas funcionais à medicação deverão ser avaliadas sistematicamente, assim como as verbais⁹.

Lembrar o perigo dos efeitos adversos

Os principais efeitos adversos incluem a sedação, as alterações do equilíbrio, alterações da cognição, hemorragia gastro-intestinal e obstipação.

O uso de opióides poderá ter menos efeitos adversos que o uso prolongado dos AINE e a rotação de opióide poderá reduzir o delírium⁹. O uso e

laxantes é imperativo em doentes com compromisso cognitivo a fazer opióide⁹.

A ocorrência de efeitos adversos no idoso é mais frequente por vários motivos: alterações da farmacocinética, polifarmácia e comorbilidades. Os agentes físicos potenciam a farmacoterapia e permitem a redução de potenciais efeitos adversos¹².

As cinesiterapia, termo e crioterapia, TENS, acupuntura, técnicas de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental têm eficácia documentada em populações sem demência⁹. Não requerem capacidades cognitivas significativas e têm baixo risco de efeitos adversos. Além dos métodos físicos, podem ser usadas técnicas suplementares calmantes⁹ (ex. massagem das mãos e pés, música calma, aplicação de óleos de essências calmantes) que também poderão ter benefício.

Conclusões

É muito importante combater o desconhecimento dos médicos quanto à prevalência de dor nesta população. Torna-se premente melhorar o diagnóstico e o registo no diário clínico destes doentes, ouvir os cuidadores e melhorar a avaliação e o tratamento da dor. Estes procedimentos são fundamentais para a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Bibliografia

1. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Essentials of Clinical Geriatrics. 5th ed. New York: McGraw-Hill Professional;2004.
2. Ferrell BA, Ferrell BR, Rivera L. Pain in cognitively impaired nursing home patients. *Journal Pain Sympt Manag.* 1995;10(8):591-8.
3. Mathews FE, Dening T. Prevalence of dementia in institutional care. *Lancet.* 2002;360:225-6.
4. Wancata J, Benda N, Meise U, Windhaber J. Non-cognitive symptoms of dementia in nursing homes: frequency, course and consequences. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 2003;38:637-43.
5. Herr K, Decker S. Older adults with severe cognitive impairment: assessment of pain. *Ann Long-Term Care: Clinical Care and Aging.* 2004;12(4):46-52.
6. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic assessment of geriatric drug use via epidemiology. *JAMA.* 1998;279(23):1877-82.
7. Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19:240-8.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association.2000.
9. Buffum MD, Hutt E, Chang VT, Craine M, Snow L. Cognitive impairment and pain management: Review of issues and challenges. *JRRD.* 2007;44(2):315-30.
10. Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for assessment of pain in non verbal older adults with dementia: A state-of-the-science review. *Journal Of Pain and Symptom Management.* 2006;31(2):170-92.
11. Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD. The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain.* 1996; 64:143-52.
12. Andrade DC, Vieira de Faria JW, Caramelli P, et al. The assessment and management of pain in the demented and non-demented elderly patient. *Arq. Neuropsiquiatr. Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(2B):387-94.
13. Edwards RR, Fillingim RB, Ness TJ. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain.* 2003; 101:155-65.
14. Oosterman JM, van Harten B, Weinstein HC, Scheltens P, Scherder EJ. Pain intensity and pain affect in relation to white matter changes. *Pain.* 2006;125:74-81.

15. Scherder E, Oosterman J, Swaab D, et al. Recent developments in pain in dementia. *BMJ*. 2005; 330:461-4.
16. Scherder E, Bouma A. Acute versus chronic pain experience in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11:11-6.
17. Braak H, Rub U, Sandmann-Keil D, Gai WP, et al. Parkinson's disease: affection of brain stem nuclei controlling pre motor and motor neurons of the somato motor system. *Acta Neuropathol*. 2000;99: 489-95.
18. Pautex S, Michon A, Guedira M, et al. Pain in Severe Dementia: Self-Assessment or Observational Scales? *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1040-5.
19. American Geriatrics Society Panel for Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. American Geriatrics Society. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:S205-S224.
20. Fisher S, Burgio L, Thorn B, et al. Pain assessment and management in cognitively impaired nursing home residents: Association of certified nursing assistant pain report, minimum data set pain report, and analgesic use. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(1):152-6.
21. Shega JW, Hougham GW, Stocking CB, Cox-Hayley, D, Sachs GA. Pain in community-dwelling persons with dementia: Frequency, intensity, and congruence between patient and caregiver report. *Journal Pain Sympt Manag*. 2004;28(6):585-92.
22. Zwahlen SMG, Hamers JPH, Abu-Saad HH, Berger MPF. Pain in elderly people with severe dementia: A systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatrics*. 2006;6:3.
23. Jones KR, Fink R, Hutt E, Voijr C, Pepper GA, Scott-Cawiesell J. Measuring pain intensity in nursing home residents. *Journal Pain and Sympt Manag*. 2005;30(6):519-27.
24. Lefebvre-Chapiro. The Doloplus 2 scale – evaluating pain in the elderly. *European Journal of Palliative Care*. 2001;8(5):191-3.
25. Guarda H. Avaliação da Dor Crônica em Pessoas Idosas Não Comunicantes: tradução e adaptação cultural e linguística para Português da escala de dor Doloplus 2. In: III Congresso nacional de cuidados paliativos. 2006.
26. Snow AL, Weber JB, O'Malley, et al. NOPPAIN: A Nursing assistant-administered pain assessment instrument for use in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2003;921:1-8.
27. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):9-15.
28. Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T. Development and preliminary validation of the Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs*. 2004 Mar;5(1):37-49.
29. Donald, IP, Foy C. A longitudinal study of joint pain in older people. *Rheumatology*. 2004;43(10):1256-60.
30. Allen RS, Thorn BE, Fisher SE, et al. Prescription and dosage of analgesic medication in relation to resident behaviors in the nursing home. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(4):534-8.
31. Zieber CG, Hagen B, Armstrong-Esther C, Aho M. Pain and agitation in long-term care residents with dementia: Use of the Pittsburgh Agitation Scale. *Int J PalliatNurs*. 2005;11(2):71-8.
32. Manfredi PL, Breuer B, Wallenstein S, Stegmann M, Bottomley G, Libow L. Opioid treatment for agitation in patients with advanced dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(8):700-5.
33. Heer K, Coyne PJ, Key T, et al. Pain Assessment in the Nonverbal Patient: Position Statement With Clinical Practice Recommendations. *Pain Manag Nurs*. 2006;7(2):44-52.

Fibromialgia, o Desafio do Diagnóstico

Beatriz Pavão Braga¹ e Cristina Fidalgo Sequeira²

Resumo

Introdução: A Fibromialgia é definida como uma síndrome dolorosa crónica que se manifesta no sistema músculo-esquelético através de dor generalizada e com múltiplos pontos anatómicos dolorosos, detetáveis ao exame físico. A sua prevalência situa-se em 3,6% na população portuguesa, podendo muitos casos estarem subdiagnosticados, e muitos dos doentes permanecem numa incerteza diagnóstica durante vários meses ou anos.

Objetivos: Com o presente estudo, pretende-se caracterizar as dificuldades sentidas no diagnóstico da fibromialgia, quantificar a demora ocorrida na definição do diagnóstico e conhecer o procedimento seguido após o diagnóstico, pelos médicos de medicina geral e familiar (MGF).

Métodos: Durante os meses de janeiro de 2010 a fevereiro de 2012, foi aplicado um questionário a médicos de MGF, num universo de 257 médicos, com questões que abordavam: variáveis destinadas à caracterização da amostra; variáveis destinadas a apreender o conhecimento sobre a patologia, bem como a sua dificuldade diagnóstica; variáveis destinadas à avaliação da demora na definição do diagnóstico da fibromialgia e variáveis relativas ao procedimento após a definição do diagnóstico (tratamento e/ou referência). Foram distribuídos 100 formulários, dos quais 56 foram preenchidos, tendo sido todos contabilizados.

Resultados: A percepção de que a fibromialgia representa uma entidade nosológica difícil de definir foi referida por 91% da amostra; 81% dos médicos sentiram dificuldades no diagnóstico, sendo que 28,2% salientaram a dificuldade no diagnóstico diferencial. A demora média do diagnóstico foi de 12,3 meses. Relativamente ao procedimento médico após o diagnóstico, verificou-se que 39% dos inquiridos tratam e/ou referenciam os doentes para outras especialidades; 22% tratam os utentes; 39% apenas referenciam para outras especialidades, sendo a reumatologia a especialidade de maior referência (63%).

Conclusão: A demora média do diagnóstico foi de 12,3 meses, com desvio padrão de 4,943. Os inquiridos reconhecem que deveria haver maior celeridade no diagnóstico, apontando como sugestões: maior facilidade na referência para especialidade e desenvolvimento de programas de formação para os profissionais de saúde, nomeadamente os médicos de MGF.

Palavras-chave: Fibromialgia. Dificuldade diagnóstica. Demora diagnóstica. Tratamento. Referência. Medicina geral e familiar.

Abstract

Introduction: Fibromyalgia is defined as a chronic pain syndrome, which manifests itself in the musculoskeletal system through widespread pain and multiple anatomical tender points detectable on physical examination. Its prevalence stands at 3.6% in the Portuguese population. Many cases may be undiagnosed, and many patients remain with an uncertain diagnosis for several months or years.

Goals: The goal of the present study is to characterize the difficulties experienced in the diagnosis of fibromyalgia, to quantify the delay occurring in the definition of the diagnosis, and to know the procedure after the diagnosis by general practice doctors.

Methods: During the period of January 2010 to February 2012 a questionnaire was applied to general practice doctors, a total of 257 physicians, with questions that addressed: variables for characterization of the sample;

¹Interna do ano comum no Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE

²Presidente da Associação Nacional contra a Fibromialgia e Fadiga Crónica

Vogal no grupo de estudos de geriatria
Assistente graduada de medicina interna

Hospital Sousa Martins, ULS Guarda
Assistente convidada

Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade da Beira Interior

Covilhã, Portugal

E-mail: beatriz.braga@gmail.com

variables designed to capture the knowledge of the pathology as well as its diagnostic difficulty; variables designed to assess the delay in defining the diagnosis of fibromyalgia; variables related to the procedure after definition of the diagnosis (treatment and/or referral to other specialties). A total of 100 forms were distributed, of which 56 were filled in and counted.

Results: The perception that fibromyalgia represents an entity that is difficult to define was reported by 91% of the physicians; 81% experienced difficulties in diagnosis, and 28.2% pointed out the difficulty in differential diagnosis. The average delay in diagnosis was 12.3 months. For the medical procedure after diagnosis, 39% of those surveyed treated and/or referred the patients to other specialties, 22% treated them, and 39% referred to other specialties, mostly to rheumatology (63%).

Conclusions: The average delay in diagnosis was 12.3 months, with standard deviation of 4.943. Physicians recognized that there should be a reduction in the time to make the diagnosis, and they highlighted some suggestions: greater accessibility to specialist referral; the development of training programs for health professionals, namely doctors from general practice. (Dor. 2013;21(3):11-8)

Corresponding author: Beatriz Pavão Braga, beatriz.braga@gmail.com

Key words: Fibromyalgia. Diagnostic difficulty. Delay diagnosis. Treatment. Referral. General practice.

Introdução

A fibromialgia (FM) é uma doença crónica reumática de causa desconhecida e natureza funcional, que se manifesta através de dor generalizada nos tecidos moles, mas não afeta as articulações ou os ossos, apresentando ao exame físico múltiplos pontos dolorosos¹. É acompanhada de alterações quantitativas e qualitativas do sono, fadiga, cefaleias e alterações cognitivas, como perda de memória e dificuldade de concentração, parestesias/disestesias, irritabilidade e, em cerca de um terço dos casos, depressão².

Etiologia

Não sendo conhecida a sua etiologia e fisiopatologia, estão hoje identificadas várias síndromes somáticas e da esfera psicossocial que se lhe associam e que podem contribuir para a sua génese, sendo elas: distúrbios do sono; fadiga; rigidez matinal; cefaleia crónica; intolerância ao frio; parestesias de extremidades, acompanhadas de alterações psiquiátricas (ansiedade e depressão); problemas circulatórios; irritabilidade vesical; dormência³; distúrbios cognitivos (alteração da memória, atenção, dislexia e dificuldade de concentração) e síndrome do intestino irritável^{1,4}.

As causas parecem estar relacionadas com a desregulação de determinados neurotransmissores. O *stress*, a patologia imunológica e endocrinológica, um traumatismo físico como uma cirurgia ou acidente de viação, ou um trauma psicológico parecem contribuir para o desenvolvimento da primeira manifestação e/ou manutenção da situação clínica³.

Diagnóstico da fibromialgia

O diagnóstico é fundamentalmente clínico, não havendo marcadores ou testes específicos; baseia-se numa história clínica e num exame físico metucioso. Os exames complementares de diagnóstico, caracteristicamente normais, servem para

excluir outras doenças que se lhe podem assemelhar, sendo a FM um diagnóstico de exclusão⁵.

Os primeiros critérios diagnósticos da FM foram publicados pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1990⁶. Em 2010, o ACR⁷ validou um novo método de diagnóstico – os critérios preliminares.

Assim, este quadro clínico encontra-se incluído na décima revisão da classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10) de 1990, da Organização Mundial da Saúde, e atualmente com código individualizado (M79.7)⁸. Em 1992, foi reconhecida como uma doença reumática³.

Diagnóstico diferencial

Deve ser feito o diagnóstico diferencial com outras doenças reumáticas (artrite reumatóide [AR], lúpus eritematoso sistémico [LES], espondilite anquilosante [EA], polimiosite, síndrome de Sjögren, polimialgia reumática, osteomalácia, osteoporose, doença vertebral degenerativa, síndrome de dor miofascial); doenças musculares (miopatias inflamatórias, miopatias de causa metabólica); doenças endócrinas (hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, insuficiência suprarrenal); doenças infecciosas (síndrome pós-viral [VEB e VIH]); doenças neurológicas (doença de Parkinson, miastenia gravis, esclerose múltipla); doenças neoplásicas (mieloma múltiplo, metastização tumoral); doenças psiquiátricas (depressão/ansiedade); síndrome de fadiga crónica; síndrome miofascial e disfunção da articulação temporo-mandibular⁹.

Epidemiologia

Estima-se que na Europa existam cerca de 14 milhões de pessoas com FM³. A Direção Geral de Saúde e a Sociedade Portuguesa de Reumatologia referem que a FM atinge cerca de 2-8% da população adulta, sendo as mulheres cinco a nove vezes mais afetadas do que os homens, iniciando-se preferencialmente entre os 20 e os 50 anos de idade.

As crianças e jovens também podem sofrer de FM; em idade escolar a frequência é igual em ambos os géneros^{2,3}.

Tratamento

A FM deve ser tratada nos cuidados de saúde primários^{2,5}. O recurso à reumatologia, psiquiatria, outras especialidades médicas ou outros profissionais de saúde podem ser necessário, sendo que a periodicidade do acompanhamento depende da gravidade da FM e das entidades associadas^{2,3}.

Até à data não existe cura. O tratamento é multimodal e multidisciplinar¹⁹, e envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas, enfatizando que o doente deverá ter uma participação ativa no tratamento.

Os fármacos utilizados com mais eficácia são os analgésicos (tramadol, paracetamol); relaxantes musculares (que atuam a nível central); antidepressivos (tricíclicos [ADT] e os inibidores seletivos de recaptção da serotonina [ISRS]); os indutores do sono² e pregabalina¹³. Deve tentar utilizar-se fármacos que tratem diferentes domínios juntos, escolhendo agentes que cubram ≥ 2 domínios, tais como: pregabalina para a dor e o sono; duloxetine para a dor e a fadiga e milnacipran para a dor, fadiga e a função física. Deve ainda evitar-se o uso de fármacos com mecanismos de ação semelhantes (sobreponíveis), bem como fármacos com efeitos adversos e interações medicamentosas semelhantes.

Há ainda medidas não farmacológicas que podem melhorar a qualidade de vida. Os doentes devem praticar exercício físico, de preferência com um programa adaptado à sua condição física, em ginásio ou em piscina; massagens relaxantes; aplicações de calor; fisioterapia e/ou acupuntura; prática de técnicas de relaxamento; meditação; ioga e shiatsu. A higiene do sono e uma alimentação equilibrada devem também fazer parte dos hábitos diários. No geral, deve reduzir-se a exposição a situações stressantes, equilibrar a alternância atividade/repouso, e adotar um estilo de vida que melhor se adapte às variações de energia e aos sintomas. É fundamental que o doente se sinta apoiado no seu ambiente familiar, social e profissional, e que encontre médicos que estejam disponíveis para o apoiar³.

Não existem critérios de remissão da doença. Os doentes devem ser periodicamente avaliados sobre a evolução das queixas e eventuais efeitos adversos da terapêutica².

Demora diagnóstica

São conhecidos vários estudos sobre a longa espera pela definição do diagnóstico em alguns países^{11,12}, que se estende por vários anos. No primeiro estudo¹¹ houve uma demora de 2-3 anos em média, até ao diagnóstico, após uma média de 3,7 médicos consultados. Noutro estudo¹², apenas 19% dos doentes foram diagnosticados imediatamente. Para $> 54\%$ dos doentes, o diagnóstico

demorou ≥ 1 ano. Para um em quatro doentes, demorou ≥ 5 anos. Esse estudo revelou ainda que 68% dos doentes, cujo diagnóstico demorou ≥ 5 anos, relataram sintomas mais graves do que os que tiveram o seu diagnóstico definido dentro de 12 meses.

Em Portugal não se encontrou bibliografia nesse campo. Por este facto, este estudo teve como objetivos gerais quantificar o tempo de demora na obtenção do diagnóstico de FM por parte de médicos de MGF, bem como os fatores que podem contribuir para a sua dificuldade diagnóstica, podendo em última análise contribuir para o seu diagnóstico mais precoce. Como objetivos específicos: perceber o conhecimento da patologia pelos médicos MGF e as dificuldades sentidas no seu diagnóstico; quantificar a demora ocorrida na definição do diagnóstico pelos médicos inquiridos; saber qual o procedimento dos médicos de MGF após o diagnóstico de FM (tratar e/ou referenciar).

Segundo Domingues e Branco¹⁰, o facto de se alcançar o diagnóstico correto é muito relevante, já que muitas vezes isto resulta de uma busca incessante durante meses e anos por parte do doente, da família, amigos e mesmo dos médicos. Os doentes com FM estão associados a um maior custo anual com a saúde^{3,5}, e a utilização dos recursos de saúde e custos associados diminuem drasticamente após a definição do diagnóstico de FM¹⁴; daqui também se depreende a vantagem do diagnóstico precoce.

Materiais e métodos

Tipo de estudo

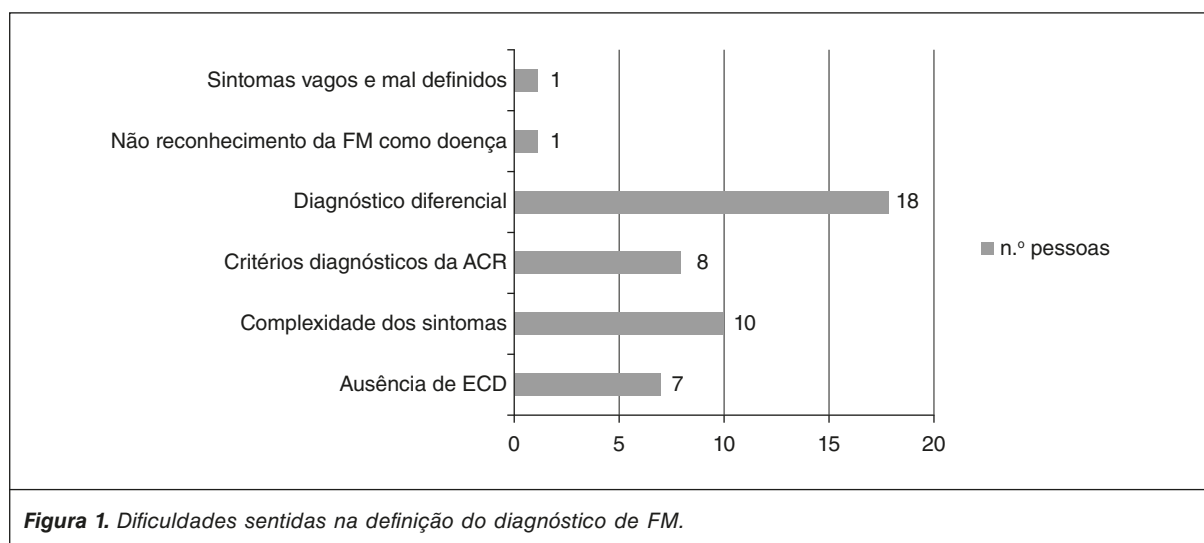
Trata-se de um estudo descritivo transversal, em que foi utilizado uma amostragem não probabilística por conveniência.

População alvo

A população alvo foi constituída por todos os médicos, num total de 257 de MGF que exerciam atividade nos centros de saúde (CS) do ACES Cova da Beira (Centros de Saúde de Belmonte, Covilhã e Fundão); ACES Beira Interior Sul (Centro de Saúde de Castelo Branco-São Miguel); ULS Guarda (USF-A Ribeirinha, Sede das Lameirinhas) e Centro de Saúde de Ponta Delgada.

Amostra

A amostra foi formada pelos 56 médicos que devolveram o questionário. Género feminino ($n = 30$; 53,6%); género masculino ($n = 26$; 46,4%). O escalão etário mais representado corresponde aos médicos com > 50 anos (64,3%). Os médicos com 41-50 anos foram 5,3% da amostra; com 31-40 foram 15% da amostra, e os médicos com 20-30 representaram 5,4% da amostra. Em termos de categoria profissional, predominam os assistentes graduados (55,4%), seguindo-se os assistentes (26,8%) e os chefes de serviço (12,5%).



Recolha de dados

Durante os meses de janeiro de 2010 a fevereiro de 2012, foi aplicado um questionário a médicos de MGF que exerciam atividade nos CS referidos. Após autorização dos diretores dos CS, foram distribuídos 100 questionários, dos quais 56 foram preenchidos e recolhidos. Todos foram contabilizados. O preenchimento foi efetuado anonimamente e devolvido em subscrito fechado. Foi utilizada como colheita de dados a narrativa descritiva não identificada. O questionário solicitava informações sobre variáveis agrupadas em quatro áreas: variáveis destinadas à caracterização da amostra; variáveis destinadas a apreender o conhecimento da patologia e a sua dificuldade diagnóstica; variáveis destinadas à avaliação da demora na definição do diagnóstico da FM e sugestões para encurtar esse período; variáveis relativas ao procedimento após a definição do diagnóstico (tratamento e/ou referenciação).

Análise estatística

Para testar as relações entre variáveis, foi utilizado, como referência para aceitar ou rejeitar a hipótese nula, um nível de significância (α) $\leq 0,05$. Para analisar a relação entre número de doentes e idade dos médicos, e tempo entre primeira consulta, diagnóstico FM e idade dos médicos, usou-se o teste de Mann-Whitney, pois embora a variável dependente seja de tipo quantitativo, não tem distribuição normal (analisado como teste de Kolmogorov-Smirnov). Para facilidade de interpretação, apresentam-se nas estatísticas descritivas os valores das médias e não os valores das ordens médias. Para testar a relação entre dificuldade de diagnóstico e idade dos médicos, e entre critérios ACR para diagnóstico de FM e idade dos médicos, usou-se o teste de qui-quadrado de independência, pois está a testar-se a independência de variáveis de tipo qualitativo. A análise

estatística foi efetuada com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 para Windows.

Resultados

Todos os médicos inquiridos afirmam conhecer a FM, sendo que 92,9% considera que esta doença é uma entidade clínica de difícil definição.

Para a definição do diagnóstico, 17,9% dos inquiridos refere apenas a importância da história clínica, enquanto que os restantes 82,1% referem história clínica e exame objetivo.

Para o mesmo diagnóstico, 35 dos inquiridos (62,5%) não considera imprescindível todos os critérios do ACR para o diagnóstico, enquanto que 21 (37,5%) o consideram.

Em média, os médicos têm cinco doentes na sua lista com diagnóstico de FM, variando entre um mínimo de zero doentes e um máximo de 30 doentes.

Dos inquiridos, 45 (80,4%) sentiu dificuldade na definição do diagnóstico.

O diagnóstico diferencial (32,1%) e a complexidade dos sintomas (17,8%) foram as principais dificuldades sentidas no diagnóstico de FM (Fig. 1).

Em relação ao tempo médio de diagnóstico da FM, este foi de 12,07 meses, com desvio padrão de 4,943 meses (Quadro 1).

Para diminuir a demora diagnóstica, foram dadas as seguintes sugestões: maior facilidade para referenciação para especialidade (21,4%), e maior conhecimento sobre a patologia/formação (19,6%), entre outras (Fig. 2).

Após o diagnóstico, 42,9% dos médicos trata e referencia os doentes; 39,3% dos médicos referencia e 17,9% dos inquiridos trata os doentes.

As especialidades para referenciação foram essencialmente reumatologia (48,2%) e reumatologia e psiquiatria (19,6%) (Quadro 2).

Quadro 1. Tempo (em média) que decorreu entre a primeira consulta e a definição do diagnóstico					
	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Tempo (meses)	56	3	24	12,07	4,943

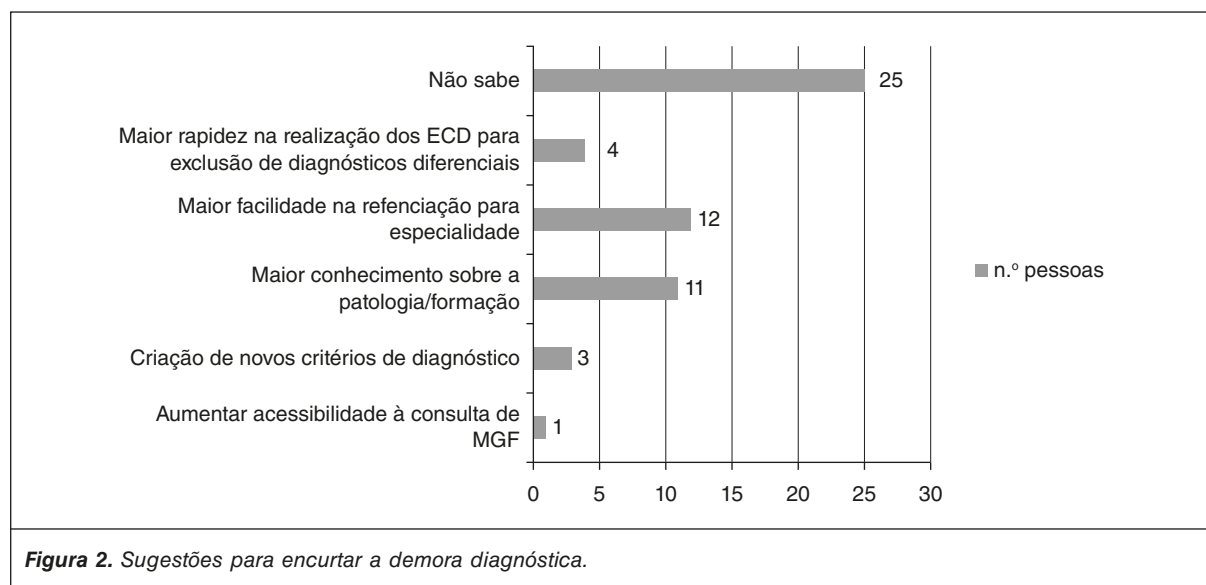


Figura 2. Sugestões para encurtar a demora diagnóstica.

Em relação à terapêutica prescrita, há a salientar que 27,7% prescreve antidepressivos; 22,6%, analgésicos; 12,9%, anti-inflamatórios não esteroides (AINE); 11,9%, relaxantes musculares e 5,9%, ansiolíticos (Quadro 3).

Análise de resultados

Número de doentes e idade dos médicos

Os médicos com mais de 50 anos têm em média mais doentes do que os médicos com menos de 50 anos (5,28 vs 4,45), embora as diferenças não sejam estatisticamente significativas, $Z = -0,363$, $p = 0,717$ (Quadro 4).

Tempo entre a primeira consulta e diagnóstico da fibromialgia, e idade dos médicos

Os médicos com mais de 50 anos demoram em média mais tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico de FM (12,39 vs 11,50 meses), embora as diferenças não sejam estatisticamente significativas, $Z = -0,931$, $p = 0,352$ (Quadro 5).

Dificuldades de diagnóstico e idade dos médicos

A proporção de médicos que indica que sentiu dificuldades na definição do diagnóstico é mais elevada nos médicos com mais de 50 anos (88,9 vs 65,0%), sendo a diferença de proporções

Quadro 2. Especialidades para referenciação				
	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulada
Psiquiatria	3	5,4	5,4	21,4
Reumatologia + psicologia	1	1,8	1,8	23,2
Reumatologia	27	48,2	48,2	71,4
Reumatologia + neurologia	1	1,8	1,8	73,2
Reumatologia + psiquiatria	11	19,6	19,6	92,9
Reumatologia + psiquiatria + medicina física e reabilitação	2	3,6	3,6	96,4
Reumatologia + psiquiatria + psicologia	2	3,6	3,6	100,0
Total	56	100,0	100,0	

Quadro 3. Terapêuticas prescritas		
	Freq.	%
Relaxantes musculares	12	11,9
Ansiolíticos	6	5,9
Antidepressivos	28	27,7
Analgésicos	23	22,6
Pregabalina	5	5,0
Magnésio	1	1,0
Benzodiazepinas	4	4,0
AINE	13	12,9
Fisioterapia	5	5,0
Psicoterapia	1	1,0
Hidroterapia	3	3,0

Dos antidepressivos prescritos, houve um igual número de prescrição de ADT (como amitriptilina) e ISRS. Em relação aos analgésicos, estes incluíram tramadol e paracetamol.

estatisticamente significativa, $\chi^2 = 4,648$, $p = 0,031$ (Quadros 6 e 7).

Crítérios ACR para diagnóstico de fibromialgia e idade dos médicos

A proporção de médicos que considera imprescindível existir todos os critérios de diagnóstico da FM, emanados pelo ACR, para atribuir o diagnóstico é mais elevada nos médicos com menos de 50 anos (75,0 vs 55,6%), embora a diferença

Quadro 4. Significância das diferenças				
Até 50 anos		> 50 anos		Sig.
M	Dp	M	Dp	
4,45	3,39	5,28	5,62	0,717

Quadro 5. Significância das diferenças				
Até 50 anos		> 50 anos		Sig.
M	Dp	M	Dp	
11,50	4,97	12,39	4,96	0,352

Quadro 6. Testes do χ^2			
	Valor	gl	Sig.
χ^2 de Pearson	4,648	1	0,031
Correção do χ^2	3,258	1	0,071
Razão de probabilidade	4,472	1	0,034
Teste exato de Fisher			0,041
N.º de casos válidos	56		

de proporções não seja estatisticamente significativa, $\chi^2 = 2,074$, $p = 0,150$ (Quadros 8 e 9).

Discussão

No presente estudo, todos os médicos inquiridos afirmam conhecer a FM, sendo que 92,9% considera que esta doença é uma entidade clínica de

Quadro 7. Idade vs dificuldades				
		Dificuldades diagnóstico		Total
		Sim	Não	
Até 50 anos	Freq.	13	7	20
	% Idade	65,0%	35,0%	100,0%
	% dificuldades diagnóstico	28,9%	63,6%	35,7%
	% do total	23,2%	12,5%	35,7%
> 50 anos	Freq.	32	4	36
	% idade	88,9%	11,1%	100,0%
	% dificuldades diagnóstico	71,1%	36,4%	64,3%
	% do total	57,1%	7,1%	64,3%
Total	Freq.	45	11	56
	% idade	80,4%	19,6%	100,0%
	% dificuldades diagnóstico	100,0%	100,0%	100,0%
	% do total	80,4%	19,6%	100,0%

Quadro 8. Testes do χ^2			
	Valor	gl	Sig.
χ^2 de Pearson	2,074	1	0,150
Correção do χ^2	1,327	1	0,249
Razão de probabilidade	2,140	1	0,143
Teste exato de Fisher			0,249
N.º de casos válidos	56		

difícil definição. Sustentam a afirmação pela dificuldade com o diagnóstico diferencial (32,1%) e pela complexidade dos sintomas (17,8%), sendo estas as principais dificuldades sentidas no diagnóstico de FM.

Para o diagnóstico de FM, nem sempre são observados todos os critérios^{11,15}, conforme já foi descrito pelo ACR. Como se verificou neste trabalho, 62,5% dos inquiridos não consideram necessário a presença de todos os critérios estabelecidos pela ACR para definir o diagnóstico. Apesar de não existirem exames complementares de diagnóstico que permitam fazer o diagnóstico, esses exames ajudam quando definem outro diagnóstico e excluem a FM, ou excluem outros diagnósticos apenas, pois aqui são caracteristicamente normais¹⁶.

A proporção de médicos que indica que sentiu dificuldades na definição do diagnóstico é mais elevada nos médicos com mais de 50 anos (88,9 vs 65,0%), sendo a diferença de proporções estatisticamente significativa, $\chi^2 = 4,648$, $p = 0,031$. Esta dificuldade no diagnóstico foi comprovada num estudo¹⁷ efetuado em diversos países da Europa, América e Ásia a 800 doentes com FM e 1.622 médicos (MGF e outras especialidades), em que cerca de 11% dos médicos consideram «muito difícil» diagnosticar a FM, e 42% consideram «algo difícil».

No presente estudo, o tempo em média, desde a primeira consulta e a definição do diagnóstico de FM foi de 12,07 meses, com um desvio padrão de 4,943 meses. Sobre este tema, Oliveira e Costa¹⁷ referem que o número elevado de anos que os pacientes com FM têm de esperar até obter um diagnóstico poderá ser indicador da controvérsia ocorrida no seio da classe médica em aceitar e efetuar o diagnóstico de FM, dada a ausência de sinais objetivos em que a mesma assente, bem como alguma dificuldade sentida no reconhecimento dos sintomas, relacionada com a formação insuficiente sobre o tema¹⁸.

Num *poster* efetuado em Portugal por Branco¹⁸, revela que, tal como em França, existe em Portugal a necessidade de implementar um programa de formação médica contínua sobre a dor crónica e FM. O presente estudo está de acordo com esta afirmação, pois na opinião de 19,6% dos inquiridos, poder-se-ia encurtar o período até ao diagnóstico através de um maior conhecimento da patologia, mostrando a necessidade de mais formação; 21,4% sugere uma maior facilidade na referenciação para especialidade.

Em relação à terapêutica prescrita neste estudo, 27,7% receita antidepressivos; 22,6% analgésicos; 12,9% AINE; 11,9% relaxantes musculares e 5,9% ansiolíticos. Alguns destes dados sobrepõem-se às recomendações supracitadas², uma vez que os antidepressivos e os analgésicos como tramadol foram os fármacos mais referidos pelos inquiridos.

Cunha, Sá, e Barcelos²⁰, verificaram que os médicos MGF referenciavam 49,4% dos seus pacientes com FM à reumatologia; 17,6% à ortopedia e 14,9% à medicina interna. No presente estudo, depois de definido o diagnóstico, 39,3% referenciam para consulta de especialidade; 17,9% tratam e 42,9% tratam e referenciam. Dentro dos que referenciam, 48,2% fazem-no para consulta de

Quadro 9. Idade vs critérios		Crítérios		Total
		Sim	Não	
Até 50 anos	Freq.	15	5	20
	% idade	75,0%	25,0%	100,0%
	% critérios	42,9%	23,8%	35,7%
	% do total	26,8%	8,9%	35,7%
> 50 anos	Freq.	20	16	36
	% idade	55,6%	44,4%	100,0%
	% critérios	57,1%	76,2%	64,3%
	% do total	35,7%	28,6%	64,3%
Total	Freq.	35	21	56
	% idade	62,5%	37,5%	100,0%
	% critérios	100,0%	100,0%	100,0%
	% do total	62,5%	37,5%	100,0%

reumatologia e 19,6% referenciam para reumatologia e psiquiatria.

Uma maior facilidade de referenciação e portanto um melhor trabalho multidisciplinar, foi também uma sugestão apresentada por 21,4% dos inquiridos como forma de encurtar o período de indefinição diagnóstica.

Conclusões

Em síntese, a percepção de que a FM é uma entidade nosológica difícil de definir, foi referida por 92,9% da amostra; 80,4% dos médicos inquiridos referiram sentir dificuldade na efetivação do diagnóstico de FM e 82,1% da amostra referiram ser importante a história clínica e o exame objetivo para a concretização do diagnóstico. A demora média do diagnóstico foi de 12,07 meses, com desvio padrão de 4,943 meses. Dos inquiridos, 39,3% referencia os utentes após o diagnóstico; 17,9% trata os utentes sem os referenciar e 42,9% trata e referencia os utentes, sendo a especialidade de reumatologia a mais referenciada com 48,2%, seguida de reumatologia e psiquiatria em 19,6% dos casos.

Como perspetivas futuras, espera-se que as sugestões apresentadas por alguns clínicos para a celeridade do diagnóstico se tornem realidade, sendo elas: maior facilidade na referenciação para especialidade (21,4%); maior conhecimento sobre a patologia/formação (19,6%), entre outros. Considera-se importante que as entidades de saúde e/ou de ensino competentes, quer a nível local, quer a nível nacional e até mundial, juntem esforços no sentido de desenvolver um programa de formação para os profissionais de saúde que o desejem sobre este tema. A salientar que só uma atitude construtiva e um esforço na formação e investigação poderão transformar estas sugestões em benefícios práticos para todos os doentes com FM.

Bibliografia

1. Paula AP. Fibromialgia: Uma Visão Geral. *Brasilia Med.* 2007;44(2):129-31.

2. Direção Geral de Saúde-Circular Normativa N°12/DCCG-07-02-04. Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas.
3. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Disponível em: www.spr.pt. Acedido em 12 de março de 2012.
4. Rehm SE, Koroschetz J, Gokel U, et al. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology Oxf Uni Press.* 2010;Mar 17:1-7.
5. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the Recognition and Diagnosis of Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 2011;May;86(5):457-64.
6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the Classification of Fibromyalgia-Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-17.
7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnosis criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600-10.
8. World Health Organization. International Classification of Diseases Version 2007. Disponível em: www.who.int/classification/apps/icd/icd10online. Acedido em 10 de janeiro de 2012.
9. Associação Nacional Contra a Fibromialgia e Síndrome de Fadiga Crónica. Acedido em 1 de março de 2012. Disponível em: www.myos.pt.
10. Domingues ME, Branco JC. Viver com Fibromialgia. A visão da Doente e do Médico. 5ª ed. Lisboa: Gradiva Publicações. 2008.
11. Choy E, Perrot S, Leon T, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BioMed Central Health Services Research.* 2010;(10)102:1-9.
12. Healthy Women. The Impact of Fibromyalgia: New Survey Findings. Acedido em 20 de fevereiro de 2012. Disponível em: <http://www.healthywomen.org/impact-fibromyalgia-new-survey-findings>.
13. Carville SF, Arendt NS, Bliddal H, et al. EULAR Evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:536-42.
14. Annemans L, Wessly S, Spaepen E, et al. Consequências Económicas em Saúde Relacionadas com o Diagnóstico de Síndrome de Fibromialgia. *ArthritisRheum.* 2008;58(3):895-902.
15. Martinez JE. Fibromialgia: O diagnóstico desafio do diagnóstico correto. *RevBrasReum.* 2006 Jan/Fev;V46 N°1:1-2.
16. Branco JC. Fibromialgia: Modelo Humano de Dor, Fadiga e Incapacidade Crónicas [Dissertação de Doutoramento]. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa. 1997.
17. Oliveira P, Costa EM. Abordagem Psicossocial da Fibromialgia. *Rev Dor.* 2009;V17(3):9-16.
18. Branco JC, Blotman F, Barros H, Thomas E, Caubère JP, Taieb CH. Identificação e Conhecimento da Fibromialgia. Inquérito junto dos Médicos generalistas e Reumatologistas em Portugal e comparação com a França. *Acta Reumatol Port.* 2008;33:171-2.
19. Reis AP. Myos e NUPE Juntos na criação de uma rede de cuidados multidisciplinares [Reportagem]. *Rev Médico de Família.* 2004 maio;66-76.
20. Cunha I, Sá D, Barcelos A. Concordância diagnóstica entre o médico que solicita a consulta de reumatologia e o reumatologista. *Acta Reumat Port.* 2008;33:141-224(supl):158-9.

Avaliação da Eficácia do Tratamento da Dor no Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA)

Vítor Costa¹, Acácio Espírito Santo¹, Vera Gonçalves¹, Carlos Macedo¹, Gabriela Pereira¹, Ana Carolina Rodrigues¹, Roberto Rodrigues¹, Elvira Sampaio¹, Ana Elisa Serôdio¹, Inês Sousa¹ e José Romão²

Resumo

A dor é um dos sintomas mais frequentemente referidos pelos doentes que recorrem ao Serviço de Urgência (SU). No entanto, os resultados da abordagem terapêutica da dor praticada no SU do CHP-HSA não são conhecidos. O presente estudo teve como principal objetivo avaliar a eficácia do tratamento da dor no SU do CHP-HSA. Mais especificamente, pretendeu medir o intervalo de tempo entre a admissão no SU, o início da administração da analgesia e a hora de alta, e avaliar os graus de alívio e de satisfação dos doentes face à administração de analgesia. Para tal, foi aplicado um questionário aos doentes a quem foi atribuído o discriminador dor durante a Triagem de Manchester (TM). Observou-se que os doentes com dor intensa foram mais rapidamente tratados e que a intensidade da dor influenciou o grau de alívio. No entanto, verificou-se que o tratamento analgésico não foi satisfatório nos doentes com prioridade verde da TM e, também, naqueles com dor ligeira e intensa. Não se encontrou correlação entre o grau de satisfação e o facto de ter recebido ou não analgesia.

Palavras-chave: Dor. Oligoanalgesia. Opiofobia. Serviço de urgência. Satisfação.

Abstract

Pain is a very frequent symptom in emergency medical services, but its therapeutic approach outcomes are not known in the emergency department (ED) of CHP-HSA. This study was designed in order to evaluate the effectiveness of pain treatment in the ED of HSA. More specifically, we aimed to measure the time between admission to the ED, analgesic therapy administration, and discharge, and to assess the effectiveness of the intervention and patient's satisfaction. The study included patients who were attributed the discriminator "pain" when they were screened with the Manchester triage system. We found that severe pain was treated faster and pain intensity influenced the degree of pain relief. However, we verified that pain relief wasn't satisfactory, neither for the majority of patients with Manchester's green priority, nor for those with mild or severe pain, and that there was no correlation between the degree of patient's satisfaction and the administration of analgesia. (Dor. 2013;21(3):19-24)

Corresponding author: Elvira Sampaio, elviramsampaio@gmail.com

Key words: Emergency department. Pain. Oligoanalgesia. Opiophobia. Satisfaction

Introdução

A dor é uma sensação subjetiva e complexa de desconforto que se pode apresentar com diferentes

intensidades – de ligeira a insuportável. Enquanto sintoma, tem a importante função de proteger o organismo de estímulos com potencial lesivo, acompanhando o processo de recuperação¹. Quando crónica², é considerada uma doença, não apresentando qualquer função protetora conhecida¹. Um elevado número de situações patológicas que requerem cuidados de saúde são acompanhadas por dor³, tendo esta sido equiparada a «quinto sinal vital» pela Direção Geral de Saúde³. Também no SU é notória a relevância que a dor assume,

¹Alunos do 5.º ano
Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

²Chefe de Serviço de Anestesiologia
Hospital de Santo António (CHP-HSA)
Porto

E-mail: elviramsampaio@gmail.com

sendo uma das queixas mais frequentes, o que se torna evidente pelo facto de 25 dos 52 fluxogramas do sistema de TM terem como referência este sintoma.

Os serviços de saúde têm por objetivo responder às exigências e necessidades dos utentes, com cuidados de qualidade¹. A procura dos mesmos, nomeadamente do SU, é feita pelo doente na expectativa de, para além de encontrar a causa da sua dor, obter também o seu alívio, até um nível de conforto aceitável para ele. Deste modo, torna-se necessária a prática de uma analgesia adequada.

A literatura revela que existe tendência para a «opiofobia»⁴ e para a «oligoanalgesia»⁴, o que põe em causa a qualidade de tratamento da dor, na medida em que o doente a mantém, prolongando o seu sofrimento e alterando o grau de satisfação que este tem relativamente aos cuidados que lhe foram prestados. Aquando da administração de analgésicos para controlo da dor, é fundamental ter em atenção que esta atitude deve ser individualizada para cada doente.

O controlo da dor necessita, primeiramente, de uma correta avaliação e caracterização, seguida da adequada prescrição da analgesia. Relativamente à avaliação deste sintoma no SU do CHP-HSA, o estudo de 2009 «Avaliação da dor no Serviço de Urgência do Hospital de Santo António» revela que «a dor não é avaliada da mesma forma pelo enfermeiro e pelo doente. Isto porque, para a maioria dos inquiridos, houve uma discrepância entre a prioridade atribuída na triagem e a sua autoavaliação» (dados não publicados).

Após a administração da analgesia, é de suma importância a reavaliação, de forma a verificar o grau de alívio e se há necessidade de alterar a terapêutica. Esta é uma forma de verificar a sua eficácia. Tendo como contexto o SU e considerando todas as limitações inerentes – elevada afluência de doentes, tempo de espera, meios e profissionais de saúde disponíveis – torna-se por vezes difícil a avaliação da eficácia do tratamento da dor.

Objetivos do estudo

Pretendeu-se com este estudo avaliar a adequação da abordagem terapêutica da dor praticada no SU e a satisfação do doente quanto à mesma, contribuindo subsequentemente para a melhoria do tratamento da dor no SU. A um nível mais específico, este estudo visa:

- medir o intervalo de tempo entre a admissão no SU, o início da terapêutica e a hora de alta;
- avaliar o grau de eficácia da intervenção;
- avaliar o nível de satisfação do doente.

Métodos

Estudo observacional prospetivo em doentes admitidos no SU do CHP-HSA, durante a permanência dos investigadores no serviço, no mês de fevereiro de 2012. A avaliação foi feita durante os sete dias da semana, sendo cada um dividido em três períodos – manhã (08-14 h); tarde (14-20 h) e noite

(20-08 h). Os investigadores asseguraram a colheita de dados nos três períodos referidos, durante todos os dias da semana.

Através do ALERT, foram selecionados os utentes com idade ≥ 18 anos e com dor, aos quais tinham sido atribuídas as prioridades laranja, amarelo ou verde. Foram excluídos os doentes sem capacidade para colaborar.

O estudo foi explicado aos doentes selecionados, seguindo-se o pedido de consentimento informado. Recolheram-se dados demográficos e clínicos da sua ficha do ALERT (Anexo 1). Cerca de 30 min após a administração da analgesia, os doentes responderam a questionário (Anexo 2).

Após a recolha dos dados, estes foram tratados e analisados de forma anónima. Para facilitar a análise estatística, a intensidade da dor foi dividida em três intervalos: dor ligeira, que inclui intensidades de 1-3; dor moderada, de 4-6 e dor intensa, de 7-10.

Na análise estatística utilizou-se o teste Qui-quadrado ou o teste de Fisher, quando apropriado, para relacionar as variáveis categóricas e o teste *t-student* para as variáveis quantitativas contínuas.

Os resultados foram considerados significativos para um nível de significância inferior a 0,05.

Resultados

O estudo incidiu numa amostra de 324 doentes, sendo que 216 (66,7%) concluíram o estudo (Quadro 1). 108 foram considerados *dropouts* (33,3%): 55 não foram encontrados; 22 recusaram a participação no estudo; 28 tiveram alta antes de ser realizado o inquérito e três não apresentavam efetivamente dor, contrariamente ao indicado na sua ficha de ALERT.

Constatou-se que não existem diferenças significativas entre os dois grupos nas variáveis sexo ($p = 0,425$), prioridade da TM ($p = 0,345$) e média de idades [52,26 ($\pm 18,158$) anos dos participantes efetivos vs 53,64 ($\pm 18,815$) anos dos *dropouts*, $p = 0,526$]. A amostra é representativa da população que recorreu ao SU durante o período em análise.

Tempo de espera

O tempo de espera dos doentes com dor, dado pela diferença entre a hora de observação pelo clínico e a hora de entrada no SU, foi avaliado em 216 doentes, e correspondeu a uma média de 1:09:45 h ($\pm 1:18:57$ h). Nos doentes com dor ligeira, a média do tempo de espera foi 1:19:28 h ($\pm 1:08:33$ h); com dor moderada, 1:07:21 h ($\pm 1:17:34$ h) e com dor intensa, 0:42:51 h ($\pm 0:38:28$ h). Não existem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com dor ligeira e os doentes com dor moderada ($p = 0,641$), nem entre os doentes com dor moderada e os doentes com dor intensa ($p = 0,114$). A diferença entre os doentes com dor ligeira e os doentes com dor intensa é estatisticamente significativa ($p = 0,013$).

Administração de analgesia

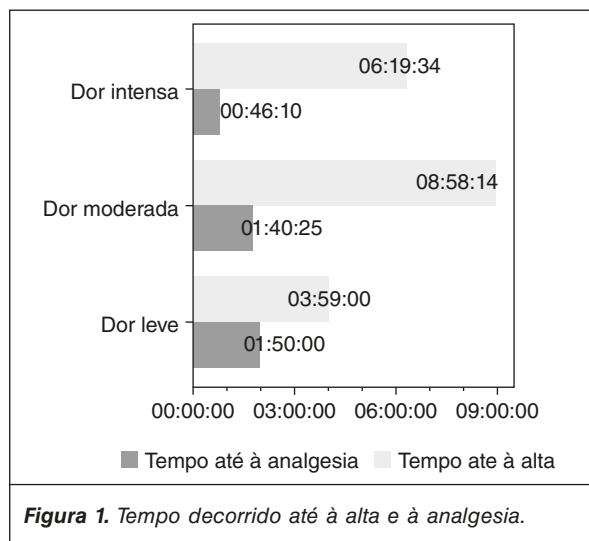
Foi efetuada a administração de analgesia em 121 doentes (56%), e 95 (44%) não a receberam.

Quadro 1. caracterização da amostra			
Variável	População do estudo (n = 216)	Grupo com administração de analgésia (n = 121)	Grupo sem administração de analgésia (n = 95)
Idade (anos)	52,72 ± 18,36	51,38 ± 16,90	53,39 ± 19,68
Feminino/masculino	31/23	73/48	51/44
Prioridades da TM			
Verde	34 (15,7%)	13 (10,7%)	21 (22,1%)
Amarelo	150 (69,4%)	83 (68,6%)	67 (70,5%)
Laranja	32 (14,8%)	25 (20,7%)	7 (7,4%)
Intensidade da dor	4,49 ± 1,21	4,81 ± 1,27	4,07 ± 0,97
Classificação da dor			
Dor ligeira	35 (16,2%)	13 (10,7%)	22 (23,2%)
Dor moderada	159 (73,6%)	89 (73,6%)	70 (73,7%)
Dor intensa	22 (10,2%)	19 (15,7%)	3 (3,2%)
Tempo de espera (hh:mm:ss)	01:09:44 ± 01:19:17	01:15:39 ± 01:34:00	01:02:00 ± 00:54:00
Tempo até à analgesia (hh:mm:ss)	01:35:46 ± 01:48:27	01:35:46 ± 01:48:27	NA
Tempo até à alta (hh:mm:ss)	07:46:10 ± 11:01:41	08:03:12 ± 08:56:06	07:24:40 ± 13:15:03
Grau de alívio da dor			
Muito pior/pior	15 (6,9%)	4 (3,3%)	11 (11,6%)
Sem alteração	94 (43,5%)	38 (31,4%)	56 (58,9%)
Melhor/muito melhor	107 (49,5%)	79 (65,3%)	28 (29,5%)
Grau de Satisfação			
Muito insatisfeito/insatisfeito	25 (11,6%)	13 (10,7%)	12 (12,6%)
Sem opinião	27 (12,5%)	12 (9,9%)	15 (15,8%)
Satisfeito/muito satisfeito	164 (75,9%)	96 (79,3%)	68 (71,6%)
Fluxograma			
Agressão	3 (1,4%)	2 (1,7%)	1 (1,1%)
Cefaleia	14 (6,5%)	11 (9,1%)	3 (3,2%)
Doença hematológica	1 (0,5%)	1 (0,8%)	0 (0%)
Dor abdominal	47 (21,8%)	28 (23,1%)	19 (20%)
Dor lombar	26 (12,0%)	24 (19,8%)	2 (2,1%)
Dor testicular	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)
Dor torácica	30 (13,9%)	18 (14,9%)	12 (12,6%)
Feridas	2 (0,9%)	1 (0,8%)	1 (1,1%)
Dor cervical	4 (1,9%)	2 (1,7%)	2 (2,1%)
Dor de garganta	2 (0,9%)	1 (0,8%)	1 (1,1%)
Problemas estomatológicos	3 (1,4%)	3 (2,5%)	0 (0%)
Problemas dos membros	25 (11,6%)	7 (5,8%)	18 (18,9%)
Grande traumatismo	4 (1,9%)	2 (1,7%)	2 (2,1%)
Infecções locais e abscessos	2 (0,9%)	0 (0%)	2 (2,1%)
Lesão toraco-abdominal	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)
TCE	2 (0,9%)	2 (1,7%)	0 (0%)
Problemas oftalmológicos	9 (4,2%)	0 (0%)	9 (9,5%)
Problemas urinários	5 (2,3%)	1 (0,8%)	4 (4,2%)
Queda	11 (5,1%)	3 (2,5%)	8 (8,4%)
Outro	24 (11,1%)	15 (12,4%)	9 (9,5%)
NA: não aplicável			

No grupo que recebeu analgesia, a média de intensidade de dor foi 4,8 (± 1,3), e no grupo que não recebeu foi 4,0 (± 0,9), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p = 0,001).

As estratégias farmacológicas para alívio da dor envolveram a utilização de:

- anti-inflamatórios não esteroides (AINE), 53 vezes (42,7%);



- paracetamol, 35 vezes (28,2%);
- inibidores da bomba de prótons (IBP)/antagonistas dos recetores da histamina, 13 vezes (10,5%);
- opióide, 11 vezes (8,9%);
- diazepam, 7 vezes (5,6%);
- outros, 5 vezes (4,0%), ocorrendo em alguns doentes o recurso a uma terapêutica combinada.

Intervalo de tempo entrada – administração de analgesia

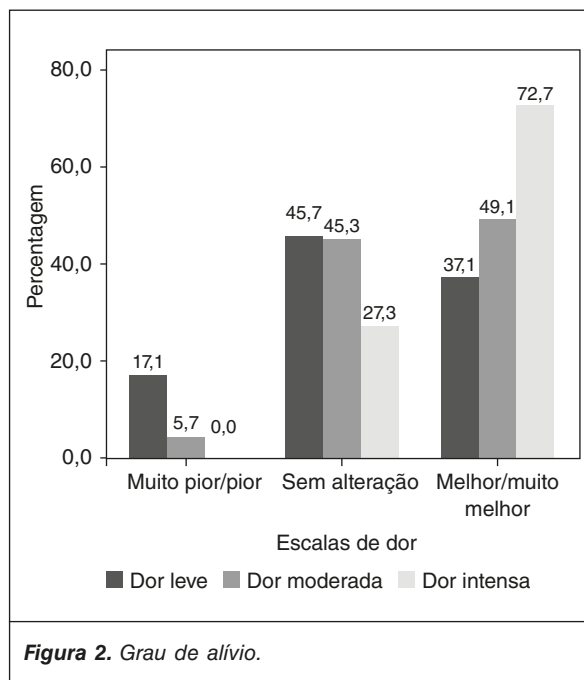
Os doentes que receberam analgesia esperaram em média 1:38:05 h (\pm 1:49:05 h) desde que entraram no SU até à administração de analgésico. Destes, os doentes com dor ligeira esperaram 01:50:00 h (\pm 01:13:46 h); os com dor moderada, 01:40:25 h (\pm 01:54:55 h) e os com dor intensa, 0:46:10 h (\pm 0:20:32 h) (Fig. 1). Não existem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com dor ligeira e os doentes com dor moderada ($p = 0,872$). A diferença entre os doentes com dor moderada e os doentes com dor intensa é estatisticamente significativa ($p = 0,001$).

Eficácia da intervenção

A eficácia da intervenção foi avaliada pelo grau de alívio da dor que o doente referiu.

Grau de alívio vs intensidade

Verificou-se que existe uma associação entre o grau de alívio e a intensidade da dor ($p = 0,026$), sendo este tanto maior quanto maior a intensidade da dor. Os doentes com dor intensa (72,7%) e dor moderada (49,1%) referiram na sua maioria como grau de alívio «melhor» ou «muito melhor». Nos doentes com dor ligeira 45,7% selecionaram a opção «sem alteração» (Fig. 2). Esta associação verificou-se no universo amostral, sem que se mantenha quando os dados são segregados mediante a realização ou não de analgesia.



Grau de alívio vs administração de analgesia

Verificou-se uma associação entre o grau de alívio e a administração de analgesia ($p = 0,001$). Nos doentes a quem foi administrada analgesia, a maioria (65,3%) referia estar «melhor» ou «muito melhor». Nos que não receberam analgesia, a maioria (58,9%) selecionou a opção «sem alteração» (Fig. 3). Quando segregados os dados por prioridades, a relação mantinha-se nos doentes com prioridade laranja ($p = 0,006$) e amarela ($p = 0,001$), mas não nos doentes com prioridade verde ($p = 0,124$). Quando segregados por intensidade de dor, verificou-se que a associação apenas se mantinha para a dor moderada ($p = 0,001$), não se verificando tanto na dor ligeira ($p = 0,090$) como na dor intensa ($p = 0,071$).

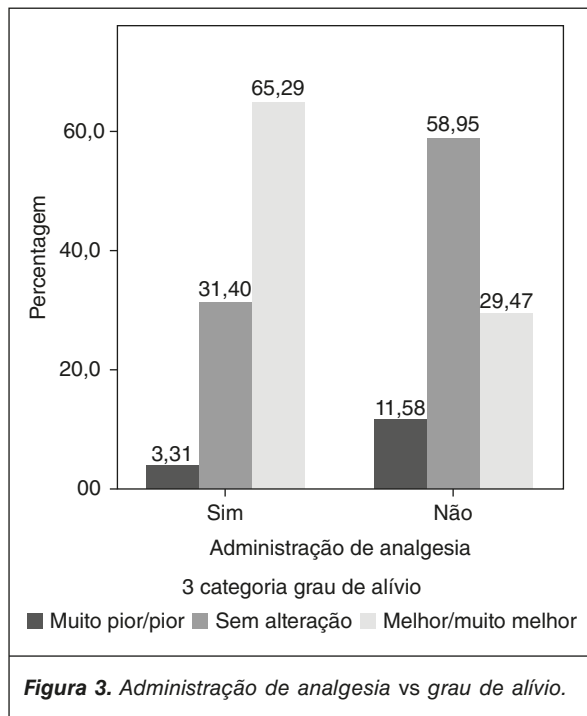
Nível de satisfação dos doentes

Não foi demonstrada uma associação entre a intensidade da dor e o grau de satisfação ($p = 0,634$).

Não houve associação entre a administração de analgesia e a satisfação relativamente ao tratamento ($p = 0,358$).

Intervalo de tempo entre a administração de analgesia e a alta do SU

Os doentes submetidos a terapêutica analgésica tiveram alta do SU em média 06:21:00 (\pm 08:43:08 h) após a analgesia, e 08:03:12 (\pm 08:55:05 h) após a admissão. Por sua vez, os doentes não submetidos a terapêutica analgésica tiveram alta em média ao fim de 07:24:40 (\pm 13:15:03 h). A diferença entre o grupo submetido e o grupo não submetido a analgesia não é estatisticamente significativa ($p = 0,673$).



Discussão

O tratamento da dor passa pela implementação de terapêuticas analgésicas. Sendo este sintoma causa de elevado desconforto e conseqüente disrupção em relação ao quotidiano do doente, a analgesia deveria idealmente ser facultada à quase totalidade dos doentes. As exceções seriam doentes com condições para analgesia no domicílio e doentes que se autoanalgesiam adequadamente. Neste estudo, a oligoanalgesia é evidente: apenas cerca de metade dos doentes foram submetidos a analgesia (56%). Valores semelhantes ou até inferiores têm sido frequentemente documentados (Quadro 2), o que remete para a abrangência do problema.

A média de intensidade da dor dos doentes submetidos à analgesia foi significativamente superior (4,81 nos submetidos a analgesia vs 4,07 nos doentes não submetidos a analgesia). Portanto, a decisão clínica relativa à administração de analgesia poderá ser motivada por uma maior intensidade de dor. Contudo, existem outras condicionantes possíveis para essa decisão: a exuberância com

que o doente expressa a sua dor; a gravidade da sua condição clínica e prioridade atribuída na TM; a presença de outras comorbilidades; as repercussões da dor na vida do doente; as características demográficas e socioeconómicas, entre outros. O presente estudo não procurou esclarecer a forma como os clínicos ponderam as suas decisões relativas à analgesia. Para estabelecer esta relação, outros estudos teriam que ser projetados neste sentido.

Os doentes a quem foi administrada analgesia revelaram, com maior frequência, ter ficado «melhor» ou «muito melhor» comparativamente com os não submetidos a essa terapêutica (Fig. 3), existindo uma associação entre administração de analgesia e o grau de alívio. Logo, a administração de analgesia contribuiu, de facto, para a redução da dor.

O grau de alívio nos doentes com dor leve ou intensa não foi tão eficaz como nos que apresentavam dor moderada. Esta menor eficácia também se verificou nos doentes com prioridade verde da TM. Tal permite levantar a hipótese de os doentes com dor intensa poderem estar a ser submetidos a uma analgesia insuficiente, e os com dor ligeira e prioridade verde serem alvo de uma desvalorização das suas queixas álgicas e, conseqüentemente, de uma analgesia inadequada. Este é mais um aspeto que corrobora a prática de uma oligoanalgesia.

Na análise do tempo de espera dos doentes abordados, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as categorias de intensidade de dor, com a exceção da relação entre os extremos (dor ligeira e dor intensa). Este facto justifica-se pela metodologia subjacente à TM, uma vez que a atribuição de prioridades não se baseia apenas no sintoma dor, podendo, por exemplo, um doente com uma dor ligeira, ter uma prioridade superior pelo facto de a sua situação clínica ser de maior gravidade. A média de tempo de espera entre a entrada no SU e a administração de analgésico foi de 1:38:05 (\pm 1:49:05 h), sendo significativamente menor nos doentes com dor intensa. Entre os grupos com intensidades de dor menor, não existem diferenças estatisticamente significativas. Estes resultados demonstram um tratamento mais célere da dor mais intensa (Fig. 1). Apesar de esta observação apontar para uma prática clínica favorável, salienta-se que estes dados não são os ideais para o tratamento da dor, já que este deveria ser quase imediato. Porém, dadas as limitações inerentes ao SU, este é um objetivo difícil de atingir.

Quadro 2. Estudos comparativos

Autores	Todd KH, et al. ⁷	Barletta JF, et al. ⁸	Kosiński S, et al. ⁹
Hospital	Chicago e Atlanta	Arizona	Zakopane, Polónia
Dimensão amostral	525	57	260
% administração de analgesia	50	53	20
Intensidade média	8	6,64	5,2
Média de tempo de analgesia	116 min	Sem informação	37,4 \pm 1,2 min
Média de tempo até à alta	201, 240 min	Sem informação	76,25 \pm 70,4 min

A demora da administração de analgesia também se verifica noutras instituições hospitalares (Quadro 2). No entanto, será sempre possível melhorar.

Não houve associação entre a administração de analgesia e a satisfação relativa ao tratamento. A satisfação não é um bom indicador pela possibilidade de ter sido adulterada quer pela má compreensão da questão, quer pelo receio por parte dos doentes em expressar a sua opinião real, sob pena de prejudicar o seu futuro atendimento/tratamento.

Tendo em conta os resultados encontrados, há necessidade da implementação de estratégias que conduzam a uma abordagem mais eficaz da dor no SU. Seria importante que todos os profissionais de saúde que contactem diretamente com os doentes com dor recebessem formação específica e contínua para sensibilização e um melhor tratamento desta, evitando a alta com queixas álgicas e as práticas de opiofobia e de oligoanalgesia frequentemente referidas na literatura⁵.

Como já referido, o tempo até à administração de analgesia deveria ser próximo de zero. Uma possibilidade para atingir esta meta seria a criação de um gabinete de analgesia após a triagem, onde, após breve avaliação da dor, seria administrada a analgesia adequada. Isto permitiria diminuir o desconforto e inquietação do doente até uma posterior e mais abrangente análise do seu quadro clínico e reavaliação da dor. No entanto, a implementação desta medida exigiria estudos para avaliação da relação custo-efetividade e para esclarecer as possíveis consequências de um mascaramento de sintomas.

Uma das formas de tornar a abordagem da dor mais eficaz, uniforme, reproduzível, fidedigna e objetiva passaria pela criação de um algoritmo. Um exemplo foi proposto por Tamchès E, et al., em 2007⁶. Para uma adequada implementação do mesmo, no CHP-HSA, seria necessária a sua adaptação à realidade da área de abrangência hospitalar, bem como a sensibilização dos seus profissionais de saúde e da sua administração. Mais uma vez, seria conveniente a realização de mais estudos para comprovar a relação custo-efetividade desta medida.

Outro elemento fulcral na terapêutica passa pela reavaliação da dor, no sentido de verificar a adequação da analgesia. O ideal seria que fosse realizada em curtos intervalos de tempo, embora, mais uma vez devido às características do SU, tal prática nem sempre seja fácil. No entanto, pelo menos uma avaliação pré-alta seria fundamental e mais exequível. Desta reavaliação resulta o aconselhamento e/ou prescrição de analgesia domiciliária.

Limitações

Durante o estudo procurou-se reduzir ao máximo as possibilidades de enviesamento, no entanto não foi possível eliminar: a subjetividade individual na avaliação da dor; o viés introduzido pela equipa de enfermagem aquando da TM, na interpretação da dor do doente; vários investigadores a realizarem os inquéritos. A impossibilidade de aplicar o questionário

a todos os participantes decorrida meia hora após a administração de analgesia (entretanto os doentes tinham alta) é a principal limitação do estudo. Nestes casos, o inquérito foi feito antes de decorridos os 30 min. Tendo em conta o contexto do SU, uma outra limitação a considerar será o registo das horas de administração de analgesia e de alta, que poderá não ser o exato por não ser imediato. Tendo em consideração que a experiência de dor vivenciada por cada indivíduo depende de vários parâmetros, nomeadamente os emocionais, pode levantar-se a possibilidade de que o grau de alívio referido se fique a dever, também, aos cuidados e atenção de que foram alvo pelos profissionais de saúde, ou seja, à qualidade do atendimento prestado e/ou ao tempo de espera.

Em suma, o tratamento da dor no SU do CHP-HSA pode ser melhorado, embora não seja muito diferente daquilo que se verifica em muitos dos estudos analisados.

Agradecimentos

Ao Dr. José Romão por toda a disponibilidade para nos orientar neste projeto; ao Professor Rui Magalhães, pela colaboração na análise estatística; aos chefes de equipa do SU, nomeadamente: Dr. Humberto Machado, Dr. Jorge Dores, Dr. José Barros, Dr. José Davide e Dra. Isabel Almeida; às funcionárias do secretariado do SU e, como não podia deixar de ser, a todos os doentes que se disponibilizaram a participar neste estudo.

Bibliografia

1. Direção-Geral da Saúde - Circular Normativa N.º 11/DSCS/DPCD de 18/06/2008. Programa nacional de Controlo da Dor, disponível pelo URL: <http://www.dgs.pt/?cr=12752>, consulta a 12/03/2012.
2. Internacional Association for Study of Pain (IASP) and European Federation of IASP Chapters. Unrelieved pain is a major global healthcare problem. Disponível pelo URL: <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2908>, consulta a 12/03/2012.
3. Direção-Geral da Saúde - Circular Normativa N.º 09/DGCG de 14/06/2003. A Dor como 5.º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da dor. Disponível pelo URL: <http://www.myos.pt/downloads/circular5sinalvital.pdf>, consulta a 17/11/2011.
4. Delaney KA, Rupp T. Inadequate Analgesia in Emergency Medicine. *Annals Of Emergency Medicine*. 2004. Disponível pelo URL: https://secure.muhealth.org/~ed/students/articles/AEM_43_p0494.pdf, consulta a 07/11/2011.
5. Motov SM, Khan ANGA. Problems and barriers of pain management in the emergency department: Are we ever going to get better.; *Journal of Pain*. 2009. Disponível pelo URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004630/>, consulta a 07/11/2011.
6. Tamchès E, Buclin T, Hugli O, Decosterd I et al. Acute pain in adults admitted to the emergency room: development and implementation of abbreviated guidelines. *Swiss Med Weekly*. 2007. Disponível pelo URL: <http://www.smw.ch/docs/pdf200x/2007/15/smw-11663.PDF>, consulta a 07/11/2011.
7. Todd KH, Sloan EP, Chen C, et al. Survey of pain etiology, management practices and patient satisfaction in two urban emergency departments. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2002. Disponível pelo URL: <http://www.cjem-online.ca/v4/n4/p252>, consulta a 07/11/2011.
8. Barletta JF, Erstad BL, Loew M, Keim SM. A prospective study of pain control in the emergency department.; *American Journal of Therapeutics*. 2000. Disponível pelo URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11486159>, consulta a 07/11/2011.
9. Kosiński S, Siudut B. Pain treatment in the emergency department: what do patients think? 2011. Disponível pelo URL: http://anestezjologia.net/en/articles/item/20345/pain_treatment_in_the_emergency_department_what_do_patients_think, consulta a 07/11/2011.

Células Gliais Satélite de Gânglios Sensitivos: Ultraestrutura, Fisiologia, Comunicação Intraganglionar e Papel na Dor

Filipa Alexandra Leite Costa¹ e Fani Lourença Moreira Neto²

Resumo

Nos gânglios sensitivos cada corpo neuronal é envolvido por células gliais satélite, formando unidades funcionais distintas. Esta íntima relação possibilita a comunicação bidirecional, via sinalização parácrina, entre estes dois tipos de células. Existe um número crescente de evidências de que as células gliais satélite sofrem alterações estruturais e bioquímicas, após lesão nervosa, que influenciam a excitabilidade neuronal e consequentemente o desenvolvimento e/ou manutenção da dor, em diferentes modelos animais de dor crônica. Aqui, pretendemos reunir os conhecimentos existentes sobre as características morfológicas e fisiológicas destas células, e sobre o seu papel na comunicação intraganglionar e no desenvolvimento da dor crônica. Conclui-se que as células gliais satélite são importantes no estabelecimento da dor patológica, e constituem um potencial alvo para o desenvolvimento de novos tratamentos da dor. Contudo, são necessárias novas pesquisas para o esclarecimento do(s) mecanismo(s) subjacente(s) à influência destas células na dor crônica.

Palavras-chave: Células gliais satélite. Gânglio sensitivo. Comunicação intraganglionar. Dor.

Abstract

In sensory ganglia, each neuronal body is enveloped by satellite glial cells, forming discrete functional units. This close relationship enables bidirectional communication via paracrine mechanisms between these two cell types. There is growing evidence that these cells are altered structurally and biochemically after nerve damage, and that these changes influence neuronal excitability and therefore the development and/or maintenance of pain in animal models of chronic pain. Here, we gather the available knowledge about the morphological and physiological characteristics of these cells and about their role in interganglionic communication and in the development of chronic pain. In conclusion, satellite glial cells play an important role in the establishment of pathological pain and are a potential target for the development of new pain treatments. However, more research is needed to clarify the mechanism(s) underlying the influence of these cells in chronic pain. (Dor. 2013;21(3):25-35)

Corresponding author: Filipa Alexandra Leite Costa, fanineto@med.up.pt

Key words: Satellite glial cells. Sensory ganglia. Interganglionic communication. Pain.

Introdução

A dor foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, *International Association*

for the Study of Pain) como uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou descrita em função dessa lesão. A dor nociceptiva (também denominada aguda) é adaptativa, transitória e tem um papel fisiológico protetor, ao funcionar como um sinal de alerta de ameaça à integridade física do organismo, e resulta da ativação dos nociceptores por lesão ou ameaça de lesão de tecidos não nervosos. Por oposição, na dor crônica, a sensação dolorosa que persiste é recorrente há mais de três meses, sendo desprovida de qualquer função biológica e considerada patológica¹. Existem dois tipos de dor patológica, a dor neuropática e a dor inflamatória.

¹Faculdade de Medicina
Universidade do Porto

²Departamento de Biologia Experimental
Centro de Investigação Médica
Faculdade de Medicina do Porto (CIM-FMUP)
Universidade do Porto
Grupo de Morfofisiologia do Sistema Nervoso
Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC)
Universidade do Porto
Email: fanineto@med.up.pt

A dor neuropática resulta de lesão ou disfunção do sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP). A dor inflamatória está associada a uma lesão tecidual de que resulta um processo inflamatório. Em alguns casos é uma dor nociceptiva mas, sob determinadas condições, existem evidências de reorganização periférica e central levando à perpetuação da sensação, pelo que, nestes casos, não é considerada uma dor normal mas patológica².

Durante muito tempo, o estudo do processamento da dor baseou-se no pressuposto que os neurónios eram os únicos intervenientes na modulação da informação nociceptiva. Todavia, nas duas últimas décadas, uma série de pesquisas descobriram que a glia do SNC influencia o funcionamento neuronal, incluindo o processamento da dor normal e patológica³. A pesquisa centrou-se, sobretudo, no estudo da glia do SNC: astrócitos, oligodendrócitos e, particularmente, microglia. No SNP, as células de Schwann foram as primeiras a serem investigadas, tendo sido a sua biologia extensivamente estudada, particularmente em relação à degeneração e regeneração dos axónios. Existem outras classes de células gliais no SNP, sendo as mais notáveis as células gliais satélite (CGS) que envolvem o corpo celular dos neurónios dos gânglios sensoriais e autonómicos⁴.

As CGS são as principais células gliais no gânglio sensitivo, sendo que a sua disposição em torno do corpo neuronal assegura uma relação única com o corpo celular dos neurónios sensoriais e possibilita um controlo apertado da atividade neuronal⁵. Os neurónios nos gânglios do sistema nervoso autónomo também são envolvidos por células gliais semelhantes às CGS dos gânglios sensitivos, mas nesses gânglios os neurónios possuem dendritos e estabelecem sinapses, ambos ausentes nos gânglios sensitivos⁶. A descrição da existência de uma bainha que envolvia o corpo dos neurónios dos gânglios sensitivos e do sistema nervoso autónomo foi mencionada pela primeira vez por Later Valentim, em 1836, mas só com o advento da microscopia eletrónica se demonstrou tratar-se de uma célula individual com a sua própria membrana citoplasmática. A sua ultraestrutura foi pormenorizadamente descrita pelo Professor Ennio Pannese, cuja monografia editada em 1981 marcou definitivamente as pesquisas subsequentes⁷. Os primeiros estudos sobre as alterações nestas células, após lesão nervosa, foram realizados em 2002 e, nos últimos dez anos, o número de artigos sobre o papel destas células na atividade neuronal tem aumentado exponencialmente. As interações entre as CGS e os neurónios, e as consequências destas na excitabilidade neuronal, são um dos focos mais recentes de pesquisa na área do estudo da dor, particularmente pelo seu potencial para se tornarem um alvo terapêutico. Tal pôde ser comprovado no congresso mundial da dor realizado pela IASP em 2012, em Milão onde, pela primeira vez, o conhecimento sobre estas células foi discutido num simpósio internacional.

Neste trabalho pretende-se suscitar o interesse por estas células gliais e mostrar as suas potencialidades.

Para tal, foram reunidos os conhecimentos sobre as características morfológicas e funcionais das CGS; a forma como é realizada a comunicação entre elas e os neurónios; as modificações observadas nestas células, nos diferentes modelos de estudo da dor em animais; as suas repercussões na atividade neuronal e a contribuição para os mecanismos da dor crónica.

Caraterização da célula glial satélite

Ultraestrutura

As CGS são células de forma laminar, irregulares, com membrana citoplasmática mais fina e menos densa que a do neurónio, e que exibem expansões lamelares e microvilosidades que aumentam a sua área de superfície mas não possuem verdadeiros processos citoplasmáticos⁷. Na generalidade, são células mono-nucleadas, com núcleo elíptico de localização central, com a cromatina agrupada centralmente e numa banda periférica separada da face interna da membrana nuclear por uma lâmina fibrosa⁸. Apresentam polissomas livres, um abundante retículo endoplasmático rugoso, retículo endoplasmático liso com menor relevância e, na região justa nuclear, localiza-se o aparelho de Golgi e centríolos⁷. Dispersos no seu citoplasma, foram observados mitocôndrias e outros organelos envolvidos no processo de catabolismo celular tais como vacúolos autofágicos, lisossomas e peroxissomas⁹. Em todo o citoplasma existem microtúbulos (20-30 nm de diâmetro) e filamentos intermediários (cerca de 10 nm de espessura) orientados de forma mais ou menos paralela nas superfícies externas e internas da bainha satélite¹⁰, e a proteína fibrilar ácida (GFAP), sob condições normais, está presente em níveis baixos¹¹. Foi também observada a existência de um cílio isolado que se projeta no espaço extracelular e pode ser direcionado para o neurónio adjacente ou para o espaço de tecido conjuntivo. Este cílio não possui o par axial de microtúbulos, apresentando apenas os nove pares de microtúbulos periféricos, mas o significado da sua ausência permanece por determinar⁷.

Propriedades fisiológicas

As CGS são consideradas os equivalentes no sistema nervoso periférico aos astrócitos do SNC, por partilharem com estes algumas propriedades fisiológicas, nomeadamente a regulação da concentração iónica do espaço extracelular e reciclagem de neurotransmissores, possuindo transportadores de neurotransmissores como o transportador glial do glutamato-aspartato (GLAST)¹². Contudo, apresentam diferenças consideráveis, sendo uma das mais notáveis a origem embriológica distinta, visto que as CGS derivam de células pluripotentes da crista neural enquanto os astrócitos têm origem na zona ventricular e subventricular da placa neural¹³. A nível morfológico, os dois tipos de células são muito diferentes já que as CGS são circulares, achatadas, enquanto os astrócitos são multipolares

com muitas extensões citoplasmáticas⁴. De qualquer forma, o estudo das propriedades das CGS tem sido marcado pela analogia com astrócitos. Tal como com os astrócitos, são usadas na sua identificação molecular a sintetase da glutamina (GS) e proteínas da família S100 que participam na regulação do cálcio intracelular. A expressão de GFAP, ao contrário do que acontece nos astrócitos, não é detetável nas CGS no estado basal, mas a sua expressão aumenta após lesão do tecido nervoso, tornando-se detetada por imunohistoquímica¹².

A nível eletrofisiológico, as CGS exibem um potencial de membrana de repouso altamente negativo, expressam canais de cálcio e de potássio dependentes de voltagem e *inward rectifying K⁺ channels* (Kir4.1)¹⁴⁻¹⁶. Expressam também inúmeros recetores de moléculas bioativas potencialmente intervenientes em interações com outras células, sendo que muitos deles foram, recentemente, implicados na génese e manutenção da dor crónica, nomeadamente os recetores: purinérgicos P2Y^{17,18} e P2X₇¹⁹; de peptídeo relacionado com gene da calcitonina (CGRP)²⁰; da substância P²¹; de citocinas e quimiocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α do inglês *tumour necrosis factor alfa*)²², a interleucina 1 beta (IL-1 β)²³ e o recetor de endotelina-B²⁴.

A célula glial satélite no gânglio sensitivo

Os gânglios sensitivos contêm o corpo celular dos neurónios aferentes primários que enviam a informação sensorial da periferia para o SNC. A maioria das aferências do corpo são transmitidas para o SNC pelos gânglios raquidianos dorsais (GRD) e pelo gânglio do trigêmeo (GT), responsável pela inervação da cabeça, face e dentes. Os neurónios aferentes primários têm uma estrutura pseudounipolar com um axónio que se bifurca junto ao corpo celular, originando um prolongamento central que se dirige e termina no corno dorsal da medula espinhal, e um prolongamento periférico que percorre os nervos sensitivos e vai terminar nos diversos órgãos periféricos, constituindo a fibra sensitiva. Os corpos celulares dos neurónios raramente entram em contacto porque as CGS envolvem o corpo de cada neurónio e a porção proximal do seu axónio e, por isso, considera-se que virtualmente não existem contactos sinápticos entre os neurónios nos gânglios²⁵. O corpo neuronal rodeado pela bainha de CGS (bainha perineuronal) e envolvido por tecido conjuntivo forma uma unidade funcional¹². A análise desta unidade tem em conta as relações entre as CGS dentro da mesma bainha; as relações entre as CGS de diferentes bainhas perineuronais; os limites entre a bainha de CGS e o corpo neuronal e, por último, o limite entre a bainha e o tecido conjuntivo que a envolve. Em relação ao primeiro, as CGS adjacentes contactam de forma simples em certas áreas, e noutras apresentam expansões lamelares que se sobrepõem e interdigitam de forma complexa. A membrana plasmática de células adjacentes apostas está separada

por 15-20 nm, este espaço formando uma via potencial, longa e tortuosa entre o tecido conjuntivo intersticial e a superfície neuronal, o que terá provavelmente um significado a nível funcional¹⁰. O número de CGS constituinte de uma bainha é proporcional ao volume neuronal^{7,26}, verificando-se uma diminuição marcada do rácio entre o volume da bainha perineuronal e do corpo neuronal com a idade, que pode estar associada a uma diminuição da atividade trófica das CGS para o neurónio, com prováveis consequências para a atividade neuronal²⁷. As CGS de uma mesma bainha estão acopladas por junções aderentes e de hiato, com importantes repercussões funcionais^{28,29}. Quanto à relação entre diferentes bainhas, por regra, a bainha de CGS de um neurónio está completamente separada da bainha perineuronal vizinha por tecido conjuntivo, e as CGS estão acopladas apenas com as células da mesma bainha. Todavia, após lesão do axónio, as CGS estendem prolongamentos que estabelecem pontes de conexão entre bainhas distintas, o número de junções de hiato entre as CGS aumenta e as CGS ficam extensamente acopladas a CGS envolventes de outro corpo neuronal, sugerindo a existência de comunicação a média e longa distância entre as CGS²⁹. Relativamente ao limite entre a bainha de CGS e o corpo neuronal, é na generalidade complexo, apresentando diversas invaginações da superfície neuronal para a CGS. O significado destas estruturas ainda não é completamente conhecido, mas aumentam consideravelmente a área da superfície neuronal, o que pode contribuir para um incremento das trocas entre estes dois tipos celulares³⁰. Finalmente, a face externa da bainha de células satélite é revestida por uma lâmina basal contínua entre CGS adjacentes que a separa do tecido conjuntivo¹⁰.

Entender o arranjo singular existente nos gânglios sensoriais foi crucial para o reconhecimento das potencialidades das CGS para alterarem a atividade neuronal, tendo em conta que a íntima associação corpo neuronal-CGS permite que as CGS controlem o ambiente perineuronal, e facilita a comunicação não sináptica entre estes dois tipos de células^{20,21,31,32}.

Comunicação intraganglionar

Classicamente, a principal função atribuída ao corpo celular dos neurónios aferentes primários correspondia à sustentação metabólica, garantindo a manutenção dos níveis ótimos de canais iónicos, recetores e proteínas nos terminais centrais e periféricos. Nas últimas décadas, têm sido acumuladas evidências da existência de propriedades morfológicas e fisiológicas que colocaram definitivamente de parte o papel passivo atribuído ao corpo celular. Uma das peculiaridades morfológicas apontadas consiste na constatação da presença de vários recetores de neurotransmissores no corpo celular, apesar do contacto sináptico no gânglio virtualmente não existir³³. Outros indicadores surgiram em estudos eletrofisiológicos *in vitro*, onde se observou que a excitação de neurónios do

GRD conduzia ao desenvolvimento de potenciais de ação nos neurónios vizinhos, uma propriedade denominada em inglês por «*cross-excitation*». Estes foram confirmados em estudos *in vitro*, nos quais a estimulação repetida desses neurónios induzia uma despolarização transitória dos neurónios vizinhos nesse gânglio, provavelmente mediada por mensageiros químicos^{34,35}. Indo de encontro com esse pressuposto, foi constatado que, em resposta a uma estimulação elétrica ou química, ocorre a libertação somática, dependente de cálcio³⁶, de mediadores químicos difusíveis capazes de alterar a excitabilidade somática no gânglio sensorial tais como substância P, adenosina trifosfato (ATP), ácido γ -amino-butírico (GABA) e CGRP^{19,20,36-39}.

Por outro lado, como exposto previamente, o corpo celular encontra-se completamente envolvido pela bainha de CGS, pelo que se pressupõe que a influência desses mediadores sobre os neurónios adjacentes seja indireta, envolvendo as CGS³¹. A forma como a comunicação neurónio-CGS se processa, os intervenientes e as suas repercussões na modulação da informação aferente estão longe de estar esclarecidos. Todavia, alguns dos potenciais candidatos a mediarem esta sinalização parácrina são a substância P, o CGRP, as citocinas, as endotelinas, o óxido nítrico (NO) e o ATP pelo que, de seguida, são expostas algumas das evidências que conduziram à atribuição desta capacidade a essas substâncias²¹, tal como ilustrado na figura 1.

A substância P evidenciou-se como um mediador da sinalização parácrina entre neurónios no gânglio sensitivo. De facto, num modelo de dor orofacial, verificou-se que a inflamação na articulação temporomandibular estimulava a libertação de substância P pelos nociceptores A δ e C, e simultaneamente induzia um aumento da expressão de recetores NK1 nos neurónios não nocicetivos A β circundantes^{40,41}. Adicionalmente, foi sugerido que este neuropeptídeo pode ativar, via recetores NK1, as CGS que respondem com a síntese e libertação de IL-1 β ²¹. A expressão de NK1 nas CGS não foi diretamente avaliada, todavia foi demonstrada em astrócitos e microglia a expressão do NK1 com elevada afinidade para a substância P⁴².

A observação da libertação intraganglionar de CGRP, após ativação dos neurónios aferentes do trigémeo, juntamente com a constatação da expressão do recetor CGRP1 nos neurónios e nas CGS²⁰, tornaram este neuropeptídeo candidato a mediador da interação neurónio-CGS. Esta hipótese foi reforçada por estudos que mostraram que o CGRP pode, no GT, funcionar de forma autócrina, estimulando a atividade do promotor de CGRP e aumentando os níveis de ARNm⁴³, e parácrina sobre as CGS, regulando a libertação de citocinas e quimiocinas⁴⁴, e aumentando a expressão de sintetase do óxido nítrico induzível (iNOS) bem como a libertação de NO²⁰. O óxido nítrico é também um provável mensageiro entre neurónios e CGS, já que se observou que o NO libertado pelos neurónios, após lesão nervosa, atua sobre as CGS provocando o aumento da expressão da guanilato-ciclase α 1, que catalisa a formação da

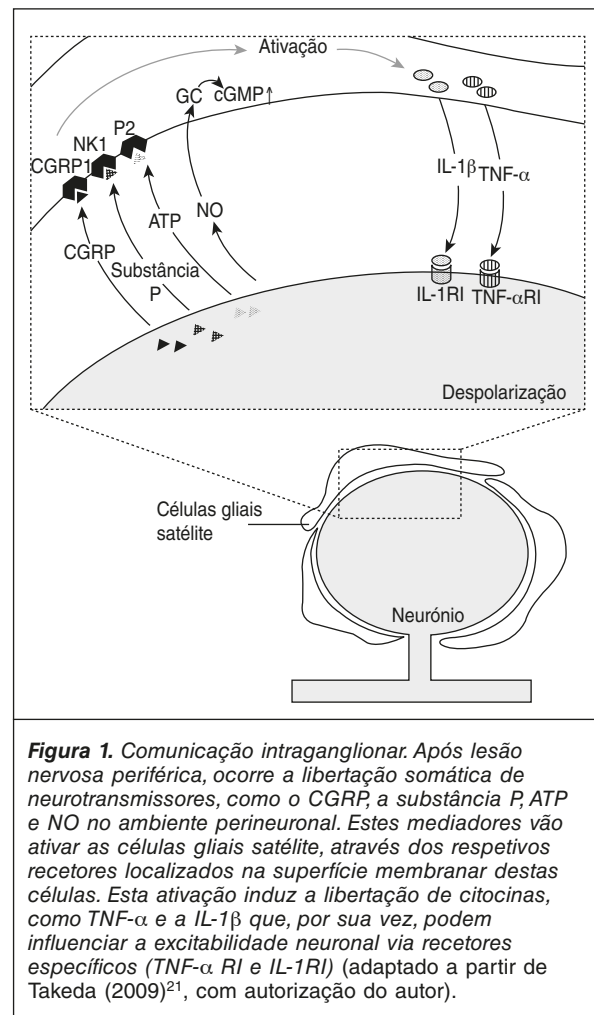


Figura 1. Comunicação intraganglionar. Após lesão nervosa periférica, ocorre a libertação somática de neurotransmissores, como o CGRP, a substância P, ATP e NO no ambiente perineuronal. Estes mediadores vão ativar as células gliais satélite, através dos respetivos recetores localizados na superfície membranas destas células. Esta ativação induz a libertação de citocinas, como TNF- α e a IL-1 β que, por sua vez, podem influenciar a excitabilidade neuronal via recetores específicos (TNF- α RI e IL-1RI) (adaptado a partir de Takeda (2009)²¹, com autorização do autor).

guanossina-monofosfato cíclico⁴⁵. Recentemente, foi também demonstrada a extrema sensibilidade das CGS do gânglio do trigémeo à endotelina-1 por ativação do recetor ET-B⁴⁶. Como os neurónios sensoriais expressam ARNm de endotelina-1, este peptídeo pode também ser um dos intervenientes na comunicação entre CGS e o neurónio⁴⁷.

O ATP é um dos principais mediadores do processo de transmissão nocicetiva. É libertado nos terminais nervosos e axónios do GRD, estando envolvido na transmissão sináptica da informação aferente no corno dorsal da medula espinal e na sinalização entre neurónios e células gliais. Os conhecimentos emergentes revelam a sua capacidade para iniciar e manter estados de excitabilidade neuronal aumentada associadas à dor crónica, pelo que será abordado com mais pormenor^{48,49}. Assim, dois tipos de recetores P2, divididos com base na sua estrutura e mecanismos de ação, são os principais mediadores dos efeitos do ATP extracelular. Os recetores P2X, como canais iónicos dependentes de ligandos (recetores ionotrópicos) e os recetores P2Y que englobam recetores ligados à proteína G (recetores metabotrópicos)⁵⁰. Cada um destes tipos de recetores possui vários subtipos com um complexo espectro de características

e distribuição no sistema nervoso central e periférico. Nos gânglios sensoriais, os receptores P2 são expressos nos neurónios sensitivos (todos os P2X com exceção do P2X₇R e os P2YR 1, 2, 4, 6), nas células de Schwann e nas CGS (para revisão consultar⁵¹). Usando imagiologia pelo cálcio, demonstrou-se a presença de receptores P2Y funcionais nas CGS, no gânglio do trigêmeo intacto de roedores⁵², que foi confirmada em estudos com cultura de células do gânglio do trigêmeo, tendo sido classificados como receptores P2Y 1, 2, 4, 6, 12 e 13^{17,18}. Entre os receptores ionotrópicos, o P2X₄ e o P2X₇^{53,54} são os subtipos encontrados nas CGS, mas estudos recentes referem a possibilidade de também expressarem o recetor P2X₂ e P2X₅⁵⁵.

A identificação do recetor P2X₇ teve particular importância porque só é expresso nas CGS e não nos neurónios, e ao mesmo tempo o recetor P2X₃ é expresso unicamente nos neurónios, providenciando assim uma forma de diferenciar as ações do ATP nos neurónios e nas CGS^{53,54}. Estudando a interação entre estes dois receptores, verificou-se que, bloqueando a ativação do recetor P2X₇ com um antagonista ou reduzindo a sua expressão usando ARN de interferência (ARNi), em roedores normais, há um aumento da expressão de P2X₃ no neurónio, sugerindo que a ativação tónica dos receptores P2X₇ das CGS exerce um controlo inibitório dos P2X₃. Para além disso, verificou-se que a ativação do recetor P2X₇ está envolvida na libertação de citocinas, nomeadamente TNF- α , o que potencia a resposta mediada pelo recetor P2X₃. Desta forma concluiu-se que o P2X₇ exerce influência, quer excitatória quer inibitória, sobre o pericário do neurónio sensitivo^{19,54}. Por outro lado, mostrou-se também que a libertação vesicular de ATP pelo corpo celular dos neurónios no GRD atua sobre o recetor P2X₇, provocando aumento da concentração intracelular de Ca²⁺ nas CGS circundantes¹⁹. Este achado adquire relevância porque as ondas de Ca²⁺ são utilizadas como um mecanismo de transmissão de informação em rede entre os astrócitos, mediado por ATP e por junções de hiato⁵⁶. Assim, tendo em conta que as CGS expressam receptores P2 e são acopladas por junções de hiato, pôde inferir-se que teriam capacidade de sustentar ondas de cálcio, tal como os astrócitos. Neste sentido, foi realizado um estudo em culturas primárias de GT, onde se verificou que a estimulação elétrica ou mecânica de um único corpo celular evocava um aumento de cálcio intracelular no neurónio e nas CGS circundantes, por propagação semelhante às ondas de Ca²⁺, mediada essencialmente por receptores P2 e em menor escala pelas junções de hiato, demonstrando-se assim a comunicação bidirecional entre neurónios e CGS efetuada pelo Ca²⁺³².

Células gliais satélite e a dor

Fisiopatologia da dor – breve abordagem

O processo de transmissão da dor tem início quando um estímulo nócico é detetado nas terminações livres dos nociceptores, que o convertem em

potenciais de ação, transmitido pelas fibras sensoriais. Estas fibras são classificadas tendo em conta o diâmetro, mielinização e a velocidade de condução em três tipos: A β , A δ e C. Em condições fisiológicas, apenas as fibras C e A δ transmitem informação nociceptiva. Os nociceptores A δ são fibras de médio calibre e mielinizadas, de condução rápida, que utilizam o glutamato como neurotransmissor, sendo responsáveis pela dor aguda imediata. Esta é seguida por uma dor mais difusa pela ativação dos nociceptores C, não mielinizados, de condução lenta. Existe ainda outra classe de fibras aferentes, A β , que normalmente não conduz estímulos nociceptivos. Todavia, em condições não fisiológicas, nomeadamente na presença de inflamação tecidual ou após lesão dos nervos periféricos, podem ocorrer alterações neuroquímicas e anatómicas dos neurónios A β , que podem provocar dor mediada por estes aferentes primários. Os prolongamentos centrais dos neurónios aferentes terminam na área sensitiva primária que corresponde ao corno dorsal da medula espinhal e ao núcleo do nervo trigêmeo no tronco cerebral. Aqui sinaptizam com interneurónios locais, que modulam a informação, e esta segue via neurónios do trato ascendente, que ativam o sistema tálamo-cortical onde é produzida a consciência da sensação de dor⁵⁷.

A lesão ou inflamação do tecido periférico podem alterar as propriedades da via somático-sensitiva, através de mecanismos de sensibilização periférica e central, responsáveis por hiperexcitabilidade celular que conduz ao aumento da resposta dos nociceptores, quer a substâncias químicas quer a outros estímulos nócicos (para revisão ler^{58,59}). Esta hipersensibilidade traduz-se no aparecimento de hiperalgesia, que consiste numa resposta aumentada a um estímulo normalmente doloroso, e alodínia, correspondente à ocorrência de dor perante um estímulo normalmente inócuo¹.

O estudo da dor crónica mostrou que esta está relacionada com alterações a nível celular e molecular do sistema nervoso periférico, medula espinhal e encéfalo. Existindo evidências de que fenómenos de hiperalgesia e alodínia, observados após lesão nervosa periférica, refletem alterações na excitabilidade dos neurónios aferentes primários⁶⁰. Nomeadamente, as alterações das propriedades intrínsecas do pericário, localizado nos gânglios sensitivos, podem conduzir a uma hiperexcitabilidade caracterizada por aumento da incidência de atividade espontânea e pela redução do limiar de ativação por estímulos periféricos⁶¹.

Resposta das células gliais satélite à lesão nervosa e a repercussão na nociceção

A pesquisa em modelos de estudo da dor, a maioria realizada em roedores e baseada essencialmente em lesões periféricas por axotomia, inflamação ou constrição, indica que a lesão nervosa não induz modificações apenas nos neurónios, mas também nas CGS do gânglio sensitivo, as quais podem influenciar a excitabilidade neuronal

e consequentemente o desenvolvimento e manutenção da dor crônica. Portanto, tal como acontece com as células gliais do SNC, estas células são ativadas.

O conceito de ativação baseia-se na noção de que, em condições normais, as células gliais são espetadoras do processo nocicetivo mas, após lesão periférica, reagem sofrendo alterações morfológicas e libertando diversos mediadores gliais³. A ativação das CGS é caracterizada por proliferação, hipertrofia, aumento da densidade das junções de hiato e aumento da produção de várias moléculas nomeadamente, mediadores pró-inflamatórios (quimocinas e citocinas) e proteínas citoplasmáticas^{4,12,21}.

Expressão de proteína fibrilar acídica

Os primeiros indícios da existência desta «ativação» surgiram com a observação de que as CGS sofrem alterações morfológicas e funcionais, após axotomia, nomeadamente o aumento da expressão de GFAP, hipertrofia e maior grau de acoplamento^{7,28,29}.

Num modelo induzido pela exposição de GRD a fio de sutura cromado derivado de intestino de gato, foi demonstrado que a fonte primária de GFAP no GRD são as CGS⁶². Por outro lado, estudos feitos no GT correlacionaram as alterações na imunorreatividade a GFAP destas células com as propriedades da resposta dos neurónios⁶³. Em condições normais, as CGS exibem níveis baixos de GFAP, praticamente indetectáveis por imunohistoquímica, pelo que a constatação, em diversos estudos, do aumento da sua expressão após lesão, tornou-a o marcador essencial na avaliação da ativação das CGS^{15,63-68}. O significado desse aumento de expressão permanece por esclarecer. Esta proteína é também um marcador de ativação dos astrócitos no SNC, sendo que nestes uma das explicações avançadas relaciona-se com a comunicação entre astrócitos e neurónios via glutamato. De acordo com essa hipótese, o aumento extracelular deste neurotransmissor desencadearia o aumento de GFAP necessário para suportar o aumento de expressão de GLAST, uma vez que este filamento é essencial para ancorar o GLAST à membrana plasmática dos astrócitos^{69,70}. Baseando-se nestes achados, foi levantada a hipótese de que tal como nos astrócitos, o glutamato libertado no gânglio sensorial pudesse despoletar o aumento de expressão de GFAP nas CGS. No entanto, até ao momento isto ainda não foi comprovado⁴, e a avaliação do padrão de expressão GFAP continua a ser o grande marcador de ativação das CGS. A sua utilidade pôde ser comprovada num estudo feito num modelo de dor neuropática induzido por ligação do quinto nervo espinhal lombar, em que a avaliação da reatividade da GFAP foi utilizada para demonstrar que a ativação das CGS contribui para a manutenção, no período inicial, de sintomas de dor neuropática, mais precisamente o aparecimento de alodínia mecânica⁷¹.

Canais de potássio

Nas primeiras pesquisas foram enumerados vários mecanismos possíveis para a interferência das CGS ativadas na atividade dos neurónios, que incluíam a concentração iónica, em particular a concentração de K⁺ extracelular⁶⁴. No SNC, são os astrócitos que garantem a manutenção dos níveis ótimos de K⁺ extracelular, por recaptação pelos canais Kir e dissipação por outros tipos de canais de K⁺, como canais dependentes de Ca²⁺, e através das junções de hiato. A identificação de canais de entrada de correntes retificadas de K⁺ específicos das células gliais, os Kir4.1^{15,16,72}, juntamente com a existência de junções de hiato capazes de possibilitarem a passagem de K⁺ e outras pequenas moléculas entre células adjacentes^{52,73}, contribuíram para o reconhecimento do papel das CGS na homeostasia do K⁺. O impacto deste reconhecimento advém do modelo convencional de equilíbrio iónico neuronal que prevê que, se os níveis de K⁺ não forem mantidos, a excitabilidade dos neurónios aumenta, podendo conduzir a alterações na percepção sensorial⁷⁴. Assim, a manutenção de baixas concentrações extracelulares de K⁺, mediada pelas CGS, via canais de K⁺ específicos e junções de hiato, poderá ser crucial no controlo do potencial de repouso da membrana e da excitabilidade neuronal¹⁵. Com o intuito de determinar se a resposta da CGS à lesão nervosa envolvia alterações nos canais Kir, foram realizados vários estudos. Num modelo de constrição crónica do nervo infra orbitário, observou-se diminuição da expressão de Kir4.1 nas CGS do GT^{15,75}. Igualmente, em estudos eletrofisiológicos em preparações *in vitro* de GRD provenientes de animais sujeitos a compressão crónica desses gânglios, constatou-se que as CGS nos gânglios lesados exibiram uma redução significativa das correntes mediadas pelos Kir¹⁶. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos que investigaram o efeito da inflamação periférica (cutânea da face) sobre as correntes mediadas pelos Kir em ratos *in vivo*, através de técnicas de imunohistoquímica e de eletrofisiologia (*patch clamp*). Registou-se um aumento significativamente menor das correntes mediadas pelos Kir nos ratos com inflamação comparativamente ao ocorrido em ratos *naive*, acompanhada por diminuição do limiar de ativação a estímulos mecânicos, sugestiva de hiperalgesia⁷⁶. Os estudos acima expostos mostraram que a resposta das CGS a diferentes tipos de lesão inclui diminuição da expressão dos canais Kir e a diminuição das correntes retificadoras mediadas pelos mesmos. Por outro lado, na ausência de lesão, a diminuição da expressão dos canais Kir tem repercussões na atividade neuronal, como demonstrado pelo silenciamento específico da expressão de Kir4.1, usando ARNi. Esse silenciamento foi suficiente para produzir sinais comportamentais de dor em ratos, caracterizados por desenvolvimento de dor espontânea (medida pelo aumento do fecho dos olhos) e evocada (alodínia facial), o que reforçou a importância

das CGS na depuração de K^+ e a capacidade destas promoverem alterações na atividade neuronal⁷⁵.

Junções de hiato

O primeiro indício da modificação funcional das CGS foi a constatação de que as CGS estendem prolongamentos que estabelecem pontes de conexão entre CGS de unidades distintas, de que o número de junções de hiato entre as CGS aumenta e de que as CGS ficam extensamente acopladas, após lesão do axônio^{28,29}. Posteriormente, estudos de eletrofisiologia e injeção de corantes confirmaram o aumento deste acoplamento após lesão nervosa^{14,73}.

O aumento da densidade (número) de junções de hiato e do acoplamento entre as CGS dos gânglios sensoriais, após lesão nervosa, são um achado consistente em inúmeros estudos da dor. Nas CGS do GRD, esta alteração foi encontrada em diversos modelos de dor tais como inflamação do cólon^{73,77}, inflamação da coxa⁷⁸, neurite do nervo ciático⁷⁹ e compressão crônica do GRD¹⁶. Também os estudos no GT mostraram haver aumento deste acoplamento entre CGS em modelos de dor orofacial, nomeadamente axotomia do nervo infra-orbitário¹⁴ e constrição crônica do nervo infra-orbitário¹⁵. Assim, na globalidade, o aumento do acoplamento intercelular por junções de hiato é o denominador comum em diferentes tipos de dor crônica.

Com o intuito de avaliar o significado deste aumento de acoplamento, realizou-se um estudo onde se utilizou um potente bloqueador de junções de hiato, a carbenoxolona. Esta substância suprimiu o aumento do acoplamento entre as CGS causado pela inflamação, previamente induzida pela injeção de adjuvante completo de Freund's na coxa, e como consequência houve um aumento do limiar de ativação por estímulos⁷⁸. Efeitos analgésicos semelhantes foram observados com outros bloqueadores das junções de hiato, como os ácidos meclofenâmico e palmitoleico⁷⁷. Os estudos com estes bloqueadores vieram assim reforçar a ideia de que as junções de hiato desempenham um papel importante na modulação da excitabilidade neuronal.

A identificação de uma molécula em particular constituinte das junções de hiato, a conexina 43 (Cx43), permitiu uma visão diferente do papel destas junções nas CGS. Constatou-se que, após lesão do nervo infra-orbitário, ocorre igualmente um aumento da expressão desta conexina^{15,65,80}. Utilizando ARNi para a Cx43 com o intuito de se alterar as propriedades das junções de hiato, evidenciou-se que uma perturbação na expressão desta proteína é suficiente para causar modificações no limiar de ativação dos neurónios aferentes¹⁵. Para além disso, a inibição da expressão da Cx43 no GT foi acompanhada de diminuição do comportamento de dor espontânea e evocada, num modelo de dor neuropática orofacial induzida por lesão por constrição crônica do nervo infra-orbitário⁶⁵. Por outro lado, quando essa inibição foi efetuada em gânglios do

trigêmeo de ratos *naive*, ocorreu uma resposta nociceptiva, idêntica à verificada após lesão nervosa^{15,65}. Estes estudos sugerem então que a inibição da Cx43 pode ter efeito pró-nociceptivo em animais normais ou anti-nociceptivo após lesão nervosa.

Desta forma, independentemente da abordagem experimental, há indicações de que o acoplamento entre SGC, que implica as junções de hiato e consequentemente a Cx43, pode estar associado ao desenvolvimento e manutenção de dor neuropática. Os mecanismos subjacentes ainda são desconhecidos, mas várias hipóteses têm sido apontadas, nomeadamente: o seu papel na manutenção do gradiente eletroquímico e tamponamento do K^+ ao permitir uma rápida redistribuição de K^+ após lesão nervosa¹⁴; a contribuição para a sensibilização dos nociceptores por aumentar a difusão de mediadores inflamatórios e/ou de substâncias alogénicas (como ATP, Ca^{2+}) do local da lesão para áreas adjacentes, conduzindo assim a uma amplificação da agressão primária⁷⁷; ou ainda a sua ação na reciclagem do glutamato⁶⁵.

No gânglio foram identificados todos os elementos intervenientes no ciclo glutamina-glutamato, incluindo o glutamato, os seus recetores, o GLAST, bem como as enzimas gliais de reciclagem do glutamato, tais como a GS⁴. Ao bloquearem a expressão do GLAST, usando ARNi, nas CGS do GT de ratos sem lesão nervosa, alguns autores observaram uma redução no limiar de ativação por estimulação mecânica da face⁸¹. Para além disto, quando a expressão de GLAST regressou a valores normais, também o comportamento nociceptivo retornou aos valores normais. Estes dados indicam a existência de libertação basal de glutamato no gânglio sensorial normal, ou seja, de neurotransmissão glutamatérgica. Para além disso, sugerem também que, hipoteticamente, alterações nos níveis de glutamato, devidas a uma interrupção da sua recaptção pelas CGS, podem alterar a excitabilidade neuronal e assim levar a alterações comportamentais evidenciadas nos limiares nociceptivos. Essa hipótese foi testada bloqueando a síntese de GS com ARNi, assim diminuindo-se a sua atividade. Observou-se uma diminuição da libertação de glutamina pelas CGS e consequente diminuição da glutamina disponível para recaptção pelo neurónio, logo uma redução da conversão desta em glutamato⁸⁰. Simultaneamente, os animais evidenciaram um comportamento nociceptivo reduzido em resposta à estimulação da face com injeção de formalina⁸⁰. Todavia, não se obtiveram evidências que permitissem inferir se o aumento de glutamato no interior das CGS, associado à inibição da GS, e que seria de esperar tendo em conta o transporte reverso pelos transportadores de glutamato, será pró-nociceptivo. Na sua globalidade, os estudos descritos sugerem que a redução do GLAST e alterações no ciclo glutamina-glutamato no gânglio modificam os sinais comportamentais de dor, mas ainda não está compreendida a sua contribuição para a alteração dos limiares de resposta à informação nociceptiva⁸⁰.

Adenosina trifosfato

O ATP é o mediador por excelência na interação entre o neurônio e a CGS, como já atrás mencionado. Aqui será abordada a contribuição dessa sinalização para a patofisiologia da dor.

Um estudo recente, acerca do papel das CGS na dor crônica, propõe um modelo preliminar que tenta explicar como o aumento das junções de hiato e a elevada sensibilidade ao ATP podem conduzir a atividade neuronal anormal, não só nos neurônios lesados mas também em neurônios não afetados. Este modelo assenta nos conhecimentos de que uma lesão nervosa periférica, ao aumentar a excitabilidade dos neurônios sensitivos, aumenta também os sinais excitatórios dos neurônios lesados para as CGS que os rodeiam, e que estas células, comunicando com CGS de unidades adjacentes, irão por sua vez influenciar o seu neurônio⁸². Esta hipótese utiliza conhecimentos recentes sobre o aumento de sensibilidade ao ATP em modelos de dor inflamatória. Essa sensibilidade aumentada foi encontrada utilizando-se microfluorometria para determinar a concentração citosólica de Ca^{2+} , em cultura de GT de ratos aos quais foi induzida inflamação cutânea facial. Observações similares foram encontradas na análise, *in vitro*, de GT intactos, provenientes de ratos sujeitos a axotomia do nervo infraorbitário, com o registo de um aumento de 100 vezes na sensibilidade das CGS ao ATP. Para além disso, com ferramentas farmacológicas, constataram uma inversão no subtipo de recetor purinérgico nas células da cultura de GT, sendo que nos ratos normais a resposta ao ATP era mediada por recetores P2Y, ao passo que nos ratos com inflamação era predominantemente mediada por P2X⁵⁵. Este modelo preliminar integra, ainda, a capacidade exibida pelas CGS de libertarem ATP^{31,32,54}, mas ainda não se conhece o mecanismo subjacente a esta libertação. Aparentemente, é dependente do cálcio, e hipoteticamente é efetuada através de hemicanais formados pelo complexo P2X₇ – panexina 1⁸².

O modelo mencionado propõe alterações no corpo neuronal, em resposta à lesão periférica, induzindo assim a libertação de ATP pelo neurônio. Este ATP vai ativar os recetores P2 nas SGC circundantes e no próprio neurônio, causando um aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} em ambos, e consequentemente libertação de ATP pelos neurônios e também pelas SGC (cujo nível de sensibilidade ao Ca^{2+} aumenta após lesão). Este aumento do ATP, aliado ao aumento do número de junções de hiato entre CGS de bainhas perineuronais vizinhas, possibilita a propagação de ondas de Ca^{2+} para as CGS dessas bainhas e para os neurônios vizinhos, influenciando a excitabilidade de neurônios não afetados diretamente pela lesão, tal como ilustrado na figura 2. Esta pode constituir uma das explicações de como uma lesão periférica pode afetar um grande número de neurônios sensoriais, contribuindo para a propagação do sinal e para a dor crônica^{32,55}.

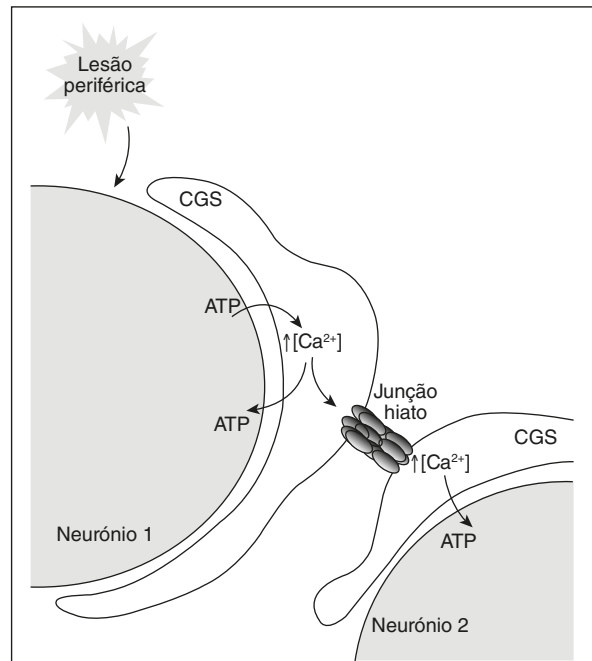


Figura 2. Modelo de interação entre neurônios via células gliais satélite. A lesão nervosa periférica leva à libertação somática de ATP que irá atuar via recetores purinérgicos nas CGS, conduzindo a um aumento significativo da concentração intracelular de Ca^{2+} nestas células. A comunicação com as células gliais satélite de bainhas perineuronais vizinhas e a propagação das ondas de Ca^{2+} para essas células vai ocorrer via junções de hiato, o que conduz à libertação de ATP por essas células gliais satélite vizinhas, o qual se irá ligar aos recetores purinérgicos neuronais, influenciando a excitabilidade desse neurônio que não foi afetado pela lesão.

Citocinas

A ativação das CGS cursa, ainda, com a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL6^{22,83,84}. As citocinas são um dos mediadores da interação entre neurônio e CGS, existindo cada vez mais evidências sobre o papel das citocinas com origem nos gânglios sensitivos, na indução e manutenção da dor neuropática⁸⁵.

Num estudo em GRD, foram demonstrados, por imunofluorescência, aumentos de expressão de TNF- α e do recetor TNF- α -1 nos neurônios e nas suas CGS, em três modelos de dor no nervo ciático (ligação parcial unilateral, ligação do nervo espinhal e transeção). Este estudo ainda sugeriu que, tal como inúmeras células do SNP (macrófagos, células Schwann, fibroblastos e células endoteliais), os neurônios sensitivos aferentes e as CGS também têm capacidade de sintetizar TNF- α em resposta a uma lesão periférica²². Os macrófagos e as CGS do gânglio estão, anatomicamente, bem posicionados para regular a atividade neuronal via TNF- α , no entanto, não foi ainda esclarecida qual a fonte principal desta citocina responsável pelo aumento da excitabilidade neuronal. Se são os macrófagos, as CGS ou ambos²². Um estudo da mesma altura, num modelo adaptado de lesão na faceta articular da coluna lombar de ratos, também verificou aumento

da imunorreatividade para o TNF- α nas CGS em torno do pericário dos neurónios afetados⁶⁷.

A ativação das CGS integra, ainda, a produção de IL-1 β . O papel desta citocina e das CGS no mecanismo subjacente ao desenvolvimento de hiperalgisia e alodínia, após inflamação periférica, tem sido exaustivamente investigado em modelos animais de inflamação cutânea na face. Estes investigadores recorreram a um modelo de dor orofacial em ratos, aos quais foi induzida inflamação cutânea facial e testada a sensação anormal de dor, tendo verificado uma redução do limiar de ativação ao estímulo mecânico nos ratos com inflamação. A análise imunohistoquímica dos gânglios, correspondentes à inervação da área inflamada, evidenciou a ativação das CGS (por aumento de expressão de GFAP), o aumento de produção de IL-1 β por estas células, e o aumento de expressão de IL-1RI nos neurónios. Para verificarem o efeito da IL-1 β no potencial de repouso membranar da célula nervosa, recorreram, ainda, à aplicação de IL-1 β , tendo observado um aumento da taxa de disparo dos potenciais de ação superior nos ratos inflamados, comparativamente aos ratos normais. Desta forma, demonstraram que as CGS modulam a excitabilidade dos neurónios nocicetivos do GT via IL-1 β , induzindo despolarização membranar e aumento da expressão de IL-1RI no corpo neuronal, e que este mecanismo pode estar subjacente à hiperalgisia inflamatória⁸³. Esta conclusão foi suportada por um trabalho posterior com o mesmo modelo de dor orofacial. Neste, observaram um aumento, duas vezes superior, da atividade espontânea nos neurónios A δ nos ratos com inflamação, relativamente ao grupo controlo. Depois, avaliaram o efeito da administração iontoforética local de antagonista dos IL-1RI e de IL-1 β sobre a atividade espontânea nos dois grupos de neurónios. Verificaram que a aplicação do antagonista provocou uma diminuição significativa da atividade espontânea apenas nos neurónios de ratos inflamados, enquanto a aplicação local de IL-1 β aumentou em ambos essa atividade. Estes dados indicaram que a libertação desta citocina pela CGS modula a excitabilidade dos neurónios nocicetivos A δ ⁸⁶. Num outro estudo de dor infamatória orofacial demonstraram, *in vitro*, que a IL-1 β suprime as correntes de K⁺ dos canais dependentes da voltagem nos neurónios de pequeno diâmetro (caraterística correspondente com neurónios nocicetivos C e A δ), sugerindo que a IL-1 β libertada pelas CGS ativadas, após inflamação, potencia a excitabilidade dos neurónios nocicetivos por supressão das correntes de K⁺⁸⁷.

Todas estas evidências permitiram propor um mecanismo associado à comunicação entre neurónios aferentes e CGS para a hiperalgisia inflamatória, segundo o qual, uma excitabilidade aumentada dos neurónios nocicetivos A δ poderá ocorrer como consequência da ativação das CGS em condições inflamatórias. De acordo com esta hipótese, os neurónios aferentes primários nocicetivos, ativados pela lesão periférica/inflamação, libertam no gânglio substância P³⁷. Esta atua sobre os recetores NK1, e de alguma forma vai potenciar a síntese

e/ou libertação de IL-1 β pelas SGC. A IL-1 β vai suprimir os canais de K⁺ dependentes de voltagem dos neurónios, contribuindo assim para a sensibilização central responsável pela hiperalgisia e alodínia pós-inflamação²¹.

Por fim, a IL-6 parece também estar envolvida na resposta das CGS à neuroinflamação, tendo sido observado um aumento bilateral da expressão de IL-6 nas CGS do GRD e do seu recetor no gânglio ipsilateral, após lesão do nervo ciático por constrição crónica⁸⁴.

Ativação das células gliais satélite: mecanismos que a desencadeiam

As CGS raramente são danificadas diretamente, sendo os neurónios o alvo da lesão. Por isso, as alterações observadas nas CGS são secundárias a alterações neuronais e implicam ativação de mecanismos de sinalização entre neurónios e estas células gliais. O evento iniciador destas modificações parece estar relacionado com o aumento do disparo neuronal induzido pela lesão nervosa⁷¹.

Esta hipótese apoia-se em várias premissas. Primeiro, experiências com diferentes modelos de dor e métodos de bloqueio da atividade neuronal demonstraram que o bloqueio da atividade espontânea previne o desenvolvimento de comportamentos associados à dor patológica. Um dos estudos desta relação consistiu na utilização de dois modelos de dor em roedores (constrição crónica do nervo ciático e axotomia e ligação dos nervos tibial e peroneal comum) nos quais foi testado o efeito de dois bloqueadores de potenciais de ação nervosa, tetrodotoxina e a bupivacaína, usados independentemente, nos ratos lesados e nos normais. Depois, a realização nesses ratos de testes comportamentais, de hiperalgisia térmica e alodínia mecânica, permitiu a observação de uma diminuição dos sinais comportamentais de dor. No mesmo estudo, a avaliação eletrofisiológica do efeito da aplicação dos bloqueadores, antes e depois dos animais serem sujeitos à lesão nervosa, demonstrou que a aplicação desses bloqueadores prevenia a subsequente atividade espontânea no nervo ciático lesado⁸⁸. Segundo, a ativação das CGS do GRD, após lesão do nervo ciático, foi evitada por bloqueio da condução nervosa local. Nesse trabalho, realizado num modelo de axotomia do nervo espinal L4, foi implantada uma bomba de perfusão de tetrodotoxina, verificando-se uma redução marcada da ativação das CGS (por deteção imunohistoquímica dos níveis de GFAP). Este resultado foi confirmado, neste mesmo estudo, por aplicação local de outro bloqueador de canais de sódio, a bupivacaína, em ratos com lesão mais periférica, induzida por ligação do nervo peroneal e tibial⁶⁸.

Apesar destas evidências, a atividade neuronal espontânea anormal é apenas um candidato a evento iniciador. Na verdade, esta questão tem sido um foco de pesquisa muito recente, não existindo ainda estudos esclarecedores de como são desencadeados os mecanismos responsáveis pela ativação das CGS.

Considerações finais

O progresso no conhecimento da biologia das CGS e o reconhecimento da sua interação com os neurónios sensitivos despoletou a atenção da comunidade científica sobre o papel destas células no processo nocetivo, tendo subjacente a possibilidade de constituírem um alvo potencial de novas estratégias para o tratamento da dor crónica.

Diversos estudos observaram, após lesão nervosa periférica, modificações estruturais e bioquímicas nas CGS e demonstraram, em diferentes modelos de dor em animais, que essas alterações podem contribuir para a dor crónica^{4,16,21,55,71,76,78,82,83,86}. Contudo, ainda não se conhece(m) o(s) mecanismo(s) pelo(s) qual(is) as alterações nas CGS têm repercussões na função neuronal ou na percepção sensitiva. A comunicação bidirecional evidenciada entre as CGS e o neurónio parece ser o elemento fundamental nesta influência. Os estudos sugerem que é mediada por junções de hiato e recetores de neurotransmissores, sendo plausível considerar os elementos envolvidos nesta interação como possíveis alvos terapêuticos^{4,21,31,32,80}. Tendo como base o modelo de modulação da hiperalgesia inflamatória via IL-1 β , e a demonstração de que o aumento de expressão dos IL-1RI nos neurónios é acompanhado de supressão dos seus canais de K⁺ dependentes da voltagem, foi sugerido que as moléculas desencadeadoras da abertura de canais de K⁺ dependentes de voltagem e os antagonistas dos IL-1RI possam ser futuros agentes no tratamento da hiperalgesia inflamatória²¹. Do mesmo modo, a constatação do efeito das alterações da expressão dos canais Kir das CGS na atividade neuronal conduziu os autores desses estudos a considerar os moduladores da ação dos canais de K⁺ como candidatos preferenciais no tratamento da designada, pelos mesmos «*gliopathic pain*»^{4,15,75}. Recentemente, foi demonstrada que a principal forma de comunicação entre as CGS é a propagação de ondas de cálcio, através das junções de hiato e mediada por recetores purinérgicos, que aumentam após lesão. Aliada ao reconhecimento do ATP como neurotransmissor principal dos neurónios, foi sugerido que o aumento da comunicação entre CGS e entre CGS e neurónios, em resultado de uma lesão, possa contribuir para a dor crónica. Assim, a redução desta comunicação, bloqueando as junções de hiato e os recetores P2X, pode ser considerada uma potencial forma de tratamento da dor crónica^{32,55,82}. Apesar de enumeradas várias hipóteses, qualquer uma delas carece de novas pesquisas que confirmem os pressupostos em que estas se fundamentaram e suportem a sua validade.

O conhecimento sobre as CGS e o seu papel na dor está a dar os primeiros passos, e ainda muitas questões permanecem por solucionar. Todavia, o aumento do número de estudos sobre estas células, verificado sobretudo nos últimos cinco anos, permitiu mostrar as potencialidades das CGS e a sua importância no desenvolvimento da dor patológica, estabelecendo-as como uma fonte de novas pesquisas.

Bibliografia

- Merskey H, Bogduk N. Part III. Pain Terms-Classification of Chronic Pain. 2.^a Ed. Seattle. International Association for the Study of Pain. 1994.
- Wall and Melzack's. Textbook of Pain. 5.^a Ed. Stephen B, McMahon MK, editors. Philadelphia. Elsevier. 2006.
- McMahon SB, Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron*. 2009;64(1):46-54.
- Ohara PT, Vit JP, Bhargava A, et al. Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad. *Neuroscientist*. 2009;15(5):450-63.
- Hanani M. Satellite glial cells: more than just 'rings around the neuron'. *Neuron Glia Biol*. 2010;6(1):1-2.
- Hanani M. Satellite glial cells in sympathetic and parasympathetic ganglia: in search of function. *Brain Res Rev*. 2010;64(2):304-27.
- Pannese E. The satellite cells of the sensory ganglia. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1981;65:1-111.
- Bunge MB, Bunge RP, Peterson ER, et al. A light and electron microscope study of long-term organized cultures of rat dorsal root ganglia. *J Cell Biol*. 1967;32(2):439-66.
- Citkowitz E, Holtzman E. Peroxisomes in dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem*. 1973;21(1):34-41.
- Pannese E. The structure of the perineuronal sheath of satellite glial cells (SGCs) in sensory ganglia. *Neuron Glia Biol*. 2010;6(1):3-10.
- Ajima H, Kawano Y, Takagi R, et al. The exact expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in trigeminal ganglion and dental pulp. *Arch Histol Cytol*. 2001;64(5):503-11.
- Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;48(3):457-76.
- Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(9):671-82.
- Cherkas PS, Huang TY, Pannicke T, et al. The effects of axotomy on neurons and satellite glial cells in mouse trigeminal ganglion. *Pain*. 2004;110(1-2):290-8.
- Vit JP, Jasmin L, Bhargava A, et al. Satellite glial cells in the trigeminal ganglion as a determinant of orofacial neuropathic pain. *Neuron Glia Biol*. 2006;2(4):247-57.
- Zhang H, Mei X, Zhang P, et al. Altered functional properties of satellite glial cells in compressed spinal ganglia. *Glia*. 2009;57(15):1588-99.
- Ceruti S, Fumagalli M, Villa G, et al. Purinoceptor-mediated calcium signaling in primary neuron-glia trigeminal cultures. *Cell Calcium*. 2008;43(6):576-90.
- Villa G, Fumagalli M, Verderio C, et al. Expression and contribution of satellite glial cells purinoceptors to pain transmission in sensory ganglia: an update. *Neuron Glia Biol*. 2010;6(1):31-42.
- Zhang X, Chen Y, Wang C, et al. Neuronal somatic ATP release triggers neuron-satellite glial cell communication in dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(23):9864-9.
- Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. *Brain Res*. 2008;1196:22-32.
- Takeda M, Takahashi M, Matsumoto S. Contribution of the activation of satellite glia in sensory ganglia to pathological pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(6):784-92.
- Dubovy P, Jancalek R, Klusakova I, et al. Intra- and extraneuronal changes of immunofluorescence staining for TNF-alpha and TNFR1 in the dorsal root ganglia of rat peripheral neuropathic pain models. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(7-8):1205-17.
- Li M, Shi J, Tang JR, et al. Effects of complete Freund's adjuvant on immunohistochemical distribution of IL-1beta and IL-1RI in neurons and glia cells of dorsal root ganglion. *Ata Pharmacol Sin*. 2005;26(2):192-8.
- Pomonis JD, Rogers SD, Peters CM, et al. Expression and localization of endothelin receptors: implications for the involvement of peripheral glia in nociception. *J Neurosci*. 2001;21(3):999-1006.
- Pannese E, Ledda M, Arcidiacono G, et al. Clusters of nerve cell bodies enclosed within a common connective tissue envelope in the spinal ganglia of the lizard and rat. *Cell Tissue Res*. 1991;264(2):209-14.
- Ledda M, De Palo S, Pannese E. Ratios between number of neuroglial cells and number and volume of nerve cells in the spinal ganglia of two species of reptiles and three species of mammals. *Tissue Cell*. 2004;36(1):55-62.
- Pannese E, Procacci P, Ledda M, et al. Age-related reduction of the satellite cell sheath around spinal ganglion neurons in the rabbit. *J Neurocytol*. 1996;25(2):137-46.
- Hanani M, Huang TY, Cherkas PS, et al. Glial cell plasticity in sensory ganglia induced by nerve damage. *Neuroscience*. 2002;114(2):279-83.
- Pannese E, Ledda M, Cherkas PS, et al. Satellite cell reactions to axon injury of sensory ganglion neurons: increase in number of gap junctions and formation of bridges connecting previously separate perineuronal sheaths. *Anat Embryol (Berl)*. 2003;206(5):337-47.
- Pannese E. Perikaryal surface specializations of neurons in sensory ganglia. *Int Rev Cytol*. 2002;220:1-34.

31. Gu Y, Chen Y, Zhang X, et al. Neuronal soma-satellite glial cell interactions in sensory ganglia and the participation of purinergic receptors. *Neuron Glia Biol.* 2010;6(1):53-62.
32. Suadicaní SO, Cherkas PS, Zuckerman J, et al. Bidirectional calcium signaling between satellite glial cells and neurons in cultured mouse trigeminal ganglia. *Neuron Glia Biol.* 2010;6(1):43-51.
33. Shinder V, Devor M. Structural basis of neuron-to-neuron cross-excitation in dorsal root ganglia. *J Neurocytol.* 1994;23(9):515-31.
34. Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci.* 1996;16(15):4733-41.
35. Amir R, Devor M. Functional cross-excitation between afferent A-and C-neurons in dorsal root ganglia. *Neuroscience.* 2000;95(1):189-95.
36. Huang LY, Neher E. Ca(2+)-dependent exocytosis in the somata of dorsal root ganglion neurons. *Neuron.* 1996;17(1):135-45.
37. Matsuka Y, Neubert JK, Maidment NT, et al. Concurrent release of ATP and substance P within guinea pig trigeminal ganglia in vivo. *Brain Res.* 2001;915(2):248-55.
38. Hayasaki H, Sohma Y, Kanbara K, et al. A local GABAergic system within rat trigeminal ganglion cells. *Eur J Neurosci.* 2006;23(3):745-57.
39. McCarthy PW, Lawson SN. Differing action potential shapes in rat dorsal root ganglion neurones related to their substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactivity. *J Comp Neurol.* 1997;388(4):541-9.
40. Takeda M, Tanimoto T, Ikeda M, et al. Temporomandibular joint inflammation potentiates the excitability of trigeminal root ganglion neurons innervating the facial skin in rats. *J Neurophysiol.* 2005;93(5):2723-38.
41. Takeda M, Tanimoto T, Nasu M. Activation of NK1 receptor of trigeminal root ganglion via substance P paracrine mechanism contributes to the mechanical allodynia in the temporomandibular joint inflammation in rats. *Pain.* 2005;116(3):375-85.
42. Marriott I. The role of tachykinins in central nervous system inflammatory responses. *Front Biosci.* 2004;9:2153-65.
43. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, et al. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci.* 2007;27(10):2693-703.
44. Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache.* 2007;47(7):1008-23.
45. Thippeswamy T, Morris R. The roles of nitric oxide in dorsal root ganglion neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;962:103-10.
46. Feldman-Goriachnik R, Hanani M. Functional study of endothelin B receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia. *Neuroreport.* 2011;22(10):465-9.
47. Giaid A, Gibson SJ, Ibrahim BN, et al. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(19):7634-8.
48. Fields RD, Burnstock G. Purinergic signalling in neuron-glia interactions. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(6):423-36.
49. Jarvis MF. The neural-glia purinergic receptor ensemble in chronic pain states. *Trends Neurosci.* 2010;33(1):48-57.
50. Burnstock G. Introduction: P2 receptors. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(8):793-803.
51. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev.* 2007;87(2):659-797.
52. Weick M, Cherkas PS, Hartig W, et al. P2 receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia of mice. *Neuroscience.* 2003;120(4):969-77.
53. Kobayashi K, Fukuoka T, Yamanaka H, et al. Differential expression patterns of mRNAs for P2X receptor subunits in neurochemically characterized dorsal root ganglion neurons in the rat. *J Comp Neurol.* 2005;481(4):377-90.
54. Chen Y, Zhang X, Wang C, et al. Activation of P2X7 receptors in glial satellite cells reduces pain through downregulation of P2X3 receptors in nociceptive neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(43):16773-8.
55. Kushnir R, Cherkas PS, Hanani M. Peripheral inflammation upregulates P2X receptor expression in satellite glial cells of mouse trigeminal ganglia: a calcium imaging study. *Neuropharmacology.* 2011;61(4):739-46.
56. Scemes E, Giaume C. Astrocyte calcium waves: what they are and what they do. *Glia.* 2006;54(7):716-25.
57. Willis WD CR, editor. *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord.* 2nd ed. Plenum Press. 1991.
58. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med.* 2010;16(11):1248-57.
59. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009;10(9):895-926.
60. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001; 429(1-3):23-37.
61. Amir R, Michaelis M, Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci.* 1999;19(19):8589-96.
62. Siemionow K, Klimczak A, Brzezicki G, et al. The effects of inflammation on glial fibrillary acidic protein expression in satellite cells of the dorsal root ganglion. *Spine (PhilaPa 1976).* 2009;34(16):1631-7.
63. Chudler EH, Anderson LC, Byers MR. Trigeminal ganglion neuronal activity and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity after inferior alveolar nerve crush in the adult rat. *Pain.* 1997;73(2):141-9.
64. Stephenson JL, Byers MR. GFAP immunoreactivity in trigeminal ganglion satellite cells after tooth injury in rats. *Exp Neurol.* 1995;131(1):11-22.
65. Ohara PT, Vit JP, Bhargava A, et al. Evidence for a role of connexin 43 in trigeminal pain using RNA interference in vivo. *J Neurophysiol.* 2008;100(6):3064-73.
66. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H, et al. TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine (PhilaPa 1976).* 2004;29(10):1082-8.
67. Miyagi M, Ohtori S, Ishikawa T, et al. Up-regulation of TNFalpha in DRG satellite cells following lumbar facet joint injury in rats. *Eur Spine J.* 2006;15(6):953-8.
68. Xie W, Strong JA, Zhang JM. Early blockade of injured primary sensory afferents reduces glial cell activation in two rat neuropathic pain models. *Neuroscience.* 2009;160(4):847-57.
69. Sullivan SM, Lee A, Bjorkman ST, et al. Cytoskeletal anchoring of GLAST determines susceptibility to brain damage: an identified role for GFAP. *J Biol Chem.* 2007;282(40):29414-23.
70. Romao LF, Sousa Vde O, Neto VM, et al. Glutamate activates GFAP gene promoter from cultured astrocytes through TGF-beta1 pathways. *J Neurochem.* 2008;106(2):746-56.
71. Liu FY, Sun YN, Wang FT, et al. Activation of satellite glial cells in lumbar dorsal root ganglia contributes to neuropathic pain after spinal nerve ligation. *Brain Res.* 2012;1427:65-77.
72. Tang X, Schmidt TM, Perez-Leighton CE, et al. Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 is responsible for the native inward potassium conductance of satellite glial cells in sensory ganglia. *Neuroscience.* 2010;166(2):397-407.
73. Huang TY, Cherkas PS, Rosenthal DW, et al. Dye coupling among satellite glial cells in mammalian dorsal root ganglia. *Brain Res.* 2005;1036(1-2):42-9.
74. Laming PR, Kimelberg H, Robinson S, et al. Neuronal-glia interactions and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(3):295-340.
75. Vit JP, Ohara PT, Bhargava A, et al. Silencing the Kir4.1 potassium channel subunit in satellite glial cells of the rat trigeminal ganglion results in pain-like behavior in the absence of nerve injury. *J Neurosci.* 2008;28(16):4161-71.
76. Takeda M, Takahashi M, Nasu M, et al. Peripheral inflammation suppresses inward rectifying potassium currents of satellite glial cells in the trigeminal ganglia. *Pain.* 2011;152(9):2147-56.
77. Huang TY, Belzer V, Hanani M. Gap junctions in dorsal root ganglia: possible contribution to visceral pain. *Eur J Pain.* 2010;14(1):49 e 1-11.
78. Dublin P, Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: their possible contribution to inflammatory pain. *Brain Behav Immun.* 2007;21(5):592-8.
79. Ledda M, Blum E, De Palo S, et al. Augmentation in gap junction-mediated cell coupling in dorsal root ganglia following sciatic nerve neuritis in the mouse. *Neuroscience.* 2009;164(4):1538-45.
80. Jasmin L, Vit JP, Bhargava A, et al. Can satellite glial cells be therapeutic targets for pain control? *Neuron Glia Biol.* 2010;6(1): 63-71.
81. Jasmin L, Sundberg C, Ohara PT. Silencing GLAST in the trigeminal ganglion produced mechanical hypersensitivity. Poster session presented at: *Neuroscience.* 2009 Oct 17-21. Chicago.
82. Hanani M. Intercellular communication in sensory ganglia by purinergic receptors and gap junctions: Implications for chronic pain. *Brain Res.* 2012.
83. Takeda M, Tanimoto T, Kadoi J, et al. Enhanced excitability of nociceptive trigeminal ganglion neurons by satellite glial cytokine following peripheral inflammation. *Pain.* 2007;129(1-2):155-66.
84. Dubovy P, Klusakova I, Svizenska I, et al. Satellite glial cells express IL-6 and corresponding signal-transducing receptors in the dorsal root ganglia of rat neuropathic pain model. *Neuron Glia Biol.* 2010;6(1):73-83.
85. White FA, Jung H, Miller RJ. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(51): 20151-8.
86. Takeda M, Takahashi M, Matsumoto S. Contribution of activated interleukin receptors in trigeminal ganglion neurons to hyperalgesia via satellite glial interleukin-1beta paracrine mechanism. *Brain Behav Immun.* 2008;22(7):1016-23.
87. Takeda M, Kitagawa J, Takahashi M, et al. Activation of interleukin-1beta receptor suppresses the voltage-gated potassium currents in the small-diameter trigeminal ganglion neurons following peripheral inflammation. *Pain.* 2008;139(3):594-602.
88. Xie W, Strong JA, Meij JT, et al. Neuropathic pain: early spontaneous afferent activity is the trigger. *Pain.* 2005;116(3):243-56.

Paternidades na Luta Contra a Dor.

1.ª Parte

Joaquim J. Figueiredo Lima

Resumo

Abordam-se aspetos da evolução histórica na procura de meios e de técnicas passíveis de aliviar a dor e o sofrimento humano desde as mais remotas civilizações.

A informação baseada na pesquisa bibliográfica permite apresentar uma objetivação factual das inovações concebidas ao longo dos séculos que possibilitaram o atual estado de desenvolvimento na compreensão do fenómeno doloroso, na prevenção e no tratamento. Trata-se, afinal, de um longo processo evolutivo, cultural e social, no qual se dilui o papel histórico de muitos protagonistas.

Palavras-chave: Dor. História. Evolução.

Abstract

Aspects of the historical evolution of the search for means and techniques of pain relief since ancient times. The information, based on a bibliographic search, allows presenting the facts and innovations created through centuries that enabled the current state of development in the comprehension of pain and its prevention and healing.

It has been, as concluded, a long evolutionary process, both cultural and social, to which many people have contributed. (Dor. 2013;21(3):36-40)

Corresponding author: Joaquim J. Figueiredo Lima, joaquim.lima25@gmail.com

Key words: Pain. History. Evolution.

Introdução

«...in science, the credit goes to the man who convinces

the world, not to whom the ideia first occurs!»

Sir William Osler

Um dos ancestrais paradigmas da existência pessoal ou coletiva consiste em deixar registado na memória da eternidade as atitudes ou os factos concretizados que, de algum modo, possam ser referenciados na história das sociedades.

Alguns personagens conseguiram-no em vários espaços da vida coletiva e, por isso, são referidos muitos séculos depois de concretizarem ou promoverem a realização dos seus objetivos.

A história da medicina é fértil em invenções ou descobertas baseadas em serendipidade ou em projetos científicos estruturados, dos quais resultaram inúmeros benefícios para o alívio do sofrimento e da dor.

A procura da paternidade das descobertas que motivaram o progresso gera, eventualmente, discussões académicas que, apesar de não influenciarem a prática clínica, são culturalmente interessantes e permitem de algum modo compreender o longo processo evolutivo até à vigente situação.

Etimologicamente, o vocábulo «anestesia» provém do grego e significa «ausência» (*an*) de «sensação» (*aisthesis*). Dioscorides, médico grego, publicou em *De Materia Medica*, a descrição de dezenas de plantas com propriedades analgésicas, sedativas e hipnóticas, e terá sido o primeiro a utilizar o vocábulo «anestesia», com o significado mais próximo do atual: «a mandrágora priva o homem da razão, porque fica todo adormecido... usando dela os médicos que querem cortar ou cauterizar os membros»¹. Contudo, seria Oliver Wendell Holmes quem lhe atribuiria o significado conceptual, atualmente aceite: ausência de consciência, perda de reflexos e reversibilidade.

O vocábulo «dor» parece provir do latim (*dolor* – «punição», «castigo») ou do grego (*poine* – «castigo»). Daqui terão resultado os vocábulos «pain» ou «pena».

A introdução dos anestésicos locais (cocaína – 1884) promoveu outro conceito: ausência de

Anestesiologista
Chefe de Serviço
Prof. Aux. Conv. Fac. Med
Lisboa
E-mail: joaquim.lima25@gmail.com

sensibilidade apenas em determinadas regiões do organismo, isto é, analgesia.

É frequente observar-se a adulteração dos conceitos originais ao confundir-se anestesia (ausência de consciência e de reflexos) com analgesia (ausência de dor, mas com manutenção da consciência): anestesia (analgesia) local, loco-regional, regional, etc. A compreensão da distinção entre anestesia e analgesia é fundamental para o entendimento dos atos, das técnicas e dos fármacos que foram utilizados para mitigar o sofrimento humano.

Anestesia/analgesia

As tentativas na procura de meios que induzissem inconsciência e analgesia durante o ato cirúrgico perdem-se na poeira dos séculos. Encontram-se referências em todas as civilizações baseadas em sistemas holísticos, religiosos, mágicos ou empíricos.

Na antiga Babilónia foi produzido o primeiro código social regulamentador da atividade laboral, da ética e da deontologia, designado por código de Hamurabi (1948 a.C.). Na China desenvolveu-se um sistema de medicina baseado na utilização de plantas medicinais, na acupuntura e na moxibustão. Na Índia pratica-se, ainda, um sistema holístico baseado nas relações entre o ser humano e tudo o que o rodeia (*Ayurveda*). Na civilização islâmica sobressai a organização da medicina, o ensino e a cultura na prática clínica, a introdução de anestesia (esponja soporífera) e de técnicas cirúrgicas.

A utilização de plantas e de alguns minerais com objetivos medicinais foi transversal a todas as civilizações, para indução de inconsciência e modificação do comportamento e para analgesia: a ingestão de álcool etílico associado, ou não, a componentes de plantas (*Papaver somniferum*, *Mandragora officinarum*, *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger*, etc.), o frio, o calor, a compressão das veias jugulares e das artérias carótidas, a concussão cerebral e a garrotagem de troncos nervosos, a pedra de Mênfis, etc.

A pesquisa sobre as inovações que ao longo do tempo se efetuaram constitui uma das formas para melhor ser compreendido o esforço na luta contra a dor e homenagear aqueles que tiveram a coragem de as promover em ambientes socioculturais, quantas vezes adversos.

Poderá não existir o rigor histórico indispensável para correta análise factual, já que cada autor, involuntariamente, anexa ou retira uns pontos a cada história, mas o substrato conceptual é comum a quem reflete e transmite a informação.

A pedra de Mênfis

De acordo com os escritos de Plínio e de Dioscorides, os egípcios teriam utilizado para induzir insensibilidade à dor, não apenas plantas mas também uma pedra que podia encontrar-se nos arredores de Mênfis (atual Cairo), cujo brilho se assemelhava ao das pedras preciosas. Foi designada por «pedra de Mênfis».

Pedânio Dioscorides em «Materia Medica» afirmava que «a menfita, como se chama no Egito, encontra-se próximo da cidade de Mênfis, tem cor

variada e é grande como os seixos dos rios. Diz-se que, untando com esta pedra, moída, os membros que queremos queimar ou cortar, eles ficam insensíveis de tal maneira que o doente não sente dor»¹.

Segundo Plínio, em «Historia naturalis», «esta pedra reduzida a pó é muito boa quando aplicada com vinagre como linimento para insensibilizar as partes do corpo que se querem cortar ou cauterizar, pois ela adormece a zona de tal modo que não se sente qualquer dor»¹.

Ao que parece, a insensibilidade seria obtida pela libertação de anidrido carbónico resultante da mistura de vinagre com o pó resultante desta pedra.

Esta técnica, uma das primeiras a ser revelada nos papiros, não terá saído da civilização egípcia, pelo que o seu uso não é referido em documentos médicos de outras civilizações.

Ma Fei San

Na história da medicina chinesa, Hua Tuo (141-208) foi o mais famoso cirurgião, quer pelas inovações que introduziu na prática da medicina quer pela compaixão que assumia perante as pessoas doentes. Viveu durante a dinastia *Han* e na era dos Três Reis que dominavam a China.

A sua fama chegou à atualidade, sendo citado como arquétipo de boa prática médica e cirúrgica. Por isso é, atualmente, venerado como «Deus da medicina» nos templos taoistas chineses.

Foi, segundo alguns autores^{2,3}, o primeiro médico a provocar, deliberadamente, a inconsciência para a prática da cirurgia e a acupuntura para tratamento da dor.

Para induzir inconsciência, utilizava uma mistura de plantas que, após fervida, era ingerida pelo doente. A inconsciência iniciava-se alguns minutos depois, e poderia durar várias horas ou alguns dias após a cirurgia.

A fórmula utilizada, designada por *Ma Fei San*, nunca foi conhecida¹. Supõe-se que seria constituída por diversas plantas de várias famílias botânicas: *Datura stramonium*, *Rhododendro*, *Angelica sinensis*, *Jasmina sambac*, *Acorus calamus*, *Aconitum*, *Cannabis indica* e, certamente, a *Papaver somniferum* (ópio)^{3,4}. A mistura de plantas, em quantidades não especificadas, seria fervida e depois ingerida pelos pacientes.

Segundo registos ancestrais, a utilização desta poção ter-lhe-á permitido realizar cirurgias inéditas, de outro modo impossíveis na época e, especialmente, a cirurgia abdominal⁵.

Terá sido o primeiro médico a realizar cirurgia sem dor^{4,5}.

Hua Tuo dedicou-se ao estudo da acupuntura para analgesia e tratamento de diversas patologias. Como tributo, foi atribuído o seu nome a um conjunto de 34 pontos paravertebrais (Hua Tuo Jiaji).

A sua morte terá resultado, paradoxalmente, da sua competência e da recusa em ceder ao arbítrio da oligarquia vigente! Um príncipe chinês, Cao Cao, sofria de enxaquecas. Hua Tuo tratou-o com acupuntura com tal sucesso que o nobre exigiu que passasse a viver na corte. Hua Tuo recusou, sugerindo

que o poderia operar à cabeça (craniotomia) e remover a causa da doença. Perante a suspeita de o querer assassinar, Hua Tuo foi encarcerado, torturado e condenado à morte. Enquanto estava encarcerado, destruiu todos os documentos que possuía, transformando em pó e cinza o conhecimento e as competências adquiridas ao longo da vida⁶⁻⁸.

Sem deixar discípulos, a arte da «anestesia» e da cirurgia caíram em declínio e foram abandonadas.

Espanja soporífera

Os métodos que utilizaram a via inalatória para induzir inconsciência durante os atos cirúrgicos estão registados desde os primórdios da humanidade^{9,10}.

Basicamente, a técnica consistia em colocar sobre as narinas do doente uma esponja marinha embebida com extratos de plantas que possuíam efeitos hipnóticos ou analgésicos e terá surgido na sequência dos rituais realizados com outros objetivos.

A cultura islâmica assumiu uma extraordinária relevância técnica e cultural, particularmente na península ibérica e na antiga Pérsia.

Alguns médicos árabes distinguiram-se de tal forma que as suas inovações são ainda relatadas e as suas obras referenciadas¹¹⁻¹³.

Alguns destes personagens são paradigmáticos:

- Ibn Al-Rhazes ou Razes (864-930) exerceu medicina em Bagdad e foi alquimista, químico, filósofo e enciclopedista, deixando uma obra com cerca de 200 documentos científicos, alguns dos quais baseados nas obras de Galeno e de Hipócrates, e em traduções de documentos gregos e indianos.

Foi pioneiro na neuroanatomia e em neurologia e neurocirurgia, e o primeiro a referir-se à «medicina experimental» e ao conceito atualmente designado por «medicina baseada na evidência»¹⁴.

- Abu al-Zahawi ou Albucassis (936-1013) nasceu em Córdoba (Espanha) de cuja universidade foi docente. Foi um dos mais respeitados cirurgiões europeus e inovador de diversas técnicas cirúrgicas. Publicou um dos primeiros tratados de medicina e de cirurgia, ilustrado, composto por 30 volumes (*Kitab al-Tasrif*), que foi estudado nas universidades europeias durante 500 anos. Nesta obra referia-se à necessidade de induzir inconsciência e analgesia nos pacientes submetidos a cirurgia¹¹.
- Abu Ibn Sina ou Avicena (980-1037), Médico persa, foi uma das mais relevantes personagens na história da medicina e do universalismo islâmico, cuja obra foi estudada nas universidades europeias até ao princípio do século XIX. No tratado sobre medicina e cirurgia (Cânone de medicina) editado em 14 volumes, referia-se a diversas técnicas cirúrgicas, à assepsia pela utilização de álcool etílico, à entubação traqueal e à utilização da esponja soporífera para a execução de atos cirúrgicos¹⁵.
- Abu Ibn Zuhr, Ibn Zuhr ou Avenzoar (1091-1161), nasceu em Sevilha (Espanha) e produziu uma obra extraordinária traduzida para o hebraico e para o latim, que foi estudada nas universidades

europeias até final do século XVII. Ao contrário dos anteriores, dedicou-se especialmente à medicina e à cirurgia, desejando que fossem independentes entre si. Descreveu fórmulas que garantiam a inconsciência, quer por ingestão de fluidos resultantes da fervura de misturas de plantas, quer por inalação, tal como o tinha feito Albucassis. Utilizava a esponja soporífera para induzir, por via inalatória, a inconsciência nos doentes submetidos a cirurgia¹².

De acordo com o conceito atual de anestesia inalatória, terão sido os médicos árabes os primeiros a utilizá-la em Andaluzia (Espanha) e nos vastos territórios que compunham o «Império árabe»!¹⁵⁻¹⁸.

A constituição da esponja soporífera então utilizada é imprecisa. Teria como base uma esponja marinha embebida numa solução aquosa de diversas plantas maceradas (ópio, mandrágora, haxixe, atropa, cicuta, datura, etc.) que seria seca ao sol. Quando era necessário utilizá-la, a esponja seria colocada em água quente e aplicada sobre o nariz do doente até induzir a perda de consciência. No final da intervenção, era aplicada outra esponja embebida em vinagre até à recuperação da consciência^{16,17}.

Muitos textos e técnicas árabes foram traduzidos e adaptados pela primeira escola de formação de médicos: a escola de Salerno (séc. IX), localizada em Monte Cassino (Itália). Ali era ensinada a constituição da esponja soporífera e utilizada na clínica. As escolas de Alexandria (352 a.C.) e de Bolonha (1158) utilizavam a esponja com fórmulas idênticas¹⁵.

Em 1200, Nicholas Praepositus, docente da escola de Salerno publicou o *Antidotarium*, uma farmacopeia utilizada durante gerações e formulário da Idade Média, com várias receitas utilizadas pela escola de Salerno.

Nesta obra descreveu a constituição e a utilização da fórmula da esponja soporífera: «Juntar ópio, sumo de beleno, sumo de cicuta, dormideira, mandrágora (...) meter tudo num recipiente e submergir ali uma esponja do mar como está quando sai da água cuidando de não a colocar em água doce. Deixa-se ao sol em dias de canícula até que seja absorvido. Quando se tiver necessidade humedece-se com água não muito quente e coloca-se debaixo das narinas do doente, o qual dormirá rapidamente. Quando se quiser despertar o doente aplica-se-lhe sumo de raiz de funcho e ele acordará em seguida.»¹⁶.

Por essa altura, Hugo Borgognoni de Luca (1160-1257), nascido em Luca, mestre da escola de medicina de Salerno e um dos fundadores da escola de cirurgia de Bolonha, introduzia na Europa um conjunto de técnicas cirúrgicas que promoveram a cirurgia reconstrutiva. Publicou um livro onde se referiu a medicamentos e métodos de administração destinados a tornar o paciente insensível à dor provocada pelos atos cirúrgicos. Um desses métodos consistia em misturar ópio, folhas de mandrágora, vinho quente e cicuta, que deveria ser fervida durante algum tempo e embebida numa esponja marinha (esponjas soporíferas) e aplicada às narinas do doente, tal como alguns séculos depois se faria com o éter ou com o clorofórmio¹⁷.

O filho, Teodorico de Luca (1210-1298), seria seu continuador, como mestre e cirurgião da escola de medicina de Bolonha. Tal como o pai, usou esponjas embebidas em mandrágora e ópio aplicadas nas narinas dos doentes, sendo o ato cirúrgico iniciado quando o doente estivesse adormecido. Descreveu a constituição da esponja soporífera: «*take Opium and juice of unripe mulberry, hyoscyamus, the juice of hemlock, the juice of leaves of Mandragora, juice of climbing ivy, of lettuce seed and of seed of lapathum which is hard, round berries and of water hemlock, one of each. Mix all these together in a brazen vessel and then put into a new sponge. Boil all together out under the sun during the dogs days, until all is consumed and cooked down into the sponge... you may put the sponge into the water for an hour and apply it to the nostril until the subject for the operation falls asleep. Then the surgery may be performed (...)*». Para recuperação da consciência: «*in order to wake him up, soak another sponge in vinegar and pass it frequently under his nostrils*» in «*Cyrurgia: De Somniferis et Sublimationibus*».

A utilização das esponjas soporíferas manter-se-ia durante algumas centenas de anos e é um testemunho da vontade de aliviar o sofrimento daqueles que se submetiam a cirurgia!^{16,19}

A medicina escolástica europeia, baseada em fundamentos religiosos utilizava, sobretudo, o álcool etílico como meio para obtenção da inconsciência durante o ato cirúrgico. Na Europa a cirurgia estava entregue aos cirurgiões-barbeiros.

A utilização de esponjas soporíferas seria ensinada e praticada nas escolas de medicina europeias até meados do século XIX^{16,20-22}.

A «anestesia inalatória» seguiria novo rumo! Em 1845, Horace Wells usaria o protóxido de azoto em estomatologia, e em 1846 William Morton faria a primeira demonstração pública de indução de inconsciência para cirurgia utilizando o éter.

Tsusensan

Seishu Hanaoka (1760-1835), cirurgião japonês pela universidade de Kyoto, ficou famoso por ser um inovador nas áreas da cirurgia e da anestesia, e por ter conseguido fazer a síntese entre conhecimentos da cirurgia ocidental e das medicinas tradicionais chinesa e japonesa.

No séc. XVII, o Japão expulsou os europeus que habitavam o país, com exceção de uma comunidade holandesa. A esta comunidade foi destinado um local de residência na baía de Nagasaki (Dejima), foi permitido manter negócios, a prática de religião e utilização do dialeto. Os contactos com as comunidades japonesas eram efetuados através de intérpretes oficiais. Os intérpretes, ao assistir os cirurgiões holandeses, tomavam notas sobre aquilo que tinham observado e transmitiam as informações aos médicos japoneses. O facto da medicina japonesa ter horror ao sangue não impediu que alguns médicos se iniciassem na «cirurgia holandesa». No início do séc. XVIII, o governo japonês incentivou a aprendizagem da língua holandesa e a tradução de livros. Este facto assumiria uma enorme importância cultural e social!

Em 1771, o médico japonês Genpaku Sujita adquiriu uma edição holandesa do livro «*Anatomical Charts*» de Johan Kulmus (1689-1745). Como a dissecação anatómica não era permitida, Sujita aliou-se a outro colega para subornar um carrasco, a fim de que lhes fosse entregue o cadáver de um condenado. Ficaram encantados quando verificaram que os desenhos anatómicos do livro correspondiam exactamente ao que observavam no cadáver!

Estes factos, aparentemente fúteis, marcariam uma viragem na prática da medicina japonesa!

Seishu Hanaoka passou a ter acesso a volume de informação inovador, oriundo da cultura europeia, e procurou utilizá-la na clínica. Verificou, porém, dois aspectos interessantes: os europeus tinham grande competência cirúrgica, mas não manifestavam grande preocupação pelo tratamento da dor; a medicina tradicional chinesa, pelo contrário, estava apetrechada com diversos meios para aliviar a dor, mas não possuía a competência técnica para a realização de atos cirúrgicos. Conjugando estas premissas, decidiu complementar a aprendizagem cirúrgica adquirida dos holandeses com uma fórmula baseada em plantas, de modo a aliviar a dor nos doentes submetidos a cirurgia.

Ao fim de vários anos de experiências com misturas de plantas em animais, decidiu aplicá-la em seres humanos. Antes, porém, usou-a na sua esposa, verificando que ela ficou adormecida durante algumas horas e, depois, despertou. (Hanaoka vivia com a mãe e com a esposa. Esta foi sua a «cobaia» em diversas das suas ideias. A mãe solicitou-lhe para ser ela própria o objeto das suas experiências. Hanaoka terá respondido «Não. Se ela morrer eu consigo outra esposa, mas se a mãe morrer não vou conseguir mais nenhuma mãe!» Em 1967, Yasuzo Masumura realizou um filme biográfico intitulado: *A Esposa de Seishu Hanaoka*).

A fórmula da poção anestésica de Hanaoka, designada por «*Tsusensan*», parece ter a seguinte constituição: oito partes de *Datura alba*, duas partes de *Aconitum japonicum*, duas partes de *Angelica dahurica*, duas partes de *Angelica decursiva*, duas partes de *Ligusticum wallichii* e duas partes de *Arisaema japonicum*. A mistura era cozida, após o que a água da cozedura era bebida quente. Entre duas a quatro horas após a ingestão, o paciente começava a sentir insensibilidade à dor e depois ficava inconsciente. Dependendo da quantidade ingerida, a inconsciência poderia durar entre seis a 24 horas²³⁻²⁵.

A 13 de outubro de 1804, Seishu Hanaoka administrou esta fórmula a uma mulher com 60 anos de idade para realização de mastectomia esquerda. A doente manteve-se inconsciente e sem dor durante a cirurgia, e durante algumas horas do pós-operatório.

A doente, Kam Aiya, viria a morrer seis meses depois por metastização²⁶.

Curiosamente, no dia 30 de setembro de 1811, o barão Dominique-Jean Larrey, um dos mais respeitáveis cirurgiões europeus, praticou uma mastectomia direita na escritora inglesa Fanny Burney (1752-1840), utilizando como anestesia uma pequena quantidade de licor. Segundo relato da paciente, a cirurgia

demorou três horas e quarenta e cinco minutos. Fanny Burney viveria 29 anos após esta cirurgia e descreveria este ato de coragem e de sofrimento do seguinte modo: «*When the dreadful steel was into my breast I began a scream that lasted unintermittingly during the whole time of the incision. I almost marvel that it rings not in my ears still, so excruciating was the agony*». Morreu com 87 anos de idade^{27,28}.

Utilizando o mesmo método, Hanaoka efetuou diversos tipos de cirurgia conseguindo uma casuística de centenas de casos.

O isolamento político a que o Japão estava submetido impediu a divulgação destes atos anestésicos e protelou a realização de cirurgia sem dor.

Em 1853, quando o Japão permitiu o acesso da comunidade internacional, os médicos estrangeiros não se interessaram por este método. Já tinham os seus próprios agentes anestésicos: o éter e o clorofórmio! William Morton tinha efetuado a primeira anestesia com éter em outubro de 1846, isto é, cerca de 40 anos depois dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos realizados por Seishu Hanaoka!

Hipnose

Em 1773, o médico austríaco Franz Anton Mesmer experimentou o «magnetismo animal» em Franzl Oesterline, uma mulher com 27 anos²⁹. Apesar do sucesso obtido por ele e seus seguidores, o «magnetismo animal» foi considerado «charlatanismo» pela comunidade médica, e cinco décadas depois seria abandonado.

Em 1821, Récamier recuperaria esta técnica para realizar cirurgia sem dor («coma mesmérico», *Hypnoanestesia*) e a 12 de abril de 1828 o cirurgião Jules Cloquet efetuou uma mastectomia sob sono mesmérico, sem que a doente referisse dor³⁰. Em 1838, Ward realizou em Nottingham uma amputação com o doente em estado mesmérico. Seis anos depois, James Braid (1795-1860) relatou seis casos de extrações dentárias sem dor. Utilizou pela primeira vez o vocábulo hipnotismo (*Hypnos* = sono) e em 1842 efetuou uma amputação sob hipnoanestesia.

Apesar dos casos relatados, particularmente em França e em Inglaterra, uma comissão da Academia Francesa de Medicina reprovou a prática de hipnose para cirurgia (1837).

Em 1843, John Elliotson (1791-1868) publicou: «*Numerous Cases of Surgical Operation without Pain in Mesmeric State*» (Ed. Lee and Blanchard. Philadelphia. 1843). No mesmo ano, foi editada a revista *Zoist*, na qual foram divulgados vários casos de cirurgia sem dor³¹. Na sequência deste interesse renovado, diversas «enfermarias mesméricas» foram criadas no Reino Unido. Parker afirmou ter realizado 200 cirurgias sob «sono mesmérico» e ter mesmerizado 1200 pessoas³².

James Esdaille (1808-1859) foi o cirurgião que, na época, mais utilizou o «mesmerismo» em cirurgia. Na Índia realizou a primeira intervenção cirúrgica sob mesmerismo em abril de 1845 (hidrocelectomia). Até final desse ano realizou cerca de 100 cirurgias sem dor. O sucesso foi tal que o governador de Calcutá lhe cedeu instalações para a construção do *Mesmeric*

Hospital (1846). Ali terá realizado cerca de 300 cirurgias sob hipnose e relatado este trabalho em *Mesmerism in India and its Practical Application in Surgery and Medicine* (1847).

Apesar do progressivo declínio na utilização desta técnica para analgesia e para anestesia na sequência da divulgação do éter e do clorofórmio, a hipnose continuou a ser praticada em anestesia (hipnoanestesia) e como complemento para o tratamento da dor^{33,34}.

Bibliografia

1. Iglesias JG. Historia de la Anestesia. Ed Medicos SA Madrid. 1999;7.
2. Chu NS. Legendary Hua Tuo's Surgery under General Anesthesia in the second century China. *Ata Neurol Taiwan*. 2004;13(4):211-6.
3. Adams AK. Chinese Herbal Medicines. *Anaesthesia*. 2003;58:385-402.
4. Fu L. Surgical History in ancient China: part 1. *ANZ J Surg*. 2009;79:879-85.
5. Chen J. A Brief Biography of Hua Tuo. *Acupuncture Today*. 2008;9(8).
6. Sherer A, Epstein F, Constantini S. Hua Tuo, Patron of Surgeons, or How the Surgeon lost his Head. *Surg Neurol*. 2004;61:497-8.
7. Wai FK. On Hua Tuo's position in the History of Chinese Medicine. *Am J Chinese Med*. 2004;32(2):313-20.
8. Tubbs RS, et al. China's first Surgeon: Hua Tuo (c.108-208 AD). *Childs Nerv Syst*. 2011;27(9):1357-60.
9. Gravenstein JS. The History of Drug Inhalation: a brief overview. *Anesth Analg*. 1980;59:140-4.
10. Bergman NA. The Genesis of Surgical Anesthesia. Park Ridge, Wood Library-Museum of Anesthesiology Publish. 1998;188-9.
11. Syed IB. Islamic Medicine: 1000 years ahead of its times. *JISMIM*. 2002;2:2-9.
12. Rahimi SY, et al. Medieval Neurosurgery: contributions from Middle East, Spain and Persia. *Neurosurg Focus*. 2007;23:1-4.
13. Savage-Smith E. The Practice of Surgery in Islamic lands: myth and reality. *Soc Hist Med*. 2000;12:307-21.
14. Souayay N, Greenstein JI. Insights into neurologic localization by Rhazes, a medieval Islamic physician. *Neurology*. 2005;65: 125-8.
15. Vale NB. A Farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna Anestesiologia? *Rev. Bras Anesthesiol*. 2002;52(3):368-80.
16. Juvin P, Desmots JM. The Ancestors of Inhalational Anesthesia: the Soporific Sponges (Xth-XVIIIth Centuries). *Anesthesiology*. 2000;93: 265-9.
17. Carter AJ. Narcosis and Nightshade. *BMJ*. 1996;313:1630.
18. Al-Fallouji M. Arabs were skilled in Anaesthesia. *BMJ*. 1997;14:1128.
19. Lee MR. Solenaceae III: Henbane, hags and Hawley Harwey Crippen. *J Coll Physicians*. 2006;36:366-73.
20. Ford WW. A prelude to Ether Anesthesia. *NEJM*. 1944;231(6):219-23.
21. Deshaies EM, et al. Medieval Management of Spinal Injuries: parallels between Theodoric of Bologna and contemporary spine Surgeons. *Neurosurgical Focus*. 2004;16(1):1-3.
22. Lima JF. Contributo para o Estudo Etnoantropológico da Dor. *Dor* 2010;18:5-19.
23. Pain S. The secret of Seishu Hanaoka's surgical success. *The New Scientist*. 2009;201(2698):44-45.
24. Motosuki A. Seishu Hanaoka, a Japanese pioneer in Anesthesia. *Anesthesiology* 1970;32(5):446-9.
25. Stevens JE. Anaesthesia in Japan: past and present. *J. Royal Society Med*. 1986;79:294.
26. Masaru I. Medical History: Seishu Hanaoka and his success in Breast Cancer Surgery under General Anesthesia two hundred years ago. *Breast Cancer*. 2004;11(4):319-3249.
27. Moore W. Extreme measures: The history of Breast Cancer Surgery. *BMJ*. 2012;344:eb34.
28. Mathiassen H. Mastectomy without Anesthesia: The cases of Abigail Adams Smith and Fanny Barney. *Am J Med*. 2011;124(5):474.
29. Mesmer FA. Memoire sur la découverte du Magnétisme Animal. Ed. Allia. Paris. 2006.
30. Rosen C. History of Medical Hypnosis in Schneck JM: Hypnosis in Modern Medicine. Springfield, Illinois. Charles C. Thomas Publish. 1953;14.
31. Gravit MA. Early uses of Hypnosis as Surgical Anesthesia. *Am J Clin Hypnosis*. 1988;30(3):201-8.
32. Teitelbaum M. Hypnosis in Surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 1967;46(5):509-14.
33. Stewart JH. Hypnosis in Contemporary Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(4): 511-24.
34. Wobst AHK. Hypnosis and Surgery: Past, Present and Future. *Anesth and Analg*. 2007;104(5):1199-208.

ANEXOS ARTIGOS (pág. 19 e 25)

Avaliação da Eficácia do Tratamento da Dor no Serviço de Urgência do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA)

Anexo 1. Folha de registro dos dados do ALERT (pag. 20)

Idade: _____ anos
Sexo: M F
Hora de entrada na urgências: _____:_____ h
Hora de observação pelo médico: _____:_____ h
Hora de alta: _____:_____ h
Dor:
– Discriminador:
 Laranja Amarelo Verde
– Intensidade: _____ (0-10)
– Fluxograma:
 Agressão Dor de garganta Problemas oftalmológicos
 Cefaleia Mordeduras e picadas
 Corpo estranho Problemas estomatológicos Problemas ouvidos
 Doença hematológica Problemas urinários
 Auto-agressão Problemas nasais Queda
 Dor abdominal Problemas dos membros
 Dor cervical
 Dor lombar Infecções locais e abscessos Queimaduras profundas e superficiais
 Dor testicular Lesão toraco-abdominal Outro
 Dor torácica
 Feridas
 Grande traumatismo TCE
– Presente em repouso? sim não
– Quando teve início a dor (dia e hora): _____
Analgesia
Administração de analgésico? sim não
Hora da administração: _____:_____ h
Data da administração: ____/____/____
– Qual? AINE IM
 Opióide/Opiáceo Oral
 Paracetamol IV
 Outro: _____ Outro: _____
– Doses: _____/_____ (Valor quantitativo/unidade)

Anexo 2. Questionário de DOR no SU (pag. 20)

Data de nascimento: _____

Avaliação da dor:

Dor.

– Localização:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Cabeça e pescoço | <input type="checkbox"/> Dorso |
| <input type="checkbox"/> Zona lombar | <input type="checkbox"/> Pélvis |
| <input type="checkbox"/> Tórax | <input type="checkbox"/> Membro superior |
| <input type="checkbox"/> Abdómen | <input type="checkbox"/> Membro inferior |

(Continuação)

Anexo 2. Questionário de DOR no SU (Continuação) (pag. 20)

- Presente em repouso? sim não
– Quando teve início a dor (dia e hora): _____

Avaliação da analgesia:

Hora de preenchimento do inquérito: ____:____ h

– Grau de alívio de dor:

- | | |
|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muito pior | <input type="checkbox"/> Melhor |
| <input type="checkbox"/> Pior | <input type="checkbox"/> Muito melhor |
| <input type="checkbox"/> Sem alteração | |

– Grau de satisfação relativamente ao tratamento da dor:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Muito insatisfeito(a) | <input type="checkbox"/> Satisfeito(a) |
| <input type="checkbox"/> Insatisfeito(a) | <input type="checkbox"/> Muito satisfeito(a) |
| <input type="checkbox"/> Sem opinião | |

Observações: _____

Células Gliais Satélite de Gânglios Sensitivos: Ultraestrutura, Fisiologia, Comunicação Intraganglionar e Papel na Dor

Anexo 1. Lista de abreviaturas (pag. 25)

IASP: *International Association for the Study of Pain*

SNC: sistema nervoso central

SNP: sistema nervoso periférico

CGS: células gliais satélite

GFAP: proteína fibrilar ácida (*Glial Fibrillary Acidic Protein*)

GLAST: transportador glial do glutamato-aspartato (*Glutamate Aspartate Transporter*)

GS: sintetase da glutamina (*Glutamine synthase*)

Kir4.1: *inward rectifying k⁺ channels*

CGRP: peptídeo relacionado com gene da calcitonina (*Calcitonin Gene-Related Peptide*)

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa (*Tumour Necrosis Fator alfa*)

IL-1 β : interleucina 1 beta

GRD: gânglios raquidianos dorsais

GT: gânglio do trigêmeo

ATP: adenosina trifosfato

GABA: ácido γ -amino-butírico, (*γ -amino-butyric acid*)

NO: óxido nítrico

ARNm: ácido ribonucleíco mensageiro

iNOS: sintetase do óxido nítrico induzível (*inducible nitric oxide synthase*)

ARNi: ácido ribonucleíco de interferência

Cx43: conexina 43