



Dor: mecanismos envolvidos na sua transmissão e recursos terapêuticos aplicados à sua inibição

[*Pain: mechanisms involved in its transmission and treatment resources applied to its inhibition*]

"Revisão/Review"

HI Trindade^{1*}, MCS Batista², LLB Silva³

¹Programa de Pós-graduação em Ciência Animal/UFPI, Piauí, Brasil.

²Departamento de Morfofisiologia Veterinária, Centro de Ciências Agrárias/UFPI, Piauí, Brasil.

³Especialização, UFPI

Resumo

A dor é uma experiência desagradável, subjetiva, única e individual, possuindo aspectos sensoriais, afetivos, autonômicos e comportamentais. A sensação de dor é fundamental para a sobrevivência, sendo obrigatória a sua avaliação e a intervenção adequada. A dor pode ser classificada de várias formas, quanto à origem (química, neurogênica e mecânica), à natureza (nociceptiva, neuropática e complexa ou mista) e ordem da manifestação (aguda ou crônica). Devido à variação no limiar de dor entre espécies e até mesmo entre indivíduos da mesma espécie, tornou-se importante a mensuração da dor, que é realizada através de escalas unidimensionais ou multidimensionais. A dor tem início com a estimulação dos nociceptores que, através das fibras nervosas mielinizadas (tipo A δ) ou amielinizadas (tipo C), transferem esse estímulo ao sistema nervoso central, onde ocorre à consciência da dor e a resposta do organismo a esse estímulo. As principais substâncias responsáveis pela sensibilização dos nociceptores são acetilcolina, prostaglandinas, histamina, serotonina, bradicinina, substância P, tromboxana, dentre outras. Vários fármacos podem ser utilizados no bloqueio terapêutico da dor, dentre eles pode citar os anestésicos gerais, anestésicos locais, analgésicos opióides, agonistas α -2 adrenérgicos, anti-inflamatórios não esteroidais, bloqueadores adrenérgicos, antidepressivos, antagonistas de NMDA, benzodiazepínicos, fenotiazínicos, relaxantes musculares e nutracêuticos. Outras condutas não farmacológicas também podem ser utilizadas, como os métodos de estimulação elétrica e a acupuntura.

Palavras chave: sensação dolorosa, nociceptores, analgésicos, antinociceptivos.

Abstract

Pain is an unpleasant experience, subjective, unique and individual, possessing sensory aspects, affective, autonomic and behavioral. The sensation of pain is fundamental to survival, and must its evaluation and appropriate intervention. Pain can be classified in various ways, as to the origin (chemical, mechanical and neurogenic), nature (nociceptive, neuropathic and complex or mixed) and order of manifestation (acute or chronic). Due to the change in pain threshold between species and even between individuals of the same species, has become an important measurement of pain, which is accomplished through one-dimensional or multidimensional scales. The pain is beginning to stimulation of nociceptors that through the myelinated nerve fibers (type A δ) or amielinizadas (type C), transfer to the central nervous system stimulation, which is the consciousness of pain and the body's response to this stimulus. The main substances responsible for the sensitization of nociceptors are acetylcholine, prostaglandins, histamine, serotonin, bradykinin, substance P, thromboxane, among others. Several drugs can be used to block pain therapy, among them can cite the general anesthetics, local anesthetics, opioids, α -2 adrenergic agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, adrenergic blockers, antidepressants, NMDA antagonists, benzodiazepines, phenothiazines, muscle relaxants and nutraceuticals. Other non-pharmacological behavior can also be used as methods of electrical stimulation and acupuncture.

(*) Autor para correspondência/Corresponding author: hebelys@yahoo.com.br

Recebido em: 08 de fevereiro de 2013.

Aceito em: 23 de setembro de 2013.

Key words: soreness, nociceptors, analgesics, antinociceptive.

Introdução

A palavra dor, originária do latim *dolor*, é definida pela International Association for the Study of Pain (IASP) como uma “Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (IASP, 1994). Este conceito permite a constatação de que a dor é uma experiência única e individual, modificada pelo conhecimento prévio de um dano que pode ser existente ou presumido. Desta maneira a dor uma experiência subjetiva que pode estar associada à lesão real ou potencial nos tecidos, podendo ser descrita tanto em termos destas lesões quanto por ambas as características (GARCIA, 2010).

Alguns estudos apontam para a não obrigatoriedade de haver dano tissular para que a dor se manifeste, visto que algumas síndromes dolorosas, como a cefaléia e a dor pélvica, não são detectáveis por métodos de diagnóstico disponíveis na prática clínica atual (ROCHA et al., 2007).

Independente da aceitação e da amplitude dessa definição, a dor é considerada como uma experiência, uma sensação, genuinamente subjetiva e pessoal que possui aspectos sensoriais, afetivos, autonômicos e comportamentais (SILVA e RIBEIRO FILHO, 2011).

No ano de 2000, a *Joint Comission Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) publicou uma norma que descreve a dor como quinto sinal vital, uma vez que a sensação de dor é fundamental para a sobrevivência. Para a JCAHO a avaliação da dor inclui: localização, intensidade baseada em escala (numérica, verbal ou outras), momento do início, duração, padrão, fatores de alívio e agravantes, bem como os seus efeitos nas atividades diárias e na qualidade de vida, em humanos. Portanto, a JCAHO estabeleceu a obrigatoriedade de avaliação, intervenção e reavaliação da dor no processo de qualificação ou de acreditação hospitalar (MORETE e MINSON, 2010).

A avaliação da dor é complexa, pois tanto a manifestação dolorosa quanto a conduta médica possuem caráter subjetivo. No ser humano o tratamento da dor é auxiliado pelo fato do paciente poder relatar e discutir os elementos das experiências sensoriais e afetivas, enquanto nos animais a sua percepção é dificultada e depende de uma avaliação bem mais criteriosa. Em geral, nos animais a dor só é tratada quando o médico veterinário e o proprietário reconhecem a sua presença e julgam a sua gravidade (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007).

Estudos recentes apontam para o fato de a dor ser o principal motivador para a procura por serviços de saúde no Brasil e em outros Países e para as suas repercussões nos custos dos financiamentos em saúde. Sua avaliação e o seu adequado tratamento em humanos incluem, além de aspectos técnicos profissionais, questões éticas e jurídicas (FREITAS e TORRES, 2009).

Durante os últimos anos houve um grande avanço na compreensão e no tratamento da dor em animais, o que, felizmente, veio a desmistificar conceitos atrasados de que os animais não sentiam dor, sobretudo a partir de 1998, quando o Colégio Americano de Anestesiologistas Veterinários (ACVA) publicou a sua posição em relação à dor, considerando-a condição importante no prejuízo à qualidade de vida e determinando a obrigatoriedade de sua prevenção e tratamento (YAZBEK, 2008).

Considerando-se a importância do conhecimento a respeito da dor, que é indispensável para a adoção de condutas capazes de controlá-la, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a dor, com ênfase no processo de sensibilização periférica e central e as principais condutas terapêuticas adotadas no seu controle.

Aspectos históricos da dor

Evidências diretas acerca do

pensamento pré-histórico sobre a dor não são claras. Entretanto, existiam lendas e crenças nas sociedades primitivas, explicadas por meio de termos mágicos ou religiosos, segundo as quais experiência angustiante e dolorosa era atribuída à invasão do corpo por maus espíritos e eram tratados através de magias ou apelo por divindades (PERL, 2011).

Na tradição bíblica a doença e a dor apareceram depois que Adão e Eva cederam à sedução da serpente e comeram da árvore do conhecimento do bem e do mal. Dor e sofrimento passaram a ser inseparáveis e tidos como castigos merecidos pela provocação da ira divina (PINHEIRO, 2007).

A associação entre dor física, preceitos religiosos, interesses políticos e sofrimento social ocorreu durante muito tempo e só passou a ser efetivamente questionada a partir de meados do século dezenove, com o isolamento da morfina e consequente desenvolvimento dos opióides, identificação dos receptores neurológicos e da transmissão dos impulsos nervosos (MICELI e LEITE, 2006).

As sociedades primitivas tinham uma visão limitada de anatomia e das funções de partes do corpo, embora o coração, com suas pulsações regulares, tenha sido reconhecido como órgão essencial para a vida ainda na era pré – cristã. No Egito, antes de 2000 a.C., ao coração foi dada preeminência como órgão de transporte e capacidade humana e o cérebro foi considerado de pouca importância; assim, na prática egípcia, tinha-se o cuidado de salvar o coração e descartar o cérebro, no ato do embalsamamento de corpos. O cânone chinês da medicina, Nei Ching, cuja história data de aproximadamente 2600 a.C., também deu grande importância para o coração e outros órgãos no controle dos fluxos de forças (yin e yang) que se presume regular a vida (PERL, 2011).

Na Grécia, nos séculos V e VI a.C., a dor foi relacionada ao cérebro e nervos, e não ao coração. Somente após o Renascimento foi, definitivamente, atribuído ao sistema nervoso central (SNC) o papel fundamental no mecanismo das sensações e da nocicepção. Nos séculos

XVI e XVII, Descartes introduziu conceitos sobre a especificidade das vias nervosas envolvidas na percepção da dor que se firmaram completamente ao século XIX (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002).

Nos primórdios da civilização a condição dolorosa era inerente apenas ao homem, considerado como único ser senciente, porém a partir da publicação da obra “A origem das espécies”, de autoria do cientista Charles Darwin, começou a haver uma mudança na forma como os seres humanos encaravam suas relações com as outras espécies animais, incluindo as implicações éticas dessas relações. O darwinismo promoveu uma ascensão dos *status* dos animais à condição de seres sensíveis, visto que na visão de Darwin animais e humanos partilham uma mesma origem biológica e, por conseguinte, possuem respostas físicas e emocionais semelhantes (CARVALHO, 2010). De toda a polêmica iniciada na Inglaterra, a partir do pensamento de Darwin, e que ultrapassou fronteiras ao longo de décadas, resultou em algumas atitudes por parte da comunidade científica, materializadas documentalmente, exemplificadas pela publicação do ACVA a respeito da obrigatoriedade de atenção à prevenção e ao tratamento da dor dos animais (YAZBEK, 2008).

Nomenclatura aplicada à dor

A terminologia da dor é ampla e inclui os seguintes termos, segundo o IASP (2011):

- Nocicepção: é o processo de codificação neural de estímulos nocivos (percepção da dor);
- Nociceptor: é um receptor de alto limiar sensorial do sistema somatossensorial nervoso periférico que é capaz de realizar a transdução e codificação de estímulos nocivos;
- Alodinia: dor produzida por estímulos (não nocivos) que normalmente não a provocam;
- Analgesia: ausência de dor em resposta à estimulação que normalmente seria dolorosa;
- Hiperalgisia: é o aumento da resposta de dor a um estímulo nocivo

no local da lesão (primária) ou em tecido não danificado circundante (secundária);

- Hiperestesia: aumento da sensibilidade a estímulos nocivos;
- Hipoalgesia: diminuição da dor em resposta a um estímulo que normalmente é doloroso;
- Dor neuropática: é dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial;
- Limiar de dor: é a intensidade mínima do estímulo que é percebido como doloroso;
- Analgesia preemptiva: consiste na aplicação de técnicas ou fármacos analgésicos antes de o paciente ficar exposto a estímulos nocivos (por exemplo, cirurgia);
- Analgesia multimodal: é a obtida pela administração simultânea de duas ou mais classes de fármacos ou técnicas analgésicas.

Tipos de dor

De acordo com a origem, a dor pode ser química, neurogênica e mecânica. A dor de origem química procede de alterações metabólicas e eletroquímicas locais causadas por inflamação aguda, perdas teciduais, rupturas vasculares, e outros estímulos. A dor neurogênica decorre de lesões de raízes nervosas que provocam desmielinização em seu trajeto resultando em manifestação dolorosa irradiada aguda ou crônica. Dor mecânica é a produzida por lesão mecânica de um tecido, como compressão e distensão prolongadas (STERIN e GALLEGOS, 2005).

Segundo a natureza, a dor pode ser dividida em: nociceptiva, neuropática e complexa ou mista. A dor nociceptiva é aquela originada a partir da estimulação de nociceptores e pode ser subdividida em: somática e visceral. A somática é a processada por receptores de pele e sistema músculo-esquelético como, por exemplo, a dor óssea e a decorrente de ulceração de pele. A dor visceral é originada em nociceptores localizados nas vísceras, como as cólicas e as oriundas de lesões nos pulmões e outros órgãos internos

(MACIEL, 2004). A dor neuropática é originada a partir de lesões ou compressões do sistema nervoso, central ou periférico e a dor complexa ou mista envolve múltiplas características e requer a associação de fármacos para o seu controle (MACIEL, 2004; ALMEIDA et al., 2006).

A dor neuropática é mais patológica e muitas vezes provém de uma região anatômica não sujeita à estimulação nociva refletindo em danos e funcionamento impróprio do tecido neural (ROSENOW e HENDERSON, 2003). Ou seja, é originária de lesões ou doenças degenerativas de nervos periféricos (por exemplo, amputação) ou do SNC, que normalmente vem acompanhada de parestesia (PISERA, 2005). Não responde a tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e geralmente tem resistência a opióides (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007). Lamedura excessiva, automutilação, mordiscamento, presença de alodinia e hiperalgesia no local da lesão, são manifestações clínicas sugestiva de dor neuropática nos animais (YAZBEK, 2008).

A dor neuropática é considerada, por alguns autores, como uma síndrome dolorosa crônica na qual o mecanismo gerador situa-se em algum local das vias nociceptivas, sem inicialmente estimular os nociceptores (GARCIA, 2010).

Outros autores consideram a existência de dores de origem nociceptiva ou não-nociceptiva, podendo ser localizada ou generalizada, superficial ou profunda, de origem visceral, somática, neuropática, psicogênica e fisiológica (ALMEIDA et al., 2006).

O termo “dor fisiológica” é controvertido pela literatura. Este tipo de dor é descrito por alguns autores como uma entidade isolada ou um evento raro e tende a indicar a manifestação transitória induzida pela ativação de nociceptores da pele ou outros tecidos do corpo, mesmo na ausência de qualquer dano tecidual (KLAUMANN et al., 2008). Para outros autores a dor fisiológica é a nociceptiva, aquela iniciada pelo estímulo inicial dos nociceptores (GARCIA, 2010), sendo considerada onipresente na vida cotidiana e raramente é uma razão para procurar cuidados de saúde.

Na prática clínica, essa dor é transitória, incidental ou processual, como exemplo uma punção venosa ou injeção para a imunização (LAMONT et al., 2000).

Considerando-se a ordem da manifestação, a dor pode ser aguda ou crônica. A dor aguda é um sintoma de alguma doença seja ela resultante de uma lesão traumática, cirúrgica ou infecciosa (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002; FREITAS et al., 2009), mesmo não tendo função protetora (no sentido do que a dor fisiológica faz), porém, possui o propósito biológico de servir como aviso para lesão. A dor crônica persiste além do prazo previsto para uma determinada doença, com duração longa (3 a 6 meses), não possuindo nenhuma função biológica (KLAUMANN et al., 2008; FREITAS et al., 2009).

Outro critério de classificação da dor utiliza a terminologia que faz referência ao fator etiológico causal. Por exemplo, a dor oncológica, considerada como uma evolução da dor crônica, que pode ser devida ao tumor primário ou suas metástases, à terapia anticancerosa bem como os métodos de investigação. O tratamento deve ser prioritário, pois a dor prejudica a atividade física, o apetite e o sono, debilitando ainda mais o paciente. O câncer pode causar dor em qualquer fase da doença, apresentando maior frequência e intensidade nos estágios mais avançados da doença (MORETE e MINSON, 2010).

Avaliação da dor

O limiar de dor é variável entre espécies e até em indivíduos da mesma espécie. Estudos têm demonstrado que homens e mulheres diferem quanto à tolerância e sensibilidade à dor. Já foram comprovadas diferenças entre homens e mulheres quanto ao impacto da condição dolorosa, comportamentos adaptativos à dor e estratégias de enfrentamento (NOGUEIRA et al., 2008). Também tem sido apontado um importante papel desempenhado por hormônios sexuais na patogênese de algumas enfermidades dolorosas; como exemplo, citam-se os estrógenos nas desordens temporomandibulares (FERRARA JÚNIOR e ALVES, 2008).

Dentre os animais domésticos, apesar da subjetividade da avaliação da dor, cães e gatos são mais hiperreativos e exteriorizam mais a dor do que os ruminantes (ANDRADE e CASSU, 2008).

A mensuração da dor é provavelmente uma das áreas mais importantes no vasto domínio do seu estudo. Existem questionamentos acerca dos motivos para se mensurar a dor e a literatura aponta respostas, tais como: determinar se os riscos de um determinado tratamento superam os danos causados pelo problema clínico; escolher a melhor e mais segura dentre as distintas condutas terapêuticas; e acompanhar e analisar os mecanismos de ação de fármacos (VILLEURE e BUSHNELL, 2002; SILVA e RIBEIRO FILHO, 2011).

Os métodos atuais utilizados para a mensuração e avaliação da dor têm raízes históricas na psicofísica, um campo da psicologia experimental que se preocupa com as relações entre as propriedades dos estímulos e as respostas ou reações comportamentais ou percepções sensoriais (SILVA e RIBEIRO FILHO, 2011)

As escalas atualmente adotadas na avaliação de dor podem ser divididas em unidimensionais ou multidimensionais. As unidimensionais, quantificam a severidade ou intensidade da dor com base em informações rápidas, não-invasivas, especialmente úteis para mensuração da dor aguda. As multidimensionais são empregadas para avaliar e medir as diferentes dimensões de dor a partir de diversos indicadores de respostas e suas interações, tendo como principais dimensões: a sensorial, a afetiva e a avaliativa (SOUSA e SILVA, 2005). Um detalhamento das escalas unidimensionais utilizadas em clínica humana as subdivide em: 1) escala verbal, que adota os escores “nenhuma dor”, “dor leve”, “dor moderada” e “dor intensa”; 2) escala analógica visual com uma linha de 10 cm com os escores “nenhuma dor” à esquerda e “dor intensa” à direita, na qual o paciente indica qual o lugar da linha que representa melhor a sua intensidade. A escala multidimensional mais enfocada na literatura para humanos é o Inventário Breve da Dor (IBD), que inclui

um diagrama para anotar a localização da dor, com perguntas a respeito da intensidade atual, média e pior, usando a escala de avaliação de zero a 10 (MORETE e MINSON, 2010).

Outra abordagem sobre as escalas de mensuração de dor, em humanos, as classifica em oito tipos: 1) escala de dor comportamental observacional (EDCO) – específica para crianças de um a sete anos; avalia comportamentos da dor através da expressão facial, verbalização e posição corporal, com escores de zero a dois; 2) escala numérica (EN) – que quantifica a intensidade da dor através de números, segundo a qual o zero significa ausência de dor e 10 representa pior dor imaginada; 3) escala analógica visual (EAV) – composta por linha com os descritores verbais “ausência de dor” e “pior dor possível” em cada uma das suas extremidades; 4) escala verbal (EV) – que permite a quantificação da dor pelo paciente, utilizando descritores “ausência de dor”, “dor branda”, “dor moderada”, “dor intensa” e “dor insuportável”; 5) escala de avaliação comportamental da dor: faces, pés, atividade, choro e consolo (FPACC) – que utiliza cinco descritores para avaliar a dor, expressão facial, movimento dos pés, atividade, choro e consolo, com variação em cada item de zero a dois; 6) faces de Wong-Baker – consiste em seis desenhos de faces ordenados de forma crescente em nível de intensidade da dor ou angústia; 7) escala analógica visual modificada (EAVM) – consiste na modificação da escala analógica visual tradicional para adequá-la à população composta por pacientes que utilizam ventilação mecânica, sedados ou nas unidades de terapia intensiva; 8) escala de dor do grito (EDG) – desenvolvida para crianças de três a 12 anos e consiste em duas escalas verticais separadas, uma numérica e outra composta por fotos de criança (FREITAS et al., 2009).

Para avaliar a dor nas espécies animais também se utilizam escalas de mensuração da dor, formuladas a partir de uma adaptação das utilizadas na medicina humana. São descritas: a descritiva simples, escala de avaliação numérica e escala

analógica visual (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007).

A escala descritiva simples utiliza números para graduar a dor, acompanhados de descrições do que cada número representa, ou seja, o observador avalia o animal e escolhe um número de zero a três (0=nenhuma dor; 1=dor leve; 2=dor moderada; 3=dor grave) a qual se adapta melhor a observação. Na escala analógica visual é padronizado o uso de linhas de comprimento, com os escores “nenhuma dor” de um lado e “pior dor possível”, do outro. Neste caso, o observador avalia o paciente e marca um ponto na linha graduada (distância entre ausência de dor e o ponto marcado representa o grau de dor do animal). A escala numérica é semelhante à analógica, só que ao invés de linha, ela é graduada por números de 0 a 10, mantendo em uma extremidade “nenhuma dor” e na outra “a pior dor possível”, e o observador classificará a dor numericamente (TEIXEIRA, 2005).

Em uma tentativa de superar as deficiências das escalas de observação, foi desenvolvida uma escala interativa, onde o efeito verbal, interação física e/ou palpação suave da região afetada ou local da cirurgia se faz necessária (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007). Essa escala abrange uma contagem variável com o objetivo de avaliar as alterações fisiológicas e comportamentais dos animais. É importante o observador estar familiarizado com o comportamento do animal para poder validar algumas respostas obtidas (TEIXEIRA, 2005). Devido à subjetividade, essas escalas devem ser usadas com cuidado na prática veterinária, pois existem comportamentos diferenciados entre as espécies animais (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007).

Mecanismos envolvidos na dor

A dor é uma experiência vivenciada por partes específicas do cérebro responsáveis pelo processamento do estímulo (TEIXEIRA, 2005). Atualmente é aceito que as respostas subjetivas de dor experimentada pelos animais são comparadas às encontrado em seres humanos, com base em analogias oriundas

de estudos anatômicos, fisiológicos e patológicos (SOUSA e SILVA, 2005).

Anatomicamente, o corpo do homem e de outros animais superiores é dotado de um grande número de nociceptores (receptores para a dor), situados em terminações nervosas da pele, músculos, ossos, vísceras e outras estruturas, os quais são ativados por estímulos agressivos (térmicos químicos e mecânicos). Portanto, a sequência de eventos que originam o fenômeno doloroso se inicia com a transformação de um estímulo agressivo em potencial de ação que é transferido das fibras nervosas periféricas para o SNC (ROCHA et al., 2007).

Subsequentemente à transformação do estímulo em impulso elétrico se dá o transporte para a medula, iniciando a via nociceptiva. Se o agente desencadeante ou lesivo atingir diretamente um neurônio do corpo sem a intermediação de um nociceptor o impulso elétrico será enviado diretamente para a medula sem a intermediação da via nociceptiva e a dor, nesse caso, é classificada como neuropática. Na medula a transmissão do estímulo doloroso é feita de um neurônio a outro pelos interneurônios. A partir da medula o sinal de dor é transferido ao SNC (ANDRADE e BARROS, 2011).

As informações nociceptivas são transmitidas da medula para as estruturas encefálicas mediante os tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinocervical pós-sináptico do funículo posterior e tratos intracornuais. Na medula existem basicamente duas vias ascendentes para a condução da dor até o cérebro: a via neopinolactâmica, condutora da dor somática por meio de poucas sinapses e a via palioespinolactâmica que permite a dor visceral através de várias sinapses (USUNOFF et al., 2006; ANDRADE e CASSU, 2008)

As estruturas do SNC envolvidas na distribuição do sinal doloroso são: córtex, onde ocorre a consciência da dor; hipotálamo, que deflagra reações físicas à dor, como elevação da pressão e taquicardia; tronco cerebral, que entra em estado de alerta; giro do cíngulo anterior,

onde a intensidade de dor é avaliada; o córtex pré-frontal, onde há a tomada de decisão ante a dor; e o sistema supressor endógeno, que libera os mediadores como a serotonina, noradrenalina, ácido amaminobutírico (GABA) e muitos outros (USUNOFF et al., 2006).

Mecanismos periféricos da dor

As respostas nociceptivas são transmitidas de receptores periféricos para o sistema nervoso central via fibras nervosas mielinizadas, tipo A δ , ou amielinizadas, tipo C (GREENE, 2010), presentes na pele, vísceras, vasos sanguíneos e músculo esquelético (TEIXEIRA, 2005).

As fibras A δ são de diâmetro intermediário (2 a 6 μ m), com velocidade de condução intermediária, modulando a primeira fase da dor mais aguda ou semelhante à pontada (KLAUMANN et al., 2008), devido a presença da bainha de mielina (ROCHA et al., 2007); já as fibras C têm diâmetro pequeno (0,4 a 1,2 μ m) e velocidade de condução lenta; são responsáveis pela segunda dor ou dor difusa, manifestada por uma queimação persistente (KLAUMANN et al., 2008).

As terminações nervosas das fibras nociceptivas A δ e C são capazes de transformar o estímulo mecânico, térmico ou químico em estímulo elétrico, o qual será transmitido ao até o SNC e interpretando como dor (TEIXEIRA, 2005; ROCHA et al., 2007). As fibras nociceptivas terminam no corno dorsal da medula, que pode ser dividida em dez lâminas (KLAUMANN et al., 2008). Os neurônios respondem exclusivamente a estímulos nocivos que estão localizados no corno dorsal superficial, principalmente nas lâminas I e II enquanto a lâmina V responde tanto a entrada de estímulos inócuos como nocivos devido à dinâmica da largura dos neurônios (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007).

Os nociceptores são sensibilizados por ação de substâncias químicas, denominadas algogênicas, liberadas em decorrência de processos inflamatórios, traumáticos e/ou isquêmicos. Entre as substâncias algogênicas podem-se citar

acetilcolina, prostaglandinas, histamina, serotonina, bradicinina, leucotrienos, substância P, tromboxana, fator de ativação plaquetária, íons potássio (FANTONI e MASTROCINQUE, 2002; ROCHA et al., 2007), radicais ácidos, interleucinas, fator de necrose tumoral (TNF α), fator de crescimento nervoso (NGF) e monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), dentre outras (ROCHA et al., 2007; ANDRADE e CASSU, 2008).

A lesão tecidual quando formada por um estímulo desencadeia um processo inflamatório seguido de reparação. As células da lesão liberam enzimas de seu interior, que no ambiente extracelular degradam ácidos graxos de cadeia longa, atuando sobre os cininogênios, que originam a formação de cininas (pequenos polipeptídeos da α_2 -calicreína presentes no plasma e outros líquidos orgânicos). A calicreína é uma enzima proteolítica ativada pela inflamação e outros efeitos químicos ou físicos sobre o sangue ou os tecidos. Após a ativação, a calicreína atua imediatamente sobre a α_2 -globulina, que libera uma cinina, denominada de calidina, que assim é convertida em bradicinina por enzimas teciduais. A bradicinina, quando formada, provoca intensa dilatação arteriolar e aumento da permeabilidade capilar, contribuindo para a propagação da reação inflamatória (ROCHA et al., 2007).

A liberação do ácido araquidônico a partir da membrana é produzida por lipases, em particular pela enzima fosfolipase A, cuja ativação induz rápido incremento nos níveis de ácido araquidônico, que é metabolizado por famílias de enzimas: a) as cicloxigenases, produzindo os endoperóxidos: prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina (PISERA, 2005; ROCHA et al., 2007); b) as lipoxigenases, produzindo os hidroperóxidos denominados leucotrienos (PISERA, 2005); c) lipoxinas; d) citocromo P-450, originando produtos da via da epoxigenase (ROCHA et al., 2007). Essas substâncias bem como as prostaglandinas E₂ (PGE₂), promovem diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores (ROCHA et al., 2007).

As citocinas liberadas pelas células inflamatórias, macrófagos e leucócitos migram de novas células para o local da lesão, promovendo liberação de interleucinas (IL), principalmente IL-1 e IL-6, TNF- α , óxido nítrico, selectina e substâncias oxidantes (PISERA, 2005; ROCHA et al., 2007). Células lesadas liberam uma série de mediadores químicos, incluindo substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, que têm efeitos diretos sobre a excitabilidade de fibras sensoriais e simpáticas. Estes mediadores também promovem vasodilatação com extravasamento de proteínas plasmáticas e recrutamento de células inflamatórias (KLAUMANN et al., 2008).

A bradicinina, a prostaglandina E₂, o fator de crescimento nervoso (NGF) e as interleucinas, parecem exercer função fundamental na nocicepção periférica. As prostaglandinas e a bradicinina causam alterações em receptores específicos (TRPV1) acoplados a canais iônicos ligante-dependente via ativação do AMPC, e das proteínas cinases A (PKA) e C (PKC), reduzindo o tempo pós-hiperpolarização da membrana neural, causando redução do limiar para disparo da fibra nervosa (ROCHA et al., 2007).

Mecanismos centrais da dor

A sensibilização central provoca alterações dos impulsos periféricos, com adaptações positivas ou negativas, podendo ocorrer redução do limiar ou aumento da resposta aos impulsos aferentes, descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos campos receptivos de neurônios do corno dorsal (ROCHA et al., 2007).

Os corpos neuronais das fibras aferentes periféricas são encontrados nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal, que projetam seus terminais centrais até diferentes porções do corno dorsal (PISERA, 2005). Sua estimulação provoca uma hiperalgesia que pode ser primária (no local da lesão tecidual) e secundária (circunda a lesão tecidual) (ROSENOW e HENDERSON, 2003). A sensibilização periférica não é o único responsável por

todas as mudanças, devendo existir envolvimento do SNC neste processo (ROCHA et al., 2007; XIE et al., 2009).

Lesões periféricas induzem plasticidade em estruturas supra-espinhais por meio de mecanismos que envolvem tipos específicos de receptores para o glutamato. Após a agressão tecidual há liberação de neurotransmissores, como substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato. Essas substâncias estão relacionadas com a ativação de potenciais pós-sinápticos excitatórios e dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA (ROCHA et al., 2007), principalmente o ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxanol-4-propionico -AMPA (PISERA, 2005). A frequência de estímulos aferentes geram a somação dos potenciais de ação e conseqüente despolarização pós-sinápticas cumulativa. Depois da ativação de receptores NMDA pelo glutamato há emoção do íon magnésio do interior do receptor e o influxo de cálcio para a célula, resultando a amplificação e o prolongamento da resposta ao impulso doloroso (ROCHA et al., 2007).

Aumento nos níveis de cálcio celular provocado pelas ações combinadas de aminoácidos excitatórios ácidos, substância P e CGRP levam à ativação de fatores de transcrição e aumento na expressão de determinados genes (ROSENOW e HENDERSON, 2003).

Os aminoácidos excitatórios são representados pelo glutamato e pelo aspartato e se ligam a receptores específicos do tipo ionotrópico ou metabotrópico. Os receptores ionotrópicos, ou receptores rápidos, são aqueles nos quais o local de ligação do neurotransmissor é parte integrante de um canal iônico, enquanto os receptores metabotrópicos, ou receptores lentos, são ligados à proteína G. Dentre os receptores para os aminoácidos excitatórios destacam-se o AMPA, o cainato e o NMDA, que são ionotrópicos, e o receptor Mrglu, que tem a sua ação mediada pela proteína G, sendo portanto um receptor metabotrópico. Os peptídeos, a substância P e o peptídeo geneticamente relacionado

com a calcitonina (CGRP) ligam-se às neurocininas do tipo NK-1 e NK-2, enquanto as neurotrofinas possuem como receptores as tirocinases tipo A e B (ROCHA et al., 2007).

Acredita-se que os mecanismos capazes de contribuir com o aumento da eficácia da transmissão sináptica sejam decorrentes da fosforilação dos receptores de membrana e das alterações do tempo de abertura dos canais iônicos (ou formação) e do transporte de substâncias excitatórias do interior da célula para a fenda sináptica. Além disso, no corno dorsal da medula espinhal, as proteinocinases ativadas por mitógenos (MAPK) modulam a fosforilação dos receptores NMDA e AMPA, amplificando a resposta nociceptiva (ROCHA et al., 2007).

Bloqueio terapêutico da dor

Para que a adequada instituição de ferramentas terapêuticas de bloqueio da dor há necessidade do conhecimento dos mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia (MORETE e MINSON, 2010). O correto diagnóstico propiciará o sucesso do tratamento, que deve basear-se no conjunto de mecanismos associados à etiologia e expressão à dor. É necessário se conhecer a fisiopatologia e os mecanismos que governam o desequilíbrio orgânico para que a seleção da conduta seja apropriada. É de fundamental importância conhecer a farmacologia geral das substâncias que fazem parte do arsenal terapêutico que se tem a disposição (PISERA, 2005).

Dada à complexidade do processo algésico, várias categorias de fármacos são utilizados no seu controle terapêutico, cuja escolha baseia-se no tipo de situação dolorosa a ser inibida. Dentre eles citam-se: anestésicos gerais, anestésicos locais, analgésicos opióides, agonistas α -2 adrenérgicos, anti-inflamatórios não esteroidais, bloqueadores adrenérgicos, antidepressivos, antagonistas de NMDA, benzodiazepínicos, fenotiazínicos, relaxantes musculares e nutracêuticos (ANDRADE e CASSU, 2008)

Os anestésicos gerais não são considerados analgésicos. Porém, bloqueiam a percepção da dor induzindo o

córtex cerebral a não percepção da informação nociceptiva (inconsciência) que está sendo recebida (KLAUMANN et al., 2008). Anestésicos dissociativos utilizados em anestesia geral, como a cetamina, agem interferindo com neurotransmissores centrais e fazem antagonismo não competitivo com receptores NMDA, possuindo propriedades analgésicas (FANTONI e CORTAPASSI, 2008).

A anestesia dissociativa produzida pela cetamina é caracterizada por catatonia, amnésia e analgesia (TREVOR e WHITE, 2006). Em clínica veterinária a cetamina é indicada em dor crônica leve a moderada ou para analgesia no período pós-operatório. A amantadina é outro antagonista de NMDA que vem sendo usado no tratamento da dor neurogênica em humanos e em osteoartrites crônicas e dores neuropáticas de animais (ANDRADE e CASSU, 2008).

Os anestésicos locais agem bloqueando os canais de sódio regulados por voltagem, ou seja, inibem a passagem de íon sódio pelos canais íons-seletivos nas membranas nervosas, retardando a velocidade de despolarização e impedindo a propagação do potencial de ação, bem como, prevenindo a transmissão do impulso nervoso e a excitação do nociceptor ou inibindo o processo modulatório de nocicepção (KLAUMANN et al., 2008). São utilizados como coadjuvantes da analgesia em pacientes politraumatizados, no trans e pós-operatório de toracotomias e cirurgias de coluna (TEIXEIRA, 2005).

Os opióides são os analgésicos mais potentes utilizados na atualidade. Os agonistas opióides produzem analgesia através de sua ligação a receptores opióides (do tipo μ , k e, em alguns casos, δ) acoplados à proteína G, que se localizam no cérebro e em regiões da medula espinhal envolvidas na transmissão e modulação da dor (SCHUMACHER et al., 2006). Existem três principais tipos de peptídeos opióides endógenos: β -endorfinas, encefalinas e dinorfinas, que atuam nos receptores μ , k e δ , amplamente distribuídos em terminações aferentes periféricas e áreas do SNC relacionadas à nocicepção (VERCELINO e CARVALHO, 2011).

Em medicina veterinária, os fármacos opióides são bastante eficazes no tratamento de dor aguda, profunda, visceral, decorrente de trauma, câncer ou procedimentos cirúrgicos (ANDRADE e CASSU, 2008). Bloqueiam a transmissão periférica e central da via nociceptiva aferente, tornando-se eficientes no tratamento da dor inflamatória aguda. Entretanto, não são igualmente eficazes para outros tipos de dor, como a neuropática que demonstra uma resposta pobre ou de curta duração aos opióides (KLAUMANN et al., 2008).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são compostos também utilizados como analgésicos, além de produzirem efeito uricosúrico e antiagregante plaquetário. Bloqueiam etapas da inflamação por inibição dos componentes do sistema enzimático envolvidos no metabolismo do ácido araquidônico e formação de eicosanóides, como prostaglandinas, tromboxanas e prostaciclina (sensibilizados de nociceptores), pela inibição das isoenzimas ciclooxigenases (TEIXEIRA, 2005). A PGI causa hiperalgesia de curta duração e a PGE induz hiperalgesia de longa duração (ANDRADE e CASSU, 2008).

Em alguns casos de dor o sucesso da terapia analgésica envolve o conceito de analgesia preemptiva, pois se iniciando o tratamento antes da injúria pode-se inibir o processo de sensibilização periférica e central. Depois da fase inicial, há o envolvimento da combinação de fármacos analgésicos e técnicas para obtenção de efeito sinérgico, como a analgesia balanceada (KLAUMANN et al., 2008). A analgesia preemptiva visa bloquear ou reduzir a sensibilização central e a dor patológica (OLIVEIRA et al., 2004; VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007).

A analgesia dos agonistas α_2 adrenérgicos decorre da ativação de receptores α_2 adrenérgicos no SNC. Esses receptores estão localizados nos neurônios dorsais da medula espinhal e sua ativação provoca diminuição da liberação de neurotransmissores nociceptivos, como substância P e calcitonina (ANDRADE e CASSU, 2008).

Bloqueadores adrenérgicos, seja α ou β bloqueadores, estão sendo utilizados, associados a derivados triptanos e ergotamínicos, no controle de certos tipos de cefaléia, em cuja patogênese há um componente simpático envolvido; ou seja, aquelas relacionadas a desequilíbrios neurológicos ou de humor. Estudos recentes têm mostrado que β_2 adrenérgicos são essenciais não só ação de drogas depressivas, mas que a estimulação desses receptores é adequada para aliviar a alodinia. Também sugerem que β_2 adrenérgicos podem potencialmente oferecer uma abordagem alternativa terapêutica para o tratamento da dor neuropática crônica (YALCIN et al., 2010). Esta classe de fármacos, com indicação principal no controle da hipertensão é utilizada como auxiliar na terapia das enxaquecas (BORTOLOTTO e CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

Alguns antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina e clomipramina) também são adjuvantes na terapêutica da dor, por bloquearem a captação de serotonina e noradrenalina, colaborando com o sistema analgésico endógeno (ANDRADE e CASSU, 2008).

Anticonvulsivantes, classificados como gabapeptinóides (gabapentina, pregabalina), substâncias análogas ao neurotransmissor GABA mais que não se ligam a receptores gabaérgicos, têm sido utilizados profilaticamente em cirurgias e no controle de condições dolorosas crônicas em humanos e, experimentalmente, em animais. Liga-se a uma subunidade dos canais de cálcio voltagem-dependentes dos neurônios pré-sinápticos, inibindo a atividade neuronal anormal, reduzindo a liberação de glutamato, noradrenalina, substância P e outros mediadores envolvidos na neuroplasticidade (SADATSUNE et al., 2011).

Alguns relaxantes musculares utilizados em humanos, como a ciclobenzaprina (Miosan), a tizanidina (Sirdalud) e associações de carisprodol (Tandrilax, Mioflex) estão sendo usados empiricamente, em esquema de extrapolação de doses humanas, para controlar dores resultantes de traumatismos

e doenças degenerativas. Igualmente, a glicosamina e o sulfato de condroitina, classificados como nutracêuticos, estão sendo empregados como adjuvantes no alívio de dores oriundas de problemas articulares degenerativos, associados aos AINES (ANDRADE e CASSU, 2008).

Além da abordagem farmacológica direcionada à dor, outras condutas vêm sendo utilizadas, com sucesso, em dores de controle difícil. Entre essas podem ser citados os métodos de estimulação elétrica e a acupuntura (SANTANA e LAURETTI, 2006; CHRIST, 2006)

A estimulação elétrica transcutânea (TENS) é um método analgésico alternativo, não invasivo utilizado em várias condições dolorosas, como dismenorréia e dor pélvica (DE ANGELIS et al., 2003). Embora seu mecanismo de ação ainda não esteja completamente esclarecido, há evidências de que possa se explicado pela “Teoria do Portão”, segundo a qual a informação nociceptiva de fibras aferentes de pequeno diâmetro é anulada pela estimulação de fibras de largo diâmetro (inibição descendente), de forma que o estímulo doloroso não atinge as estruturas supraespinhais (SANTANA e LAURETTI, 2006).

O efeito analgésico da TENS parece envolver mecanismos espinhais e supra-espinhais e existem evidências de que a estimulação de alta frequência pela TENS bloqueia a condução ou fadiga de fibras A β e que opióides endógenos, como β endorfinas, metencefalinas metioninas, dinorfina A, agonistas opióides δ e κ são liberados pelo SNC e detectados na corrente sanguínea e fluido cérebro espinhal após o seu uso (RADHAKRISHNAN et al., 2003; SANTANA e LAURETTI, 2006)

A acupuntura é uma terapia milenar baseada, principalmente, na aplicação de estímulo em pontos específicos localizados em áreas de grande concentração de terminações nervosas ou ao redor de ramo nervoso. Vários efeitos de relevância clínica podem ser gerados pela acupuntura ou eletroacupuntura, como: analgésico, relaxante muscular, sedativo/hipnótico, antiemético, ansiolítico, antidepressivos (leve), anti-secretor (de ácido clorídrico),

antiinflamatório, indutor da imunidade, facilitador na reabilitação após acidente vascular cerebral e estimulante da reparação e cicatrização tecidual (PAI et al., 2006).

Os efeitos da acupuntura e da eletroacupuntura se fazem por meio de mecanismos neurais, neurohumorais e neuroquímicos. Mais de uma dezena de neurotransmissores e seus receptores participam das respostas à acupuntura, como peptídeos opióides endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas), serotonina (5-HT), noradrenalina (NA), acetilcolina (Ach), dopamina (DA), adenosina, somatostatina, ácido gamaaminobutírico (GABA), neurotensina, substância P, vasopressina, angiotensina, colecistoquinina (CCK), e ácido glutâmico, entre outros. Esta terapia abre vastas perspectivas de melhoria de qualidade de vida de pacientes, mormente os portadores de dores crônicas e possibilita a diminuição do consumo de medicamentos necessários para controle de quadros dolorosos e distúrbios funcionais (VERCELINO e CARVALHO, 2011).

Considerações finais

Existe uma vasta literatura acerca do fenômeno doloroso, o entendimento dos mecanismos envolvidos é complexo e com algumas fases ainda não são bem compreendidas, dada a subjetividade de todo o processamento da formação e transmissão da sensação.

Indubitavelmente há necessidade de se controlar a dor no homem e nos animais devido este ser o primeiro sinal clínico quando ocorre o início de alguma doença. O procedimento deve ser precedido do conhecimento acerca dos aspectos anatomofuncionais envolvidos, a fim de possibilitar a determinação de sua etiologia e a escolha da conduta terapêutica mais adequada.

Referências

ALMEIDA, T.P. et al. Classificação dos processos dolorosos em medicina veterinária – revisão de literatura. **Veterinária em foco**, Canoas, v. 3, n. 2, p. 107-118, 2006.

ANDRADE, D.C.; BARROS, G. A fisiologia do sofrimento. **Revista Veja**, São Paulo, n. 34, ano 44, ed. 2231, p. 95-99, 2011.

ANDRADE, S.F.; CASSU, R.N. Analgésicos. In: _____. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 98-113.

BORTOLOTTI, L.A.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Betabloqueadores adrenérgicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 215-220, 2009.

CARVALHO, A.L.L. O darwinismo, a dor dos animais e as fronteiras éticas da ciência. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, 2010.

CHRIST, C.D. Acupuntura e dor crônica. **Revista Dor**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 735-737, 2006.

DE ANGELIS, C. et al. Suppression of pelvic pain during hysteroscopy with a transcutaneous electrical nerve stimulation device. **Fertil Steril**, Birmingham, v. 79, n. 6, p. 1422-1427, 2003.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R. Anestésicos dissociativos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 455-460.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e Controle da Dor. In: _____. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Rocca, 2002. p. 323-336.

FERRARA JÚNIOR, J.I.; ALVES, S.P. Estrógeno e desordens tempomandibulares. **Revista Dor**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 1305-1311, 2008.

FREITAS, C.C.; TORRES, G.V.B. Financiamento em saúde e parcerias público-privadas: repercussões da dor. **Revista Dor**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 267-275, 2009.

FREITAS, C.C. et al. Avaliação da dor com o uso das escalas unidimensionais. **Revista Dor**, São Paulo, v. 10, n.1, p. 56-62, 2009.

GARCIA, J.B.S. Dor neuropática. **Sociedade Brasileira para Estudos da Dor**, São Paulo, f. 2, p. 1-7, 2010.

GREENE, S.A. Chronic pain: pathophysiology and treatment implications. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, n. 1, v. 25, p. 5-9, 2010.

IASP – Internacional Association for the Study of Pain Taxonomy. 2011. **Pain terms, a current list with definitions and notes on usage**. p. 209-214. 1994. Disponível em: < www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>. Acesso em: 14 set. 2011.

KLAUMANN, P.R. et al. Pathophysiology of pain. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

LAMONT, L.A. et al. Physiology of pain. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, New York, n. 4, v.30, p.703-728, 2000.

MACIEL, M.G.S. **A dor crônica no contexto dos cuidados paliativos**. Revista Prática Hospitalar, v. 6, n. 35, 2004. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2035/paginas/materia%2005-35.html>>. Acesso em: 14 set. 2011.

MICELI, A.V.P.; LEITE, D.M.C. Contribuições da psicanálise na compreensão da dor. **Revista Dor**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 832-840, 2006.

MORETE, M.C.; MINSON, F.P. Instrumentos para a avaliação da dor em pacientes oncológicos. **Revista Dor**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 74-80, 2010.

OLIVEIRA, C.M.B. et al. Cetamina e Analgesia Preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 5, p. 739-752, 2004.

PAI, H.J. et al. Acupuntura médica: princípios básicos e aspectos atuais na prática clínica. **Revista Dor**, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 774-784, 2006.

PERL, E.R. Pain mechanisms: A commentary on concepts and issues. **Progress in Neurobiology**, New York, v. 94, p. 20-38, 2011.

PINHEIRO, R.A. Dor e religião. **Revista da Dor**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 1113-1115, 2007.

PISERA, D. Fisiologia da dor. In: OTERO, P. E. **Avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2005. p. 30-75.

RADHAKRISHNAN, R. et al. 5-ht₂ and 5-ht₃ receptors mediate low, but not high, frequency tens-induced antihyperalgesia in rats. **Pain**, New York, v. 105, p. 205-213, 2003.

ROCHA, A.P.C. et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 94-105, 2007.

ROSENOW, J.M.; HENDERSON, J.M. Anatomy and physiology of chronic pain. **Neurosurgery Clinics of North America**, Maryland Heights, v. 14, p. 445-462, 2003.

SADATSUNE, E.J. et al. Dor crônica pós-operatória: fisiopatologia, fatores de risco e prevenção. **Revista Dor**, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 58-63, 2011.

SANTANA, J.M.; LAURETTI, G.R. Possíveis mecanismos de ação da estimulação elétrica nervosa transcutânea no controle da dor. **Revista Dor**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 716-728, 2006.

SCHUMACHER, M.A. et al. **Farmacologia básica & clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 416-432.

STERIN, G.M.; GALLEGO, F.C. Fundamentos da fisioterapia na terapêutica da dor. In: OTERO, P. E. **Avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2005. p. 212-225.

SILVA, J.A.; RIBEIRO FILHO, N.P. A dor como um problema psicofísico. **Revista Dor**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 138-151, 2011.

SOUSA, F.A.E.F.; SILVA, J.A. Mensurando dor. **Revista Dor**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 680-687, 2005.

TEIXEIRA, M.W. Dor em pequenos animais. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, Brasília, n. 34, p. 31-41, 2005.

TREVOR, A.J.; WHITE, P.F. Anestésicos gerais. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 337-350.

USUNOFF, K.G. et al. Functional neuroanatomy of pain. **Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology**, New York, v. 184, p. 1-126, 2006.

VERCELINO, R.; CARVALHO, F. Evidências da acupuntura no tratamento da cefaleia. **Revista Dor**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 323-328, 2010.

VILLEMURE, C.; BUSHNELL, M.C. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? **Pain**, v. 95, v. 3, p. 195-199, 2002.

VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I. et al. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. **The Veterinary Journal**, v. 174, p. 227-239, 2007.

XIE, Y. et al. Cerebral cortex modulation of pain. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 30, n. 1, p. 31-41, 2009.

YALCIN, I. et al. Chronic treatment with agonists of β_2 -adrenergic receptors in neuropathic pain. **Experimental Neurology**, v. 221, p. 115-121, 2010.

YAZBEK, K.V.B. Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer. **Revista Dor**, v. 9, n. 3, p. 1297-1304, 2008.