

## Isquemia Silenciosa - Fisiopatologia da Dor

Manoel Jacobsen Teixeira, Paulo Euripedes Marchiori

São Paulo, SP

A dor é um fenômeno complexo, multifatorial e de difícil mensuração. A angina de peito, até recentemente, era considerada o sintoma cardinal para o diagnóstico, quantificação da extensão, prognóstico e resultado do tratamento indicados para o controle da isquemia miocárdica<sup>1</sup>. Há várias décadas, supõem-se que a dor não é um marcador preciso para o diagnóstico de isquemia miocárdica, pois muitos pacientes com grave comprometimento coronário apresentam episódios isquêmicos agudos sem expressão dolorosa<sup>2,3</sup>. As alterações cardíacas que ocorrem na isquemia silenciosa são similares às associadas à dor quanto às manifestações ecocardiográficas, anormalidades de perfusão miocárdica e intensidade de disfunção ventricular<sup>4</sup>. A isquemia silenciosa ocorre em todas as síndromes que compõem o espectro clínico da doença coronariana assintomática ou oligossintomática, após infarto agudo do miocárdio, angina instável e estável e em pessoas sem expressão clínica de coronariopatia<sup>5</sup>.

**Fisiopatologia da Dor** - O Comitê de Taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceitua a dor como “experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais”. A dor tem valor biológico fundamental, pois alerta o indivíduo sobre a ocorrência de lesão tecidual instalada ou prestes a se instalar. Entretanto, muitas vezes, manifesta-se na ausência de agentes agressores teciduais vigentes, tal como ocorre em casos de neuropatia periférica ou central e em certas afecções psicopatológicas. Pode também não ser devidamente percebida ou corretamente interpretada em doentes com insensibilidade congênita à dor, em pacientes com síndrome de assimbolia dolorosa e em casos e afecções que comprometem as vias nervosas sensitivas centrais e periféricas.

**Mecanismos de Nociceção** - O primeiro passo na seqüência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo-doloroso é a transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação que se propagam através das fibras nervosas periféricas e são transferidos para o sistema nervoso central (SNC). Os receptores nociceptivos são representados por terminações nervosas livres presentes nas fibras mielínicas finas A-delta e amielínicas C<sup>7</sup>. Quase todos os

nociceptores são ativados por estimulação mecânica. Os relacionados com as fibras C respondem à estimulação mecânica, térmica e química, enquanto os relacionados com as fibras A-delta respondem à estimulação mecânica e térmica<sup>7</sup>. Sabe-se que 80 a 90% das fibras nervosas periféricas do grupo C são ativadas por receptores polimodais inespecíficos<sup>8</sup>. A atividade dos receptores nociceptivos é modulada pela ação de substâncias químicas, denominadas algogênicas, presentes no ambiente tecidual<sup>9,10</sup>. Algumas são liberadas retrogradamente pelas terminações nervosas das vias nociceptivas. Dentre elas, destacam-se a acetilcolina, as prostaglandinas, a histamina, a serotonina, o leucotrieno, a substância P, a tromboxana, o fator de ativação plaquetário, os radicais ácidos e os íons potássio<sup>8</sup>. As substâncias algogênicas são liberadas no ambiente tecidual pelos mastócitos, vasos sanguíneos e células traumatizadas, sendo responsáveis pela hiperalgesia observada em lesões traumáticas, inflamatórias e isquêmicas. Os neurotransmissores, liberados retrogradamente pelas terminações nervosas em situações patológicas, podem indiretamente participar da ativação de vários mediadores químicos nos tecidos, incluindo-se, entre eles, a histamina. Colaterais das fibras nervosas periféricas aferentes participam da regulação da atividade dos gânglios da cadeia nervosa neurovegetativa e da vaso-atividade, tendo portanto participação no controle bioquímico do ambiente tecidual<sup>10</sup> (fig. 1).

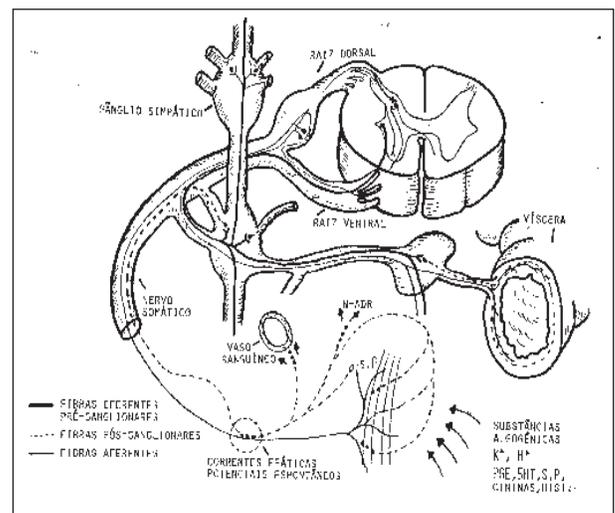


Fig. 1 - Sistema nociceptivo segmentar. Estímulos mecânicos, térmicos e químicos intensos ativam nociceptores e geram potenciais de ação que são conduzidos para a substância cinzenta do corno posterior da medula espinal (CPME). Na lâmina V ocorre, por mecanismo de facilitação e somação de estímulos, o fenômeno de dor referida. Lesões do sistema nervoso periférico podem gerar potenciais ectópicos nos aferentes primários ou modificar o padrão de condução sensitiva.

As vias nervosas aferentes primárias têm o corpo celular localizado nos gânglios sensitivos. As divisões proximais dos axônios que se originam destes, agrupam-se em radículas e penetram na medula espinal pelas raízes posteriores. Na zona de entrada das radículas na medula espinal, a bainha de mielina, produzida pela oligodendroglia, junta-se à bainha de mielina, produzida pelas células de Schwann. Nas raízes ventrais foram observados também aferentes primários nociceptivos recorrentes das raízes posteriores: aproximadamente 30% das fibras das raízes ventrais são amielínicas e, provavelmente, nociceptivas<sup>11</sup>. Na zona de entrada das raízes nervosas, as fibras mielínicas finas e as fibras C destacam-se das mais calibrosas e concentram-se no feixe ventrolateral das radículas. Na medula espinal, os aferentes primários bifurcam-se em ramos ascendentes e descendentes e entram na constituição do trato de Lissauer e fazem sinapse na substância cinzenta do corno posterior da medula espinal (CPME)<sup>12</sup>. Projeções para a substância cinzenta da medula espinal contralateral também foram identificadas<sup>11</sup>.

O CPME não é apenas uma estação de coleta de informações transmitidas pelos aferentes primários. Contém interneurônios, que interferem no processamento das informações sensitivas, inibindo ou facilitando a transmissão dos potenciais veiculados pelos aferentes primários para os sistemas de projeção supra-segmentares. Além das aferências oriundas dos nervos periféricos, as células do CPME recebem projeções originadas no córtex cerebral, nas estruturas subcorticais e no tronco cerebral, que participam do mecanismo de modulação segmentar da atividade sensitiva. O CPME localiza-se atrás do canal central da medula espinal e pode ser dividido em lâminas, de acordo com a morfologia celular, bioquímica das unidades celulares, atividade celular frente a estímulos de diferente natureza ou em função das fibras de projeção supra-segmentares que originam. Rexed<sup>13</sup> dividiu a substância cinzenta da medula espinal de gatos em 10 lâminas, de acordo com o padrão arquitetônico de suas unidades celulares. O CPME corresponde às 6 primeiras lâminas. Há evidências de que exista organização somatotópica das projeções terminais dos aferentes primários. As porções proximais do organismo estão representadas lateralmente e as distais, medialmente nas lâminas do CPME. Os aferentes A-beta e A-delta (mecanorreceptores) penetram na porção medial do CPME, alcançam as lâminas IV, V, VI e IX e recorrem para terminar nas lâminas III e II, onde exercem atividades moduladora sobre as vias nociceptivas. Os aferentes A-delta projetam-se nas lâminas I, II e V e os aferentes C, nas lâminas I e II. As células da lâmina III e IV respondem à estimulação mecânica de baixo limiar e as da lâmina V, à estimulação de receptores mecânicos de baixo e alto limiares<sup>11</sup> (fig. 2).

Além das unidades que compõem o CPME, os aferentes primários nociceptivos alcançam também os neurônios motores presentes no corno anterior da medula espinal e neurônios da coluna intermediolateral. Parece

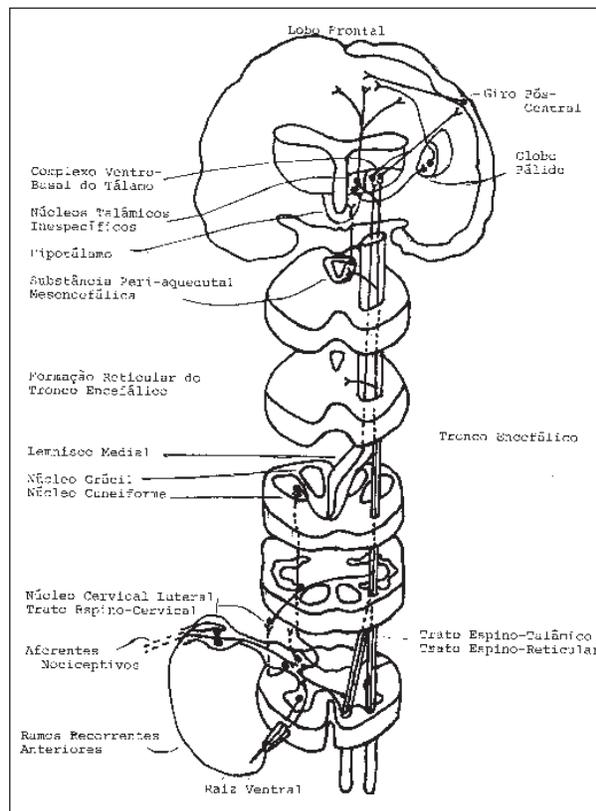


Fig. 2 - Vias de projeção ascendentes dos estímulos nociceptivos na medula espinal e encéfalo.

existir neurônios nociceptivos específicos na lâmina I e na substância gelatinosa. A lâmina V recebe aferências tegumentares, viscerais e musculares, razão pela qual será envolvida no mecanismo de dor referida.

Mais de uma dezena de neuropéptides foram identificados nos gânglios das raízes sensitivas e nos aferentes primários, incluindo-se entre eles, a substância P e K, octapeptídeo-colecistoquinina, somatostatina, peptídeo relacionado com a calcitonina, peptídeo vaso-ativo intestinal (VIP), dinorfina, encefalinas, fator de liberação de corticotrofina, arginina-vasopressina, oxitocina, peptídeo liberador de gastrina, bombesina, angiotensina II, galanina, ácido glutâmico e aspártico, serotonina, dopamina, tirosina, adenosina, etc<sup>14</sup>. Os aminoácidos e outras substâncias excitatórias com ação rápida são liberados juntamente com neuropéptides de ação lenta pelas mesmas terminações nervosas aferentes no CPME. O fato desses neurotransmissores difundirem-se facilmente no tecido nervoso e no líquido céfalo-raquidiano implica que possam atuar em pontos distantes daqueles em que foram liberados. A existência de múltiplos neurotransmissores pode estar relacionada com a codificação do estímulo nociceptivo periférico. Assim sendo, a atuação simultânea de múltiplos péptides e aminoácidos pode ser necessária para que haja transmissão adequada de uma determinada modalidade sensorial. Destarte, é provável que os mesmos neurotransmissores relacionados à nocicepção possam estar envolvidos também

na transmissão de informações não nocivas. Além de sua atividade como neurotransmissores, os péptidos podem ter ação neuromodulatória, modificando a sensibilidade dos receptores da medula espinal aos neurotransmissores rápidos ou alterando sua liberação pré-sináptica. O VIP parece estar envolvido no mecanismo de aferência nociceptiva visceral, a substância P com a dor crônica e o ácido glutâmico com a dor aguda <sup>14</sup>.

A transmissão das informações nociceptivas da medula espinal para as estruturas encefálicas é realizada mediante os tratos espinotalâmico, espino-reticular, espino-mesencefálico, espino-cervical, pós-sináptico do funículo posterior e tratos intracornuais <sup>11</sup>. O maior contingente de vias ascendentes está presente no quadrante anterior da medula espinal e constitui o trato espinotalâmico que se origina nas lâminas I, IV, V, VI e VI. O maior contingente dessas fibras, cruza a linha mediana na comissura branca anterior e ascende pelo quadrante ântero-lateral oposto da medula espinal e projeta-se nos núcleos do complexo ventrobasal, núcleo centromediano e centrolateral e núcleos intralaminares do tálamo e na formação reticular do bulbo, ponte e mesencéfalo, incluindo os núcleos gigantocelular, paragigantocelular e substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica <sup>15</sup>. O trato espinoreticular e o espino-mesencefálico originam-se das lâminas VII e VIII da substância cinzenta da medula espinal e se projetam bilateralmente no núcleo gigantocelular, tegmento pontino lateral, núcleos subcerúleo ventral e dorsal, substância peri-aquedutal mesencefálica e teto mesencefálico. Destes, a informação é transferida para os núcleos intralaminares e ventrais do tálamo e para o hipotálamo <sup>11,16</sup>. Esta via está envolvida com o fenômeno do despertar e com as manifestações emocionais, afetivas e neurovegetativas associadas à dor <sup>16</sup>. Participa também do mecanismo de regulação das vias nociceptivas segmentares.

Tratos de fibras presentes nos quadrantes posteriores da medula espinal participam também da condução da informação nociceptiva. As fibras do trato espino-cervical originam-se nas lâminas I, III e IV do CPME e se projetam do quadrante lateral homolateral da medula espinal, no núcleo cervical lateral, onde fazem sinapses com células que originam fibras que cruzam a linha média e se projetam no complexo ventrobasal do tálamo, formação reticular do tronco cerebral e diencefalo. O trato pós-sináptico do funículo posterior parece originar-se nas lâminas III, IV, V e VI do CPME.

Nos núcleos talâmicos, as vias nociceptivas discriminativas do trato espinotalâmico projetam-se no complexo ventrobasal, no grupamento nuclear posterior, núcleos intralaminares e núcleo submédio e as vias espino-reticulotalâmicas, nos núcleos centromediano, centrolateral e parafascicular e região magnocelular do corpo geniculano medial. As células do complexo ventrobasal do tálamo projetam-se no córtex sensitivo SI e SII e no córtex orbitário <sup>17</sup>. Unidades celulares do núcleo centromediano, parafascicular e núcleos intralaminares respondem a estímulos nocivos e

não nocivos, apresentam grandes campos receptivos e recebem aferências bilaterais. A projeção para o estriado e córtex pré-motor sugere que esses núcleos estejam relacionados com a reação motora envolvida no mecanismo de defesa aos estímulos nociceptivos. Foram descritas também projeções destes núcleos para o córtex fronto-orbitário, região basomedial da amígdala e áreas de associação do córtex frontal, occipital e temporal. As estruturas que compõem o sistema límbico recebem aferências do núcleo ventral anterior, formação reticular do tronco cerebral e núcleos posteriores do tálamo. O hipotálamo recebe aferências da formação reticular mesencefálica, núcleo ventral anterior do tálamo e córtex frontal (fig. 3).

Melzack <sup>18</sup> atribui ao complexo espinotalâmico a função discriminativa da dor. A projeção via agrupamento nuclear posterior e núcleos intralaminares do tálamo não tem atividade discriminativa. As vias que se projetam na formação reticular do tronco cerebral e nas estruturas do sistema límbico, mediante o trato espino-reticular, estão relacionadas com os aspectos afetivos e motivacionais associados à nocicepção. A conexão recíproca existente entre as estruturas da medula espinal, formação reticular do tronco cerebral, tálamo e córtex cerebral possibilita a avaliação dos aspectos qualitativos e quantitativos dos estímulos nociceptivos, bem como controle sobre o comportamento desencadeado pelos estímulos nociceptivos.

**Mecanismos de Modulação da Dor** - A transferência das informações nociceptivas do CPME para níveis supra-segmentares sofre profundas alterações devido à participação do grande número de influências facilitatórias e inibitórias, atuando em circuitos locais ou à distância. Des-

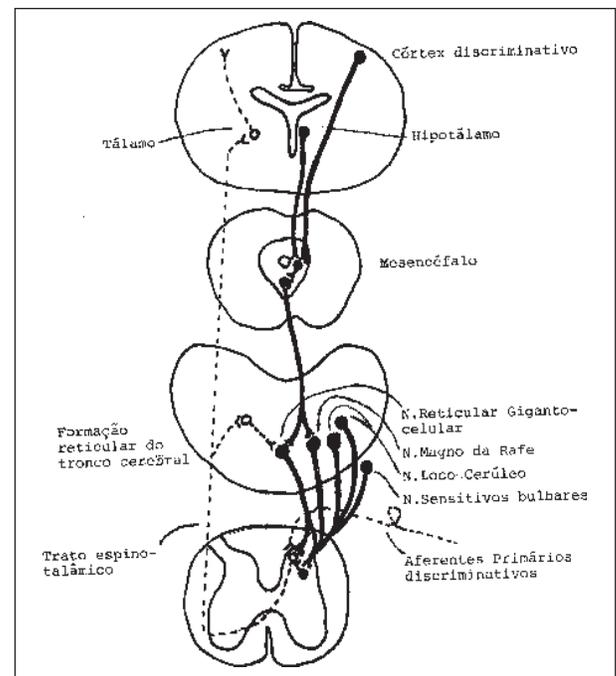


Fig. 3 - Representação do sistema supressor de dor. Ressalta-se a ativação das unidades supressoras através da ativação das vias sensitivas discriminativas.

de o início deste século, supunha-se haver influências modulatórias no mecanismo de processamento da dor<sup>17</sup>. As primeiras evidências concretas sobre a existência de sistemas supra-espinhais controladores das vias nociceptivas foram apresentadas na década de 50. Melzack e Wall<sup>19</sup> propuseram a teoria de comporta, segundo a qual, a inibição pré-sináptica na medula espinal decorre da colisão entre potenciais dos aferentes primários e potenciais antidrômicos negativos presentes nas raízes espinhais (reflexo da raiz dorsal). O reflexo da raiz dorsal originar-se-ia na substância gelatinosa do CPME, onde a ativação prolongada de interneurônios pelos aferentes primários de grosso calibre gera potenciais negativos nas raízes sensitivas, do que resulta redução da amplitude dos potenciais nociceptivos, que alcançam as células do CPME. Segundo esta teoria, a ativação das fibras de grosso calibre bloqueia a transferência das informações entre os aferentes primários e os neurônios do CPME, assim como as influências hiperpolarizantes dos aferentes de calibre fino. Entretanto, foi demonstrado que as aferências A-delta e C também geram potenciais negativos na raiz dorsal.

A importância das influências suprassgmentares sobre o processamento da dor na medula espinal foi demonstrada quando se verificou que os neurônios da lâmina V do CPME tornavam-se hipersensíveis à estimulação nociceptiva em animais descerebrados, indicando que estruturas encefálicas, provavelmente da formação reticular do tronco cerebral, exercem atividade inibitória sobre as células do CPME<sup>8</sup>. Outros modelos de sistemas inibitórios segmentares foram propostos, todos ressaltando a importância dos estímulos discriminativos que, veiculados pelo SNP, atuam nos circuitos inibitórios nociceptivos da medula espinal. A hipótese de que os sistemas descendentes contribuem para a modulação da dor foi confirmada pela demonstração, de que a estimulação elétrica de regiões limitadas da substância cinzenta peri-aquedutal mesentérica de animais resultava em analgesia, sem comprometer outras formas de sensibilidade, e que este procedimento resultava em depressão da atividade dos neurônios das lâminas I e V do CPME<sup>20</sup>. Em 1973, Pert e Snyder<sup>21</sup> demonstraram existir receptores de morfina na amígdala, hipotálamo, núcleo caudado, substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica, tálamo e substância gelatinosa da medula espinal. Verificou-se que a injeção de morfina na substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica resultava em aumento da atividade celular do núcleo magno da rafe<sup>8</sup> e que o efeito analgésico da estimulação elétrica e da administração de morfina na substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica é resultante da ativação de tratos descendentes inibitórios<sup>8</sup>. Demonstrou-se, posteriormente, que a estimulação elétrica e a administração de morfina nesta estrutura produz analgesia via sistema neuronais e neuroquímicos comuns e que o emprego de antagonistas narcóticos bloqueia a analgesia observada em ambas as manipulações. Em 1975, Hughes e col<sup>22</sup> identificaram peptídios com ação morfínica no encéfalo a que deram o

nome de encefalinas: leucina e metionina-encefalina. Desde então, vários outros peptídios com ação morfínica foram identificados no SNC, principalmente no estriado, mesencéfalo, ponte, bulbo e medula espinal. Dentre eles, destacam-se a  $\beta$ -endorfina, a dinorfina e a  $\alpha$ -neo-endorfina. A leucina e a metionina-encefalina estão presentes nas células e em fibras nervosas da amígdala, tálamo, substância cinzenta peri-aquedutal do mesencéfalo e núcleos magno e dorsais da rafe. Ambas são derivadas da pró-encefalina. A  $\beta$ -endorfina derivada da pró-encefalia está presente nas células da região anterior e intermediária da hipófise, no núcleo arqueado do hipotálamo, no núcleo do trato solitário e em fibras que, do núcleo arqueado, se projetam no septo, tálamo, mesencéfalo e substância peri-aquedutal do mesencéfalo. A dinorfina é derivada da pró-encefalina B e está presente na substância negra, estrutura do sistema límbico, CPME e substância peri-aquedutal mesencefálica. No sistema nervoso existem vários subtipos de receptores de morfina a que se ligam tais neurotransmissores: "mi", "capa", "epsilon" e "delta". A supressão da atividade das unidades nociceptivas da medula espinal, resultante da estimulação elétrica das estruturas do tronco cerebral, depende da integridade das vias descendentes localizadas no funículo dorsolateral da medula espinal<sup>8</sup>.

A substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica recebe aferências de diferentes origens, tais como, hipotálamo, córtex frontal e insular, amígdala, núcleo parafascicular do tálamo, núcleo cuneiforme, núcleo do loco cereleu, formação reticular pontobulbar e CPME<sup>8</sup>. Nela há grande concentração de receptores "mi", leucina-encefalina e dinorfina no interior de interneurônios e  $\beta$ -endorfina nas terminações oriundas do hipotálamo. Dentre os núcleos do bulbo ventromedial implicados no mecanismo de supressão da dor, destacam-se o magno da rafe e as estruturas da formação reticular ventral ao núcleo reticular gigantocelular. Estes recebem projeções oriundas da substância peri-aquedutal mesencefálica, hipotálamo posterior, de neurônios serotoninérgicos do encéfalo, noradrenérgicos do bulbo e ponte e do núcleo reticular gigantocelular dorsolateral onde foram identificados neurônios, contendo encefalina e terminações nervosas, contendo neurotensina<sup>8</sup>. A projeção da substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica na formação reticular bulbar ventromedial é excitatória e utilizada neurotensina como neurotransmissor. A morfina atua na substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica por mecanismos de desinibição via sistemas gaba-érgicos. O glutamato e o aspartato atuam como neurotransmissores excitatórios na conexão entre a substância peri-aquedutal mesencefálica e núcleos reticulares ventromediais do bulbo<sup>23</sup>. Há neurônios contendo encefalina que, da substância peri-aquedutal mesencefálica, projetam-se nos núcleos bulbares rostrais mediais<sup>8</sup>. Foram comprovadas projeções inibitórias, oriundas dos núcleos bulbares ventromediais, trafegando pelo quadrante dorsolateral da medula espinal e projetando-se nas lâminas superficiais do CPME. Fibras descendentes catecolinérgicas

inibitórias, oriundas do bulbo, projetam-se nas unidades nociceptivas do CPME, principalmente nas lâminas I, II e X e atuam via receptores  $\alpha_2$  e talvez mediante a liberação de ácido gama-aminobutírico e glicina ou indiretamente, através de vias serotoninérgicas<sup>23</sup>.

Foi evidenciada a presença, em neurônio e em terminações nervosas, de ácido gama-aminobutírico, provavelmente com atividade supressora, na substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica, núcleo magno da rafe e núcleo reticular gigantocelular. Além de estarem envolvidas na antinocicepção produzida pela morfina, as vias noradrenérgicas, colinérgicas e dopaminérgicas participam da analgesia induzida pelo ácido gama-aminobutírico. A neurotensina, presente na substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica, atua nas vias descendentes supressoras de dor oriundas do núcleo da rafe. A via neurotensinérgica, que atua na formação reticular mesencefálica, origina-se no hipotálamo. As vias dopaminérgicas antagonizam a analgesia induzida pela neurotensina. O glutamato, amplamente distribuído no SNC, provavelmente participa dos mecanismos moduladores da sensibilidade nociceptiva. Os grupamentos nucleares bulbares medianos e paramedianos recebem projeções celulares que contém glutamato e exercem atividade excitatória em estruturas neuronais do CPME. Há evidências de que a ação supressora da calcitonina sobre a dor seja mediada pelas vias catecolaminérgicas, que a histamina exerça atividade supressora sobre a dor por interação com a morfina, que a dopamina e seus agonistas e antagonistas noradrenérgicos exerçam atividade supressora quando administrados no núcleo da rafe e que a atividade supressora da acetilcolina esteja relacionada com a ação sobre as vias morfínicas<sup>8</sup>.

As vias descendentes, que trafegam pelo funículo dorsolateral da medula espinal e que se projetam nas lâminas superficiais do CPME, utilizam serotonina e noradrenalina como neurotransmissores<sup>8</sup>. Os neurônios do núcleo rostroventral do bulbo contém serotonina, substância P, encefalina e TRH<sup>8</sup>. A substância P está presente em estruturas nucleares da rafe que contém serotonina. Há também vias originadas no núcleo reticular paragigantocelular, que recebem projeções da substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica e se projetam pelo funículo dorsolateral, utilizando a noradrenalina com atividade inibitória sobre as células do CPME. Contém neurônios encefalinérgicos e serotoninérgicos, alguns dos quais se projetam na medula espinal. A co-existência de numerosos neurotransmissores nos tratos descendentes do tronco cerebral, que se projetam no CPME, dificulta a interpretação do efeito excitatório ou inibitório dessas vias. A estimulação das vias nervosas supressoras descendentes libera peptídios antes das mono-aminas, sugerindo que na dor aguda e na dor crônica haja atuação diferenciada dos sistemas descendentes supressores. A substância P co-existe em neurônios e terminações nervosas, contendo encefalinas na substância peri-aquedutal mesencefálica, núcleo magno da rafe, núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo e CPME. Pare-

ce que em altas concentração exerce atividade excitatória sobre os neurônios nociceptivos e em baixa concentração libera endorfina e inibe a nocicepção. As vias descendentes, contendo substância P, ativadas pela estimulação elétrica do mesencéfalo, parecem ativar neurônios do CPME que contém encefalinas.

Parecem ter atividade supressora da dor do CPME: adenosina e análogos, ácido gama-aminobutírico<sup>8</sup>, neurotensina, somatostatina, vasopressina, glicina<sup>23</sup> e, possivelmente, dopamina<sup>8</sup>. Parecem ter atividade excitatória sobre os neurônios do CPME a calcitonina e atividade excitatória e inibitória a substância P<sup>8</sup>, a colecistoquinina<sup>23</sup> e a noradrenalina<sup>8</sup>.

As projeções rostrais das estruturas do tronco cerebral parecem também ser relevantes para o processamento da dor. É provável que os núcleos serotoninérgicos dorsais da rafe, sob a influência de vias encefalinérgicas, apresentem função moduladora sobre o núcleo acumbens, amígdala e habênula. A projeção do núcleo pedunculopontino e do núcleo reticular talâmico parece resultar em atividade inibitória deste sobre o complexo ventrobasal<sup>24</sup>.

Pouco se conhece a respeito dos mecanismos da modulação da dor no telencéfalo. A analgesia induzida pela administração de morfina na amígdala parece ser independente da atividade das unidades celulares do CPME. Há evidências de que colaterais do trato córtico-espinal, oriundos do córtex motor e das áreas sensitivas primária e secundária, exerçam atividade inibitória sobre os neurônios das lâminas IV e V do CPME<sup>8</sup>. Há evidências de que o fascículo rubro-espinal exerça atividade inibitória sobre os neurônios das lâminas V, VI e VII do CPME<sup>12</sup> e que as vias vestibulo-espinais exerçam atividade inibitória sobre neurônios das lâminas V e VI, via tratos presentes no funículo anterior da medula espinal<sup>8</sup>.

O efeito inibidor tônico descendente sobre a nocicepção parece ser influenciado por vários mecanismos. A modificação dos paradigmas comportamentais parece influenciar a resposta das células do CPME. A atividade das unidades celulares supressoras segmentares também é influenciada pela atividade do SNP. Muito freqüentemente, os indivíduos não percebem imediatamente a dor gerada por traumatismos enquanto que, em outras situações, o estímulo nociceptivo é percebido com intensidade exagerada<sup>8</sup>. Estes mecanismos de controle da nocicepção parecem atuar rapidamente, mesmo antes que haja percepção do estímulo nociceptivo. Quando a dor se torna crônica, o comportamento do indivíduo se modifica e há alterações na fisiologia de vários órgãos e sistemas. O sistema analgésico intrínseco, atuando como mecanismo regulador complexo é ativado pela estimulação discriminativa, que inclui a nociceptiva e atenua a dor. No rato, e provavelmente em outras espécies animais, este sistema inibe neurônios polimodais presentes nas lâminas superficiais do CPME e nos núcleos do trato espinal do nervo trigêmeo. A inibição resultante da sua ativação perdura por vários minutos. O sistema difuso parece ser bloqueado pela morfina e é de-

pendente da atuação de estruturas supra-espinais, incluindo-se entre elas o núcleo magno da rafe e porção ventral do núcleo reticular paragigantocelular. Depende da integridade das vias descendentes presentes no funículo dorsolateral homolateral da medula espinal. Parece permitir que os neurônios multimodais reconhecem sinais nociceptivos e atenuem a atividade de outros neurônios convergentes, vizinhos aos ativados, melhorando desse modo, o caráter discriminativo dos estímulos processados por essas unidades sensitivas. A estimulação nociceptiva discriminativa intensa resulta em elevação dos níveis basais de serotonina, noradrenalina e encefalina no líquido céfalo-raquidiano <sup>8</sup> e de encefalinas no CPME. Os neurônios da substância cinzenta peri-aquedutal mesencefálica e da formação reticular bulbar ventromedial são ativados por estímulos nocivos e pelo despertar, sugerindo que a atenção e o alerta estão envolvidos na sua atividade. Isto sugere que a duração da dor e o estresse são elementos importantes para a ativação dos sistemas moduladores. No mecanismo de ativação do sistema supressor interagem fatores ambientais complexos, de atenção e de condicionamento <sup>8</sup>.

Pode-se concluir, portanto, que as unidades neuronais, os canais sensoriais e os neurotransmissores envolvidos no mecanismo de supressão e ativação das vias nociceptivas parecem atuar conjugadamente. Assim, a ativação dos receptores de morfina ou de glutamato do tronco cerebral, a estimulação elétrica do tálamo, hipotálamo lateral, substância cinzenta-aquedutal mesencefálica e estruturas da formação ventromedial do bulbo podem bloquear os reflexos nociceptivos espinais, através da excitação das vias bulbo-

espinais inibitórias. As vias descendentes podem inibir os circuitos nociceptivos diretamente ou excitar vias segmentares, que liberam neurotransmissores inibitórios. A substância P e o glutamato parecem liberar encefalinas nas terminações nervosas do CPME <sup>25</sup>. A supressão do mecanismo de modulação resulta em aumento aparente da intensidade do estímulo, tal como ocorre em situações em que há bloqueio da ação do ácido gama-aminobutírico e da glicina ou após administração da estriquinina ou bicuculina <sup>8</sup>. Isso sugere que exista atividade tônica inibitória intensa, que é ativada por estímulos aferentes de vários liminares. A atuação deste sistema resulta na interpretação de ser ou não nociceptivo e estímulo (fig. 4).

Esses dados, aparentemente conflitantes, refletem a complexidade dos sistemas neuronais sensitivos. Entretanto, a maioria dos trabalhos faz referência ao que ocorre em situações de dor aguda. Poucos dados existem a respeito dos mecanismos de supressão da dor crônica e sobre as modificações do padrão da atividade dos neurotransmissores nessa eventualidade. É provável que os mecanismos envolvidos na manifestação da dor crônica sejam muito diferentes daqueles observados na dor aguda. Em animais submetidos a regime de dor crônica há aumento da concentração de metionina-encefalina e dinorfina no CPME e de dinorfina no tálamo <sup>8</sup> e redução do limiar aos estímulos mecânicos. Este último fenômeno se acentua quando há bloqueio dos receptores "capa". Ocorre, também, redução dos níveis de receptores "capa" e aumento dos receptores "mi", o que indica haver elevação da atividade dinorfinérgica. Esses, entre outros mecanismos, podem ser

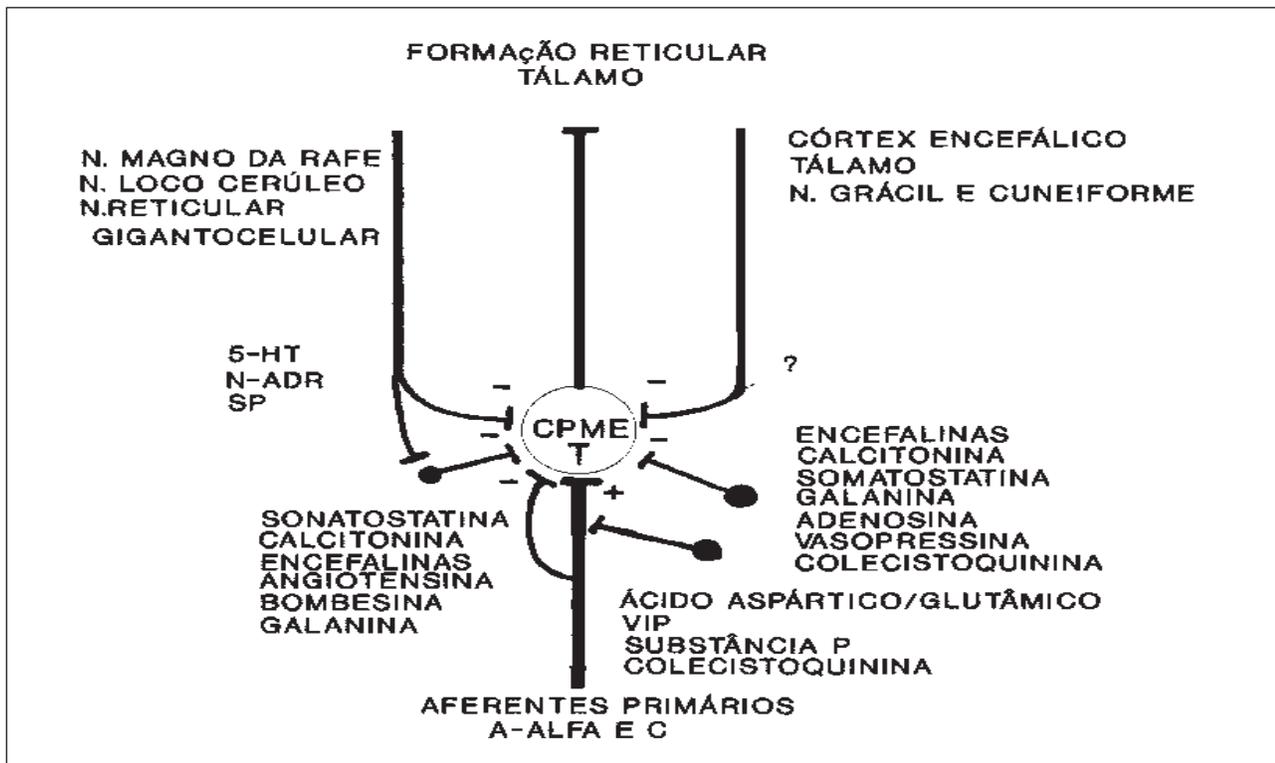


Fig. 4 - Representação da interação entre o sistema nociceptivo (+) e supressor (-) na medula espinal. 5-HT- 5 hidroxitriptamine; N-ADR- noradrenalina; SP- substância P; N-núcleo.

responsáveis pela modificação do padrão funcional nos neurônios convergentes na medula espinal, no complexo ventrobasal e núcleo intralaminar no tálamo nessas eventualidades<sup>8</sup>.

O desequilíbrio funcional, que resulta na ocorrência de dor é motivo de muitas controvérsias. Não há conceito ou definições que se apliquem a todos os casos de dor. A intensidade da dor e a expressão de sofrimento variam grandemente de indivíduo para indivíduo e nas diferentes espécies de animais. Numerosos fatores individuais e ambientais, incluindo-se entre eles aspectos raciais, sociais, culturais, religiosos, filosóficos, experiência pregressa e o estado mental de cada indivíduo podem exercer efeito amplificador ou atenuador da expressão nociceptiva<sup>26,27</sup>. A dor pode, portanto, ser conseqüente à elevada estimulação nociceptiva dos aferentes primários (dor por nocicepção) ou à lesão das vias discriminativas sensitivas centrais ou periféricas (dor por desaferentação). Qualquer que seja sua origem, através de reflexos sômato-somáticos e víscero-somáticos, síndrome dolorosa miofascial é um achado constante na dor aguda e crônica. A manifestação afetiva mais significativa em casos de dor aguda é a ansiedade e na dor crônica é a depressão<sup>27</sup>. O estresse, o medo, a ansiedade e a duração da dor interferem no mecanismo de ativação do sistema morfínico envolvido na modulação da analgesia. As endorfinas e outros neuromoduladores da nocicepção são liberados quando o nível de dor é muito intenso e quando há estresse associado. A depressão e a ansiedade também interagem na percepção da dor, através de mecanismos inibitórios e facilitatórios ainda não adequadamente elucidados. Talvez vias noradrenérgicas e serotoninérgicas estejam envolvidas no mecanismo de ansiedade e de depressão.

### Referências

1. Glazier JJ, Vrolix M, Kestellot H, Piessens J - Silent ischaemia: an update on current concepts. *Acta Cardiol* 1991; 46: 461-9.
2. Barsitti A - Silent myocardial ischemia: to treat or not to treat. *Eur Heart J* 1991; 12(suppl G): 8-15.
3. O'Sullivan JJ, Conroy RM, McDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ - Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991; 66: 313-5.
4. Nadermanee K, Intarachot V, Josephson MA, Rieders D, Mody FV, Singh BN - Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1-9.
5. Brunelli C, Spallarossa P, Corsiglia L, Iannetti M, Caponnetto A - Should we treat silent myocardial ischaemia? *Eur Heart J* 1991; 12(suppl G): 2-7.
6. International Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy: Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain* 1986; 3(suppl): S1-S25.
7. Besson P, Perl ER - Responses of cutaneous sensory units with unmyelinated fibres to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1969; 39: 1025-43.
8. Teixeira MJ - A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da medula espinal e a estimulação elétrica do sistema nervoso central para o tratamento da dor por desaferentação (Tese de Doutorado). São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 1990: 256p.
9. Teixeira MJ - Tratamento neurocirúrgico da dor. In: Raia AA, Zerbini EJ. ed - Clínica Cirúrgica Alípio Correa Neto. São Paulo, Savier, vol 2 1988; 541-72.
10. Teixeira MJ - Dor crônica. In: Nitirini R. ed - Condutas em Neurologia 1989-1990. São Paulo, Clínica Neurológica 1989: 143-8.
11. Willis WD, Goggeshall RE - Sensory mechanisms of spinal cord. New York, Plenum Press 1978; 485.
12. Sindou M - Étude de la jonction radiculomedullaire posterieure. La radiculotomie posterieure sélective dans la chirurgie de la douleur. (Tese de Doutorado). Paris, Hospital Neurologique et Unité de Recherches de Physiopathologie du Système Nerveux 1972.
13. Rexed B - The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1952; 96: 415-95.
14. Blumenkopf B - Neuropharmacology of the dorsal root entry zone. *Neurosurgery* 1984; 15: 900-3.
15. Weddell G, Milles S - Cutaneous sensibility. *Ann Rev Physiol* 1962; 24: 199-220.
16. Bowsher D - Termination of the central pain pathway in man: The conscious appreciation of pain. *Brain* 1957; 80: 606-22.
17. Ignelzi RJ, Atkinson JH: Pain and its modulation. *Neurosurgery* 1980; 6: 577-83.
18. Melzack R - The puzzle of pain. Auckland, Penguin Books 1977; 232.
19. Melzack R - Wall PD - Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
20. Reynolds DV - Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation in the rat. *Science* 1969; 164: 444-5.
21. Pert CB, Snyder SH - Opiate receptor - demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-4.
22. Falcone C, Specchia R, Rondanelli R, Gusti L, Corsico CS, Montemartini C - Correlation between beta-endorphin plasma levels and anginal symptoms in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 719-23.
23. Blumenkopf B - Neurochemistry of the dorsal horn. *Appl Neurophysiol* 1984; 51: 89-103.
24. Curtis DR, Tebecis AK - Bicuculline and thalamic inhibition. *Exp Brain Res* 1972; 16: 210-8.
25. Cesselin F, Bourgoin S, Artaud F, Hamon M - Basic and regulatory mechanisms of in vitro release of met-enkephalin from the dorsal zone of the rat spinal cord. *J Neurochem* 1984; 43: 763-73.
26. Pia HW - Introduction. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 38(suppl): 99-100.
27. Violon A - Psychological determinants in chronic pain. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 38(suppl): 101-4.
28. Malliani A - Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol* 1971; 190: 35-93.
29. Ushida Y, Kamisaka K, Murao S, Ueda H - Mechanosensitivity of afferent cardiac sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol* 1974; 226: 1088-93.
30. Ushida Y, Murao S - Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers during coronary occlusion. *Am J Physiol* 1974; 226: 1094-9.
31. Malliani A, Pagani M, Lombardi F - Visceral versus somatic mechanisms. In: Wall P, Melzack R ed - *Textbook of Pain*, Edinburgh, Churchill Livingstone 1989; 128-40.
32. Procacci P, Zoppi M - Heart pain. In: Wall PD, Melzack R ed - *Textbook of Pain*, Edinburgh, Churchill Livingstone 1984: 309.
33. Procacci P, Zoppi M - Heart Pain. In: Wall P, Melzack R ed - *Textbook of Pain*, Edinburgh, Churchill Livingstone 1989: 410.