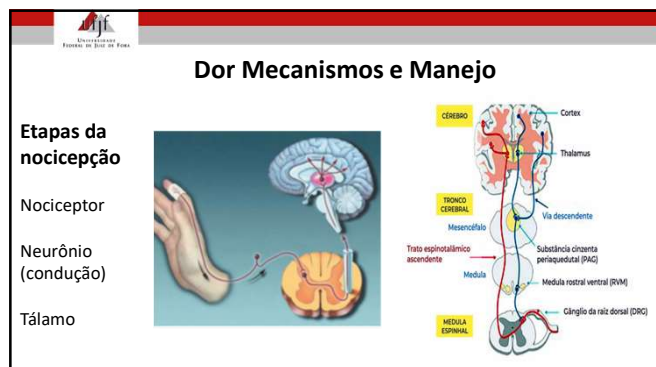
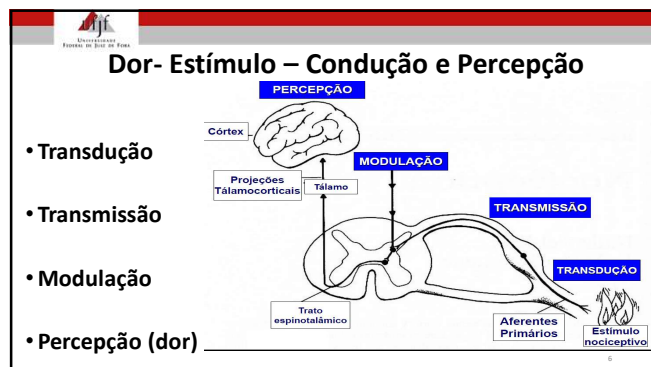
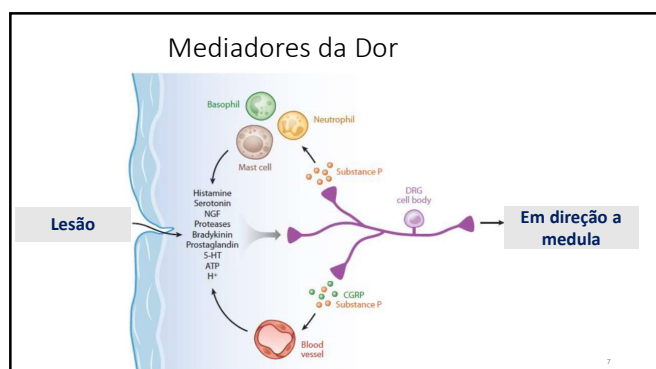




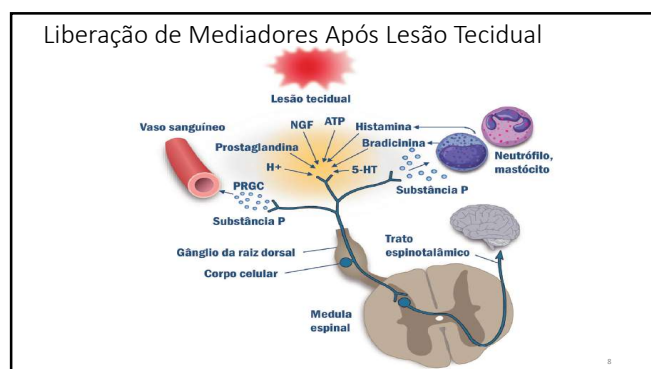
5



6



7



8

Dor Transmissão e Modulação

Abertura do portão

- Ansiedade
- Dor crônica
- Depressão
- Memórias de dor

Bloqueio do portão

- Analgésicos
- Euforia
- Hipnose
- Tranquilizantes

9

Vias descendentes de controle da dor

Estruturas encefálicas

Influenciadas por estado comportamental

Modulam o fluxo de informação nociceptiva nos cornos dorsais da medula

10

Dor Crônica

- Sensibilização periférica
- Sensibilização Central

11

Dor da Osteoartrite (artrose)

A. Peripheral sensitization

Ion channel
e.g. TRPV1, Nav 1.8, Nav 1.9

Inflammatory cytokines
e.g. TNF- α , IL-1 β , IL-6

Pain related molecules
e.g. NGF, PGE2, bradykinin

To spinal neuron

Nociceptor terminals

B. Central sensitization

Glutamate
BDNF
SP
ATP

To brain

DRG central terminal

Dorsal horn neurons

Ohashi et al. Cureus. 2023;15 (2).

12

Dor - Sensibilização Periférica

- Processo inflamatório intenso
- Estímulo nocivo de forma intensa, repetida e prolongada

↓

- Aumento da atividade neuronal espontânea
- Redução do limiar de ativação dos nociceptores
- Aumento da resposta a estímulos

13

13

Dor - Sensibilização Central Fase Inicial

- Estimulação periférica frequente, intensa e crescente das fibras C

↓

Aumento da atividade de neurônios da medula espinhal

Liberação ↑ de glutamato → remoção do Mg⁺⁺

Mg⁺⁺ bloqueador do receptor NMDA → Ativação

14

14

Dor - Sensibilização Central
Após fase inicial

Ampliação da área de dor.

Hiperálgia.

Alodínia.

Dor referida.

15

15

Dor - Sensibilização Central
Após fase inicial

Intensa ativação de receptores e a maior liberação de neurotransmissores

↓

Envolvimento de fibras nervosas adjacentes que estavam adormecidas e que passam a participar deste processo nociceptivo → Denomina neuroplasticidade

Explica a amplificação da área dolorosa além da lesão inicial

16

16

Manejo da Dor Crônica

Condição para um manejo adequado

Fundamental tentar responder a pergunta:

Qual o processo que gerou a dor?

17

17

Tratamento Farmacológico da Dor Crônica

- Analgésicos e AINES
- Opioides
- Antidepressivos
- Anticonvulsivantes (antiepilépticos)

18

18

Dor Inflamatória – Doenças Crônicas

AINES

Glicocorticoides

Processo inflamatório intenso:

Medicamentos

Biológicos

19

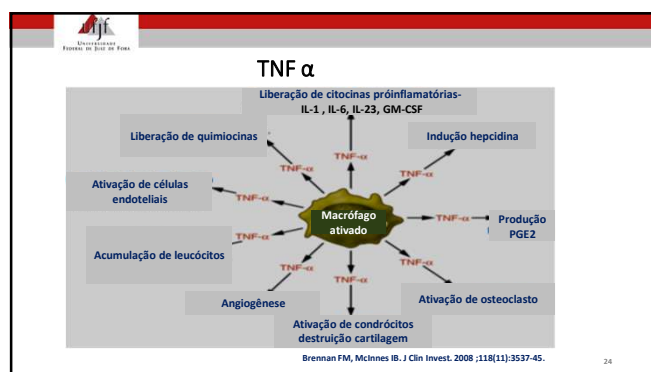
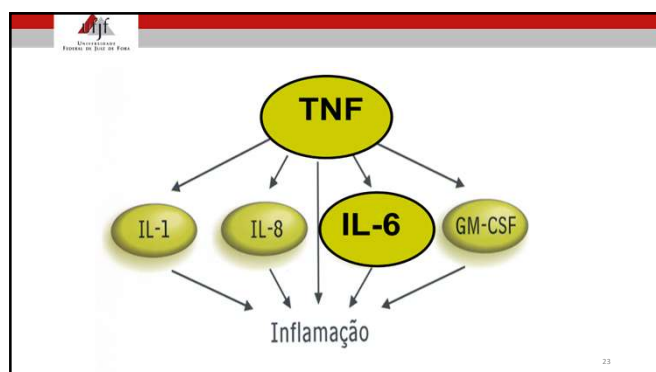
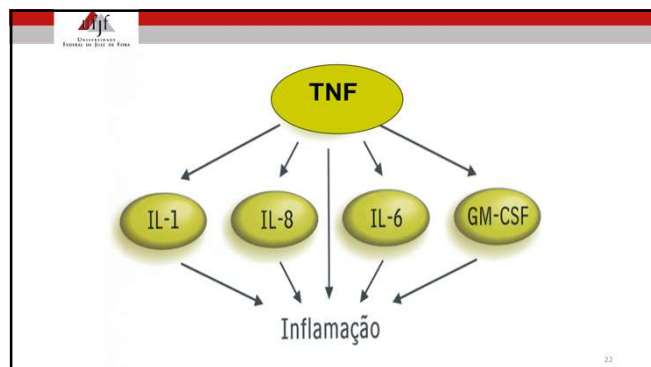
19

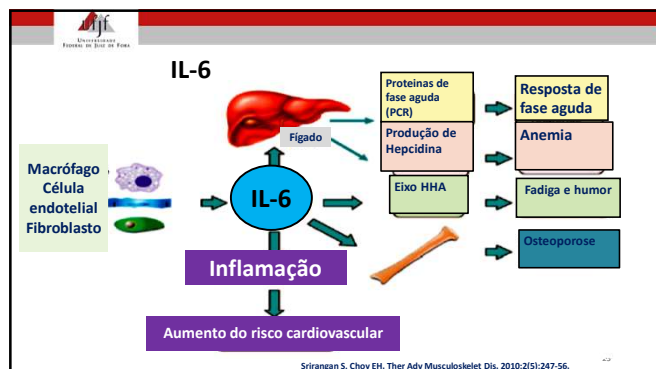
Dor Inflamatória

Artrite Reumatoide

20

20





25

Dor Inflamatória

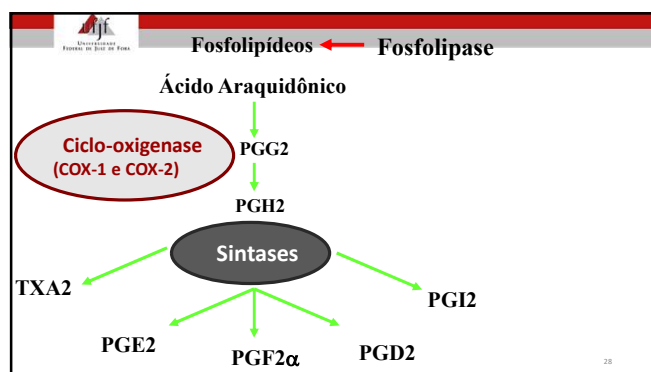
- Analgésicos e AINES
- Glicocorticoides
- Fármacos que atuam especificamente em citocinas ou vias do processo inflamatório.

26

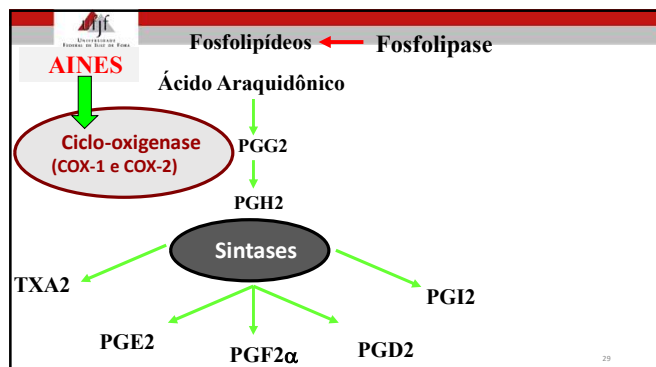
Dor Inflamatória

- Analgésicos e AINES

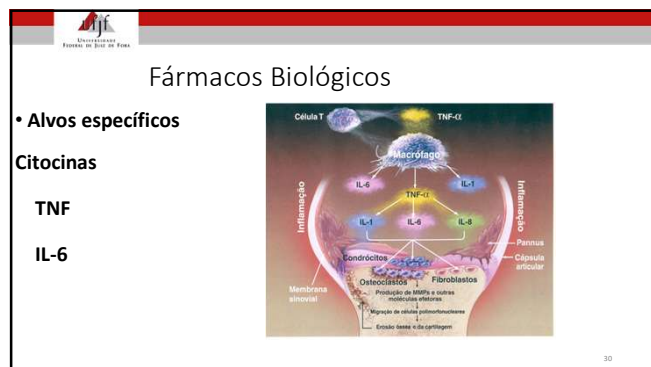
27



28



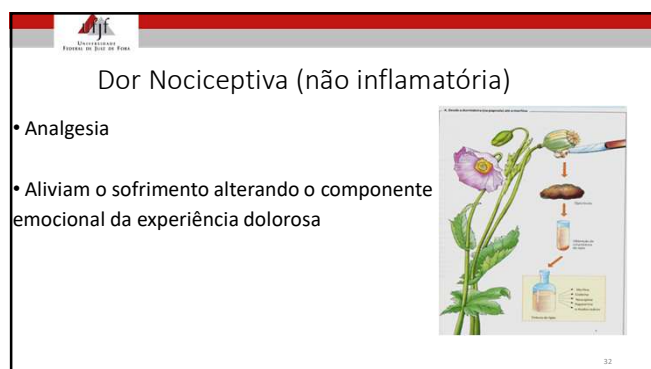
29



30



31



32

Opioides Endógenos

Enkefalinas - Distribuição ampla por todo o SNC

Endorfinas - Hipotálamo, núcleo do trato solitário e lobo anterior da hipófise

Dinorfinas - Hipotálamo, células superiores do lobo da hipófise

33

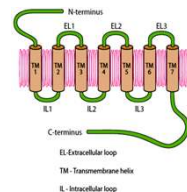
33

Receptores Opioides

Mu(μ) - Kappa(κ) - Delta(δ)

$\mu 1$ → analgesia supramedular, miose, euforia

$\mu 2$ → analgesia medular, depressão respiratória, redução do trânsito intestinal



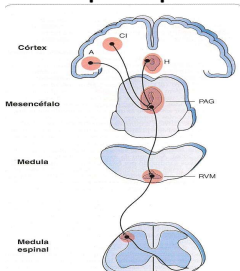
Estrutura do receptor opioide

34

34

Opioides e Analgesia - receptores μ

PAG - região periaquedutal cinza
RVM - medula rostral ventral
A - amígdala
CI - córtex insular
H - hipotálamo



35

35

Opioides - Classificação

Opioides Fracos	Opioides Fortes
Codeína	Morfina
Tramadol	Oxicodona
	Metadona
	Fentanil

36

36

Dor Neuropática e Nociplástica

Fármacos Adjuvantes

- Antidepressivos
- Anticonvulsivantes

37

Dor Neuropática e Nociplástica

Antidepressivos

Independente do efeito antidepressivo

↑ **Noradrenalina e serotonina SNC**

Reforço de vias inibitórias

38

Dor Neuropática e Nociplástica

Antidepressivos

Tricíclicos (amitriptilina)

Duais (venlafaxina, duloxetina)

Diniz LRL et. al. Molecules. 2019. 6;24(24):4469.
J Clin Pharmacol 2012;52:6-17

39

Dor Neuropática e Nociplástica

Anticonvulsivantes (antiepilépticos)

Gabapentina

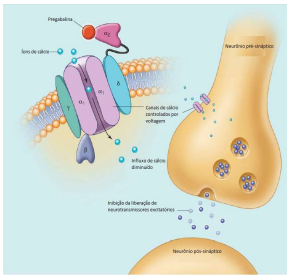
Pregabalina

40

Gabapentina / Pregabalina – Mecanismo de Ação

Limita entrada de Ca^{++} nos neurônios

- inibe liberação de Glutamato, Noradrenalina e substância P
- Aumenta expressão cerebral da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) enzima que sintetiza GABA



Adaptado de Wilfield, 2010.

41

Mensagem Final – Pontos Importantes

- A complexidade de todo o processamento do estímulo, surgimento e manutenção da dor.
- A dificuldade de intervenção precisa no circuito da dor e nos mediadores envolvidos.
- A necessidade da busca constante no mecanismo de dor e sua individualização.
- A busca de fármacos eficazes e que sejam bem tolerados.

42