
Definições, história e teorias do processamento da dor

Andreza Urba de Quadros*

O objetivo do nosso site é falar sobre dor: divulgar ciência e tecnologia em uma linguagem fácil e ao mesmo tempo de conteúdo científico concreto. E para que não esqueçamos nossas raízes, o DOL traz este mês um editorial muito especial: Definições, história e teorias do processamento da dor. Um texto que certamente vale a pena ser lido!

A palavra “dor”, na língua portuguesa, vem do latim: *dolore*, que significa sofrimento; e “pain” na língua inglesa, do grego: *poiné*, pena (Wilson, 2013). Apesar de associada às experiências negativas, a dor é um importante sinal que garante a sobrevivência, embora possa se tornar intensa ou persistente o bastante para requerer intervenção. A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como uma sensação desagradável diante de um dano real ou potencial aos tecidos. Em outras palavras, resulta de uma lesão que já aconteceu ou do contato com algo que pode causar dano. A percepção de dor inclui não apenas o reconhecimento consciente de um evento sensorial, mas também a análise cognitiva e a resposta emocional associadas à experiência vivenciada. A dor sempre será percebida de maneira diferente em cada indivíduo, mesmo que iniciada por um estímulo de mesma intensidade. Os contextos social, econômico, cultural e psicológico estão diretamente relacionados a como a informação de dor será compreendida.

A sensação de dor pode ser causada por um estímulo de fato nocivo ou ainda por uma sensibilidade aumentada do tecido, que passa a responder a estímulos inócuos. Denomina-se alodinia a resposta dolorosa a um estímulo inócuo. À sensação dolorosa aumentada diante de um estímulo nocivo dá-se o nome de hiperalgesia. Por ser difícil a avaliação do componente afetivo em animais experimentais, denomina-se nocicepção a resposta comportamental reflexa de animais frente a diferentes estímulos inócuos e nocivos. O mesmo termo é usado para definir em humanos o reconhecimento físico do dano, sem envolver outros componentes que caracterizariam dor.

Uma breve história da dor

Ao longo da história surgiram inúmeras explicações para a origem e motivos da sensação dolorosa e, a partir dos anos de 1800, teorias que buscaram descrever como ela é percebida. Em passos paralelos, sempre houve também a busca por como aliviá-la. Entretanto, algumas culturas entendiam que a dor era necessária não apenas para proteção, mas como tratamento por si só. No século XIX, os médicos acreditavam que quanto maior a sensação dolorosa, maior a vitalidade interna e, conseqüentemente, maior a capacidade do paciente se curar. Por este motivo, realizavam tratamentos que causassem dor, na intenção de gerar

força para eliminar os humores malignos e re-estabelecer o equilíbrio (Meldrum, 2011).

Interessantemente, já foram encontradas evidências arqueológicas do uso da papoula que datam aproximadamente do ano 5000 a.C. e na tábua de argila suméria, considerada a lista de prescrições mais antigas, há referência ao ópio (Norn et al., 2005). Na medicina chinesa, o termo “dor” tem registro em 3000 a.C. no livro médico Huang Di Nei Jing, traduzido em 1966 para o inglês com o título de *The Yellow Emperor’s Classic of Internal Medicine*, em que a dor é descrita como um desequilíbrio entre yin e yang (Veith, 1966). Não surpreendentemente, descrições detalhadas de sensações dolorosas e do uso de ópio como analgésico são encontradas em papiros egípcios, que datam de aproximadamente 2900 a.C. e que, felizmente, puderam ser traduzidos a partir de 1822 com a descoberta da Pedra Rosetta (el-Ansary, 1989; Dollinger 2002).

No Ocidente, a primeira descrição de dor aparece nos clássicos de Homero *Iliada* e *Odisseia*, nos anos 800 a.C., em que a personagem Telêmaco fazia uso de ópio para reduzir a dor e esquecer as preocupações (Rey, 1993). Em termos médicos, a dor só passou a ser descrita nos livros de Hipócrates e seus discípulos, no século V a.C. (Rey, 1993). Apesar de inicialmente o coração ser considerado o centro de processamento da dor, a ideia de que o cérebro pudesse ser importante nessa percepção começou já com os filósofos gregos, como Pitágoras (570-495 a.C.), Anaxágoras (500-428 a.C.) e Galeno (130-201 a.C.). Galeno reconheceu o cérebro como o local onde a dor era sentida. Ao observar cuidadosamente seus pacientes, ele propôs que a dor é uma característica específica da sensação tátil, descrevendo pela primeira vez o que hoje é denominado alodinia. Galeno também descreveu os conhecidos cinco sinais cardinais da inflamação: rubor, calor, edema, dor e perda de função (Chen, 2011; Roby, 2016).

Já na Idade Média, embora cercado da crença de que a dor era um castigo divino e uma prova à fé (Meldrum, 2011), Avicena, um filósofo e médico islâmico, propôs em seu livro, pela primeira vez, a distinção da dor como sensação única, diferente do tato e da temperatura (Merskey et al., 2005; Perl, 2007).

Com a chegada do período renascentista e a possibilidade da realização de autópsias, especialmente descritas no livro de Andreas Vesalius, a ideia de que o cérebro era o centro da dor se concretizou e passou a ser defendida e estudada por homens como René Descartes. Em seu *Tratado* de 1664 Descartes afirma que o corpo é uma máquina e que a dor é um distúrbio que começa na periferia e é transmitido até o cérebro. Ele propôs sua teoria ao apresentar uma imagem em que “partículas de calor” (A) ativariam uma área da pele (B) anexada por uma rosca fina (C) a uma válvula no cérebro. A abertura dessa válvula, permitiria que os espíritos animais fluíssem e apresentassem o estímulo ao corpo, que geraria uma resposta de redirecionamento da cabeça e dos olhos em direção ao local afetado, seguido da retirada do membro em risco e movimento do corpo em sentido protetor (figura 1).



Figura 1. Vias de transmissão da dor, por Descartes, em seu Tratado de 1664. "Partículas de calor" (A) atuariam uma área da pele (B) anexada por uma rosca fina (C) a uma válvula no cérebro. A abertura dessa válvula, permitiria que os espíritos animais fluíssem e apresentassem o estímulo ao corpo, que geraria uma resposta de redirecionamento da cabeça e dos olhos em direção ao local afetado, seguido da retirada do membro em risco e movimento do corpo em sentido protetor.

Os conceitos de dor foram gradualmente se modificando e ganhando forma após os anos de 1800. Embora já entendendo a característica física e não mística da dor, muitos debates permaneciam sobre a conexão entre a periferia e o cérebro. A dúvida principal era se a dor era transmitida por uma via única e exclusiva ou por vias nervosas compartilhadas (Perl, 2007). Ao longo dos anos, foram propostas cinco principais teorias: teoria da especificidade, teoria da intensidade, teoria do padrão, teoria do controle do portão e, mais recentemente, a teoria da neuromatriz.

Teorias de transmissão da dor

A teoria da especificidade é uma das mais importantes ao longo da história. Ela afirma que a dor é "uma sensação específica, com seu próprio sistema sensorial, independente do tato e de outros sentidos" (Perl, 2007; Chen

2011). Surgiu no século XIX, tendo como base o trabalho de Avicena e Descartes e contou com os estudos de homens como o anatomista escocês Charles Bell, que propôs em 1811 que existem diferentes tipos de receptores sensoriais, cada um apto a responder apenas a um tipo de estímulo (Chen, 2011). Foi Moritz Schiff, no entanto, o primeiro a formular definitivamente a teoria da especificidade da dor quando, em 1849, demonstrou que as sensações de tato e dor eram transmitidas ao cérebro por vias espinais diferentes (Rey, 1993; Perl, 2007). Sua teoria foi corroborada pelos estudos de Max von Frey, que descreveu terminações nervosas livres na pele, responsáveis pelo reconhecimento de diferentes estímulos e intensidades (Chen, 2011; Moayedi & Davis, 2013). Estímulos de baixa intensidade atuariam apenas a sensação tátil e estímulos de maior intensidade eliciariam dor, por diferentes fibras. Em 1932, Sir Charles Scott Sherrington recebeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia por denominar essas terminações nervosas livres de "nociceptores" e descrever sua capacidade de reconhecer estímulos potencialmente

nocivos (Molnar & Richard, 2010). Nesse momento, a teoria da especificidade era aceita por médicos e fisiologistas, mas não por psicólogos (Chen, 2011).

Em seu livro *Zoonomia*, de 1794, Erasmus Darwin afirma que a dor não é apenas uma modalidade sensorial única, mas também o estado emocional desagradável produzido por um estímulo mais forte do que os sensoriais comuns, como luz, pressão e temperatura (Gardner-Thorpe & Pearn, 2006). A partir do estudo desta obra, Wilhem Erb, em 1874, postulou que não, a dor não era um sensação transmitida por um sistema sensorial específico, como afirmava a teoria da especificidade, mas que todas as fibras sensoriais poderiam transmitir uma informação dolorosa, desde que eliciadas por um estímulo forte o suficiente. Essa teoria passou a ser chamada de teoria da intensidade (Perl, 2007; Chen, 2011).

Ao longo dos anos, ambas as teorias foram reforçadas com mais experimentos. Embora a teoria da especificidade fosse mais acreditada, nenhuma das duas ideias era totalmente aceita. Já no século XX, a partir do desenvolvimento da tecnologia e da possibilidade de realização de registros eletrofisiológicos, surgiu uma nova teoria. O trabalho de Joseph Erlanger e Herbert Gasse mostrou o registro de diferentes padrões de atividade neural a partir de fibras nervosas aferentes primárias em resposta a diferentes modalidades de estímulo (mecânico, térmico e químico) (Perl, 1994). Com base nesses dados, John Paul Nafe, um psicólogo americano, propôs em 1929 a teoria do padrão (Nafe, 1929; Chen 2011). Essa teoria considera que os receptores sensoriais periféricos, que respondem a estímulos nocivos, provocam experiências dolorosas como resultado das diferenças nos padrões dos sinais enviados através do sistema nervoso. Esses padrões ocorrem apenas com estimulação intensa. Como os estímulos fortes e leves da mesma modalidade sensorial produzem padrões diferentes de atividade neural, uma pressão forte (como um soco) é doloroso, enquanto que uma pressão leve (como um carinho) não. Embora tenha ignorado as teorias anteriores e os importantes achados a elas relacionados, a teoria do padrão foi a base para a teoria do controle do portão.

A teoria do controle do portão foi proposta por Ronald Melzack e Patrick Wall em um artigo publicado na revista *Science* em 1965 (Melzack & Wall, 1965), e influenciou pesquisadores por mais de 45 anos. Os autores propuseram que ambas as fibras nervosas, tanto as de pequeno diâmetro, como as de grande diâmetro transmitiriam informações do local da lesão para o corno dorsal da medula espinal, onde existem dois tipos de neurônios: células que transmitiriam o sinal de dor até a cérebro, e interneurônios inibitórios que impediriam a atividade celular de transmissão. Mais importante, a atividade de células de pequeno diâmetro ativaria as vias de transmissão e inibiria os interneurônios inibitórios, facilitando a mensagem. Por outro lado, a ativação das fibras de maior diâmetro, ativaria os interneurônios, controlando a resposta das fibras pequenas e impedindo a condução do impulso nervoso até o cérebro. Em outras palavras, estimulações táteis seriam capazes de controlar a mensagem e a sensação de dor. Mas não

apenas isso, os autores propuseram também que existiria a possibilidade de um estímulo doloroso chegar até o cérebro, passando pela medula espinal em uma região anatômica diferente de onde acontece esse mecanismo de controle. Nesse caso, haveria um sinal descendente, com origem no cérebro, que modularia a atividade dos interneurônios inibitórios, impedindo a transmissão da dor. De fato, sabe-se hoje que os interneurônios inibitórios estão localizados principalmente na lâmina II (ou substância gelatinosa) do corno dorsal da medula espinal, embora outros aferentes passem pela medula por outros locais (Bican et al. 2013). Não surpreendentemente essa teoria influenciou tanto os pesquisadores. Ela conseguiu unir médicos, fisiologistas e psicólogos, e explicava muito do que se via nos pacientes. Em 1968, três anos após a introdução da teoria do controle do portão, Ronald Melzack concluiu que a dor é um complexo multidimensional com numerosos componentes sensoriais, afetivos, cognitivos e avaliativos (Meldrum, 2014). A descrição de Melzack foi adaptada pela IASP em sua definição contemporânea de dor (Moayedi & Davis, 2012). A teoria do controle do portão tentou acabar com um debate centenário sobre se a dor é representada por elementos neurais específicos (teoria da especificidade) ou pela atividade padronizada (teoria do padrão) dentro de um subsistema somatossensorial convergente (Craig, 2003). Embora agora seja considerada excessivamente simplificada e com falhas na apresentação da arquitetura neural, a teoria do controle do portão estimulou muitos estudos e avançou significativamente a compreensão da dor.

Buscando ampliar os conceitos descritos na teoria do controle do portão, o próprio Ronald Melzack propôs em 1990 a teoria da neuromatriz, a mais aceita até o momento. Elegantemente, ele diz que as percepções sensoriais de um indivíduo têm como base uma rede de neurônios, distribuída em diversas regiões cerebrais, conectada entre si, determinada geneticamente e modificada ao longo da vida mediante as experiências vividas, ou seja, absolutamente única em cada pessoa. A esta rede ele dá o nome de neuromatriz. Ele propõe ainda que circuitos límbicos e tálamo-corticais divergem para permitir o processamento em diferentes regiões da neuromatriz e convergem para controlar as respostas geradas. A esse processamento único, Melzack chama de neuro-assinatura. Nesse contexto, ele ainda propõe a existência de sub-assinaturas, ou seja, circuitos específicos para responder a um determinado tipo de estímulo em particular (Melzack, 1990). Com essa teoria, Malzack amplia os conceitos até agora estudados, principalmente por inserir o componente genético e as experiências de vida aos mecanismos fisiológicos de transmissão e controle da resposta de dor.

Teorias estão sempre em discussão e, certamente, ainda haverá avanços. Mas são úteis para a compreensão do fenômeno fisiológico e a base para a intervenção eficaz.

Esperamos sinceramente que tenham gostado desse apanhado! Certamente continuaremos evoluindo no entendimento e estudo da dor e, em alguns anos, este editorial será re-escrito com mais uma parte de história.

Referências:

- Wilson N. The semantics of pain in Greco-Roman antiquity. *J Hist Neurosci.* 2013;22(2):129-43.
- Meldrum M. A History of Pain Management. Opioids : Past, Present and Future. *Journal of the American Medical Association.* Web. 08 Nov. 2011
- el-Ansary MM. History of pain relief by ancient Egyptians. *Middle East J Anaesthesiol.* 1989 Jun;10(2):99-105.
- Chen J. History of pain theories. *Neurosci Bull.* 2011 Oct;27(5):343-50.
- Roby C. Galen on the Patient's Role in Pain Diagnosis: Sensation, Consensus, and Metaphor. *Stud Anc Med.* 2016;45:304-22.
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Jan;8(1):71-80.
- Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013 Jan;109(1):5-12.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965 Nov 19;150(3699):971-9.
- Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:1-30. Epub 2003 Mar 6.
- Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* 1990 Mar;13(3):88-92.

* Farmacêutica, pós-doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.