



Ficha Técnica No. 3

Fisiopatologia da Dor Aguda Pós-Operatória

Décadas de pesquisa estabeleceram que dor aguda pós-operatória tem uma fisiopatologia diferente que reflete sensibilização periférica e central além de fatores humorais que contribuem para a dor em repouso e em movimento. Isso pode prejudicar a funcionalidade e em geral culminar com atraso na recuperação [1,2,3].

Ativação e sensibilização do nociceptor e hiperalgesia:

O trauma cirúrgico leva à ativação e sensibilização do nociceptor. Como resultado, os indivíduos sofrem dor em repouso e respostas aumentadas a estímulos no local da lesão (hiperalgesia primária) [4,5]

- Diferentes procedimentos cirúrgicos (inclusive desbridamento de queimados) envolvem órgãos diferentes e tecidos específicos dentro e próximos a eles, criando uma variedade de padrões de sensibilização de nociceptores e diferenças na qualidade, localização e intensidade da dor pos-operatória.
- Mediadores liberados local e sistemicamente durante e após a cirurgia que contribuem para a sensibilização dos nociceptores são: prostaglandinas, interleucinas, citocinas e neutrofinas (p. ex., fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado da glia (DGNF), fator neurotrófico, neutrofina (NT)-3, NT-5, e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)) [6,7].
- Tensão reduzida do pH tissular e do oxigênio, e aumento da concentração de lactato, persistem no local cirúrgico por vários dias. Essas respostas podem contribuir com a sensibilização central e dor após incisão cirúrgica (10,11). As respostas dos monócitos endógenos CD14+ (p. ex., via o caminho de sinalização TLR4) estão associadas a diferenças na duração da dor pós-operatória (12).
- Os nervos podem ser lesionados durante a cirurgia e portanto descarregar espontaneamente. Potenciais espontâneos de ação em nervos danificados podem ser responsáveis por características qualitativas da dor neuropática que podem estar

presentes no período pós-operatório imediato e podem evoluir para dor neuropática crônica [13].

Sensibilização central durante dor pós-operatória aguda

- Estímulos nocivos durante e após a cirurgia podem potencializar as respostas de neurônios nociceptivos in SNC (sensibilização central) portanto amplificando a intensidade da dor [14].
- A magnitude da sensibilização central depende de vários fatores, inclusive a localização do corte cirúrgico e a extensão da lesão.
- A sensibilização central mediada pelo receptor α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolo-propionico (AMPA) contribui para dor e hiperalgesia após a incisão [15].
 - A fosforilação da subunidade GluR1 do receptor AMPA na Serina-83 via proteína cinase C gama (PKC) γ , mas não outras isoformas convencionais de PKC (PKC α , β I e β II), levam a aumento do tráfego de receptores AMPA permeáveis Ca²⁺ na membrana plasmática neuronal [16].
 - FluR1 é up-regulado na medula espinhal ipsilateral à incisão via stargazin, uma proteína reguladora do receptor AMPA transmembrana [17].
- Outras moléculas envolvidas na sensibilização central após incisão cirúrgica envolvem cinases extracelulares fosforiladas reguladas por sinal (ERK) 1/2, BDNF, fator de necrose tumoral (TNF α), iNOS, proteína cinase fosfatase ativada por mitógenos (MKP)3, monoamina oxidase (MAO), receptor toll-like (TLR)4 e ciclooxigenase (COX)2 (entre outros).
- Os mecanismos inibitórios espinhais podem evitar sensibilização central pós-operatória, por exemplo via adrenorreceptores- α , receptores de ácido aminobutírico- γ (GABA) ou transportadores aprimorados de Glutamato, entre outros mecanismos [18,19,20].

Os opioides modulam a sensibilização central de maneiras complexas. Alguns estudos in vitro sugerem que os opioides podem inibir a sensibilização de vias nociceptivas da dor [21,22]. Estudos clínicos sugerem que os opioides realmente amplificam a transmissão da dor [23]; um mecanismo pode ser, por exemplo, a fosforilação sensível a cetamina dos receptores NMDA espinhais (NR2B em Tyr1472)[24].

REFERENCIAS

1. Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
2. Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best practice & research clinical anaesthesiology* 2007; 21, 3–13.
3. Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, De Kock M. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol.* 2013;104:1-37.
4. Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain.* Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p 635–51.
- 5.
6. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rathindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721–31.
7. Spofford, C. M., & Brennan, T. J. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. *Anesthesiology* 2012;117, 161–172.

8. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650–7.
9. Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013; 119, 1186–1197.
10. Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology* 2011; 24, 508–514.
11. Carreira, E. U., Carregaro, V., Teixeira, M. M., Moriconi, A., Aramini, A., Verri, W. A., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., & Cunha, T. M. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. *European Journal of Pain* 2013;17: 654–663.
12. Sahbaie, P., Li, X., Shi, X., & Clark, J. D. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. *Anesthesiology*;2012:117, 602–612.
13. Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaeepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific Immune States before Surgery Are Strong Correlates of Surgical Recovery. *Anesthesiology* 2015;123(6):1241-55.
14. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153(7):1478-1483.
15. Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.
16. Zahn, P. K., Pogatzki-Zahn, E. M., & Brennan, T. J. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain* 2005;114, 499–510.
17. Wang, Y., Wu, J., Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Chen, Z., Wu, A., & Yue, Y. (2013). Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C-dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240, 361–370.
18. Guo, R., Zhao, Y., Zhang, M., Wang, Y., Shi, R., Liu, Y., Xu, J., Wu, A., Yue, Y., Wu, J., Guan, Y., & Wang, Y. (2014). Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;121, 609–619.
19. Hayashida K1, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007;106(3):557-62.
20. Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016;105:607-17.
21. Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain*. 2012;153(1):129-41.
22. Terman GW1, Eastman CL, Chavkin C. Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *J Neurophysiol*. 2001;85(2):485-94.
23. Drdla-Schutting R1, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkühler J. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science*. 2012;335(6065):235-8.
24. Guignard B1, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409-17.
25. Gu, X., Wu, X., Liu, Y., Cui, S., & Ma, Z. (2009). Tyrosine phosphorylation of the N-Methyl-D-Aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Molecular pain* 2009;5, 76.

AUTORES

Timothy J. Brennan, MD, PhD

Samir Gergis Professor and Vice Chair for Research

Interim Director Acute Pain Service

Department of Anesthesia

Roy J. and Lucile A. Carver School of Medicine

University of Iowa

Iowa City, Iowa

Esther Pogatzki-Zahn, Prof. Dr.med.

Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine

University Hospital Muenster

Albert-Schweitzer-Campus

Muenster, Germany

REVISORES

Gregory Terman, MD, PhD

Professor, Department of Anesthesiology and Pain Medicine and the Graduate Program in Neuroscience

University of Washington

Director, Acute Pain Service, University of Washington Medical Center

Seattle, Washington, USA

Patrick Tighe, MD, MS

Associate Professor of Anesthesiology

Program Director, Perioperative Analytics Group

Acute and Perioperative Pain Medicine Faculty

Department of Anesthesiology

University of Florida

Gainesville, Florida, USA

TRADUÇÃO

Juliana Barcellos de Souza, Ph.D.

Fisioterapeuta, Preceptora da Residência IMS, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa

Catarina

Florianópolis, SC

Sobre a Associação Internacional para o Estudo da Dor®

IASP é o fórum líder profissional para a ciência, prática e educação no campo da dor. A associação é aberta a todos os profissionais envolvidos na investigação, diagnóstico ou tratamento da dor. IASP tem mais de 7.000 membros em 133 países, 90 capítulos nacionais e 20 Grupos de Interesse Especial.

©Direitos de autor 2017 Associação Internacional para o Estudo da Dor. Todos os direitos reservados.

A SBED é o capítulo brasileiro da IASP e reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.