

# Analgesia Espinhal: Mecanismos, Aplicações, Novos Fármacos

---

*Maria Ângela de Lima\**

### Introdução

A dor é uma qualidade sensorial complexa, freqüentemente não relacionada ao grau de lesão tecidual. É um sintoma freqüente na prática clínica e afeta o ser humano de forma aguda e crônica. O alívio da dor é, antes de tudo, um ato humanitário e é eticamente inaceitável negligenciá-lo.

Sob a óptica da fisiopatologia, descreve-se a dor como associada à nocicepção, à neuropatia ou deafferentação ou à de influência pelo sistema nervoso simpático. A dor pós-operatória tem como principal mecanismo subjacente a dor nociceptiva, no entanto a lesão de pequenos ou grande nervos pode associar um componente neuropático.

Na dor aguda a lesão tecidual inicia um ciclo de eventos que se dividem em 4 etapas: <sup>1</sup>

Transdução – transformação do sinal que gerou a agressão (químico, térmico e ou mecânico) em sinal elétrico nos nociceptores;

Transmissão – do impulso elétrico dos nociceptores até a medula espinhal e desta aos centros superiores;

Modulação – ampliação ou diminuição do sinal elétrico a nível espinhal, por influências locais ou vindas de centros superiores;

Percepção ou cognição – representação cerebral da dor em suas dimensões sensorial-discriminativa, afetivo-emocional e cognitivo-avaliativa.

A condução no sistema nervoso é mediada primeiramente por canais iônicos voltagem dependentes e determinados canais têm papel mais seletivo na nocicepção, a exemplo dos canais de

---

\* Anestesiologista TSA-SBA, Coordenadora do Ambulatório de Dor do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE  
Professor Assistente da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde – CCS/ UFPE  
Certificado de Atuação na Área de Dor SBA-AMB  
Mestra em Cirurgia CCS/UFPE

sódio e o de cálcio. No corno dorsal da medula espinhal ocorrem importantes reações químicas em que neurotransmissores e neuromoduladores, de natureza excitatória ou inibitória, ativam receptores específicos localizados a nível pré ou pós-sináptico na terminação central do aferente primário nociceptivo, situando a medula espinhal como um local de modulação do impulso doloroso. De relevância, ainda em nível espinhal, é o estabelecimento da hiperatividade simpática que acompanha o quadro de dor aguda pós-operatória.<sup>1,2</sup>

NEUROTRANSMISORES EXCITATÓRIOS	
NEUROTRANSMISSOR	RECEPTOR
Glutamato	NMDA, AMPA e metabotrópico
Aspartato	NMDA, AMPA
Substância P	NK-1
ATP	P1, P2
CGRP	

NEUROTRANSMISORES INIBITÓRIOS	
NEUROTRANSMISSOR	RECEPTOR
Somatostatina	
Ach	Muscarínico
Encefalina	mu, delta e kapa
B-endorfina	mu, delta e kapa
Nor-epinefrina	alfa 2
Adenosina	A1
Serotonina	5-HT1, (5-HT3)
Ácido gama aminobutírico	GABA a e b
Glicina	canal de Cloro

### Analgesia espinhal

O estudo da administração espinhal de drogas no tratamento da dor é importante por duas razões. Primeiro, o neuroeixo é relevante na prática anestésica sendo constantemente utilizado no per-operatório, em analgesia de parto e tratamento da dor crônica. A analgesia espinhal é a forma mais comumente utilizada pelo anestesiológico para o tratamento da dor pós-operatória. Os estudos mostram que apenas 33% dos protocolos de analgesia utilizam a via sistêmica para o controle da dor<sup>3</sup>.

### Mecanismos

Existe um complexo sistema de diferentes receptores na transmissão e inibição da nocicepção a nível medular. Esses receptores incluem os receptores opióides e subtipos, receptores alfa 2 adrenérgicos, receptores muscarínicos da acetilcolina, receptores agonistas do ácido gama- amino butírico (GABA), e receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Os neuropeptídeos substância P e

somatostatina funcionam como ativadores e inibidores da nocicepção, respectivamente, enquanto os metabólitos do ácido araquidônico aumentam a transmissão do estímulo nociceptivo. As drogas com afinidade por estes receptores podem interferir no estímulo nociceptivo e produzir analgesia. Estudos clínicos demonstram que os fármacos administrados a nível espinhal não são isentos de efeitos colaterais e que estes, podem ser atenuados ou controlados, pela combinação de diferentes drogas que possuam distintos mecanismos de ação.<sup>4</sup>

A administração direta, a nível espinhal, de drogas com ação sobre receptores envolvidos no processo de nocicepção pode interromper as vias de transmissão, mas também trazer efeitos secundários importantes.<sup>5</sup>

## Antigos e novos fármacos

Os analgésicos opióides têm sido reconhecidos, através dos séculos, como os mais eficazes no tratamento da dor. Dentre eles a morfina, “apesar de antiga”, continua sendo a primeira escolha no tratamento de diversos tipos de dor, aguda ou crônica, apesar de seus efeitos indesejáveis, em especial, a depressão respiratória. Esses efeitos (náusea, vômitos, prurido, retenção urinária e especialmente a depressão respiratória), no entanto estão relacionados ao grau de lipossolubilidade e a dose administrada por via espinhal ou sistêmica para o controle da dor. A hidromorfona vem ganhando popularidade e aceitação como alternativa na utilização da morfina por via espinhal, tanto no controle da dor aguda ou crônica, como pela qualidade de analgesia com efeitos colaterais similares.<sup>3,4</sup>

As pesquisas no campo da neurofisiologia, da fisiopatologia e neurofarmacologia, contribuíram no aparecimento de novos fármacos com atividade específica em receptores envolvidos na transmissão e, sobretudo modulação do estímulo nociceptivo. A administração direta de drogas com ação em receptores localizados no Sistema Nervoso Central, pode interromper vias específicas da nocicepção e limitar os efeitos colaterais sistêmicos de outros fármacos. Estes novos fármacos, além de ação em receptores específicos, possuem a característica de diminuir a dose de opióides, portanto contribuindo para diminuição dos efeitos colaterais, no entanto não são isentos de efeitos indesejáveis.<sup>4,5</sup>

Dentre as drogas não opióides mais recentes usadas por via espinhal como adjuvantes na analgesia podemos citar:<sup>4</sup>

- 1 - Receptor agonista alfa-2 pode ser usado por via espinhal para analgesia pós-operatória. No caso da clonidina ocorre ligação a nível pré-sináptico com as terminações nociceptivas A (delta) e C reduzindo a liberação de neurotransmissores e a nível pós-sináptico pela hiperpolarização dos neurônios de segunda ordem dentro da medula espinhal.
- 2 - Inibidores da acetilcolinesterase que atuam na recaptção da acetilcolina, neurotransmissor endógeno, induzindo a analgesia. No entanto a incidência freqüente de náuseas e vômitos é um fator que pode contribuir para limitação da sua utilização como agente único.
- 3 - Adenosina produz analgesia por duplo mecanismo: periférico e central. Os receptores para adenosina existem em grande densidade no corno dorsal da medula espinhal.
- 4 - Antiinflamatórios não esteróides A atividade da ciclooxigenase-2 (COX-2) na medula espinhal desempenha função importante na sensibilização para estímulo sensorial durante inflamação aguda, mas a administração espinhal de inibidores específicos da COX-2 possui efeito analgésico mínimo em modelo de dor pós-operatória. Por outro lado alguns estudos experimentais sugerem que a administração espinhal de inibidores específicos da COX-1 pode contribuir no tratamento da dor pós-operatória.<sup>6</sup>



- 5 - Agonistas do Ácido Gama-Amino Butírico A administração espinal de midazolam em associação com os anestésicos locais aumenta a duração dos bloqueios sensorial e motor, aumenta o tempo para o primeiro suplemento analgésico pós-operatório, e diminui a dose de analgésicos no período pós-operatório.
- 6 - Antagonistas N-Metil-D-Aspartato, sendo a cetamina a droga mais pesquisada nas últimas décadas. A cetamina representa um dos poucos antagonistas NMDA disponíveis, apresentando ainda propriedade analgésica não relacionada ao receptor NMDA, como ativação do sistema inibitório descendente monoaminérgico, envolvido na modulação de processos nociceptivos e geralmente ativados por opióides sistêmicos
- 7 - Esteróides, interferem na formação de mediadores inflamatórios e podem alterar o processamento da dor a nível espinal.

Outros fármacos são mencionados e despertam interesse no tratamento da dor por via espinal: somatostatina, epinefrina, baclofen, ácido acetilsalicílico, fenilefrina entre outros. Na realidade o entendimento da neurofarmacologia proporciona as bases necessárias para identificar os mecanismos de transmissão da dor, local e mecanismo de ação das drogas. A literatura mostra que 80% dos pacientes relatam dor de intensidade moderada a severa no período pós-operatório, constatação de controle inadequado da dor apesar do arsenal terapêutico e das técnicas disponíveis<sup>7</sup>

### Referências Bibliográficas

1. Teixeira MJ . Anatomia e fisiologia das unidades nociceptivas e supressoras da dor. Dor Contexto Interdisciplinar, vol 1, 1ª Ed., Curitiba, Editora Maio, 2003, 119-146
2. Andrade MP. Dor pós-operatória: Conceitos Básicos de Fisiopatologia e Tratamento. Rev. Dor, 2000; 2(2): 07-14
3. Viscusi ER. Emerging techniques in the management of acute pain: epidural analgesia. Anesth Analg 2005; 101 (Suppl): S23-S29
4. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. Anesth Analg 2005; 101 (5S): S30-S43.
5. Hodgson PS, Neal J, Pollock JE, et al. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (Spinal). Anesth Analg 1999; 88(4): 797-809
6. Zhu X, Conklin D, Eisenach JC. Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain. Pain 2003; 104: 15-23
7. Rowlingson J. Postoperative Pain: To Diversify Is to Satisfy. Anesth Analg 2005; 101(5S): S1-S4.