

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE  
JOAQUIM VENÂNCIO

**Pedro Victor dos Santos Monteiro**

## **OS EFEITOS ANALGÉSICOS DOS OPIÓIDES ENDÓGENOS**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**Pedro Victor dos Santos Monteiro**

**OS EFEITOS ANALGÉSICOS DOS OPIÓIDES ENDÓGENOS**

**Projeto de monografia apresentado à Escola  
Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio –  
Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz)  
como requisito parcial para aprovação no  
Curso Técnico em Análises Clínicas.**

**Orientadora:** Flávia Coelho Ribeiro Mendonça

**Rio de Janeiro**

**2018**

*Dedico esse trabalho a minha avó  
que passou toda a sua vida batalhando para construir uma família unida e feliz,  
enfrentando todo tipo de adversidades  
e mantendo o amor, a esperança e a fé como princípios.*

## AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de começar agradecendo a toda a minha família, especialmente meu pai, Rafael Mendes Simões, minha mãe, Hellia Acilene Barros dos Santos e meu irmão, Hugo dos Santos Mendes. Sem eles eu não poderia ter chegado tão longe, o amor incondicional, o suporte e a nossa força foram os ingredientes do sucesso. Amo vocês.

Não poderia deixar de agradecer a minha orientadora, Flávia Coelho Ribeiro Mendonça, por todas as intermináveis horas de conversas, conselhos e trocas de conhecimentos. A sua empolgação e alegria foram essenciais para esse trabalho. Obrigado por tudo, e não poderia ter sido diferente. Você mora no meu coração.

A Gloriosa Turma de Análises 2015 é outra que não poderia ficar de fora desses agradecimentos. Obrigado por terem sido uma família nessa jornada tão doida. Um obrigado ainda mais especial ao Clã, à Santíssima Trindade e as minhas “serumaninhas” Amanda Vieira e Beatriz Britto. Vocês são luz.

Agradeço pelo suporte dos amigos que amo. Praianos, vocês são o melhor “squad” desse Rio de Janeiro. Peço desculpas pelos longos desabafos e papos sobre esse projeto, mas ele é uma realização pessoal. Não desistam de mim e aguardem que as nossas praias voltarão.

Registro aqui a minha eterna gratidão à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio e à Fiocruz. O intenso processo que vivi durante esses quatro anos foi o melhor caminho de aprendizado que alguém poderia querer. Vocês me transformaram em um Pedro melhor.

Por fim, agradeço a todos os que passaram um pouco dessa correria junto à mim. Incluindo o pessoal do melhor estágio, vulgo LIPMED: Dario Eluan Kalume, o melhor supervisor de todos. Tainah Silva Galdino de Paula, mais uma supervisora incrível. Lohaine Mafra da Silva, pelas conversas e risadas e Milena Tiengo, pela parceria das manhãs.

*"Esperança. É a única coisa mais forte  
que o medo. Um pouco de esperança é  
eficaz. Muita esperança é perigoso. Uma  
pequena faísca é boa, desde que seja  
contida."*

*Suzanne Collins - The Hunger Games  
(2012)*

## RESUMO

Os opioides endógenos são pentapeptídeos produzidos em uma grande variedade de neurônios e, de forma notável, em monócitos, linfócitos e granulócitos de tecidos inflamados. Sendo assim, este trabalho apresenta o estudo do mecanismo analgésico produzido a partir dos opioides endógenos. Além disso, também se constrói uma compreensão da relação entre os mecanismos de analgesia produzidos pela resposta placebo e pelo uso de opioides endógenos. A metodologia utilizada foi de abordagem qualitativa, visando realizar uma revisão bibliográfica de documentos científicos como livros, artigos, teses, monografias e revistas.

**Palavras-chave:** Dor; Opioides e Analgesia.

## **ABSTRACT**

Endogenous opioids are pentapeptides produced in a wide variety of neurons and, notably, in monocytes, lymphocytes, and granulocytes of inflamed tissues. Thus, this work presents the study of the analgesics mechanisms grown as a consequence of endogenous opioids. Besides that, it also builds a knowledge understanding of a relationship between the mechanisms of analgesia produced by the placebo response with those by the use of endogenous opioids. The methodology used was qualitative approach, aiming at a bibliographical review of scientific documents as books, articles, theses, monographs and magazines.

**Key-words:** Pain; Opioids and Analgesia.

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURA

Figura 1 – Linha do tempo que descreve os períodos históricos de evolução do conhecimento sobre a dor. ....	15
Figura 2 – Fisiologia da nocicepção. ....	20
Figura 3 – Fibras aferentes responsáveis pelas informações nociceptivas.....	21
Figura 4 – Estrutura química da Morfina (fármaco opioide). ....	24
Figura 5 - <i>Papaver Somniferum</i> .....	25
Figura 6– Prostaglandina.....	29
Figura 7– Fatores que auxiliam no processo de analgesia. ....	30

### QUADROS

Quadro 1 – Diferenças entre dor nociceptiva e dor neuropática. ....	19
Quadro 2– Mecanismos de analgesia.....	29

### TABELAS

Tabela 1– Relações dos principais opioides e suas respectivas afinidades com cada receptor....	26
Tabela 2– Definições de outra subdivisão dos opioides. ....	27

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	11
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGIA.....	14
<b>1. Dor: Conceitos e estratégias de tratamento .....</b>	<b>15</b>
1.1 Históricos de conhecimento sobre a dor .....	15
1.2 Principais conceitos da dor: uma discussão .....	16
1.3 Fisiologia da dor: classificações e mecanismos moduladores .....	18
<b>1.4 Analgesia, hiperalgesia e estratégias de tratamento sintomáticas.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Opioides.....</b>	<b>24</b>
2.1 Receptores opioides .....	25
2.2 Opioides endógenos e exógenos.....	26
2.3 Mecanismos de ação dos opioides endógenos .....	27
2.4 O efeito placebo e sua relação com os opioides endógenos. ....	30
2.4.1 O efeito placebo .....	30
2.4.2 Empregos do placebo e seus aspectos éticos .....	31
2.4.3 A relação entre o efeito placebo e os opioides endógenos .....	31
<b>3. Considerações finais .....</b>	<b>32</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
BIBLIOGRAFIA .....	35



## INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência difícil de ser descrita, pois envolve questões pessoais e subjetivas, e por vezes se manifesta de forma muito individual, proporcionando sensações diversas, ainda que desconfortáveis no geral (SILVA; RIBEIRO-FILHO, 2011, p.138).

Um dos princípios de todo profissional da área da saúde é tratar a dor, já que ela está relacionada a experiências desagradáveis na vida dos indivíduos, que muitas vezes se fazem presentes por conta de patologias, marcando assim o compromisso ético de evitar o sofrimento dos pacientes. Portanto, é importante que seja dada uma atenção especial ao estudo das formas com que a dor pode ser tratada. Apresentar um envolvimento direto ou indireto com a assistência, o alívio da dor, a busca da qualidade e a minimização de riscos se tornam compromissos do profissional da saúde que é consciente de seu papel na equipe de saúde (CALIL SALLUM; GARCIA; SANCHES, 2012).

Em vista disso, o campo relacionado ao tratamento das dores é um dos maiores do meio científico, indo de avanços da indústria farmacêutica até as abordagens da medicina tradicional. As terapêuticas existentes no âmbito da dor visam melhorar a qualidade de vida do paciente, reduzindo as sensações voltadas a ela e ao uso de medicamentos, além de reintegrar as funções do doente (VITOR et al., 2008).

A primeira atitude analgésica que é geralmente aplicada é a prescrição de medicamentos, tanto para as dores agudas quanto para as crônicas, e a grande maioria dos fármacos existentes no mercado possui um cunho anti-inflamatório. Nos casos de dor aguda, a eliminação dos desconfortos é uma das intenções que motivam as intervenções, que recorrem então à remoção das causas da dor, à farmacoterapia analgésica e aos procedimentos simples de medicina física e comportamental (VITOR et al., 2008).

O uso de medidas sintomáticas como a fisioterapia, psicoterapia, medicamentos adjuvantes e intervenções de reintegração social são mecanismos empregados no tratamento das dores crônicas (VITOR et al., 2008).

Os opióides são diferentes neurotransmissores, localizados em estruturas anatômicas principais relacionadas ao sistema nervoso central (SNC), que realizam a função bioquímica de transmitir a dor. Eles podem ser endógenos ou exógenos. Os endógenos (produzidos pelo

próprio organismo), atuantes em receptores próprios, inibem, através das vias aferentes, a percepção da sensação dolorosa. Já os exógenos (administrados externamente, como fármacos, por exemplo), como a morfina e a meperidina, agem nestes receptores, mimetizando os efeitos dos opioides endógenos e produzindo analgesia (DAUDT et al., 1998).

Segundo Teixeira (2009), o efeito ou resposta placebo é definido como a melhoria dos sintomas e/ou funções fisiológicas do organismo em resposta a fatores supostamente inespecíficos e aparentemente inertes (sugestão verbal ou visual, comprimidos inertes, injeção de soro fisiológico, cirurgia fictícia, etc.), sendo atribuível, comumente, ao simbolismo que o tratamento exerce na expectativa positiva do paciente.

O presente estudo estabelece uma descrição da atuação dos opióides endógenos. Portanto, é necessário que os conceitos principais sejam assimilados.

O condicionamento clássico é um determinado mecanismo modulador do efeito placebo, dentre vários outros. Esse mecanismo modulador reivindica que a resposta placebo surge depois da exposição repetida do indivíduo a associações de sugestões sensoriais neurais (forma e cor dos comprimidos, ambiente do consultório médico, etc.) com intervenções de tratamento efetivas, como por exemplo, a morfina no tratamento da dor (TEIXEIRA, 2009).

Sabendo da existência de uma resposta placebo analgésica que tinha relação com os opioides do nosso corpo, as pesquisas se desenvolveram ao longo do tempo. Foram realizados diversos estudos de imagens e exames que permitiram a visualização da rede neuronal na qual os opioides endógenos “viajam” quando o efeito placebo analgésico é desenvolvido (MARTINS, 2014).

Desta forma, foi possível atestar que compreender melhor a interação dos opioides endógenos com o efeito placebo analgésico pode representar uma grande oportunidade para a melhoria terapêutica dos pacientes com dor aguda ou crônica (MARTINS, 2014). Logo, entende-se a importância de conhecer mais a respeito do mecanismo analgésico produzido pelo efeito placebo.

## **OBJETIVOS**

O objetivo geral deste trabalho é compreender a atuação dos opioides endógenos como um mecanismo analgésico.

Os objetivos específicos são:

- 1) Compreender os mecanismos da dor e as possíveis formas de amenizá-la.
- 2) Estudar os opioides endógenos, sua produção e seus mecanismos de analgesia.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa foi realizada através de revisões bibliográficas de documentos científicos como livros, artigos, teses, monografias e revistas, sendo instituída com base no método qualitativo. Foram empregadas como estratégias de pesquisa a revisão da literatura por meio de bases de dados como a BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), o Google Acadêmico, a BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), o CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e SiBi (Sistema de Bibliotecas e Informação da UFRJ) e revistas como a MEDLINE, Nature Communications, SciELO, PLOS ONE e PubMed, a fim de revisar o que vem sendo estudado sobre os mecanismos analgésicos do placebo.

# 1. Dor: Conceitos e estratégias de tratamento

## 1.1 Históricos de conhecimento sobre a dor

A preocupação com a dor faz parte da história da humanidade. A busca por esclarecimentos das razões para a ocorrência da dor é de interesse do ser humano desde os primórdios da civilização. Assim, com base nos registros gráficos da Pré-história e nos diversos documentos escritos posteriormente, sabe-se que os povos primitivos já buscavam justificar os mecanismos e tratamentos da dor, através da fundamentação na imaginação coletiva e em modelos pré-lógicos (TEIXEIRA; OKADA, 2009).

Com o passar do tempo, a utilização de argumentos lógicos proporcionou aos povos elementos que justificavam tipos de dores diversos. Esses elementos, que passaram a auxiliar o homem primitivo no combate a dor e as doenças, foram adquiridos através da observação do que ocorria naturalmente. Posteriormente, o desenvolvimento do pensamento lógico, fundamentado em evidências mais concretas, procurou objetivar os fenômenos com achados comparáveis (TEIXEIRA; OKADA, 2009).

Tudo aquilo que se entendia sobre a dor sofreu mudanças extremas, desde a Pré-história até o Século XX (Figura 1).

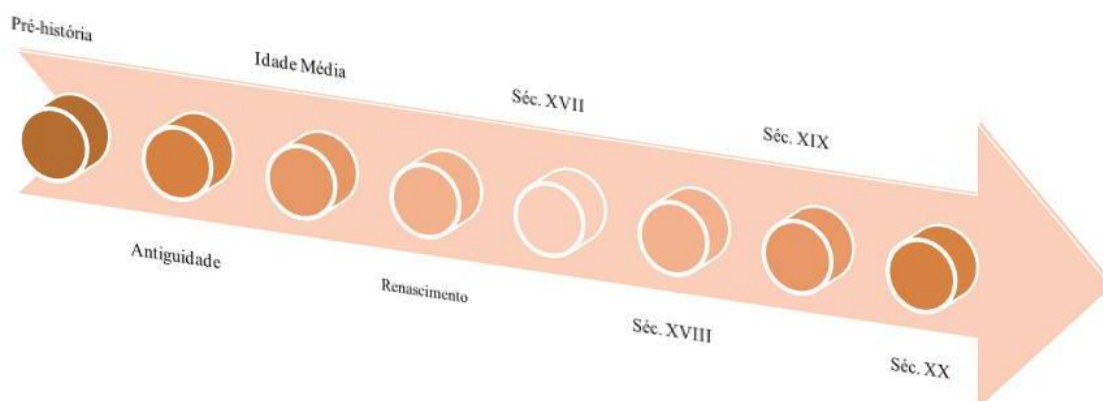


Figura 1 – Linha do tempo que descreve os períodos históricos de evolução do conhecimento sobre a dor.

O homem primitivo apresentava dificuldades para compreender a ocorrência da dor, e então, criava suposições e mitos que buscavam justificar as razões de sua ocorrência. Os métodos empregados como tratamento envolviam a expulsão de demônios e eliminação da dor por meio do auxílio de talismãs, amuletos, expressões verbais, entre outros. Os indivíduos que tinham o poder de eliminar os demônios, maus fluidos e os maus espíritos eram os *xamãs* (expressão que significa conhecer), curandeiros ou feiticeiros. Até hoje existem práticas que se assemelham à estas.

A compreensão da dor como fruto de causas espirituais perdurou muitos séculos, passando por períodos como a Antiguidade e a Idade Média, até que então ocorreu o Renascimento. O período histórico renascentista envolveu os séculos XV e XVI, proporcionando grandes avanços em áreas como a química, a fisiologia e a anatomia (principalmente do sistema nervoso). Além do mais, novos métodos científicos foram adotados, e atingiram-se tais conclusões a partir do crescente avanço de estudos anatômicos, como a de Jean Fernel (1497-1588) que considerou a dor como sintoma do tato. Por fim, Fernel a assimilou como consequência de uma situação, e não como uma percepção de qualidades nocivas.

Produzindo, com o passar do tempo, passos cada vez mais largos no estudo da dor, a ciência dos séculos XVII, XVIII e XIX propiciou a modelagem do conhecimento que possuímos atualmente. Por conseguinte, o homem do séc. XX, principalmente a partir da década de 50, passou a analisar a dor sob o conceito inter e multidisciplinar, adotando, então, o conceito biopsicossocial para a sua compreensão e estabelecendo, por sua vez, a taxonomia, a neuroanatomia, a neurofisiologia, os aspectos psicológicos e as terapêuticas para a dor como frações imprescindíveis nesse âmbito acadêmico (TEIXEIRA; OKADA, 2009).

## 1.2 Principais conceitos da dor: uma discussão

De acordo com Silva e Ribeiro-Filho (2011), a dor é essencial para a sobrevivência, além de também representar o primeiro indicador de qualquer lesão tecidual. Um ferimento e lesão, resultante de qualquer estímulo, conduzem a uma sensação de dor, como o calor, o frio, a pressão, a corrente elétrica, os agentes químicos e até mesmo os movimentos bruscos. Ainda, sabe-se que o sistema sensorial para a dor é extremamente amplo, diferentemente de

outros sistemas sensoriais. Os vários tipos de sensações de dor podem se ligar em uma diversidade de sítios distintos, já que uma sensação dolorosa pode ser iniciada no próprio sistema nervoso central ou em qualquer parte do corpo. Dessa forma, a experiência de percepção é claramente rica e multidimensional, variando tanto em intensidade quanto em qualidade sensorial, assim como em características afetivo-motivacionais.

Uma vez discernida a grandiosidade da concepção de dor, é de se imaginar a dificuldade de descrição das experiências dolorosas, e a sua respectiva compreensão. Visto que estas estão ligadas ao envolvimento com questões pessoais e subjetivas; e que a dor se manifesta de forma muito individual, proporcionando sensações desconfortáveis no geral, ainda que diversas.

Sendo assim, no que diz respeito à assistência à saúde, a dor é um evento comum dentro dos diversos cenários que vão desde o nascimento até a morte. Sabendo disso, os profissionais comprometidos e conscientes de seu papel na equipe de saúde possuem um grande desafio ligado ao alívio da dor, a busca da qualidade na assistência e a minimização de riscos (CALIL SALLUM; GARCIA; SANCHES, 2012).

Dessa forma, na conjuntura do ano de 1973 a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) foi criada, e desde então, o seu comitê de taxonomia vem trabalhando para definir, classificar e identificar a dor em suas diversas formas. O objetivo principal, dentre outros, é o de nortear as terminologias e a conceituação da dor, possuindo fins voltados para o reconhecimento diagnóstico e a formulação de estratégias de tratamento na prática clínica ou em pesquisas. Deste modo, a necessidade eventual de mudança dos conceitos se manifesta a partir do envolvimento com o surgimento de novos meios de diagnóstico e a constante renovação dos métodos de tratamento, apresentando assim, um caráter dinâmico à classificação taxonômica da IASP (MIRANDA; SEDA JUNIOR; PELLOSO, 2016).

Quando em 1994, a IASP divulgou uma definição de dor passando a valorizar aspectos mais subjetivos da experiência: “Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tais lesões”. Essa definição revolucionou o meio científico, pois retirou a atenção de um caráter mais mecanicista da dor.

Atualmente, este ainda é o conceito mais utilizado, ainda que diversas discussões a respeito dele apareçam na comunidade científica, como o caso de Williams e Craig (2016).

Esses pesquisadores propuseram a seguinte atualização na definição da IASP: “uma experiência angustiante associada a uma lesão tecidual atual ou potencial com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais”, levantando, portanto, discussões sobre a necessidade de reavaliar um conceito definido há mais de duas décadas. Entretanto, até o presente momento, não ocorreu nenhuma modificação no que já havia sido estabelecido pela Associação.

### 1.3 Fisiologia da dor: classificações e mecanismos moduladores

Lopes, José (2013) apresentara o conceito de fisiopatologia da dor como uma tarefa impossível de ser descrita, abrangendo toda a sua complexidade frente a outros modelos de anatomia e fisiologia “clássicos”, em poucas páginas e assim, assumiu a postura de afirmar que o seu livro “Fisiopatologia da dor” é uma obra incompleta. Portanto, é de suma importância seguir essa linha justificativa na tentativa de esclarecer que só se tratará de conceitos imprescindíveis ao abordar este assunto.

A epidemiologia da dor possui alguns campos de estudos diversos, dentre eles há as classificações que são: a temporal, a classificação quanto à sua fisiopatologia e aquela quanto à sua origem. No campo da classificação temporal, a literatura descreve duas principais classificações: a dor aguda e a dor crônica. Segundo Teixeira; Siqueira (2009), o comitê de taxonomia da IASP entende a dor, na abordagem temporal, em três classes: a dor inferior a 30 dias, a dor que vai de 30 dias a seis meses e a dor superior a seis meses. Portanto, a dor aguda pode ser compreendida como aquela que possui duração inferior a 30 dias. Já a dor crônica, a que possui uma duração superior a 30 dias. Todavia, existem controvérsias entre diversos autores quanto à duração da dor aguda, e conseqüentemente da crônica. Teixeira et al. (2001), por exemplo, possuía uma diferente compreensão a respeito da dor aguda, baseando-se no conceito de dor visto em Woolf et al. (1999) apud Vitor et al. (2008):

A dor caracteriza-se por uma resposta orgânica protetora, pois alerta o indivíduo para uma lesão iminente ou real dos tecidos, induzindo ao surgimento de respostas reflexas e comportamentais coordenadas com o intuito de manter o dano tecidual o mais controlado possível.

Já para Melzack et al. (1999) apud Vitor et al. (2008), a dor crônica é aquela que passa a se sustentar ou repetir por um período prolongado, causando sofrimento e deixando de demonstrar vantagens biológicas.

De acordo com os mecanismos fisiopatológicos, o Ministério da Saúde (2012) classificou ainda a dor em de predomínio nociceptivo, de predomínio neuropático e dor mista (Quadro 1). A de predomínio nociceptivo é causada pela ativação de nociceptores periféricos, enquanto a de predomínio neuropático é resultado de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso.

	Nociceptiva	Neuropática
Definição oficial	Dor causada por ativação de nociceptores periféricos	Dor causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso
Mecanismo	Transdução fisiológica natural	Geração ectópica de impulsos entre outros
Localização dos Sintomas	Dor local + referida	Território da inervação da via nervosa afetada
Qualidade dos Sintomas	Sensação dolorosa comum da vida diária (bons descritores verbais)	Novas sensações, desconhecidas, aberrantes (maus descritores verbais)
Tratamento	Eficaz, analgesia convencional	Parcialmente eficaz (anticonvulsivantes, antidepressivos)

Quadro 1 – Diferenças entre dor nociceptiva e dor neuropática.

Fonte: SCHESTATSKY, 2008.

Estas diversas divisões realizadas sobre a dor têm como objetivo facilitar o estudo dos atuantes na área da saúde, pois partem da existência de organizações como a IASP e a SBED (Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor), que trabalham buscando facilitar o estudo no meio científico internacional sobre a dor. Dessa forma, a IASP criou uma taxonomia que buscou classificar a dor em cinco itens principais: a região acometida; o sistema envolvido; a característica temporal da dor; a intensidade da dor relatada pelo doente e a etiologia da dor, a fim de auxiliar e modificar a comunicação e a interpretação dos dados relacionados à esfera da dor (PAGURA, 2009).

Cada item apresenta as suas extensas subdivisões que justificam a sua criação, como por exemplo, “o sistema envolvido” que engloba os sistemas: nervoso central, periférico e/ou neurovegetativo; fatores psicológicos e sociais, respiratório e/ou cardiovascular,

musculoesquelético e/ou tecido conjuntivo, cutâneo, subcutâneo e/ou glandular, gastrointestinal, geniturinário e outros órgãos ou vísceras (PAGURA, 2009).

O principal componente fisiológico da dor é chamado nocicepção (Figura 2). Esse conceito é compreendido como os processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais que são gerados como uma resposta para um impulso doloroso nocivo e extremo. Resumidamente, três neurônios formam uma cadeia. Um de primeira ordem é originado na periferia e se projeta para a medula espinhal. O outro de segunda ordem se eleva pela medula espinhal. E o de terceira ordem se projeta para o córtex cerebral, chegando ao sistema nervoso central (VITOR et al, 2008; KLAUMANN, 2008).

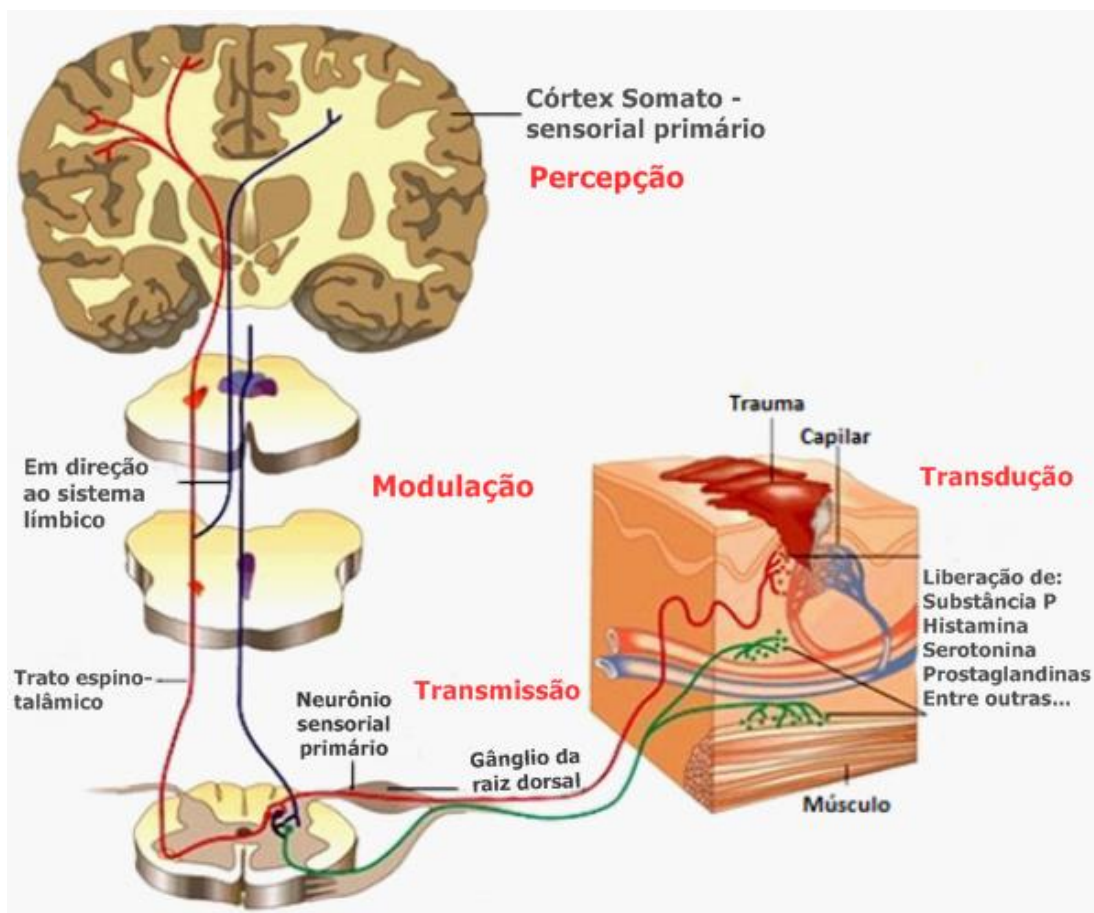


Figura 2 – Fisiologia da nocicepção.

Traduzido de PABÓN-HENAO; PINEDA-SAAVEDRA; CAÑAS-MEJÍA, 2015.

Klaumann et al. (2008) descrevem os nociceptores como terminações nervosas livres dos neurônios de primeira ordem, com a função de preservar a homeostasia<sup>1</sup> tecidual, assinalando uma injúria potencial ou real. Consecutivamente, o autor expõe uma classificação dos neurônios de primeira ordem em três grandes grupos: segundo o seu diâmetro, seu grau de mielinização<sup>2</sup> e sua velocidade de condução.

1. Fibras A $\beta$ : são fibras de diâmetro grande (maior que 10  $\mu\text{m}$ ), mielinizadas e de condução rápida, responsáveis por sensações inócuas (Figura 3).
2. Fibras A $\delta$ : são de diâmetro intermediário (2 a 6  $\mu\text{m}$ ), mielinizadas. Sua velocidade de condução é intermediária, modulando a primeira fase da dor: mais aguda ou semelhante à pontada.

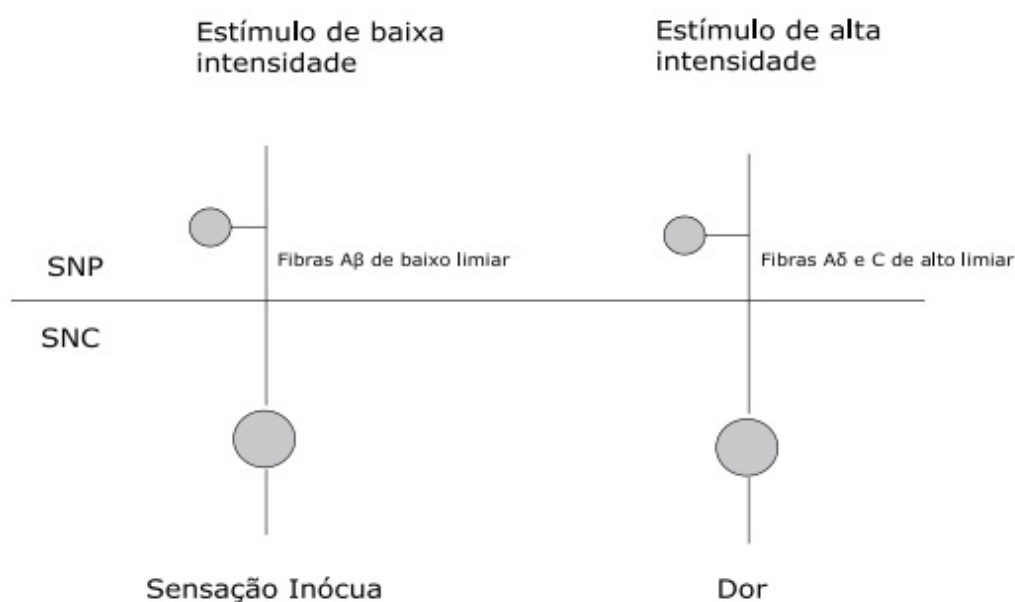


Figura 3 – Fibras aferentes responsáveis pelas informações nociceptivas.

Fonte: KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008.

3. Fibras C: são fibras de diâmetro pequeno (0,4 a 1,2  $\mu\text{m}$ ), não mielinizadas e de velocidade de condução lenta, responsáveis pela segunda dor ou dor difusa, queimação persistente.
4. Na ausência de dano tecidual ou nervoso as fibras A $\beta$  somente transmitem informação referente a estímulos inócuos, como tato,

<sup>1</sup> Processo de regulação pelo qual um organismo consegue a constância do seu equilíbrio.

<sup>2</sup> Desenvolvimento da bainha mielinica ao redor dos cilindros nervosos.

vibração e pressão. Normalmente, a informação nociceptiva é transmitida por fibras do tipo C e A $\delta$  localizadas na pele, vísceras, vasos sanguíneos, peritônio<sup>3</sup> pleura, periosteio<sup>4</sup> tendão, fáscia<sup>5</sup>, cápsula articular<sup>6</sup> e fibras do músculo esquelético [...].

#### **1.4 Analgesia, hiperalgesia e estratégias de tratamento sintomáticas**

O termo analgesia, segundo o Mini Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa é definido como “ausência de sensibilidade a dor” (Ferreira, 2005). E ainda, de acordo com Pagura (2009) esse termo se refere à “ausência de resposta dolorosa após aplicação de estímulos que normalmente causam dor”. Oliveira et al. (1997), por sua vez, afirma que a analgesia é a abolição da sensibilidade à dor sem supressão das outras propriedades sensitivas, nem perda de consciência. E contextualiza, em seguida, que a preservação do organismo possui a dor como seu mecanismo mais eficaz de preservação do ponto de vista neurofisiológico. Levando em consideração, então, a questão dos indivíduos com ausência de sensibilidade à dor, que pode ser genética ou adquirida.

Quanto ao termo hiperalgesia, Pagura (2009) o conceitua como um “aumento da resposta aos estímulos dolorosos”. Além dele, Oliveira et al. (1997) configura o termo como o aumento da sensibilidade aos estímulos nociceptivos.

Klaumann et al. (2008) constrói uma diferenciação entre a hiperalgesia primária e a secundária. A hiperalgesia primária, que possui grande importância por iniciar o processo de nociceção, é expressa como a hiperalgesia na região de lesão tecidual. Já a hiperalgesia secundária é descrita como a hiperalgesia na região que circunda a lesão tecidual.

Esses termos apresentam grande importância na facilitação e na compreensão dos mecanismos fisiológicos em resposta a dor. Tendo isso em vista, entende-se que a ação dos medicamentos empregados para o tratamento também tem o seu valor na realidade de um

---

<sup>3</sup> Membrana serosa que forra as paredes abdominais (peritônio parietal) e recobre as vísceras, mantendo as vísceras em sua posição por meio de dobras, chamadas mesentérios.

<sup>4</sup> Membrana conjuntiva que envolve os ossos e assegura seu crescimento em espessura.

<sup>5</sup> Membrana ou lâmina fibrosa que envolve os músculos ou regiões anatômicas.

<sup>6</sup> Um invólucro membranoso que encerra as superfícies articulares, possuindo duas camadas: a membrana fibrosa (externa) e a membrana sinovial (interna).

profissional da saúde, e entendê-las só é possível caso esses conceitos estejam bem assimilados.

As estratégias de tratamento da dor englobam, na maior parte das vezes, métodos farmacológicos. O protocolo clínico do Ministério da Saúde (2012) afirma, por exemplo, que “A dipirona é um analgésico eficaz no tratamento de dores miofasciais<sup>7</sup> e viscerais agudas” e “O paracetamol pode ser utilizado para a analgesia da maior parte das síndromes dolorosas”. Posto isto, é possível depreender que esses são alguns exemplos dos analgésicos mais utilizados para a dor no Brasil. Mas é de suma importância salientar que não são os únicos. A variedade do mercado de analgésicos é gigante.

OLIVEIRA et al. (1997) afirma ainda que os métodos não farmacológicos de controle da dor são explicados por meio da atuação de mecanismos auto-analgésicos. Por exemplo: a acupuntura (em que a anestesia é bloqueada pela naloxona, portanto, é mediada pela morfina<sup>8</sup>). Por fim, tendo em vista que analgésicos podem ser todos aqueles que tenham a possibilidade de produzir respostas analgésicas, os opioides se apresentam, e entender o que são eles é primordial.

---

<sup>7</sup> Uma dor muscular que se manifesta quando um ponto específico do corpo é pressionado.

<sup>8</sup> Mecanismo de atuação dos opioides, que será aprofundado no capítulo seguinte.

## 2. Opioides

Ao longo dos anos houve diversas alterações das nomenclaturas dos derivados do ópio, indo desde narcóticos até opiáceos. O termo atualmente utilizado foi proposto pelo professor George H. Acheson, por volta da década de 20, que o descreveu englobando as drogas com ação semelhante à morfina (Figura 4), mas de estrutura química distinta, denominados opioides. Todavia, o conceito evoluiu e passou a compreender todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides, como agonistas ou mesmo antagonistas (DUARTE, 2005).

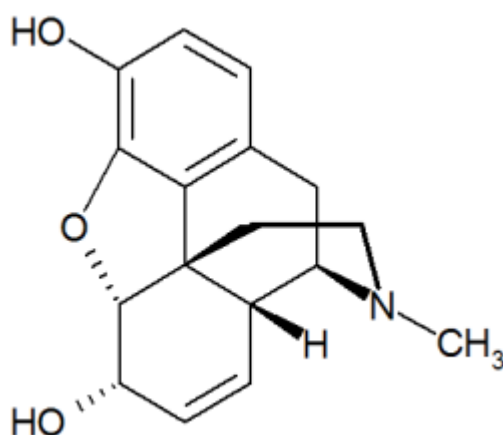


Figura 4 – Estrutura química da Morfina (fármaco opioide).

A Sociedade Brasileira de Anestesiologia [201-?] relata as diferenças entre os conceitos de ópio, opioide e opiáceo. O primeiro é definido como uma mistura alcalóide<sup>9</sup> extraída da planta papoula - *Papaver Somniferum* (Figura 5). Já o segundo é conceituado como qualquer composto natural, semissintético ou sintético que se ligue especificamente aos receptores opioides e apresente propriedades similares às dos opioides endógenos. Por fim, o último é expresso como qualquer opioide natural derivado do ópio, como a heroína.

<sup>9</sup> As estruturas alcaloides são formadas por anéis heterocíclicos, contendo nitrogênio.

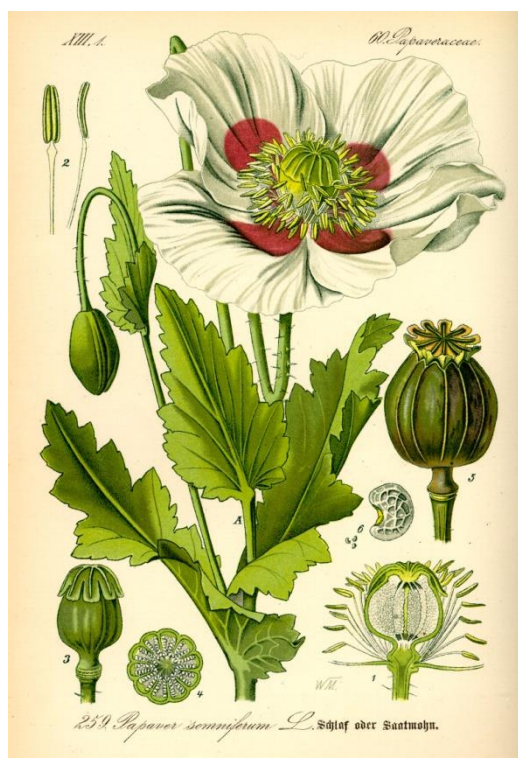


Figura 5 - *Papaver Somniferum*. Fonte: THÓME, O. W. *Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz*. Gera, Germany: 1885.

Para Martins (2014), é possível englobar os opioides em quatro categorias: opioides semissintéticos, como a heroína; alcalóides de ópio, elaborados através da papoula *Papaver somniferum*, como a morfina; opioides sintéticos como a metadona, no qual a estrutura não está ligada com a morfina e os opioides endógenos, como os peptídeos opioides.

Sendo necessária complementar a definição de opioide, Barros; Ferris (2009) dizem:

Os opióides são todas as substâncias que, independentemente da sua origem, exercem seus efeitos em consequência à sua ligação aos receptores opióides, tendo, dessa forma, suas ações inibidas pelos antagonistas opioides, como a naloxona (pág. 1075).

## 2.1 Receptores opioides

Segundo Garcia; Cardoso; Dos-Santos (2012), os receptores opioides estão presentes em terminais periféricos de neurônios sensoriais e são capazes de produzir analgesia.

Uma grande diversidade de denominações dada aos receptores opioides foi usada desde as suas primeiras identificações. Atualmente, a nomenclatura estabelecida é a aprovada pela "União Internacional de Farmacologia", que identifica os receptores opioides da seguinte forma: MOP (receptor peptídico opioide mu); KOP (receptor peptídico opioide kappa), DOP (receptor peptídico opioide delta) e NOP (receptor peptídico FQ de nociceptinas orfanina). Além disso, também existem muitos subtipos de receptores opioides, como dois MOP, três KOP e dois DOP (Sociedade Brasileira de Anestesiologia, [201-?]). Conjuntamente, sabe-se que os receptores possuem afinidades distintas para os diversos tipos de opioides (Tabela 1).

Ao longo do desenvolvimento da história, e com o avanço da ciência, a descoberta de receptores opioides em neurônios sensoriais foi responsável por gerar a pesquisa de peptídeos ligantes endógenos nos tecidos com processos inflamatórios (GARCIA; CARDOSO; DOS-SANTOS, 2012). Esses ligantes seriam então conhecidos como opioides endógenos.

Tabela 1– Relações dos principais opioides e suas respectivas afinidades com cada receptor. Fonte: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, [201-?].

OPIÓIDE	TIPOS DE RECEPTORES			
	MOP	KOP	DOP	NOP
<i>Endógeno</i>				
Beta-endorfina	+++	+++	+++	-
Encefalina	+	-	+++	-
Dinorfina A & B	++	+++	+	+
Nociceptina/orfanina FQ	-	-	-	+++
<i>Drogas Clínicas</i>				
<i>Agonistas</i>				
Morfina	+++	+	+	-
Petidina	+++	+	+	-
Diamorfina	+++	+	+	-
Fentanil	+++	+	-	-
<i>Agonistas parciais</i>				
Buprenorfina	++	+	-	-
Pentazocina	-	++	-	-
<i>Antagonistas</i>				
Naloxone	+++	++	++	-
Naltrexone	+++	++	++	-

+ = baixa afinidade; ++ = afinidade moderada; +++ = alta afinidade; - = ausência de afinidade

## 2.2 Opioides endógenos e exógenos

Os opioides, dentro de sua variedade, também podem ser classificados em endógenos ou exógenos. Os endógenos, atuantes em receptores próprios, inibem, através das vias aferentes, a percepção da sensação dolorosa. Já os exógenos, como a morfina e a meperidina, agem

nestes receptores, mimetizando os efeitos dos opioides endógenos e produzindo analgesia (DAUDT et al., 1998).

Martins (2014) relata os opioides endógenos como pentapeptídeos produzidos em uma grande variedade de neurônios e, de forma notável, em monócitos, linfócitos e granulócitos de tecidos inflamados. Ademais, os opioides endógenos se dividem em três classes: encefalinas, dinorfinas e endorfinas.

A afinidade e a consequente ação dos opioides no receptor opióide são fatores que auxiliam em mais uma subclassificação dos opioides. Eles podem ser interpretados como agonista, antagonista, agonista parcial e agonista-antagonista (Tabela 2) (BARROS; FERRIS, 2009).

Tabela 2– Definições de outra subdivisão dos opioides.

Fonte: BARROS; FERRIS, 2009.

<b>Classe</b>	<b>Definição</b>	<b>Exemplo</b>
Agonista	Fármaco que, ao se ligar ao receptor, resulta em atividade intrínseca máxima deste	morfina
Antagonista	Fármaco que, ao se ligar ao receptor, resulta em atividade zero, ou seja, inibe completamente a ação deste	naloxona
Agonista parcial	Fármaco que, ao se ligar ao receptor, resulta em menor nível de atividade intrínseca deste	buprenorfina
Agonista-antagonista	Fármaco que age simultaneamente, de forma distinta, em diferentes receptores	nalbufina

### 2.3 Mecanismos de ação dos opioides endógenos

Estudos feitos há alguns anos mostraram que os opioides não tinham apenas uma ação em receptores da medula espinhal e cerebrais, mas também em neurônios sensoriais

periféricos, levando então a um detalhamento da via de atuação dessas substâncias fora do sistema nervoso central. O que é considerado um gatilho para a regulação de receptores opioides em neurônios sensoriais adultos é o estímulo doloroso inflamatório. A resposta inflamatória, no que lhe concerne, é aquela que é acompanhada pela proliferação de receptores opioides nos terminais sensoriais periféricos. Afinal, todo esse processo resulta em uma alta densidade de receptores opioides nos terminais nervosos periféricos, que contribuem para a eficácia antinociceptiva dos opioides nos tecidos inflamados. Há uma contribuição tanto dos receptores opioides centrais quanto dos periféricos nas primeiras horas da resposta inflamatória; todavia, nos estágios mais tardios, depois de vários dias, a analgesia endógena é mediada predominantemente por receptores periféricos, tornando-se assim, mais prevalente com a intensidade e duração da inflamação (GARCIA; CARDOSO; DOS-SANTOS, 2012).

Os opioides endógenos acabam possuindo uma gama de funções no sistema nervoso central. Envolvidos nas respostas ao *stress* (quando liberados na medula adrenal) e imunológicas (encontradas em várias células inflamatórias). Eles também satisfazem vários critérios para serem considerados neurotransmissores, como a sintetização neuronal e a localização em vesículas pré-sinápticas. A comprovação do papel dos opioides endógenos no controle nociceptivo teve como base o efeito analgésico da morfina, e se deu através de estudos imunohistoquímicos que demonstraram que eles estão presentes em áreas e processos do sistema nervoso central envolvidos no controle da dor. No final, ainda mostrou-se que há um aumento da percepção da dor com a administração de antagonistas de opioides (MARTINS, 2014).

A analgesia produzida pelos opioides é um mecanismo central, e apresenta como ação os antagonistas dos neurotransmissores envolvidos na dor. Os fármacos que são produzidos pela indústria farmacêutica e estão relacionados a esse tipo de atividade central são mais fortes, pois agem em uma fase maior da nocicepção, depois da atividade dolorosa inicial. Já os mecanismos da analgesia periféricos envolvem a síntese da prostaglandina (Figura 6), que acaba sendo um sinal químico do processo analgésico. Os fármacos relacionados a esses mecanismos são popularmente conhecidos e comercializados. Eles agem na inibição das COXs, enzimas ciclooxigenases (Quadro 2).

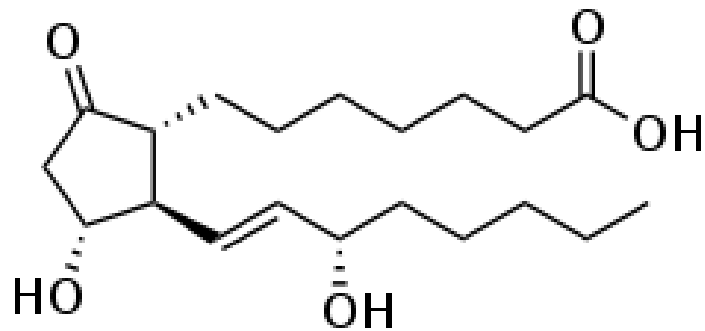


Figura 6– Prostaglandina.

### Mecanismos da Analgesia

	<b>Periféricos</b>	<b>Centrais</b>
<b>Neurotransmissão para a Hiperálgia Primária</b>	<b>Síntese da Prostaglandina</b>	<b>Receptores Opioides</b>
<b>Analgesia</b>	<b>Inibição das ciclo-oxigenases (COX-1, COX-2 e COX-3)</b>	<b>Ação de antagonistas dos neurotransmissores envolvidos na dor (Opioides exógenos e endógenos)</b>
<b>Fármacos e neurotransmissores Analgésicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracetamol (inibe a COX-3)</li> <li>- Dipirona (inibe a COX-1, COX-2 ou ambas)</li> <li>-Ibuprofeno (inibe a COX-1, COX-2 ou ambas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Morfina (Opioide exógeno)</li> <li>- Naloxona (Opioide exógeno)</li> <li>- Endorfinas (Opioide endógeno)</li> </ul>

Quadro 2– Mecanismos de analgesia.

Por conseguinte, fatores que permitem a liberação de alguns opioides endógenos em nosso organismo são fundamentais nos processos de analgesia (Figura 7). E com o avanço de

estudos relacionados a esses mecanismos de ativação dos opioides endógenos, o efeito placebo, até então com propriedades desconhecidas, passou a ser uma questão em voga, por resultar em um processo analgésico, em algumas situações.

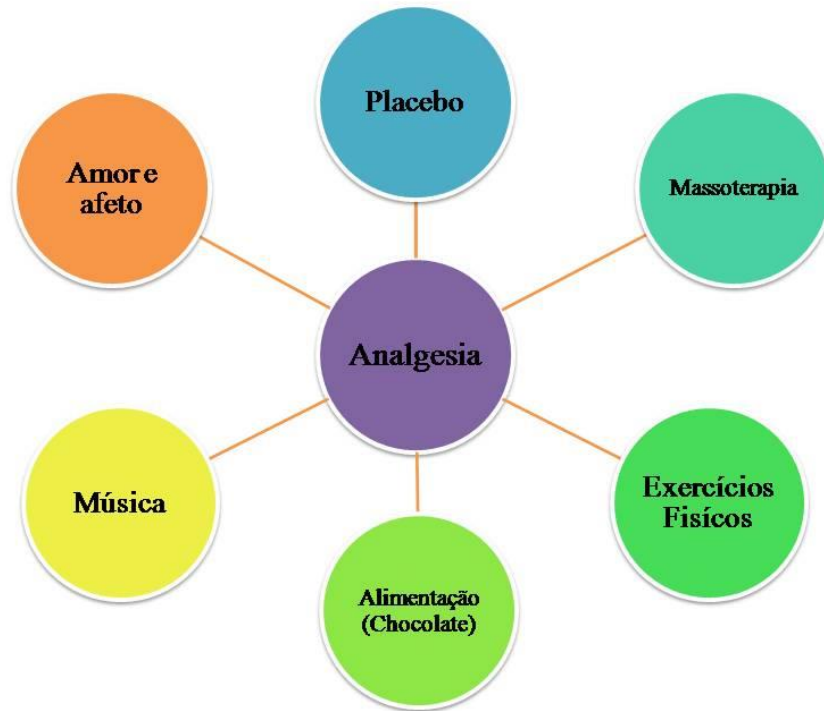


Figura 7– Fatores que auxiliam no processo de analgesia.

## 2.4 O efeito placebo e sua relação com os opioides endógenos.

### 2.4.1 O efeito placebo

Segundo Teixeira, 2009, o efeito ou resposta placebo é definido como a melhoria dos sintomas e/ou funções fisiológicas do organismo em resposta a fatores supostamente inespecíficos e aparentemente inertes (sugestão verbal ou visual, comprimidos inertes, injeção de soro fisiológico, cirurgia fictícia, etc.), sendo atribuível, comumente, ao simbolismo que o tratamento exerce na expectativa positiva do paciente.

Existem determinados mecanismos moduladores do efeito placebo, dentre eles o condicionamento clássico. Esse mecanismo modulador reivindica que a resposta placebo surge depois da exposição repetida do indivíduo a associações de sugestões sensoriais neurais (forma e cor dos comprimidos, ambiente do consultório médico, etc.) com intervenções de tratamento efetivas, como por exemplo, a morfina no tratamento da dor (TEIXEIRA, 2009).

#### 2.4.2 Empregos do placebo e seus aspectos éticos

Há muitas controvérsias quanto ao emprego do placebo, pois a legislação no Brasil é rígida, sendo assim, muitos estudos sobre a área não são realizados. No Item III.3 b) da resolução 466/12 – Dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos:

b) ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento.

#### 2.4.3 A relação entre o efeito placebo e os opioides endógenos

Os peptídeos opioides endógenos cerebrais, as endorfinas, que atuam nos mesmos sítios dos receptores dos analgésicos opioides exógenos, como a morfina, são mediadores da resposta placebo analgésica. A confirmação dessa hipótese se deu por conta de uma série de experimentos que evidenciaram o bloqueio da resposta placebo analgésica pela infusão de naloxona, antagonista dos receptores opioides (TEIXEIRA, 2009).

Sabendo da existência de uma resposta placebo analgésica que tinha relação com os opioides do nosso corpo, as pesquisas se desenvolveram ao longo do tempo. Foram realizados estudos de imagem, que avaliaram resultados de exames imagiológicos como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a TEP, e acabaram permitindo um avanço nessa compreensão do efeito placebo e do papel admitido pelos opióides endógenos nele. Esses exames permitiram a visualização da rede neuronal na qual os opioides endógenos circulam quando o efeito placebo analgésico é desenvolvido (MARTINS, 2014).

### **3. Considerações finais**

A sobrevivência dos seres humanos é mediada pela dor, que produz respostas e sensações importantes, e assim, acaba representando um controle essencial da experiência humana. Além disso, um tipo de dor, como a dor crônica, é considerado um problema de saúde pública e compreender os mecanismos eficazes que possam diminuir esse índice e os sofrimentos dessas experiências dolorosas, são muito importantes para o meio científico.

No campo de estudos da dor, a área da analgesia é extensa. O seu efeito é composto por diferentes mecanismos, dentre eles, os produzidos pelos opioides, que podem ser exógenos e endógenos. Os opioides endógenos acabam sendo essenciais para as respostas analgésicas, pois são os responsáveis por inibir a informação dolorosa através de receptores próprios. Quando então, na tentativa de compreender algumas curiosidades terapêuticas, como o funcionamento da acupuntura, foi descoberto algumas mediações e relações dos opioides endógenos com esse processo.

Dessa forma, é possível atestar a necessidade de incentivar os estudos a respeito dos opioides endógenos, para assim compreender melhor a sua atuação no processo de analgesia, em resposta a processos dolorosos enfrentados pelos indivíduos. E então, melhor o bem-estar dos pacientes que sofrem com os processos dolorosos em sua vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANESTESIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA. Tutorial de anestesia da semana: farmacologia dos opióides (parte 1 e 2). Hospital Governador Celso Ramos: [201-?].

BARROS, G. A. M; FERRIS, F. D. **Analgésicos opióides sistêmicos**. In: NETO, A. O. et al. *Dor: Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 1074.

CALIL SALLUM, A. M.; GARCIA, D. M.; SANCHES, M. Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, n. 1, 2012.

DA UNIÃO, D. O. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA SAS/MS Nº 1.083, DE 2 DE OUTUBRO DE 2012. *Links*, v. 601, p. 10, [s.d.].

DAUDT, A. W. et al. Opiates in pain management-correct or underestimate use? Data from a university hospital. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 44, n. 2, p. 106–110, 1998.

DOURADO et al. **Dor e efeito Placebo**. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial* v.4, n.3, p. 197 - 203, jul/set – 2004.

DUARTE, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides. **Rev. Bras. Anesthesiol.** v. 55, n. 1, p. 135–146, 2005.

FERREIRA, A. B. H. *Miniaurélio*: o dicionário da língua portuguesa. 6 ed. rev. Curitiba: Positivo, 2005.

GARCIA, J. B. S.; CARDOSO, M. G. DE M.; DOS-SANTOS, M. C. Opioides e o sistema imunológico: relevância clínica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 5, p. 713–718, out. 2012.

IASP TAXONOMY WORKING GROUP. **Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage**. In: IASP TASK FORCE ON TAXONOMY. *Classification of Chronic Pain*. Second Edition. Seattle: IASP Press, 1994. Part III, p.209-214.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. PATOFISIOLOGIA DA DOR. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, 15 jul. 2008.

LOPES, JOSÉ MANUEL CASTRO. Fisiopatologia da dor. In: *Dor, o 5º sinal vital*. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2015.

MARTINS, Carvalho; Hélder. *Os Opioides Endógenos No Efeito Placebo Analgésico*. 2014. 38 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal. 2014.

MIRANDA, C. C. V.; SEDA JUNIOR, L. DE F.; PELLOSO, L. R. C. DO A. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, 2016.

OLIVEIRA, C. C. et al. A dor e o controle do sofrimento. **Rev Psicofisiol., Belo Horizonte**, v. 1, n. 1, p. 1–26, 1997.

PAGURA, J. R. **Taxonomia da dor**. In: NETO, A. O. et al. *Dor: Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 91.

PARENTE, R. C. M.; DE OLIVEIRA, M. A. P.; CELESTE, R. K. Qual é o valor do placebo em pesquisas clínicas? **Femina**, v. 39, n. 4, p. 178, 2011.

SCHESTATSKY, P. DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA. 2008.

SILVA, J. A.; RIBEIRO-FILHO, N. P. A dor como um problema psicofísico. **Revista Dor**, v. 12, n. 2, p. 138–151, 2011.

TEIXEIRA, J. M.; OKADA, M. **Dor: evolução histórica dos conhecimentos**. In: NETO, A. O. et al. *Dor: Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 58.

VITOR, A. O. et al. Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. **RECIIS**, v. 2, n. 1, 3 jul. 2008.

WILLIAMS, A. C. DE C.; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain: **PAIN**, v. 157, n. 11, p. 2420–2423, nov. 2016.

## BIBLIOGRAFIA

BRANDÃO JR, P. M. C. **Para Além da Dor, o Corpo**. 234 f. Tese. Programa de Pós-graduação do Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N.; INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (EDS.). **Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms**. 2nd ed ed. Seattle: IASP Press, 1994.

Revista de Psicofisiologia, 1(1), 1997. *Conceito de Dor*. Instituto de Ciências Biológicas (ICB) – UFMG. Disponível em: <[http://labs.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista1/volume1\\_a\\_dor\(I\)/cap2\\_conceito.htm](http://labs.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista1/volume1_a_dor(I)/cap2_conceito.htm)>. Acesso em: 15 de Nov. 2017.

ROCHA, M. M.; PRETTE, Z. A. P. D.; PRETTE, A. D. Placebo na pesquisa psicológica: algumas questões conceituais, metodológicas e éticas. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 4, n. 2, 2008.

SBED. *Epidemiologia da Dor nas Mulheres*. 2007. Disponível em: <[http://www.sbed.org.br/lermais\\_materias.php?cd\\_materias=388&friurl=-Epidemiologia-da-Dor-nas-Mulheres-](http://www.sbed.org.br/lermais_materias.php?cd_materias=388&friurl=-Epidemiologia-da-Dor-nas-Mulheres-)>. Acesso em: 5 Dez. 2017.

Shapiro A. *Semantics of the placebo*. Psych Quar. 1968;42(4):653-95.

SIQUEIRA, J. T. T. *Estudos sobre dor no Brasil e consenso brasileiro sobre o uso de opioides em dor*. 2013. Disponível em: <[http://www.sbed.org.br/lermais\\_materias.php?cd\\_materias=168&friurl=-Estudos-sobre-dor-no-Brasil-e-consenso-brasileiro-sobre-o-uso-de-opioides-em-dor-](http://www.sbed.org.br/lermais_materias.php?cd_materias=168&friurl=-Estudos-sobre-dor-no-Brasil-e-consenso-brasileiro-sobre-o-uso-de-opioides-em-dor-)>. Acesso em: 11. Dez. 2017.

SIQUEIRA, J. T. T. *Porque a Dor é uma questão também de Saúde Pública!* Disponível em: <[http://www.sbed.org.br/materias.php?cd\\_secao=74](http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=74)>. Acesso em: 11. Dez. 2017.

TEIXEIRA, J. M; SIQUEIRA, T. D. R. S. **Epidemiologia da dor**. In: NETO, A. O. et al. *Dor: Princípios e Prática*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 58.

TEIXEIRA, M. J. *O que é Dor?* Disponível em: <[http://www.sbed.org.br/materias.php?cd\\_secao=76](http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=76)>. Acesso em: 11. Dez. 2017.

TEIXEIRA, M. Z. Bases psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo-nocebo: evidências científicas que valorizam a humanização da relação médico-paciente. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 1, p. 13–8, 2009.

VITOR, A. O. et al. Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. **RECIIS**, v. 2, n. 1, 3 jul. 2008.