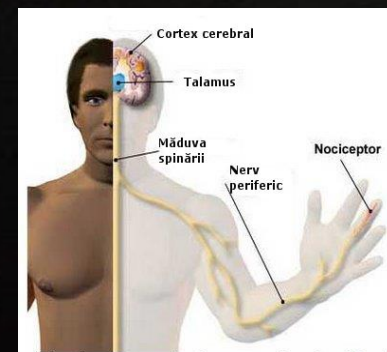


DUREREA



Prof. univ. dr. habil. CRISTIAN NEAMȚU

octombrie 2020

Durerea este o reacție nespecifică de apărare, ce apare doar în stare de veghe conștientă și reprezintă un semnal de alarmă care anunță existența unui proces lezional, într-o anumită regiune a corpului, în acel moment.

IASP (International Association for the Study of Pain) definește durerea ca: “o experiență senzorială și emoțională, neplăcută, determinată de distrugerii tisulare actuale sau potențiale sau descrisă în termenii unei astfel de leziuni”. Lewis afirma despre durere că se cunoaște din experiență și se definește prin comparație.

Durerea este cea mai comună și frecventă manifestare a stărilor patologice, iar reactivitatea substratului anatomo-lezional este descrisă de pacienți subiectiv, în diverse moduri: furnicăături, junghi, arsură, înțepătură, rupere, torsiune, compresiune, etc. Totodată, componenta afectivo-emoțională a durerii modifică sau agravează caracterul său de bază.

MECANISMUL ALGEZIC

Detectează, localizează și identifică procesele lezionale prin producerea și percepția senzației de durere ce se realizează în 3 etape:

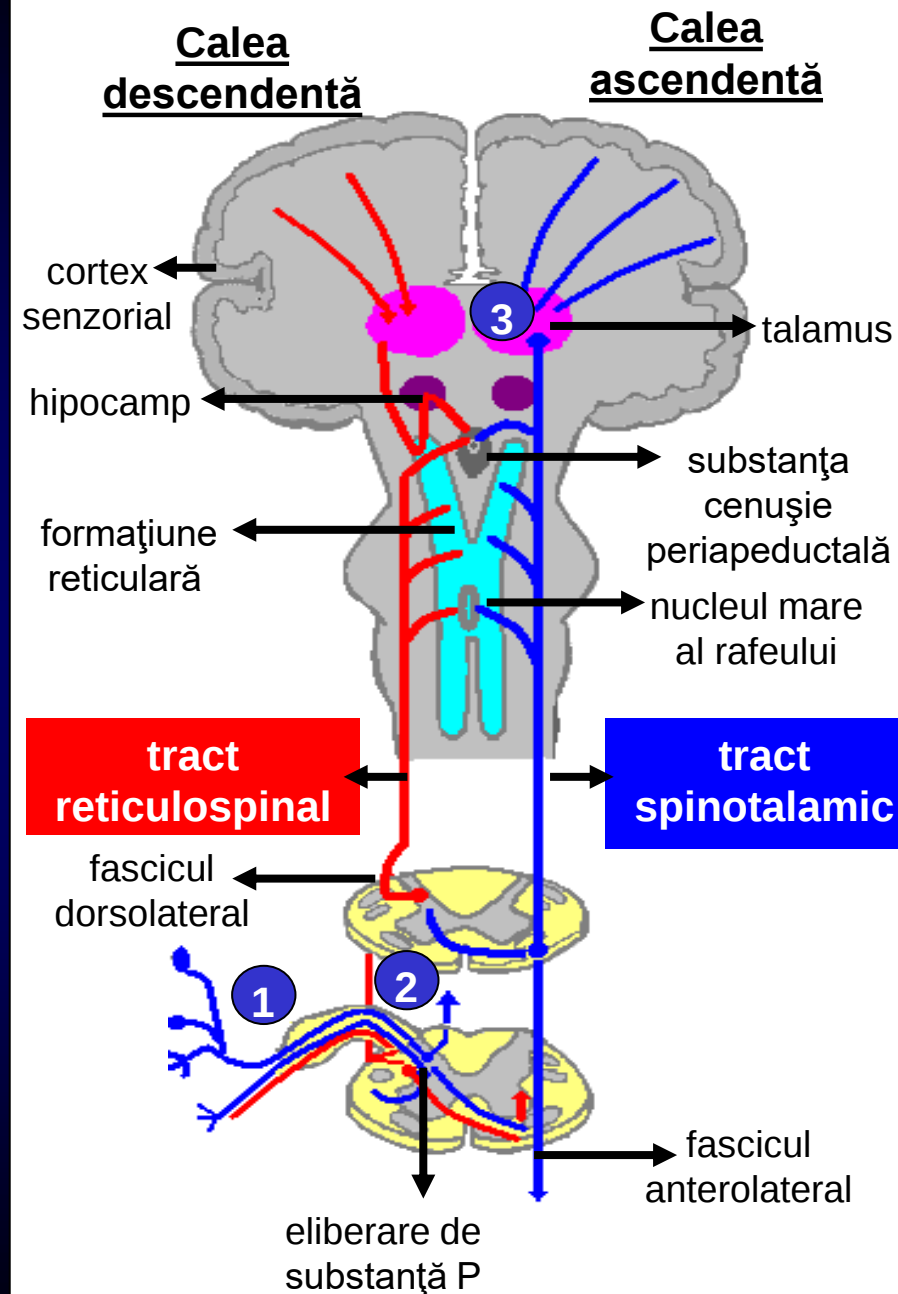
- etapa periferică de recepție în care se produce contactul dintre stimulii algogeni și nociceptori
- etapa intermediară de transmitere a impulsurilor algogene prin căile sensibilității dureroase
- etapa de integrare a senzației dureroase și uneori fixarea în memorie a acesteia

APARATUL SENZORIAL AL DURERII

Este format din:

- nociceptori,
- căile de transmitere ascendente intranevraxiale și extranevraxiale,
- centrii de integrare
- căile descendente antinociceptive.

Determină transducerea semnalului algogen, la potențial de acțiune, datorită depolarizării membranelor neuronale, propagarea acestuia, modularea și proiecția sensibilități dureroase.



STIMULII ALGOGENI

- percepția dureroasă este declanșată în urma contactului dintre nociceptori și stimuli algogeni
- pot fi exteroceptivi în cazul tegumentului sau interoceptivi în cazul viscerelor
- sunt nocivi atunci când intensitatea lor atinge pragul minim necesar inducerii leziunilor tisulare
- sunt clasificați în 3 categorii: termici, mecanici și chimici.
- durerea lentă este declanșată de toate cele trei tipuri de stimuli, iar cea rapidă doar de stimuli termici și mecanici.

Clasificarea stimulilor algogeni

Termici

- temperaturile extreme

Mecanici

- vibrație, presiune intensă
- înțepături, rupturi
- tracțiune vasculară sau a organelor interne
- compresiune
- contracție violentă
- spasm muscular
- întinderea extremă a mușchiului
- distensia capsulei organelor parenchimatoase sau a unor organe cavitare

Chimici eliberați din țesuturile lezate

Activează direct terminațiile nervoase

- **bradikinina** – are efectul cel mai puternic algogen ce induce durerea în leziunile tisulare
- **histamina**
- **serotonina**
- **enzime proteolitice**
- **H⁺, K⁺** - activează receptorii sensibilizați

Amplifică sensibilitatea terminațiilor nervoase

- **PG** și **LT (E, F)** potențează efectul algogen prin sensibilizarea terminațiilor nervoase la alte substanțe algogene
- **substanța P (SP)** este o tahikinină, produsă de protoneuroni și eliberată la nivelul primei sinapse ce produce activarea receptorilor silențioși și eliberarea de histamină din mastocite și de serotonină din trombocite

RECEPTORII PERIFERICI AI DURERII

Cu toate că nu există receptori specifici pentru stimulii algogeni, percepția dureroasă se realizează cu ajutorul nociceptorilor.

Nociceptorul aferent primar este alcătuit din 3 tipuri de neuroni aferenți (**senzoriali primari, motori și postganglionari simpatici**) care au corpul celular în ganglionii spinali de pe rădăcinile posterioare ale nervilor spinali.

La nivelul viscerelor se găsesc **nociceptorii silențioși** ce nu pot fi activați prin stimuli mecanici, termici sau în mod spontan. Producerea senzației dureroase la nivelul lor are loc doar în prezența mediatorilor inflamației

Există în organism și **tesuturi ce nu au receptori pentru durere** precum: endocardul, parenchimul hepatic, splenic, renal, pulmonar și cortexul cerebral; cu toate acestea sensibilitatea nociceptivă din aceste regiuni este transmisă de către **nociceptorii prezenți la nivelul capsulelor organelor respective sau a meningelui.**

RECEPTORII PERIFERICI AI DURERII

1.

Terminațiile nervoase libere (TNL)

- sunt prelungiri periferice ale protoneuronilor din ganglionii spinali sau din omologii acestora din nervii cranieni.
- sunt reprezentate de fibrele mielinicele A δ și amielinice C
- se găsesc difuz, extracelular, la nivelul tegumentului, fasciilor, tendoanelor, aponevrozelor, mușchilor scheletici, adventicei vaselor și submucoasei viscerelor.
- au o distribuție predominantă la nivel tegumentar comparativ cu viscerele $\implies$ durere tegumentară foarte bine delimitată față de durerea viscerală care este surdă, difuză, greu de localizat.
- sunt inadaptable sau adaptabile foarte lent $\implies$ persistență în timp a durerii la aceeași intensitate, atâta timp cât acționează agentul algogen

RECEPTORII PERIFERICI AI DURERII

2.

Formațiunile încapsulate

- declanșează senzația de durere doar în cazul unor stimuli nociceptivi foarte intenși
- sunt reprezentate de următorii corpusculi:
 - Meissner – sunt sensibili la atingeri fine, cu frecvență joasă
 - Vater-Pacini – sunt stimulați de mișcări rapide de intensitate redusă
 - Golgi-Mazzoni - receptionează presiuni mai slabe decât corpusculii Vater-Pacini
 - Ruffinii – rol în percepția senzațiilor de cald
 - Krause – rol în percepția senzațiilor de rece.

Căile aferente au 3 stații:

1) *protoneuronul senzitiv*

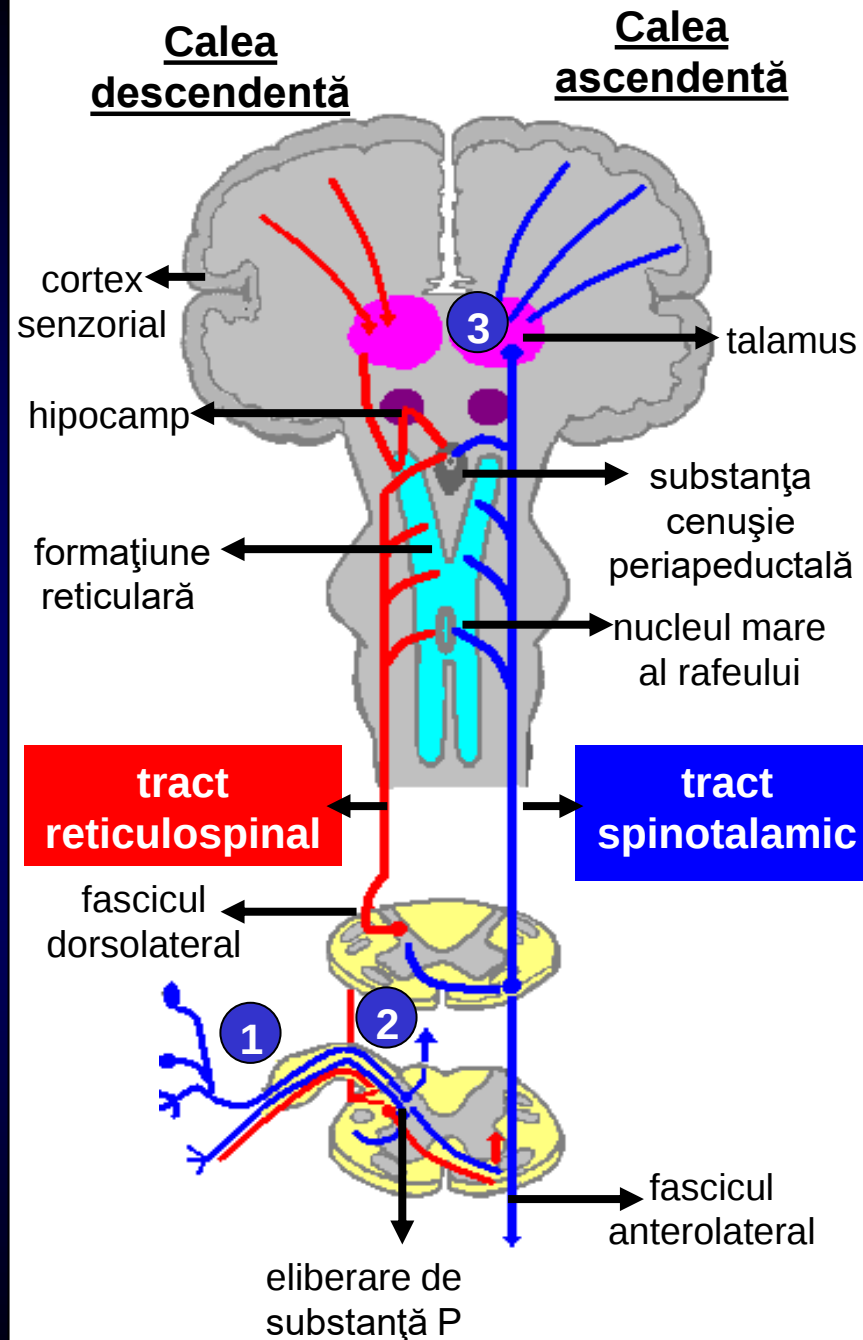
- este situat în ganglionul spinal sau în omologul său din nervii cranieni
- își trimite majoritatea prelungirilor dendritice în lamina a II-a și a III-a (substanța gelatinoasă a lui Rolando), unde este situat al doilea neuron;
- poate trimite proiecții ce fac sinapsă în cornul anterior cu motoneuroni dând naștere unor reflexe medulare

2) *deutoneuronul senzitiv*

- este situat în **cornul posterior** al măduvei spinării
- își trimite axonul în regiunea anterolaterală formând **tractul spinotalamic** contralateral

3) *neuronul al III-lea*

se află la nivelul **talamusului**



Tip de fibre- calea aferenta	Caracteristici
fibre Aα • Ø 12-22μm • VCN 70-120m/s	• sunt fibre primare (aferente) ale fusurilor neuromusculare și fibre eferente pentru mușchi
fibre Aβ • Ø 5-12μm • VCN 30-70m/s	
fibre Aγ • Ø 2-8μm • VCN 15-30m/s	• sunt fibre secundare (aferente) pentru fusurile neuromusculare
fibre Aδ • Ø 1-5μm • VCN 5-30m/s	• sunt <u>fibrele sensibilitații dureroase</u>, tactile și termice • distribuție exclusiv superficială, la nivelul tegumentului și țesutului subcutanat
fibre B • Ø <3μm • VCN 3-15m/s	• sunt vegetative preganglionare și transmit sensibilitatea dureroasă viscerală
fibre C • Ø <1μ • VCN 1-2 m/sec	• sunt <u>fibrele sensibilitații dureroase</u> • distribuție în special profundă, la nivel somatic și visceral

Calea aferentă extranevraxială este reprezentată de **axonii și dendritele protoneuronilor** senzitivi din **ganglionul spinal** sau din omologul său din nervii cranieni. Dubla senzație dureroasă se datorează celor două tipuri de fibre A δ și C, ce transmit excitațiile dureroase.

fibrele Aδ		fibrele C	
se termină în lamina I (lamina marginalis) din coarnele posterioare		se termină în laminele II și III din coarnele posterioare	
trasmite impulsuri de la stimulii mecanici și termici		trasmite impulsuri de la stimulii chimici și de la cei persistenți mecanici și termici	
TRANSMIT			
rapidă	D U R E R E	lentă	
acută		cronică	
primară		secundară	
cu durată mică		persistentă	
intensă		surdă	
localizată		imprecis localizată	
însoțită de declanșarea reflexelor de apărare			se poate amplifica într- o suferință intolerabilă

Calea aferentă intranevraxială cuprinde **axonii deutoneuronilor** (neuronii T) senzitivi din cornul posterior al măduvei spinării ce își trimit axonii în regiunea anterolaterală formând tractul spinotalamic contolateral care se divide în:

Tractul neospinotalamic:

- conduce durerea primară trasmisă prin fibrele A δ împreună cu aspectele senzoriale ale acesteia
- deutoneuronii fac sinapsă în talamusul lateral, complexul ventro-bazal, cu **cel de al treilea neuron**
- proiecția corticală se face în **aria I somatosenzorială din cortexul parietal**, proiecția fiind comună cu proiecția sensibilității tactile fine trasmisă de fibrele A β , ceea ce face posibilă percepția caracteristicilor durerii

Tractul paleospinotalamic:

- conduce durerea lentă trasmisă prin fibrele C și determină percepția emoțională negativă a durerii
- deutoneuronii fac sinapsă în nucleii intralaminari din talamusul medial și în nucleii formațiunii reticulate a trunchiului cerebral cu **cel de al treilea neuron**
- proiecția axonilor neuronilor din nucleii intralaminari se face în **cortexul de asociație** (determină aspectele senzoriale ale durerii), **sistemul limbic** (determină reacția afectiv-emoțională) și în **hipotalamus** (determină reacții vegetative vasomotorii și secretorii), iar neuronii din **formațiunea reticulată** determină starea de alertă

Sensibilitatea dureroasă de la nivelul extremității cefalice este condusă spre cortex prin mai multe sisteme, cel mai important fiind cel trigeminal care are:

- protoneuronul reprezentat de componenta senzitivă a trigemenului din ganglionul Gasser
- deutoneuronul în nucleul senzitiv al trigemenului
- al treilea neuron în nucleul ventral al talamusului, formând tractul trigemino-talamic.

Calea descendentă

- este un circuit de modulare a durerii ce intervine în procesul de inhibiție a acesteia prin conexiuni la nivelul hipotalamusului, mezencefalului, bulbului și controlează neuronii spinali ce transmit durerea.
- este alcătuită din fibre nervoase ale **tractului reticulospinal** ce aparțin neuronilor din: substanța cenușie periapeductală – Locus Coeruleus, formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, nucleul mare al rafeului.
- tractul reticulospinal coboară în cornul dorsal, unde modulează semnalele antinocicepție, prin eliberarea neurotransmițătorilor:
 - noradrenalină, la nivelul Locus Coeruleus
 - serotonină, la nivelul nucleului mare al rafeului
- eliberarea neurotransmițătorilor activează neuronii intercalari inhibitori din cornul posterior al măduvei spinării ce au receptori pentru serotonină și noradrenalină. Acești neuroni intercalari inhibă transmiterea excitației:
 - presinaptic prin scăderea influxului de Ca^{2+} , ce scade eliberarea de glutamat
 - postsinaptic prin eflux de K^{+} datorită activării canalelor de K^{+} în urma hiperpolarizării

MODULAREA DURERII

Modularea periferică

Hiperalgezia primară este indusă de eliberarea prelungită de factori chimici algogeni (bradikinină, PGE₂, K⁺, H⁺, neuropeptide), datorită persistenței leziunilor inflamatorii sau iritative tisulare și determină hipersensibilizare nociceptorilor prin:

- scăderea pragului de activare a nociceptorilor,
- creșterea frecvenței de descărcare
- prezența descărcărilor poststimulare
- activarea nociceptorilor silențioși de către stimuli inofensivi

(ex. în prezența inflamației mișcările peristaltice fiziologice sunt percepute drept colici intestinale)

Hipersensibilizarea țesuturilor lezate generează alodinia

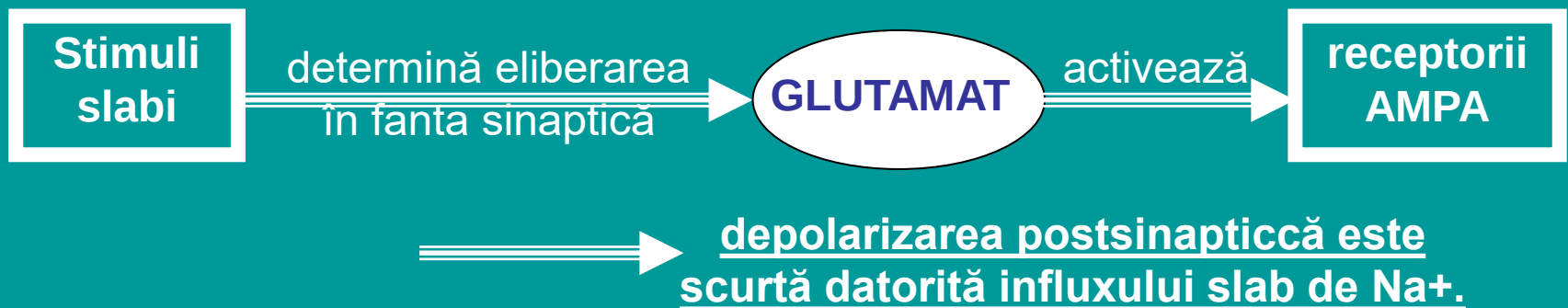
Hiperalgezia secundară este produsă de inflamația neurogenică datorată reflexului de axon. Prin stimularea fibrelor C, se eliberează retrograd SP și CGRP (peptidul asociat genei calcitoninei) la locul injuriei, din colateralele axonale ale protoneuronului. Ambele neuropeptide stimulează răspunsul tisular inflamator.

MODULAREA DURERII

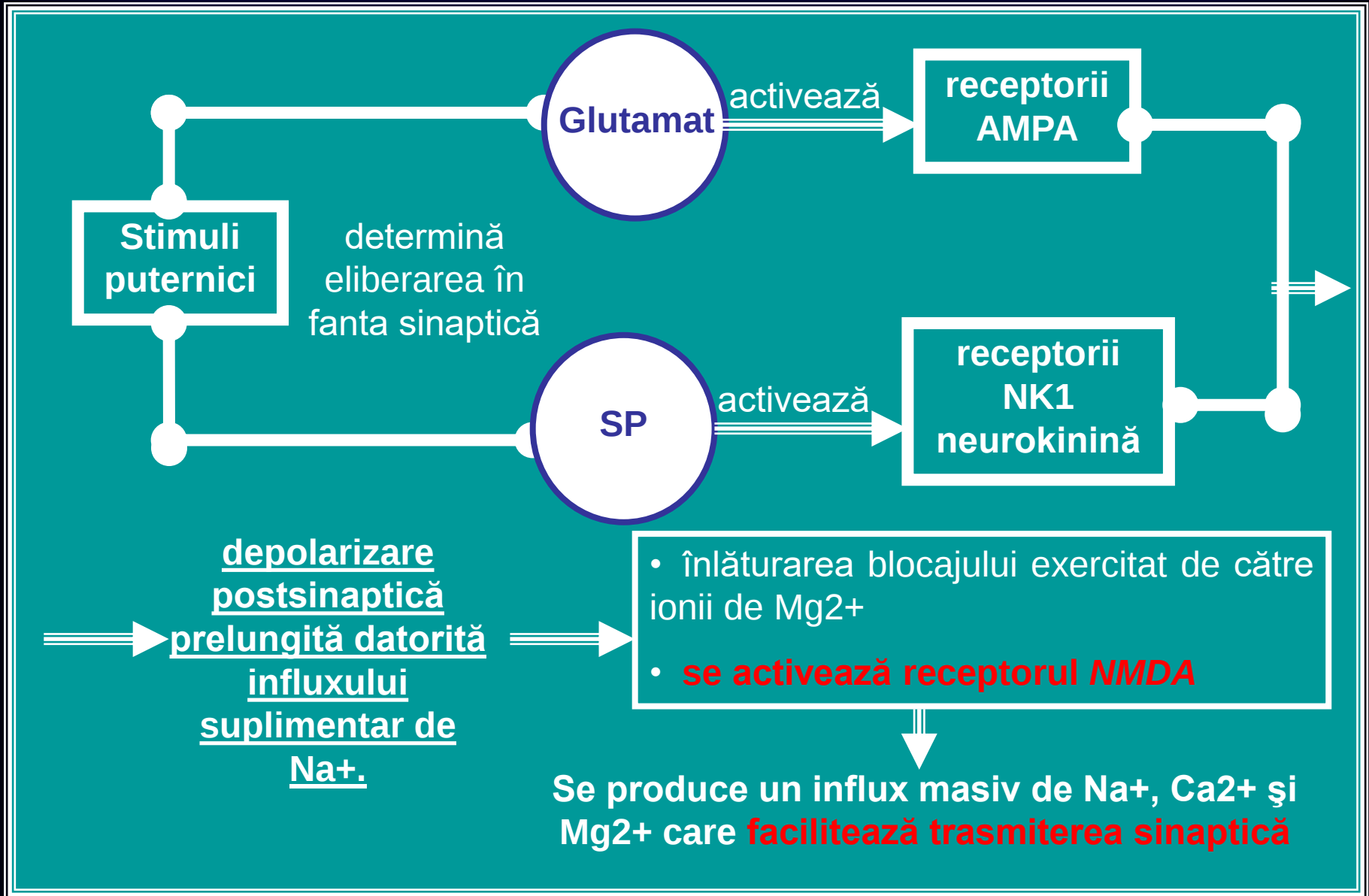
Modularea centrală

Este reprezentată de amplificarea sau inhibiția transmiterii impulsului în sinapsa dintre protoneuron și deutoneuron, ce are ca neurotransmițători glutamatul și SP. Glutamatul se poate fixa pe 2 tipuri de receptori postsinaptici:

- receptorul **AMPA** (acid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionic) receptor-canal ionic de Na^+
- receptorul **NMDA** (N-metil-D-aspartat) receptor-canal ionic de Na^+ , Ca^{2+} și Mg^{2+}



Fiziologic, receptorii NMDA nu participă la transmiterea durerii, fiind blocați de către ionii de Mg^{2+} .



Fibre subțiri A δ și C

scad frecvența
de descărcare a interneuronilor

deschid poarta și durerea trece

**“Teoria porții
de control”**
descrișă de
Melzack și Wall
(premiul Nobel
1965)

Tractul
spinalamic

Interneuronii
eliberează

opioide
endogene

blochează
eliberarea de SP
(mediatorul dintre
protoneuron și
deutoneuron)

Fibrele groase (A α , A β)

cresc frecvența
de descărcare neuronală

închid poarta și scad percepția durerii

Tipuri de durere în funcție de componenta algogena

Durerea nociceptivă

- apare prin suprastimularea nociceptorilor periferici în urma acțiunii stimulilor algogeni asupra țesuturilor periferice

Durerea neurogenă (nuropată)

- este reprezentată de iritarea sau lezarea parțială a fibrelor nervoase senzitive ce determină hiperexcitabilitate corticală datorită extinderii stimulării nociceptive și afectării mecanismului analgezic endogen

Durerea psihogenă

- cenestopatia = durerea simțită în absența suferinței organice (dereglării corticale)

Durerea acută

- este nociceptivă, stimulul putând fi obiectivat
 - are durată de zile, săptămâni
 - apare brusc
- are localizare precisă, asociată unui process lezional primar (traumatism acut, boală acută)
- componentă dominantă vegetativă este simpatică: tahicardie, HTA, transpirații, etc.
 - componenta dominantă psihică este anxietatea și agitația
- se poate intensifica la 2-3 zile după producerea leziunii, datorită sensibilizării periferice a nociceptori lor printr-un proces inflamator local
- poate determina repercusiuni asupra organelor vitale datorită hipoxiei și hipermetabolismului
 - dispare după suprimarea leziunii primare
 - răspunde la terapia cu analgezicele (AINS)

Durerea cronică

- poate fi nociceptivă sau neuropatică
- are o durată ce depășește perioada normală de vindecare, peste 3-6 luni
 - apare în mod continuu sau intermitent
 - are o localizare imprecisă
 - poate fi prezentă și fără o leziune primară
 - presupune sensibilizarea periferică și centrală
- componenta dominată psihică este depresia și iritabilitatea, tulburări de comportament
 - componenta dominantă vegetativă este vagală
 - se poate amplifica sau diminua
- nivelul de SP este foarte crescut și de endorfine scăzut, iar tratamentul este complex

Tipuri de durere în funcție de mecanismele etiopatogenice

Durerea din inflamație este produsă de:

- acidoza din focarul inflamator
- eliberarea de bradikinină, serotonină, histamină
- sensibilizarea TNL datorită modificării raportului K/Ca din lichidul interstițial prin scăderea Ca și creșterea K

Durerea prin hipoxie este produsă de:

- suprimarea aportului nutritiv și de O₂ într-o anumită zonă
- produșii de catabolism ce nu pot fi în totalitate îndepărtați
- produșii de degradare ai leziunilor, care stimulează TNL
- bradikinină eliberată prin transformarea bradikininogenului, de către kalicreină, datorită acidozei locale determinată de acidul lactic
- staza ce nu permite evacuarea substanțelor algogene și a produșilor de catabolism

Durerea mecanică este produsă de

- stimularea directă a nociceptorilor
- hipoxia datorată modificărilor circulatorii locale
- eliberarea de: mediatori, produși de catabolism, toxine, H⁺ și K⁺

Durerea chimică este produsă de:

- iritarea TNL ca urmare a acțiunii directe a substanțelor algogene exogene sau endogene

Tipuri de durere în funcție de localizare

Durerea superficială

- este răspunsul la stimuli algogeni (mecanici, termici, chimici) ce generează leziuni tegumentare și tisulare subcutanate
- este transmisă predominant prin fibrele A δ
- este localizată la nivelul dermatoamelor
- nu este însoțită de fenomene vegetative

Durerea profundă

- este răspunsul la stimulii algogeni somatici sau viscerali
- este transmisă prin fibrele C
- are un caracter difuz, imprecis localizată
- este însoțită de fenomene vegetative
- componenta emoțională este intensă

Durere iradiată (referită)

- este resimțită la distanță de focarul stimulat.
- apare în urma multitudinii de impulsuri, provenite atât de la nivel tegumentar cât și de la nivelul viscerelor și structurilor musculo-scheletale, către același deutoneuron
- fiecare protoneuron contactează mai mulți deutoneuroni ce primesc fiecare la rândul lor stimuli convergenți de la mai mulți neuroni primari aferenți.
- localizarea eronată, ***de la un organ, la o arie de pe suprafața corpului***, a percepției dureroase apare în cazul durerii viscerale, transmisă prin fibrele C, datorită inervației reduse visceral, comparativ cu cea tegumentară, astfel încât ***durerea viscerală este percepută la nivelul dermatomului cu origine embrionară comună cu cea a organului visceral afectat.***
- în cardiopatia ischemică durerea cardiacă este percepută la nivelul zonelor tegumenare corespunzătoare dermatomelor ce au origine embrionară comună cu a cordului, în segmentele C3-T5: gâtul, toracele superior, mușchii pectorali, umărul și marginea cubitală a antebrațului. Ventriculul stâng fiind cel mai frecvent afectat durerea va fi localizată în partea stângă.

Durerea proiectată – este produsă prin stimularea proximală a unui nerv, iar percepția dureroasă este deplasată distal în zona dermatoamelor inervate de nervul respectiv,

În discopatia lombară, este stimulat nervul sciatic, iar durerea este proiectată în membrul inferior, la nivelul dermatoamelor acestui nerv.

Durerea în membrul fantomă – este durerea percepută la nivelul unui membru amputat, chiar și după 6-7 ani de la amputație, datorită impulsurilor dureroase care sunt trasmise din bontul de amputație pe calea fibrelor regenerate și integrate în mod defectuos.

Cefaleea – reprezintă durerea iradiată la suprafața extremității cefalice, datorită stimulării TNL din acea regiune, în urma acțiunii stimulilor algogeni la nivel intracranian (tumori cerebrale, modificări vasomotori, hemoragii cerebrale) sau extracranian (afectare oculară, nazală, otică).

Cauzalgia – apare la nivelul palmei sau plantei, fiind o senzație de arsură, într-o zonă a pielii, determinată de o leziune traumatică parțială a nervilor periferici (leziuni parțiale ale nervului median sau sciatic popliteu intern).

Tulburări ale sensibilității dureroase

Hiperalgezia este percepția exagerată a excitațiilor dureroase de intensitate obișnuită

- hiperalgezia primară = creșterea sensibilității nociceptorilor
- hiperalgezia secundară = facilitarea transmiterii senzoriale

Hipoalgezia reprezintă reducerea sensibilității dureroase, iar **analgezia** abolirea senzațiilor dureroase.

- dobândită (traumatisme, infecții neurologice)
- analgezia congenitală (mutații ale canalului de Na^+)

Hiperestezia este sensibilitatea crescută la orice tip de stimuli, nu doar la cei dureroși, iar **hipoestezia** este scăderea percepției la orice stimul.

Alodinia este senzația de durere percepută, în urma acțiunii unor stimuli care în mod normal nu sunt dureroși, datorită mecanismelor de sensibilizare periferică sau centrală. Este generată de stimuli mecanici sau termici ce acționează în anumite puncte ce vor induce senzația de durere: la expunerea la vânt, în timpul dușului, etc.

Disestezia este o senzație neplăcută anormală spontană sau evocată, datorită perturbărilor de percepție cauzate de afectarea parțială a fibrelor nervoase senzitive

Parestezia este o senzație de furnicătură, amorțeală sau înțepătură, ce apare în unele boli ale sistemului nervos