

Dor: Passado, Presente e Futuro

Pain: Past, Present and Future

João Mota Dias
Licenciado em Farmácia

Editorial

A Dor é uma experiência comum na espécie humana.

As teorias e o tratamento da Dor foram sendo modificados ao longo da História da Humanidade. Este trabalho reflecte uma breve revisão sobre o assunto, desde as ideias e procedimentos mágico-demoníacos e mágico-religiosos até aos modelos empírico-científicos; desde tempos antigos e culturas primitivas até ao século XXI.

Não é objectivo uma revisão cronológica exaustiva e fastidiosa, mas sim um passar revista pelos factos, que no meu entender, foram e no futuro serão mais relevantes nesta matéria.

Nas últimas décadas, situei-me essencialmente nos desenvolvimentos em Portugal, pois considero de elementar justiça prestar tributo aos Profissionais de Saúde Portugueses envolvidos nesta área, não pretendendo de forma alguma menosprezar o avanço científico mundial.

Introdução

Desde o seu nascimento que a Humanidade tem vindo a lutar contra a dor. Esta companheira inata da vida, que a acompanha desde a origem - tal como diz a legítima frase bíblica "Parirás com dor" - também foi definida com certa poesia por Albert Schweitzer que a chamou "a mais terrível das Senhoras da Humanidade".

O seu tratamento é muito antigo, tanto que a "Odisseia" de Homero descreve sobre um medicamento que "tomado com o vinho produzia absoluto esquecimento dos males". Plínio o Velho especulou que essa "droga" deveria ser o borago ou borragem (*Borago officinalis*), planta medicinal com larga tradição nestes usos.

Anestesia e analgesia são ciências tão antigas como a própria Humanidade. Etimologicamente "pain", em inglês, deriva de "poena" que em latim significa "castigo" e "paciente" deriva do latim "patior" o que aguenta ou suporta o sofrimento e a dor.

Como durante os primórdios da Humanidade se atribuía a dor aos maus espíritos e às punições por faltas cometidas, assim sendo a Medicina era exercida por sacerdotes que, a serviço de deuses, empregavam remédios naturais e acreditavam que as preces apresentavam efeitos terapêuticos, além de aliviar a dor e perdoar as ofensas. Usavam também feitiços e sacrifícios para proporcionar a imortalidade e a cura.

A história do tratamento da dor, a história do ópio e a história do éter confundem-se em certo ponto com a história da anestesia.

Separar o estudo da dor do seu tratamento empírico e científico torna-se bastante difícil, mas graças ao avanço científico nas ciências como a fisiologia, a química e a física podemos situar o século XVIII como o grande ponto de inflexão.

Editorial

Pain is a common experience to the human species.

Theories and treatment for pain have been modified throughout human history. This text offers a brief revision of the subject, from magical-daemonic and magical-religious ideas and behaviours to empirical-scientific models; from ancient times and primitive cultures to the 21st century.

My intention is not to produce an exhaustive and fastidious chronological revision, but rather a review of the facts which, as I understand, were and in the future will be more relevant to this subject.

Regarding the last decades, I essentially focused on developments in Portugal, since I find it essential to pay a tribute to Portuguese health professionals involved in this area, though I do not underestimate worldwide scientific advances.

Introduction

Ever since its birth Mankind has been fighting against pain. This congenital companion which has been present since life began - just as stated in the biblical quote "You shall give birth with pain" - was also defined with certain poetry by Albert Schweitzer who called it the "most terrible of humanity's ladies".

Its treatment is ancient, even Homer's *Odyssey* describes a medicine which "taken with wine produced absolute forgetfulness of evils". Pliny speculated that such drug should be the borage (*Borago officinalis*), a medicinal plant traditionally used for this.

Anaesthesia and Analgesia are as old as humanity. Etymologically "pain" in English derives from the word "poena" which in Latin means "punishment" and the word "patient" derives from the Latin "patior" which means that who bears or endures suffering and pain.

Since the beginnings of Mankind pain was attributed to bad spirits and understood as punishment for offences committed. Medicine laid thus in the hands of priests who, while serving the gods, employed natural remedies and believed that prayers had therapeutic effects, apart from alleviating pain and forgive offences. Spells and sacrifices were also used to provide immortality and cures.

The history of treating pain, the history of opium and the history of ether are intertwined at a certain point with the history of anaesthesia.

To separate the study of pain from its empirical and scientific treatment has become rather difficult, but thanks to scientific advances in sciences such as physiology, chemistry and physics, we may consider the 18th century as the great point of inflexion.

Cronologia

Civilizações antigas

Primitiva:

O homem primitivo acreditava que a dor estava localizada no corpo e era causada por demônios, humores malignos e espíritos de mortos que entravam no corpo através de orifícios e portanto tapavam ou retiravam por eles os espíritos malignos.

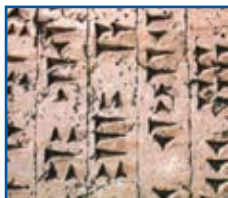
O Homem do Neolítico, há mais de 9.000 anos atacava a dor no aspecto físico com plantas, sangue de animais, assim como com frio e calor. Do ponto de vista psíquico eram praticados ritos mágicos, exorcismos e comunicação com deuses.

Suméria

No ano 4.000 a.C. empregavam o hulgil ou planta da alegria como chamavam à dormideira. Esta é a primeira referência do uso do ópio.

Período mesopotâmico

Cerca de 3.000 anos a.C. na civilização mesopotâmica (actual Iraque), nos textos cuneiformes, "Asu" era o "médico" encarregado de realizar exorcismos para aliviar a dor (castigo divino), usando para o efeito orações e folhas de mirto, que hoje sabemos ter propriedades analgésicas pois contém precursores do ácido acetilsalicílico.



Os tratamentos médico-cirúrgicos e os honorários médicos eram regidos pelo Código de Hammurabi.

Síria

Os assírios usavam uma "peculiar técnica anestésica" que consistia na compressão bilateral das artérias carótidas ao nível do pescoço, para produzir uma isquemia cerebral e o conseqüente estado comatoso, o qual era aproveitado para cirurgias e alívio da dor.

Antigo Egito

Nas civilizações do antigo Egito (3100-50 a.C.) a dor era percebida como um castigo dos deuses Sekhament e Seth. Não obstante, existem provas que reflectem o uso de plantas para cura do "mal" no Papiro de Ebers (1.550 a.C.). O Papiro de Ebers foi escrito por Imotep, um renomado médico e físico, que na época era aclamado como um "Deus" da cura de seu povo, e é um dos mais antigos tratados médicos que se tem conhecimento, onde se descreve com grande detalhe o emprego do ópio como tratamento para as cefaleias do deus Ra. O papiro de Ebers está escrito em hierático e é o maior registo do conhecimento médico e fitoterápico do Antigo Egito.

Também no Papiro de Hearst se refere a utilização de narcóticos vegetais como a dormideira, mandrágora e a cannabis (hachís).

Indígenas americanos

Durante os anos 400-700 a.C. os Incas peruanos usavam a folha de coca em forma de bola chamada "cocada", que era vertida sobre a ferida cirúrgica misturada com cal e cinza a que se juntava a saliva do cirurgião, para produzir analgesia. Poderíamos considerar como o princípio da "anestesia local".

Os Araucanos (Chile) empregavam para anestesia as flores da Datura ferox ou erva do diabo, cujo princípio activo é a escopolamina e pequenas quantidades de hiosciamina e atropina.

Chronologies

Ancient Civilizations

Primitive

Primitive men believed that pain was localised in the body and caused by demons, malign humours and spirits of the death who entered the body through orifices. Therefore they covered or retrieved malign spirits from those orifices.

The Neolithic Man (more than 9.000 years ago) attacked physical pain with plants, animal blood, as well as cold and heat. From the physic point of view they practiced magical rites, such as exorcisms and communications with gods.

Sumerians

In the year 4.000 BC, the hulgil or plant of joy (reference to the Sensitive Plant) was employed. This is the first stage in the use of opium.

Mesopotamian period

About 3.000 BC, in the cuneiform texts of the Mesopotamian civilization (modern Iraq), "Asu" was the "doctor" in charged of performing exorcisms to alleviate pain (divine punishment), using prayers and myrtle leaves, which today we know have analgesic properties for they contained the precursors of acetylsalicylic acid.

Medical-surgical treatments and medical fees were ruled by the Hammurabi Code.

Syria

The Syrians used a "peculiar anaesthetic technique" which was in fact a bilateral compression of the carotid arteries at the neck, to produce cerebral ischemia and consequent coma state, in order to perform surgeries and alleviate pain.

Ancient Egypt

Civilizations from Ancient Egypt (3100-50 BC) perceived pain as a punishment of the Gods Sekhament and Seth. Notwithstanding, there are proofs which indicate the use of plants to cure "evil" in the Ebers Papyrus (1.550 BC). The Ebers Papyrus was written by Imotep, a renowned doctor and physician who at the time was acclaimed as a God who cured his people. This text is one of the most ancient medical treatises known to us, where the use of opium as a treatment for God Ra's migraines is described in great detail. Ebers Papyrus is written in hieratic and is the largest register of medical and phytotherapeutic knowledge from Ancient Egypt.



Also the Hearst Papyrus refers the use of vegetable narcotics, such as the sensitive plant, mandrake and cannabis.

American Natives

Between 400-700 BC the Peruvian Incas used coca leaf in the shape of a ball called "cocada" which was spilled over the surgical wound, mixed with chalk, ashes and the surgeon's saliva to produce analgesia. We may consider this a prelude to local anaesthesia.

The Araucanians (Chile) employed flowers of Datura ferox or devil's herb for anaesthesia, whose active principle is scopolamine, small amounts of hyoscyamine and atropine.

The Mayas (Mexico) gave stramonium (which contains diverse alka-

Os Maias (México) davam estramônio (que contém diversos alcalóides do tipo da atropina e da escopolamina) a mulheres como “anestésico no trabalho de parto, para paliar a dor”.

Índia



O budismo do século V a.C. descrevia a dor como uma frustração dos deuses e portanto localizavam-na na alma. Buda aos 35 anos reconhece que o mal (a dor) é a causa de todos os sofrimentos: “ A dor é universal. Ninguém pode libertar-se dela, desde o nascimento até à morte”.

É importante realçar que os hindus e budistas foram os primeiros a assinalar a importância do componente psicológico da dor, embora de forma sobredimensionada.

Na farmacopeia índia por volta do ano 100a.C. estão reflectidos três grupos de tratamentos: o “mantras” (formulações mágicas e actos religiosos), o segundo era composto por dietas e alimentação e um terceiro que era a cura da mente eliminando a causa que produzia a dor.

China

Para eles a saúde era como um estado de equilíbrio interior e com o universo.

Os chineses antigos acreditavam que a dor era uma perda de equilíbrio do Ying (negativo, feminino e débil) e Yang (positivo, masculino e forte) e para eles a dor assentava no coração.

A medicina Chinesa afirmou-se por volta dos anos 2800-2600 a.C. onde se produzia analgesia de duas maneiras: dando hachís (do árabe hashish-“erva”) aos seus doentes e acupunctura. Começou também a moxibustão onde se acendiam pequenas quantidades de artemisa sobre a pele do doente para lhe aliviar a dor.

A influência da medicina chinesa propagou-se pela Coreia e Japão no século X, chegando à Europa nos finais do século XVII.

Não há indícios do uso do ópio na China até ao século III-IV.

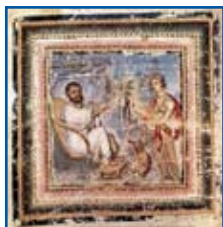
Grécia

Na Grécia antiga as pessoas afectadas por dor iam dormir ao templo de Esculapio (Asclépio), deus da medicina, onde sacerdotes lhes administravam poções e energias místicas (ópio). Alguns sábios Gregos defendiam a tese que o cérebro era o órgão regulador das sensações de dor. Outro grupo encabeçado por Aristóteles defendia a teoria que a dor viajava através da pele, pelo sangue até ao coração.

460-377a.C. Hipócrates grande físico grego e hoje reconhecido como “pai da medicina”, definia a dor como uma alteração do equilíbrio normal do organismo que jazia no coração. Para a aliviar fazia uso da “spongia somnifera” (esponja soporífera), uma esponja do mar impregnada com um preparado de ópio, escopolamina e mandrágora. A Hipócrates se deve a célebre frase: “Sedare Dolorem Opus Divinum Est” (Sedar a Dor é Obra Divina).

400 a.C. Platão e Demócrito referiam que a dor era uma intrusão de partículas na alma, e, para eles, estava no coração.

Aristóteles foi o primeiro a postular que a dor era uma alteração do calor vital do coração, por sua vez determinado pelo cérebro como órgão vital. Deste raciocínio começava a entender-se o sistema nervoso central (SNC).



Nos inícios da era cristã (50 d.C.) o filósofo e médico Dioscórides considerado o fundador da farmacognózia, através da sua obra De matéria médica, foi o primeiro a usar o termo “anaisqhsia” (anaiszesia) para descrever os efeitos da planta de mandrágora semelhantes aos dos narcóticos. Esta palavra é formada pelo prefixo “a/an”, sinónimo de “sem” e o substantivo (áiszesis) que se traduz

loids of the atropine and scopolamine types) to women as an “analgesic for labour work to palliate pain”.

Índia

In the 5th century BC, Buddhism described pain as a frustration of the gods and therefore localized at the soul. At the age of 35 the Buda recognizes that evil (pain) is the cause of all suffering: “Pain is universal. No-one may be freed from it, from birth to death”.

It is important to remark that Hindus and Buddhists were the first to point out the importance of the psychological component of pain, though in an overly emphasised fashion.

Around 100 BC, India’s pharmacopeia included three groups of treatments: the first were the “mantras” (magical formulas and religious acts); the second was based on diets and foods and a third was mind control seeking to eliminate the cause for pain.

China

To the Chinese, health, was like a state of inner equilibrium in balance with the Universe. Ancient Chinese believed that pain was a loss of balance of the Ying (negative, feminine, weak) and Yang (positive, masculine and strong); they also believed pain was based in the heart.

Traditional Chinese Medicine was well established around the years 2800-2600 BC and there were two ways of producing analgesia: giving hashish (from the Arabic word hashish or herb) to patients and acupuncture. There was also the use of moxibustion, where small amounts of sage were lit up over the patient’s skin to alleviate pain.

Chinese Medicine’s influence spread through Korea and Japan during the 10th century and reached Europe towards the end of the 17th century.

There is no evidence of the use of Opium in China up to the 3rd/4th centuries.



Greece

In Ancient Greece people suffering from pain would sleep at the temple of Asclepius, god of Medicine, where priests administrated potions and mystical energies (opium). Some Greek sages defended the thesis that the brain was the organ which regulated sensations of pain. Another group lead by Aristotle defended the theory that pain travelled through the skin, carried by the blood till the heart.



Hippocrates (460-377 BC), a great Greek physician, today recognized as the “father of Medicine”, defined pain as an alteration of the normal balance of the body which rested at the heart. To alleviate pain he used a “spongia somnifera” (narcotic sponge), this was a sea sponge impregnated with a brew of opium, scopolamine and mandrake. To Hippocrates is attributed the famous quote: “Sedare Dolorem Opus Divinum Est” (Divine is the work to subdue pain)

In 400 BC Plato and Democritus defined pain as an intrusion of particles in the soul which for them laid at the heart.

Aristotle was the first to postulate that pain was a change in the vital heat of the heart, in tern determined by the brain, as a vital organ. Such thought lead to an understanding of the central nervous system (CNS).

In the beginning of Christ era (50 AD) the philosopher and doctor Dioscorides, considered to be the founder of pharmacognosis through his work “Of Medical Subject” was the first to use the term “anaisqhsia” (anaiszesia) to describe the effects of the plant mandrake as similar to

muito bem por “sentido”. Foi este “médico” que tornou familiar o uso do vinho de mandrágora (mandrágora fervida em vinho) como técnica anestésico-cirúrgica por toda a sociedade grega. Propôs também inclusivamente descargas eléctricas com enguias (Torpedo marmorata) para tratar as nevralgias.

Roma

Roma substitui a Grécia como grande centro nevralgico mediterrânico, altamente influenciada pela medicina Grega.

No século I, Aulus Cornelius Celsus, o Cícero da medicina, escreveu “De Medicinæ”. Esta obra afirmava: “...o cirurgião não deve permitir que a dor do doente cause a menor perturbação nele nem naquilo que se está a fazer”. Misturava e fervia folhas de salgueiro-branco para tratar prolapsos uterinos.



Cláudio Galeno (130-200d.C.), mais conhecido por Galeno nasceu em Pergamum, médico do exército do Imperador Marco Aurélio, deu como contributo para o entendimento da dor a descrição do sistema nervoso relacionando-o directamente com o cérebro. Foi considerado o anticristo ignorando a doutrina. Definia dor como uma sensação originada no cérebro e utilizava folhas de plantas como apósito para úlceras e feridas abertas. Com ele nasce a poli farmácia.

Pérsia, Malásia

Avicenna médico persa escreveu um importante tratado no século XI “O cânon da Medicina”, em que ressaltam a anatomia dos receptores da dor no ventrículo anterior, e descreve 15 tipos de dor e inflamação. Avicenna defendia que o ópio é “o mais poderoso dos estupefacientes”.

Avicenna morre em 1037 vítima de intoxicação por abuso do ópio.

O império árabe divulga o uso do ópio por toda a Pérsia, Malásia e Índia.

Idade Média e Renascimento

O frade dominicano Teodorico (1205-1298) destacou-se pela sua habilidade médica e cirúrgica. Usava esponjas empapadas com mandrágora e ópio, já que os vapores que se desprendiam provocavam sono profundo. Para acelerar a recuperação da consciência fazia o doente respirar vinagre empapado noutra esponja. Esta técnica manteve-se quase 300 anos na Europa.

Em 1499 o religioso Tomás Ortiz fala da coca, seus efeitos e benefícios.

Em 1500 os Portugueses iniciaram o hábito de fumar o ópio. O efeito era imediato, mas era uma prática que os Chineses consideravam bárbara e subversiva.

Em 1520 Juan de la Cosa, ex-geógrafo de Colombo morre por causa de uma flecha envenenada com curare disparada por uma zarabata. A fonte de curare ou melhor “os curares” era o Chondrodendrum tomentosum, que cresce no Amazonas. Tiveram que decorrer 100 anos para ser introduzido na Europa feito atribuído a Sir Walter Raleigh, primeiro importador de tabaco.



Philippus Bombastus Hohenheim, Paracelso, génio suíço do Renascimento em 1527 reintroduz o ópio na literatura médica Europeia como laudanum, também chamada tintura de ópio. Em 1540 foi também Paracelso que fez experiências em animais com vitriolo descoberto por

narcotics. This word is formed by the prefix “a/an”, synonymous of “without” and the substantive “áizsis”, which is translated as “direction”. It was this “doctor” who generalized throughout Greek society the use of mandrake wine (mandrake boiled in wine) as an anaesthetic-surgical technique. He also proposed electrical discharges with eels (torpedo marmorata) to treat neuralgias.

Rome

Rome substitutes Greece as the great Mediterranean neuralgic centre, highly influenced by Greek Medicine.

In the 1st century, Aulus Cornelius Celsus, the Cicero of Medicine, wrote “De Medicinæ”. The work stated that: “(...) a surgeon should not permit that pain causes the slightest disturbance to the patient or to what’s being done.” He would mix and boil leaves from white-willow to treat uterine prolapses.

Claudius Galeno (130-200 AD) better known as Galeno was born in Pergamum, and was a doctor serving Emperor Marco Aurelius’s army. His main contribute to the understanding of pain was a description of the nervous system, relating it directly to the brain. He was considered an antichrist who ignored religious doctrine. He defined pain as a sensation which originated at the brain and used plant leaves as a bandage for ulcers and open wounds. With him poli farmácia was born.

Persia, Malaysia

In the 11th Century, the Persian doctor Avicenna wrote an important treaty “The cannon of Medicine”, where he mentions the anatomy of pain receptors of the anterior ventricle and describes 15 types of pain and inflammations. Avicenna defended that opium was “the most powerful drug”. He dies in 1037 victim of intoxication for abusing opium.

The Arab empire propagates the use of opium throughout all of Persia, Malaysia and India.



Middle Ages and Renaissance

Dominican father Teodorico (1205-1298) stood out for his medical and surgical abilities. He used sponges soaked with mandrake and opium and the vapours released provoked deep sleep. To accelerate the recovery of consciousness he made the patients breathe vinegar soaked in another sponge. This technique was used for almost 300 years in Europe.

In 1499 the religious Tomas Ortiz spoke of coca, and its effects and benefits.

In 1500 the Portuguese took up the habit of smoking opium. The effect was immediate, but the practice was considered barbaric and subversive by the Chinese.

In 1520 Juan de la Cosa, a former geographer of Christopher Columbus, dies due to an arrow poisoned with curare, shoot by a blowpipe. The source of curare or rather “the curares” was the chondrodendrum tomentosum, which grew in the Amazon Forest. It took 100 years for it to be introduced in Europe by Sir Walter Raleigh, the first importer of tobacco.

Phillippus Bombastus Hohenheim, known as Paracelsus, was a Renaissance Suisse genius. In 1527 he reintroduces opium to European Medical Literature as laudanum, also called opium tinge. In 1540 it was also Paracelsus who performed experiments in animals with vitriol, discovered by Valerius Cordus. This vitriol was sulphuric acid mixed with heated alcohol (sulphuric ether) which when administrated to birds made them fall into deep sleep...

However the name for which it is known today, only appears in 1730 and was given by August Sigmund Frobenius – “aether”. It was administered to patients in great suffering to alleviate pain. Despite his brilliant

Valerius Cordus. Este vitriolo era ácido sulfúrico misturado com álcool quente (éter sulfúrico), que “administrado a aves, estas caíam num sono profundo...”

Contudo o nome porque é conhecido hoje apenas aparece em 1730 tendo sido dado por August Sigmund Frobenius-“aether”. Foi administrado a doentes em grande sofrimento para aliviar a dor. Apesar da sua brilhante dedução as suas conclusões perderam-se nos arquivos de Nuremberga, o que fez atrasar a anestesia moderna cerca de 300 anos.

O genial Leonardo da Vinci, (1452- 1519), considerado por muitos “o maior gênio da história”, devido à sua multiplicidade de talentos para ciências e artes, sua engenhosidade e criatividade, além de suas obras polêmicas, faz uma minuciosa descrição anatômica dos nervos no corpo humano e relaciona-os directamente com a dor, confirmando assim a teoria de Galeno, sobre o cérebro como motor central da dor. Considerou o terceiro ventrículo como estrutura receptora das sensações e a medula como condutora de estímulos.

A crioanalgesia vinha a praticar-se desde culturas ancestrais, e foi Avicenna quem se atreveu a classificar os analgésicos: “o narcótico mais forte é o ópio...sendo a água fria e o gelo os menos poderosos”. No entanto foi Ambrósio Paré (1564) que aplicava frio (congelação) na zona operatória como analgésico.

Em 1589 Gianbattista Porta, cirurgião napolitano, conseguia anestesiar os seus doentes mediante um composto de hioscina, beladonna, dormideira e solanum, aquecendo tudo isto num recipiente de chumbo e fazendo inalar o vapor desprendido.



René Descartes (1596-1650) “cogito ergo sum” (penso logo existo), em 1664, trouxe o conceito que a dor viajava por finas fibras. Com a sua teoria apoiou Galeno, desacreditado por Aristóteles. Definia os nervos como “tubos” que transmitiam sensações directamente ao cérebro e daí para a glândula pineal. Isto ficou graficamente reflectido com um desenho apresentado no seu livro “Traité de L'Homme” com um rapaz e o seu pé sobre o fogo.

O arquitecto inglês Christopher Wren e Daniel J. Mayor, em 1656, injectavam vinho a um animal com a cânula de uma pena de ave e uma bexiga de porco, baseando-se nos progressos realizados em 1616 por William Harvey sobre circulação sanguínea.

Thomas Sydenham (1624-1689) a quem se chama o pai da medicina inglesa ou Shakespeare da Medicina, é a quem se deve a célebre frase “ De entre os remédios que aprova Deus todo-poderoso dar ao homem para aliviar os seus sofrimentos, nenhum é tão universal e tão eficaz como o ópio ” divulgou o uso do Laudanum, mistura de ópio, vinho do Jerez e ervas, como analgésico.

Durante o século XVII, em Inglaterra, injecta-se ópio intravenoso mediante a cânula de uma pena, sendo considerado o avanço no desenvolvimento da “anestesia intravenosa”.

Século XVIII

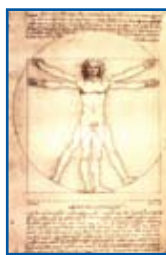
Devido ao grande avanço nas ciências paramédicas como a anatomia, física e química, é neste século que se passa de um tratamento analgésico-anestésico completamente empírico a uma época científica, a qual, perdura até aos nossos dias.

O nascimento da “anestesia moderna” e da “analgesia farmacológica” marcou esta época.

América Latina

Um missionário jesuíta do Casanare (Colômbia), o padre José Gumilla, em 1745 fez uma primeira descrição do “veneno subtil chama-

deduction, his conclusions were lost in the Nuremberg archives, delaying modern anaesthesia for about 300 years.



The genial Leonardo Da Vinci (1452-1529) is considered by many “the biggest genius of history”, due to the multiplicity of his talents in the sciences and arts, his savoir fair and creativity, as well as his polemic works. He gives a thorough anatomic description of the nerves in the human body and relates them directly to pain, confirming thus the Greek theory claiming the brain as a central motor for pain. He considered the third ventricle as a receptor structure for sensations and the medulla as a conductor for stimulus.

Cryoanalgesia had been a practice since ancestral cultures and it was Avicenna who dared to classify analgesics: “the most potent narcotic is opium...and cold water and ice are the less potent.” However it was Ambrósio Paré (1564) who applied cold (congelation) at the operated area as an analgesic.

In 1589 Gianbattista Porta, a surgeon from Naples, was able to anesthetize his patients with a compound made of hioscine, belladonna, sensitive plant and solanum, heating all the substances in a lead recipient and making them inhale the vapours released.

René Descartes’s (1596-1650), “cogito ergo sum” (I think therefore I am) brought in 1664 the concept that pain travelled through thin fibers. With his theory he supported Galeno, who had been discredited by Aristotle. He defined nerves as tubes which transmitted sensations directly to the brain and from there to the pineal gland. This was graphically represented by a drawing at his book “Traité de L'Homme” depicting a boy with his foot over fire.

The English architect Christopher Wren and Daniel J. Mayor in 1656 injected wine to an animal with the cannula of a bird feather and a pig’s bladder, based on the processes conducted in 1616 by William Harvey regarding blood circulation.

Thomas Sydenham (1624-1689) known as the father of English Medicine or the Shakespeare of Medicine - to whom the famous quote is attributed: “Among the remedies that God almighty wishes to give man to alleviate his sufferings, none is as universal and efficient as opium.” – propagated the use of Laudanum, a mixture of opium, sherry wine and herbs, as an analgesic.



During the 17th century in England, intravenous opium was injected through the cannula of a feather, considered an advance in “intravenous anaesthesia”.

18th Century

Due to great advances in paramedic sciences such as anatomy, physics and chemistry, this century goes from a completely empirical analgesic-anaesthetic treatment to a scientific era which prevails till today.

The birth of “modern anaesthesia” and “pharmacological analgesia” marked this period.

Latin America

In 1745, a Jesuit missionary from Casanare (Columbia), father José Gumilla, made the first description of the “subtle poison ourari (curare), its curious preparation and action is almost instantaneous.”

Note: The action of curare is extremely rapid and brutal; provokes paralysis (this happens in only a few minutes) and total muscular relaxation.

In Lima, J. Hipólito Unanue, in 1794, wrote his first chemical essay about the coca plant - “the growth and virtues of the famous plant from Peru called coca.”

do ourari (curare), a sua curiosa preparação e a sua acção quase instantânea”.

Nota - A acção do curare é extremamente rápida e brutal; provoca uma paralisia (a paralisia produz-se em apenas alguns minutos) com relaxamento muscular total.

J. Hipólito Unanue, em 1794, em Lima, escreveu o seu primeiro ensaio químico sobre a planta de coca “sobre o cultivo e as virtudes da famosa planta do Peru chamada Coca”

Europa:

Durante o século XVIII surgem duas correntes originais sobre dor: o mesmerismo, baseado num duvidoso poder curativo das mãos e outra fundamentada nos avanços da química moderna, concretamente no campo dos gases. Estes últimos vão impulsionar o desenvolvimento da anestesia.

O termo anestesia aparece subsequentemente no “An Universal Etymological English Dictionary” de Bailey (1721), como “um defeito da sensação”, e na Enciclopédia Britânica (1771) como “privação dos sentidos”.

Em 1774 o clérigo inglês, Joseph Priestley, tendo referência dos estudos de Boyle (que desenvolveu a química dos gases), descobre e prepara o oxigénio, protóxido de azoto (N₂O) e o nítrico, etc. Nasce, assim, a pneumoterapia, difundindo-se por toda a Europa deste século. Curry em Inglaterra (1792), realiza pela primeira vez uma intubação endotraqueal, servindo-se exclusivamente das suas mãos.

Durante mais de 20 anos considerou-se o protóxido de azoto (N₂O) perigosamente mortal, mas em 1796 um atrevido inglês Humphry Davy, aprendiz de farmácia e ajudante de cirurgia, decide aspirar o gás. Em vez de falecer, experienciou uma série de sensações de prazer extraordinárias. Um dia, na pequena localidade inglesa de Penzance, inalou o gás várias vezes para mitigar a dor de uma afecção dentária, dando-se conta que era analgésico, podia mastigar e além disso não conseguia parar de rir. Davy afirmava que o protóxido de azoto (N₂O) parecia capaz de acalmar a dor física e podia ser usado com vantagem nas intervenções cirúrgicas. Este gás começou a ser popular nalguns sectores da sociedade pelas suas “propriedades hilariantes” (gás hilariante) sendo utilizado para diversão “festas do éter”. O gás perdeu credibilidade médica, fracassando desta forma toda a corrente da pneumatologia existente. H. Davy abandonou a “anestesia” e dedicou-se à investigação da física e química pura, descobrindo o cloro através de electrólise.

Século XIX

1800. P. Syng nos Estados Unidos, descreve as doses tóxicas de álcool para reduzir fracturas que também eram utilizadas pelos dentistas.

1805. Friedrich Wilhelm Sertürner, farmacêutico alemão da Westphalia, constatou que ao tratar ópio com amoníaco observava uns cristais brancos, que purificou com ácido sulfúrico e álcool. Estes “resíduos” produziam sono em animais, e por isso denominou-o Principium somniferum ou morfium em honra do Deus Grego dos sonhos. Tal como Davy, provou a morfina durante uma afecção dentária e obteve um considerável alívio da dor. Esta substância que se viria a chamar morfina, em Maio de 2005 completou 200 anos de uso. Sertürner, desmitificou os mistérios da mandrágora, beladona...deixando de ser ervas diabólicas, para assim surgir a Medicina de alcalóides e analgésicos.



Joseph Louis Gay Lussac recebeu o aparecimento da morfina com entusiasmo, considerando-a “o medicamento mais notável descoberto pelo homem”.

Europe

Throughout the 18th century two original theoretical strains concerning pain were developed: Mesmerism, based on the doubtful healing power of the hands and another set of theories based on advances in modern chemistry, specifically concerning gases. The latter will bestow an impulse to the development of anaesthesia.

The term anaesthesia appears subsequently on the “An Universal Etymological English Dictionary” from Bailey (1721), as a “defect of sensation” and in the “British Encyclopaedia” (1771) as a “deprivation of the senses”.

In 1774, the English cleric Joseph Priestley, having for reference Boyle’s studies (who developed the chemistry of gases), discovers and prepares oxygen, protoxide of nitrogen (N₂O) and nitric, etc. Pneumotherapy was thus born, becoming widespread throughout Europe during this century. In England, Curry (1792) performs for the first time an endotracheal intubation, using exclusively his hands.

For more than 20 years nitrous oxide was considered dangerously mortal, but in 1796 the English Humphry Davy, a daring apprentice of pharmacy and surgery assistant, decides to inspire the gas. Instead of dying, he experiences a serious of extraordinary pleasurable sensations. One day, in the small English community of Penzance, he inhales the gas several times to soften the pain caused by a dental inflammation, and becomes aware of its analgesic properties. He could chew and couldn’t stop laughing. Davy stated that the protoxide of nitrogen seemed to be able to calm physical pain and could be beneficial for surgical interventions. This gas became popular in some sectors of society due to its hilarious properties (hilarious gas) and was used for diversion – “ether parties”. The gas lost medical credibility, thus discrediting a whole existent current of pneumonology. H. Davy abandoned “anaesthesia” and began doing research in physics and chemistry, discovering chloride through electrolyse.

19th Century

1800. P. Syng in the United States resorts to toxic doses of alcohol for reducing fractures, also used by dentists.

1805. Friedrich Wilhelm Sertürner, a German pharmacist from Westphalia observed, when dealing with a compound of opium and ammoniac, white crystals which he purified with sulphuric acid and alcohol. These residues produced sleep in animals and therefore he called them Principium somniferum or morfium in honour of the Greek god of dreams. Just like Davy, he tasted morphine when having a dental problem and obtained considerable pain relief. This substance which would be known as morphine made 200 years of use in May of 2005. Sertürner demystified the mysteries of mandrake and beladone, now no longer diabolic herbs, opening the way for the Medicine of alkaloids and analgesics. Joseph Louis Gay Lussac received the appearance of morphine with enthusiasm, considering it the most “notable drug discovered by man.”



1818. Michel Faraday, a great English chemist and physician, a student of Humphry Davy, published: “if a mixture of ether vapours is inhaled with common air, it produces similar effects to the ones observed with nitrogen protoxide [N₂O]”. Davy and Faraday were opening the door to the future of anaesthesiology, even though, as had happened with Paracelsus, they were not aware of the transcendence of their discoveries.

1823. A young British doctor and surgeon, Henry Hill Hickmann,

1818. Michael Faraday, grande químico e físico inglês, aluno de Humphry Davy, publicou: “se se inala a mistura de vapores de éter com ar comum produzem-se efeitos similares aos observados com o protóxido de azoto (N₂O)”. Davy e Faraday estavam a abrir a porta ao futuro da anestesia, embora como já tinha acontecido com Paracelso, não souberam dar-se conta da transcendência da descoberta.

1823. O jovem médico e cirurgião britânico Henry Hill Hickmann, não tinha vontade de continuar a suportar os gritos dos pacientes durante as cirurgias. Levou à prática certos ensaios consistentes na anestesia a animais que foram operados em estado de inconsciência, ao inalar CO₂. Nunca lhe foi permitido o uso em humanos, embora tenha tentado demonstrações em Londres e Paris. Sem êxito e desiludido viria a falecer dois anos depois, com 29 anos, sem ver cumprido o seu sonho de uma cirurgia sem dor.

1827. E. Merck & Companhia comercializa a morfina pela primeira vez.

Sir Charles Bell e François Magendie promulgaram a chamada Lei de Bell-Magendie onde a raiz dos nervos espinais posteriores como confluência da sensibilidade dolorosa, sendo as anteriores “encarregadas” do controlo motor.

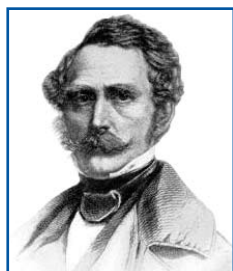


1831. A destilação do álcool com cloreto de cálcio desenvolvida por Samuel Guthrie (EUA), Eugene Souberrain (França) e Justus von Liebig (Alemanha), originou a descoberta do clorofórmio.

1836. F. Rynd (Irlanda) inventa a primeira agulha metálica.

1840. Muller estabelece a importância do sistema nervoso na transmissão da dor, alicerçando assim as bases da neurofisiologia moderna.

1842. Em 30 de Março Crawford Williamson Long, um modesto médico e dentista rural de 27 anos, em Jefferson, Geórgia (USA), extraiu a um doente e amigo chamado James Venable, um tumor no pescoço depois de o adormecer com éter ao ponto de não sentir nada. Pela primeira vez na história do homem pode dizer-se: “acabou-se a dor”. Long não foi o inventor do éter, mas era assíduo participante nas reuniões onde se inalava éter. Circulavam rumores na cidade que Long estava a pôr em perigo a vida dos doentes e assim foi ameaçado de linchamento pelos seus concidadãos, o que o levou a abandonar a prática da “anestesia”. Long nunca publicou a sua descoberta e 4 anos mais tarde outro dentista, em Boston, William Thomas Green Morton, publica os mesmos achados sendo reconhecido com 100.000 U\$. Anos depois, a comunidade científica reconhecendo o seu erro, retirou-lhe o prémio.



Actualmente nos EUA, em 30 de Março, comemora-se o “dia do médico”, em homenagem a Long e à sua descoberta.

1844. Smile, Derby (New Hampshire), fez respirar uma mistura de ópio e éter a um sacerdote tuberculoso para lhe aliviar a dor.

Horácio Wells, jovem dentista da cidade de Hartford (Connecticut), merece a honra de ser um dos pilares da anestesia moderna. Durante os dias 10 e 11 de Dezembro de 1844, enquanto presenciava uma exibição pública de gás hilariante (protóxido de azoto (N₂O)) realizada por Galdiner Quincy Colton, observou como um dos presentes não padecia de dor alguma depois de o ter inalado e ter desfeito um dos seus músculos numa queda. Intrigado e na busca de paliar a dor dos seus doentes, inalou

did not wish to endure any longer the cries of patients during surgeries. He made consistent tests of anaesthesia in animals operated while unconscious, after inhaling CO₂. He was never allowed to use it in humans, though he attempted demonstrations in London and Paris. Unsuccessful and disappointed he would die two years later, at the age of 29, without achieving his dream of surgery without pain.

1827. E. Merck & Company commercialized morphine for the first time.

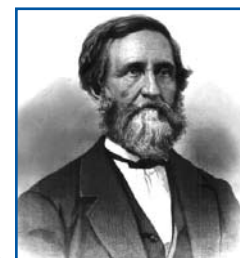
Sir Charles Bell and François Magendie promulgated the Law of Bell-Magendie, according to which the nervous root of the posterior spinal nerves is the centre for painful sensibility, and the former are “in charge” of motor control.

1831. Distillation of alcohol with calcium chlorates developed by Samuel Guthrie (U.S), Eugene Souberrain (France) and Justus Von Liebig (Germany) originated the discovery of chloroform.

1836. F. Rynd (Ireland) invents the first metallic needle.

1840. Muller establishes the importance of the nervous system in pain transmission, thus structuring the bases for modern neurophysiology.

1842. On the 30 of March Crawford Willimason Long, a modest rural doctor and dentist, 27 years old, from Jefferson, Georgia (U.S), extracted a tumour from the neck of a patient and friend called James Venable, after making him fall asleep with ether to the point that he felt nothing. For the first time in the history of Man, we may say “pain is over”. Long did not invent ether, but he was an assiduous participant of all meetings where ether was inhaled. There were rumours around town that Long was endangering the lives of his patients and he was threatened to be lynched by his fellow citizens, which made him abandon the practice of “anaesthesia”. Long never published his discovery and four years later another dentist from Boston, William Thomas Green Morton, publishes the same findings and is awarded a 100.000 \$ prize. Years later, the scientific community, understanding the mistake, redrew the award. Nowadays in the US, the 30th of March is celebrated as the “Day of the Doctor”, in homage to Long and his discovery.

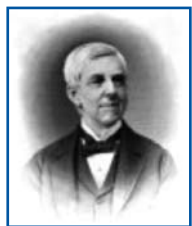


1844. Dr. Smile, from Derby (New Hampshire) made a clergyman with tuberculosis breathe a mixture of opium and ether to alleviate pain.

Horacio Wells, a young dentist from Hartford (Connecticut) has the honour of being one of the pillars of modern anaesthesia. On 10th and 11th of December of 1844, while he was attending a public exhibition of hilarious gas (Nitrogen protoxide (N₂O)) conducted by Galdiner Quincy Colton, he observed that one person who was present felt no pain after inhaling it and hurting badly a muscle in a fall. Intrigued and searching for a means to quieten pain in his patients, he inhaled the gas himself and allowed another dentist to extract a tooth, suffering no pain. Modern anaesthesia had been born. Thrilled with his discovery he went to the Harvard Hospital in Massachusetts, where he was granted permission to conduct a demonstration on January of 1885. This ends in complete failure, because the patient halfway through the surgery (extracting a tooth) began screaming with pain. Wells was expelled, called an impostor and buffoonish. New attempts in his town led him to administrate excessive doses of gas, provoking great scares and failures. He was arrested in New York. Horacio, now recalcitrant and disappointed with his failure with anaesthesia and nitrogen protoxide, commits suicide on the 24th of January of 1848, with 33 years

ele mesmo o gás e deixou que outro dentista lhe extraísse um dente sem qualquer dor. Tinha nascido a anestesia moderna. Entusiasmado com a descoberta dirigiu-se ao Hospital de Harvard (Massachusetts) onde conseguiu autorização, para em Janeiro de 1885, realizar uma demonstração. Esta rotunda num profundo fracasso, pois o doente a meio da cirurgia (extração dentária) começou a gritar de dor. Wells foi expulso chamando-lhe impostor e farsante. Novas tentativas na sua cidade levaram-no a administrar doses excessivas de gás, provocando grandes sustos e fracassos. Foi encarcerado em Nova York. Horácio obstinado e desanimado pelo seu fracasso, com a anestesia e com o protoxido de azoto (N₂O), suicida-se a 24 de Janeiro de 1848, aos 33 anos de idade, cortando a artéria radial e femoral e ao mesmo tempo inalou clorofórmio.

Claude Bernard estabeleceu as propriedades e características do curare, mas o seu uso em anestesia só viria a acontecer um século depois, quando revolucionou a prática desta especialidade, pois produz um excelente relaxamento muscular que permite cirurgias abdominais e torácicas; permite uma ventilação adequada e mantém o doente quieto, marcando o início de toda a gama de relaxantes musculares, hoje indispensáveis na cirurgia moderna.



1846. William Thomas Green Morton, discípulo de Wells e dentista em Boston, administrou "anestesia" ao seu doente Eben H. Frost ao qual extraiu com êxito um dente, sem dor. Frost tinha pedido a Morton que o hipnotizasse (mesmerismo), mas Morton na busca de um agente para aliviar a dor, usa "letheon" (éter sulfúrico), em vez do já conhecido N₂O. A ideia da utilização deste gás obteve-a, com toda a probabilidade, de um professor de química da Faculdade de Medicina, Charles T. Jackson, que, sem dúvida, sabia das experiências de Wells desde 1845. Morton fez a sua primeira demonstração pública e premeditada, com êxito, fazendo inalar éter sulfúrico como anestésico geral no Hospital Geral de Massachusetts pelas 10:00h da manhã de 16 de Outubro de 1846. O doente foi um jovem de 17 anos, Gilbert Abbot, a quem o reconhecido cirurgião Collins Warren, extirpou sem dor um tumor cervical, deixando assombrados todos os presentes. Esta data é considerada historicamente como a "primeira anestesia geral". Infelizmente não estão disponíveis fotografias deste acto, pois o fotógrafo desmaiou na dita reunião. Oliver W. Holmes, decano de Harvard baptizou esta técnica como "anestesia" ainda em 1846.

Wells e Jackson acusaram Morton de plágio. De qualquer forma nada pode negar a William Morton, o mérito e o êxito fulgurante, que teve na Europa e nos Estados Unidos.

Morton empobrecido e desacreditado "pelos seus amigos" morre em Nova York em meados de Julho de 1868, com 49 anos e num estado de completa confusão. Uma vez morto e como quase sempre acontece... os seus concidadãos valorizaram a sua descoberta inscrevendo na sua tumba "Aqui jaz W. T. G. Morton, o descobridor e inventor da anestesia. Antes a cirurgia era sinónimo de agonia. Por ele foram vencidas e aniquiladas as dores do bisturi. Reconhecimento dos cidadãos de Boston".

Jackson ao ter conhecimento deste epitáfio, sentiu-se completamente destroçado, alcoolizando-se e morre num hospício aos 75 anos.

Rapidamente a descoberta da anestesia se difundiu por toda a Europa:

15 de Dezembro de 1846; A. J. de Lamballe, Hospital Saint-Louis, Paris, França.

1847. foi de facto um marco importantíssimo na anestesia Mundial:

19 de Janeiro: James Y. Simpson em Edimburgo introduz o éter como anestésico, na analgesia do parto.

28 de Janeiro: Diego de Argumentosa y de Obregón: primeira anestesia com éter em Madrid, Espanha, para drenar um abscesso na parótidia.

of age, by cutting the radial and femoral artery and at the same time inhaling chloroform.



Claude Bernard established the properties and characteristics of curare, but its use in anaesthesia would only come a century later, when it revolutionized the practice of this speciality since it produces an excellent muscular relaxant, allowing abdominal and thoracic surgeries, adequate ventilation and keeping the patients still. This marked the beginning of a whole range of muscular relaxants, today indispensable for modern surgery.

1846. William Thomas Green Morton, a disciple of Wells and a dentist in Boston, administered anaesthesia to his patient Eben H. Frost to whom he successfully extracted a tooth without pain. Frost had asked Morton to hypnotize him (mesmerism), but Morton, searching for an agent to alleviate pain, uses letheon (sulphuric ether) instead of the already well known N₂O. He probably got the idea of using this gas from a chemistry professor at the Medical College, Charles T. Jackson, who, no doubt, knew about Wells experiments since 1845. Morton did his first public and premeditated demonstration, with success, at the Massachusetts General Hospital, around 10:00 a. m. of October, 1846, giving sulphuric ether as a general anaesthetic. The patient was a young man, 17 years old, Gilbert Abbot, to whom a known surgeon, Collins Warren, extracted a cervical tumour without pain, astonishing all those present. This date is historically considered as the "first general anaesthesia". Unfortunately there are no photos of the event, since the photographer fainted. Oliver W. Holmes, a dean of Harvard, baptized the technique as "anaesthesia" still in 1846. Wells and Jackson accused Morton of plagiarism. Nevertheless, no one may deny William Morton the astonishing merit and success that his work had in Europe and the United States. Impoverish and discredited "by his friends" Morton dies in New York on July, 1868, at the age of 49 and in a state of complete confusion. Once dead, as always happens...his fellow citizens valued his discovery, inscribing on his gravestone: "Here lies W. T. G. Morton, the discoverer and inventor of anaesthesia. Before surgery was a synonym of agony. By him were defeated and annihilated the pains of the scalpel. Recognition from the citizens of Boston." When Jackson heard of this epitaph, he felt completely heartbroken, becoming an alcoholic a dying in a hospice at the age of 75. Rapidly the discovery of anaesthesia spread out through all of Europe:

15th December of 1846: A.J Lamballe, Saint-Louis Hospital, Paris, France

1847. This was in fact an important year for world anaesthesia:

- January 19th: James Y Simpson from Edinburg introduces ether as an anaesthetic for parturition analgesia.

January 28th: Diego de Argumentosa y de Obregón conducts the first anaesthesia with ether in Madrid, Spain, while draining an abcess at the parotid.

January: The first anaesthesia with ether in Germany (J. F. Heyfelder)

February 7th: T. Billroth was the first surgeon to use general anaesthesia in an open surgery of the abdomen. This endeavour made Vienna the world's capital of surgery.

March 16th: The first anaesthesia with ether in Holland by A.C. van Woerden.

March 26th: The first anaesthesia in Mexico, by the military surgeon E. H. Barton.

July: Bierkowski conducted the first anaesthesia with ether in Poland.

Janeiro: primeira anestesia com éter na Alemanha (J. F. Heyfelder).

7 de Fevereiro: anestesia com "letheon" em Moscovo (F. I. Inozemtsev).

24 de Fevereiro: T. Billroth, primeiro cirurgião que operou o abdómen aberto com anestesia geral. Este feito fez de Viena a capital da cirurgia mundial.

16 de Março: primeira anestesia com éter na Holanda por A. C. van Woerden.

29 de Março: primeira anestesia no México, pelo cirurgião militar E. H. Barton.

Julho: Bierkowski, primeira anestesia com éter na Polónia.

8 de Novembro: James Y. Simpson, devido ao aparecimento de gases como o clorofórmio ou triclorometano (CHCl₃), utilizou-o pela primeira vez durante um parto. Este gás tinha certas vantagens sobre o éter, essencialmente cheirava agradavelmente e tinha menos efeitos secundários.

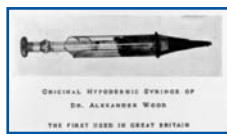
Eduardo Pimenta cirurgião no Porto, Portugal, administra a primeira anestesia geral pelo éter em 1847 e depois com clorofórmio em 1848.

John Snow, grande epidemiologista inglês, dedicou a sua vida científica ao estudo da cólera e é historicamente considerado como o primeiro homem dedicado exclusivamente à anestesia. Publicou o livro "Sobre a inalação do vapor de éter", em Londres, e escreveu outro chamado "Sobre clorofórmio e outros anestésicos". Apesar do maior uso do clorofórmio em detrimento do éter, J. Snow referiu o primeiro caso de morte com clorofórmio.

Na segunda metade do século XIX produzem-se grandes descobertas farmacológicas e é de referir a grande disseminação da morfina e da coca em todo o mundo.

1851. Alexander Wood em Edimburgo e Charles Gabriel Pravaz, natural de Isère, França, inventam simultaneamente a seringa.

1852. J. Arnott emprega uma mistura de gelo e sal na zona cirúrgica como anestésico local.



1853. Alexander Wood inventa a primeira seringa hipodérmica, para injectar morfina por via endovenosa à sua mulher, que padecia de cancro incurável.

Os conservadores e religiosos estavam a favor da dor durante o parto como um mandamento celestial.

Em 7 de Abril de 1853, J. Snow administrou clorofórmio à Rainha Vitória para esta dar à luz o seu oitavo filho, o príncipe Leopoldo, eliminando assim o estigma com o alívio da dor durante o parto.

A cirurgia avançou consideravelmente graças à anestesia, podendo realizar-se grandes intervenções. Atrás da euforia veio a preocupação, pois à medida que mais se usava o clorofórmio e em mais lugares, a taxa de acidentes mortais demonstrava que aquele bem precioso não estava isento de risco e perigo.

O ópio foi introduzido no Império Britânico pelos Romanos e através das cruzadas realizadas durante os séculos XI ao XIII pelo Médio Oriente.

O auge da morfina:

Erradamente tende a associar-se o ópio à cultura chinesa, mas a sua introdução foi mínima durante o século IX. O ópio foi utilizado pelo Imperador Britânico como moeda de troca na importação do chá durante o século XIII; é aqui quando dispara o uso do ópio pela população



November 8th: with the appearance of gases such as chloroform or trichloromethane (CHCl₃), Dr. James Y. Simpson used the latter for the first time during parturition. This gas had certain advantages over ether; essentially it had a pleasant smell and less secondary effects.

Eduardo Pimenta, a surgeon from Oporto, Portugal, administered the first general anaesthesia with ether in 1847 and with chloroform in 1848.

John Snow, the great English epidemiologist, dedicated his scientific life to the study of cholera and is historically considered the first man exclusively dedicated to anaesthesia research. He published the book "About the inhalation of the vapour from ether" in London and another called "About chloroform and other anaesthetics". Despite an increase in the use of chloroform instead of ether, J. Snow referred the first case of death due to chloroform.

In the second half of the 19th century great pharmacological discoveries took place and it is relevant to refer the outsized dissemination of morphine and coca throughout the world.

1851. Alexander Wood in Edinburg and Charles Gabriel Pravaz, from Isère, France, simultaneously invent the syringe.

1852. J. Arnott employs a mixture of ice and salt at the surgical area as a local anaesthetic.

1853. Alexander Wood invents the first hypodermic syringe to inject intravenous morphine to his wife, who suffered from an incurable cancer.

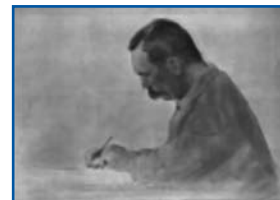
Conservators and religious favoured pain during birth as a celestial mandate. On April 7th, 1853, J. Snow administered chloroform to Queen Victoria when she was giving birth to prince Leopold, thus eliminating a stigma surrounding pain relief during childbirth.

Surgery advanced considerably thanks to anaesthesia, and finer interventions become possible. However, after the euphoria began a concern, since, as more and more chloroform was used in several places, the rate of mortal accidents showed that such precious good was not exempt of risk and danger.

Opium had been introduced at the British Empire by the Romans and the crusades which occurred from the 11th to 13th century in the Middle East.

The height of morphine

Opium has been wrongly associated to Chinese culture, given that its consumption had been scarce during the 9th Century. Opium was used by the British Emperor as a trade coin for tea imports during the 18th century. This is when the use of opium becomes widespread in Chinese population. The popularity of opium and its consumption reached a peak during the 18th and 19th centuries. It was cheap; it circulated freely and was in fact consumed by high social classes.



King George IV was treated with opium for abdominal pain and people like Charles Dickens and Arthur Conan Doyle were assiduous consumers of opium.

1856. Thanks to the first needle factory in the U. S, morphine dethroned opium definitely from the Western World.

Morphine becomes the prime analgesic, being used by the bourgeois

chinesa. A popularidade do ópio e o seu consumo disparou nos séculos XVIII-XIX, era barato, de livre circulação e inclusivamente era bebido nas altas classes sociais.

O Rei Jorge IV era tratado com ópio para as dores abdominais e gente como Charles Dickens e Arthur Conan Doyle eram assíduos consumidores de ópio.



1856. Graças à primeira fábrica de agulhas nos EUA, a morfina destronou definitivamente o ópio no mundo ocidental.

A morfina passa a ser o analgésico por excelência, de uso burguês e selectivo. Intelectuais e profissões como advogados, médicos, enfermeiras, farmacêuticos e políticos usavam a “droga mágica”. Bismark, o Imperador Maximiliano, Wagner, Byron entre outros, consumiam grandes quantidades de morfina tornando-se adictos ou morfímanos.

Na Guerra Civil Americana (1861-65) a morfina era empregue massivamente para aliviar o sofrimento dos feridos. Nascia assim “a doença da tropa”, quer dizer, a droga dependência (mais de milhão e meio de morfímanos).

O despertar da coca:

1857. Sherzer trouxe para a Europa folhas de coca das quais em 1859, Albert Nieman isolou o alcalóide a que chamou cocaína.

1862. Moreno y Maiz, no Peru, realizou bloqueios nervosos mediante uma seringa hipodérmica e acetato de cocaína.

1884. Sigmund Freud, grande consumidor de cocaína, publicou o seu trabalho “Uber Coca”, onde realça o seu consumo e “virtudes”.

Nota: Tal foi a difusão da coca que em 1909 nos EUA, 69 bebidas tinham coca na sua composição, entre elas a “Coca-Cola” que mais tarde substituiria a coca por cafeína.

Paralelamente ao despertar da morfina, bifurcam-se várias teorias sobre dor; umas defendem que a dor é uma sensação equiparável a qualquer outro dos sentidos, perpetuando assim a teoria de Avicenna e Descartes. Esta era a teoria da especificidade o sensorial. Uma segunda teoria dizia que a dor nascia da excessiva estimulação do sentido do tacto, pressão, frio, calor: teoria da intensidade.

Tanto uma como outra vão perdendo critério e permanece a sensorial até aos estudos posteriores de Ronald Melzack e Patrick Wall (1960).

Nos finais do século XIX, aparecem novas substâncias e novas vias de administração:

1872. Ore, de França, administrou hidrato de cloral por via endovenosa.

1884. Carl Koller utiliza cocaína para produzir anestesia tópica conjuntiva.

1885. Leonard Corning produz anestesia peridural, injectando cristais de cocaína a nível dorsal.

1889. Teoria “Sumativa Central” da dor (ou “Teoria do Padrão” da dor), desenvolvida inicialmente por Alfred Goldscheider, que refere que a intensidade do estímulo e a soma no recrutamento de fibras activadas é que são os factores críticos determinantes da dor. Esta teoria define que as fibras nervosas que transmitem informação nociceptiva podem também transmi-



sie and higher classes. Intellectuals and professionals such as lawyers, doctors, nurses, pharmaceuticals and politicians used the “magic drug”. Bismark, the Emperor Maximiliano, Wagner, Byron, among others, consumed high quantities of morphine and became addicts or morphinomaniacs.

During the American Civil War (1861-65) morphine was employed massively to alleviate the suffering of the wounded. It was thus born the “disease of the army”, meaning, a drug dependency (more than a million and half of morphinomaniacs).

The awakening of coca

1857. Sherzer brought coca leaves to Europe, and in 1859 Albert Nieman isolated the alkaloid and called it cocaine.



1862. Moreno y Maiz, in Peru, conducted nervous blocks using a hypodermic syringe and cocaine acetate.

1884. Sigmund Freud, a great consumer of cocaine, published his work “Uber Coca”, where he highlights its consumption and “virtues”.

Note: The diffusion of coca was such that in 1909 in the U.S., 69 drinks used coca, among those, there was “Coca-Cola”, which later would substitute coca for caffeine.

Several theories of pain emerged, parallel to the awakening of morphine. A few defended that pain is a sensation just like any other sense feeling, thus perpetuating the theory of Avicenna and Descartes. This was the theory of the specificity of the sensorial. A second group of theories claimed that pain was born from an excessive stimulation of the feelings of touch, pressure, cold and heat – the theory of intensity.

Both begin to lose credibility but the sensorial theory prevails until the later studies of Ronald Melzack and Patrick Wall (1960).

In the end of the 19th century new substances and new ways of administering them appear.

1872. Ore, from France, administered chloral hydrate via intravenous.

1884. Carl Koller used cocaine to produce conjunctive topical anaesthesia.

1885. Leonard Corning produces peridural anaesthesia, by injecting crystals of cocaine at the dorsal level.

1889. The “Central Summative” theory of pain (or “Pattern Theory” of pain) developed initially by Alfred Goldscheider, refers that the intensity of a stimulus and the sum of the activated fibres are critical factors which determine pain. This theory states that nervous fibres which transmit nociceptive information may also transmit messages of cold, heat and pressure, the painful sensation being a consequence of the extend of the injured tissue.

1893. Von Mehring introduces Paracetamol (Acetaminophen) to clinical practice.

1894. The bases for the “Specificity Theory” of pain appear with the publication of Max Von Frey studies about the theory of coetaneous feelings. This theory is further developed in the following 50 years and is still the base for the most recent version of the Specificity Theory. These theories view pain as an independent sensation with specific peripheral sensorial receptors (nociceptors), which respond to ag-

tir mensagens de frio, calor e pressão, sendo a sensação dolorosa uma consequência da quantidade de tecido lesado.

1893. Von Mehring introduz o Paracetamol (Acetaminofeno) na prática clínica.

1894. Bases da "Teoria da Especificidade" da dor com a publicação dos estudos de Max Von Frey sobre a teoria dos sentidos cutâneos. Esta teoria expande-se nos 50 anos seguintes e é a base da versão mais recente da Teoria da Especificidade. Estas teorias consideram a dor como uma sensação independente com receptores sensoriais periféricos específicos (nociceptores), os quais respondem à agressão/lesão enviando sinais através de vias de fibras nervosas para áreas específicas do sistema nervoso; estes centros processariam os sinais e produziriam a experiência dolorosa.

1898. Augusto Bier, alemão, introduz a anestesia raquídea, injectando no seu assistente e a si próprio cristais de cocaína. Em 16 de Agosto aplicou 3 ml de cocaína a 0,5% no espaço espinal para uma amputação do membro inferior.

1899. Félix Hofmann, químico que trabalhava para a Bayer, produziu a Aspirina, (que no início apenas era comercializada em pó), medicamento que administrou ao seu próprio pai que padecia de artrose. O termo Aspirina foi composto por "a" do termo acetil, "spir" da planta spiraea e "in" como boa medida.

A Bayer também passou a comercializar a Diacetil-morfina ou Heroína.



Século XX:

1900. Schlosser praticou a "fenolização" de nervos periféricos como analgesia.

1904. Alfred Einhorn sintetiza o primeiro anestésico local sintético: a Novocaína.

Quase simultaneamente H. Braun juntou adrenalina (substância descoberta pelo japonês Jokichi Takamane e pelo americano Thomas Bell Aldrich) à cocaína melhorando a sua duração de acção.

1905. Fundação da Sociedade Americana de Anestesiologistas.

1914. GW Crile e WE Lower introduzem pela primeira vez o conceito de tratar a dor antes do início da mesma.

1916. Os avanços nos anestésicos levaram ao desenvolvimento da anestesia regional por G. Labat e R. Mantas.

1921. Um cirurgião militar espanhol, Fidel Pagrés, propõe bloqueios peridurais lombares dando-lhe o nome de "anestesia metamérica".

1926. O urologista português, Sabino Coelho, administrou a primeira anestesia espinal.

1930-1945. Os pioneiros no tratamento da dor eram os cirurgiões.

1934. José C. Delorme montou o primeiro aparelho de anestesia com vaporizadores para éter, clorofórmio e cloreto de etilo, tanques de O₂ e CO₂, e uma marmitta para cal sodada, em Buenos Aires, Argentina.

gression/lesion by sending signals through the nervous fibres to specific areas of the nervous system. These centres process signals and produce the painful experience.

1898. Augusto Bier, a German, introduces rachi anaesthesia by injecting his assistant and himself with cocaine crystals. On August 16th he applied 3ml of cocaine at 0,5% at the spinal space for an amputation of the lower limb.

1899. Felix Hofmann, a chemist working for Bayer produces Aspirin (which initially was only commercialized as a powder), a drug which he administered to his own father suffering from arthritis. The term aspirin is composed by the letter "a" from acetil, "spir" from the plant spiraea and "in" a right quantity.

Bayer also started to commercialize Diacetil-morphine or Heroin.

20th Century

1900. Schlosser practiced the "phenolization" of the peripheral nerves as analgesia.

1904. Alfred Einhorn synthesizes the first synthetic local anaesthetic: Novocaine.

Almost simultaneously H. Braun added adrenaline (a substance discovered by the Japanese Jokichi Takamane and the American Thomas Bell Aldrich) to cocaine, increasing the duration of its effects.

1905. The American Anaesthesiologists Society was founded.

1914. GW Grile and WE Lower introduce for the first time the concept of managing pain before it begins.

1916. Advances in anaesthetics lead to the development of regional anaesthesia by G. Labat and R. Mantas.

1921. A Spanish military surgeon, Fidel Pagrés, presents lumbar peridural blocks, naming them "metameric anaesthesia".

1926. A Portuguese urologist, Sabino Coelho, administers the first spinal anaesthesia.

1930-1945. Surgeons were pioneers in pain treatment.

1934. José C. Delorme sets up the first anaesthesia device with ether, chloroform and ethyl chlorate vaporizers, O₂ and CO₂ tanks and a bowl for calcium oxide in Buenos Aires, Argentina.

1935. Rovenstine organizes a department of anaesthesia at the Bellevue Hospital in New York, with significant interest in the nervous block for analgesia.

1938. The American Board of Anaesthesiology is founded.

1939. René Leriche was the first to publish the idea of chronic pain as a "disease" in his book "The Surgery of Pain".

1942-43. Livingston begins to explain the mechanism of pain, its causes and levels, by creating a lab for pain research.



1935. Rovenstine organiza um departamento de anestesia, no Hospital Bellevue de Nova York, com grande interesse no bloqueio nervoso para analgesia.

1938. É fundado o American Board of Anesthesiology.

1939. René Leriche foi o primeiro a publicar a ideia de dor crónica como “doença”, no seu livro “A cirurgia da dor”.

1942-43. Livingston começa a explicar o mecanismo da dor, da causalgia e estados afins, criando um laboratório de investigação em dor.

1943. Lofgren e Lundquist sintetizam a Lidocaína.

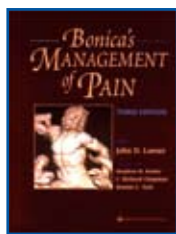
1944-48. Proliferam nos EUA as clínicas de bloqueios nervosos, como as de E. A. Rovenstine e V. Apgar.

1944-45. John J. Bonica e F. A. Duncan Alexander, foram os primeiros a desenvolver o conceito de tratamento da dor em equipa, assim como o conceito de multidisciplinaridade. Implementada a primeira unidade dedicada ao tratamento da dor no Madigan Army Hospital em Tacoma, Washington.

1946. Devido à catastrófica Guerra Mundial, Henry Beecher investigou a resposta ao placebo, assim como observações sobre dor nos feridos da Segunda Guerra Mundial. As suas publicações levaram a comunidade médica a pensar em dor como um produto de factores físico-psíquicos.

Evolução dos conceitos sobre dor:

1950. Hench, Kendal e Reichstein, ganham o Prémio Nobel pela identificação dos corticosteróides.



1953. Bonica publica o primeiro livro (com 1.500 páginas) exclusivamente dedicado ao tratamento da dor “The Management of Pain”, que ainda hoje permanece como referência mundial. É de inteira justiça ressaltar Bonica como o ponto de inflexão para a era moderna do tratamento da dor. O impulso de Bonica foi fundamental para os séculos XX-XXI, pois que até 1960 não existiam especialistas em dor.

1955. Fundação da Sociedade Portuguesa de Anestesia (SPA), com Lopes Soares como Presidente. Primeira Reunião Científica da SPA.

Fundação da World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA).

1956. Introdução do Halotano.

1959. De Castro (Bélgica), José L. Arroyo (Espanha), introduzem a neuroleptoanalgesia, combinando fentanilo e dehidrobenzoperidol.

1960. Também com Bonica surge a primeira clínica multidisciplinar de Dor (anestesiologista, psiquiatra, ortopedista e neurocirurgião) na Universidade de Washington em Seattle (que ainda serve como modelo para a maioria das Clínicas de Dor em todo o mundo) permitindo assim tratar de forma correcta, doentes com dor crónica, que até aí viviam

1943. Lofgren and Lundquist synthesize lidocaine.

1944-48. Nervous blocks clinics pullulate throughout the U.S. such as de E.A, Rovenstine and V. Apgar clinics.

1944-45. John J. Bonica and F.D. Duncan Alexander were the first to develop the concept of a team to treat pain, as well as the concept of multidisciplinary work. The first unit dedicated to pain treatment was implemented at the Madigan Army Hospital in Tacoma, Washington.

1946. Following the catastrophic World War II, Henry Beecher researched the placebo's response, as well as observations regarding pain in the war wounded. His publications lead the scientific community to conceive pain as a product of physical and psychological factors.

Evolution of pain concepts:



1950. Hench, Kendal and Reichstein win the Nobel Prize for identifying corticosteroids.

1953. Bonica published a first book (1.500 pages) exclusively dedicated to treating pain – “The Management of Pain”, which remains still today a world reference. It is entirely fair to point out Bonica as a stepping stone for the modern age in pain treatment. Bonica's work was fundamental for the 20th and 21st centuries, given that up to 1960 there were no pain specialists.

1955. The Portuguese Anaesthesia Society (SPA) is founded, having Lopes Soares for president.

The first scientific meeting of SPA took place.

The World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA) is founded.

1956. Introduction of Halothane.

1959. De Castro (Belgium) and José L. Arroyo (Spain) introduce neuroleptoanalgesia, combining fentanyl and dehidrobenzoperidol.

1960. Bonica also creates the first multidisciplinary Pain clinic (anaesthesiology, psychiatry, orthopaedics and neurosurgery) at the Washington University in Seattle (which still serves as a model for most Pain Clinics throughout the world) thus allowing a correct treatment of patients with chronic pain, who up till then lived and died with pains which could be treated with the available therapies.

1963. E.M. Aguirre, Caracas, suggested the relief of post dural puncture migraines, by administrating blood to the epidural space.

1965. Ronald Melzack and Patrick Wall published the “gate control” theory. The nervous system is recognized as a modulator for sensorial information as much in the primary synapses as in the brain. They described the nervous pathways of pain and established the existence of the central and peripheral nervous system.



1966. Madrid Árias initiates the treatment of pain as an indepen-

e morriam com dores que podiam ser tratadas com as terapêuticas disponíveis.

1963. E. M. Aguirre, Caracas, informou do alívio da cefaleia postpunção dural, mediante a administração de sangue no espaço epidural.

1965. Ronald Melzack e Patrick Wall publicam a teoria do “controle do portão”. O sistema nervoso é reconhecido como modelador da informação sensorial tanto nas sinapses primárias como no cérebro. Descreveram as vias nervosas da dor e estabeleceram a existência do sistema nervoso central e periférico.

1966. Madrid Árias inicia o tratamento da dor, como unidade independente, no Serviço de Anestesiologia e Reabilitação da Clínica de la Concepcion em Madrid.

Introdução do Diazepam (Valium) como anestésico.

1967. Início da comercialização do Fentanilo (Fentanest-Janssen) em Portugal.

1971. Sir John Vane inicia o seu trabalho sobre prostaglandinas; em 1982 ganha o Prémio Nobel da Medicina pela sua pesquisa.



1972. Introdução do Etomidato e do Enflurano.

1973. São identificados os receptores opióides a nível cerebral.

É fundada a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP).

1975. A IASP inicia a publicação da revista Pain, dedicada exclusivamente à investigação sobre dor.

1º Congresso Mundial de Dor, em Florença, Setembro.

1976. Edward Perl descreve a sensibilização dos nociceptores e descobre a sensibilização periférica.

Na Catalunha, Carlos de Barutell, González-Durán y Vidal criaram a primeira Clínica de Dor, no Hospital Vall d’Hebron em Barcelona.

É identificada a enzima que catalisa a síntese das prostaglandinas a partir do ácido araquidónico denominada COX.

Existiam no EUA apenas 17 clínicas dedicadas ao tratamento da dor.

1977. Já existiam nos EUA mais de 300 clínicas dedicadas ao tratamento da dor.

Fundação da American Pain Society.(APS)



1978. José Luís Portela (anestesiologista) e Vasco Chichorro (neurologista), fundam a primeira Unidade de Tratamento da Dor em Portugal, no Instituto Português de Oncologia de Lisboa.

1979. 1ª Reunião Nacional dos Anestesiologistas Portugueses (Tomar).

Criação do Colégio de Anestesiologia da Ordem dos Médicos Portuguesa.

dent unit in the Anaesthesiology and Rehabilitation Service of the Clinic de la Concepcion in Madrid.

- Introduction of Diazepam (Valium) as an anaesthetic

1967. Introduction of Fentanyl (Fentanest-Janssen) in Portugal.

1971. Sir John Vane begins his work on prostaglandins and wins in 1982 the Nobel Prize in Medicine for his research.

1972. Introduction of Etomidate and Enflurane

1973. Identification of opioid receptors of the brain.

- The International Association for Pain Study (IASP) is founded.



1975. IASP begins the publication of the PAIN magazine, exclusively dedicated to pain research.

- 1st World Congress of Pain takes place in Florence, in September.

1976. Edward Perl describes sensitization of the nociceptors and discovers peripheral sensitization.

Carlos de Barutell, González-Durán y Vidal creates the first Pain Clinic at the Hospital Vall d’Hebron in Barcelona.

An enzyme which catalyses the synthesis of prostaglandins from arachidonic acid is identified and called COX.

In the U.S there are just 17 clinics dedicated to pain treatment.

1977. There are now more than 300 clinics dedicated to pain treatment in the U.S.

The American Pain Society (APS) is founded.

1978. José Luís Portela (anaesthesiologist) and Vasco Chichorro (neurologist) create the first Pain Unit in Portugal at the Portuguese Oncology Institute, in Lisbon.

1979. The 1st National meeting of Portuguese Anaesthesiologists takes place in Tomar.

The Portuguese Doctor’s Order creates the Anaesthesiology College.

1980. Nestor Rodrigues and Zeferino Bastos create a Pain Unit at the Portuguese Oncology Institute in Porto.

1981. Introduction of Isoflurane.

1983. Central sensitization of the neurones of the dorsal horn has proven useful for painful hyper sensibility, representing a target for analgesic research.

Clifford Woolf introduces for the first time the concept of pre-emptive analgesia.

Amitriptyline has proven to have an analgesic effect, regardless of its anti-depressive properties.

1980. Nestor Rodrigues e Zeferino Bastos fundam a Unidade de Tratamento da Dor, no Instituto Português de Oncologia do Porto.

1981. Introdução do Isoflurano.

1983. A sensibilização central dos neurónios do corno dorsal mostrou contribuir para a hipersensibilidade dolorosa, representando um alvo para a intervenção analgésica.

Clifford Woolf introduz pela primeira vez o conceito de analgesia por pré-empção.

A Amitriptilina mostrou possuir efeito analgésico, independente das suas propriedades antidepressivas.

Início da comercialização de Tramadol (Tramal-Grünenthal) em Portugal.

1984. Início da comercialização do Sufentanilo (Sufenta-Janssen) em Portugal.

1985. Publicação do 1º número da Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia, cujo director é António Meireles.

1986. Russell K. Portenoy e Kathleen Foley, publicam um artigo descrevendo o uso de opióides no tratamento da dor crónica.



Comercialização do Alfentanilo (Rapifen-Janssen) em Portugal.

Publicação da primeira revista especializada em língua espanhola: Dolor.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), publica a Escada Analgésica para o tratamento da dor.

Sir John Vane ganha o Prémio Nobel da Medicina, pelas suas investigações sobre prostaglandinas e substâncias relacionadas.

Criação de uma Unidade Piloto para o Estudo e Tratamento da Dor, no Hospital 12 de Outubro, Madrid

1989. Introdução do Propofol (Diprivan).

1990. Comercialização nos EUA do primeiro analgésico transdérmico de reservatório (Duragesic-Janssen).

Nestor Rodrigues funda a Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), da qual foi Presidente até 2000.

1ª Unidade de Dor em Coimbra-IPO.

Introdução do Sevoflurano.

1991. O'Banion, et al; Xie, et al; Kujubu, et al, descobrem o segundo sistema enzimático da cyclooxygenase, (COX-2).

Clifford Woolf Y Bennett apontam o importante papel dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) na génese de um estado de sensibilização central, e como tal conducentes a uma doença chamada dor crónica.

A Unidade de Terapêutica de Dor do Hospital Central do Funchal, Madeira, coordenada por Duarte Correia inicia a sua actividade, sendo reafirmado posteriormente (1993) o seu conteúdo funcional.

Tramadol is commercialized in Portugal.

1984. Sufentanyl (Sufenta-Janssen) is commercialized in Portugal.

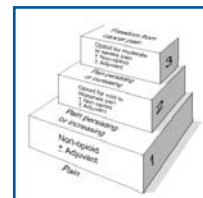
1985. The 1st issue of the magazine of the Portuguese Anaesthesia Society is published, having for director António Meireles.

1986. Russel K. Portenoy and Kathleen Foley publish an article describing the use of opioids for the treatment of chronic pain.

Alfentanyl (Rapifen-Janssen) is commercialized in Portugal.

Dolor, the first Spanish Pain specialized magazine, is published.

The World Health Organization (WHO) publishes the Analgesic Ladder for the treatment of pain.



Sir John Vane wins the Nobel Prize in Medicine for his research on prostaglandins and related substances.

A Pilot Unit for the Study and Treatment of Pain is created at the Hospital 12 de Outubro in Madrid.

1989. Introduction of Propofol (Diprivan).

1990. Commercialization in the U.S. of the first reserve transdermal analgesic (Duragesic-Janssen).

Nestor Rodrigues is the founder of the Portuguese Association for the Study of Pain (APED) of which he is president till 2000.

The 1st Pain Unit in Coimbra-IPO.

Sevoflurane is introduced.

1991. O'Banion et al; Xie et al; Kujubu, et al, discover the second enzymatic system of cyclooxygenase (COX).

Clifford Woolf Y Bennett refers the important part of the receptors N-Metil-D-Aspartate (NMDA) in the genesis of a central sensibility state, therefore leading to a disease known as chronic pain.

The Therapeutic Pain Unit of the Central Hospital of Funchal, Madeira, coordinated by Duarte Correia begins its activity, and its functional contents are later on reaffirmed (1993).

Rui Sobral de Campos creates the Regional Anaesthesia Club (CAR).

In Madrid the Spanish Society of Pain (SED) is founded

1992. An inducible form of cyclooxygenase, or COX-2, is discovered.

Introduction of Desflurane.

António Lourenço Marques creates the Pain Unit of Hospital do Fundão. This unit would later become the First Organized Structure in Portugal for Palliative Care.



1993. The Foundation of EFIC (European Federation of IASP Chapters).



Rui Sobral de Campos funda o Clube de Anestesia Regional (CAR).

Fundação da Sociedade Espanhola de Dor (SED), em Madrid.

1992. Descoberta de uma forma induzível da cicloxigenase, a COX-2.

Em Novembro, António Lourenço Marques funda a Unidade de Tratamento da Dor do Hospital Distrital do Fundão. Esta Unidade com internamento, corresponde, historicamente, à primeira iniciativa deste tipo organizada, em Portugal, num hospital público. Em 2003 viria a evoluir para o Serviço de Medicina Paliativa do Centro Hospitalar da Cova da Beira-Hospital do Fundão.

Introdução do Desflurano.



1993. Fundação da EFIC (European Federation of IASP Chapters).

Publicação da primeira revista portuguesa dedicada exclusivamente ao tratamento da dor (Dor), cujo director foi Nestor Rodrigues até ao ano 2000.

1^{as} Jornadas de Dor do Hospital Garcia de Orta.

Fundação do World Institute of Pain (WIP).

1994. Início da publicação da Revista da Sociedade Espanhola de Dor.

1995. Nos EUA a dor é reconhecida como o "5^o Sinal Vital".

Primeiro Congresso EFIC, Pain in Europe I, Maio, Verona, Itália.

1996. John Wood clona um neurónio sensorial específico dos canais de sódio (Nav 1.8/SNS).

Investigam-se novos mediadores da inflamação como os canais de sódio e cálcio, directamente relacionados com a transmissão entre fibras aferentes.

Russell K. Portenoy publica o livro "Pain Management Theory and Practice".

Publica-se pela primeira vez o European Journal of Pain.

1997. David Julius, clona pela primeira vez o receptor da capsaicina TRPV1.

1998. Aprovação pela FDA do primeiro inibidor selectivo da COX-2 o Celecoxib (Celebrex-Pfizer).

Criada a Fundação Grünenthal. Presidente Walter Oswald.

Prémio Grünenthal Dor -1^oAno.

Existem 42 Unidades de Tratamento da Dor em Portugal.

1999. Aprovação Europeia (EMA) do Rofecoxib (Vioxx- MSD).



The first Portuguese magazine exclusively dedicated to the treatment of pain (Dor) is published; the director Nestor Rodrigues will remain the same until 2000.

1st Pain Conference organized by Hospital Garcia de Orta

The World Institute of Pain (WIP) is founded.



1994. Begins the publication of the magazine of the Spanish Society of Pain (SED).

1995. In the U.S. pain is recognized as the "5th vital sign"

The first EFIC Congress takes place in Europe, in May, in Verona, Italy.

1996. John Wood clones the specific sensorial neurone of the sodium channels (Nav, 1.8/SNS).

New mediators of inflammation directly related to the transmission between afferent fibers, such as calcium and sodium channels, are studied.

Russell K Potenoy publishes the book "Pain Management Theory and Practice".



The European Journal of Pain is published for the first time.

1997. David Julius clones for the first time the capsaicine receptor TRPV1.

1998. FDA approves the first selective inhibitor of COX-2, the Celecoxib (Celebrex-Pfizer).

The Grünenthal Foundation is created, with Walter Oswald for president.

The 1st year of the Grünenthal Pain Award.

There were 42 Pain Treatment Units in Portugal.

1999. Rofecoxib (Vioxx-MSD) receives European Approval (EMA).

By ministry decree the 14 of June is institutionalized in Portugal as the National Day on the Fight Against Pain.

José Luís Portela e João Mota Dias publishes the results from the first census of Portuguese Pain Units in DOLOR magazine.

Introduction of the first transdermal analgesic in Portugal (Durogesic-Janssen-Cilag)

21st Century

2000. Fibromyalgia is internationally considered as a painful manifestation of central sensitization.

R. M. Botting researches the existence of a COX-3, associated to the action mechanism of Paracetamol.

1st Pain Forum of the Atlantic Islands in Madeira.

2001-2010. The American Pain Association (APS) suggests dedicating this decade to pain management and research.

Por decreto ministerial é instituído em Portugal, o dia 14 de Junho como Dia Nacional de Luta Contra a Dor.

José Luís Portela e João Mota Dias, publicam na revista DOLOR, os resultados do primeiro estudo de recenseamento das Unidades de Dor em Portugal.

Início da comercialização do primeiro analgésico transdérmico de reservatório (Durogesic-Janssen-Cilag) em Portugal.

Século XXI

2000. A Fibromialgia é cada vez mais considerada internacionalmente como uma manifestação dolorosa de sensibilização central.

R. M. Botting, aborda a existência de uma COX-3, associada ao mecanismo de acção do Paracetamol.

1º Fórum de Dor das Ilhas Atlânticas, Funchal, Madeira.

2001-2010. A Associação Americana de Dor (APS) propõe que esta década seja dedicada ao controlo e pesquisa sobre dor.

2001. Iniciativa “Europa Contra a Dor” (EFIC) e lançamento da “Semana Europeia Contra a Dor” (que passará a realizar-se anualmente) apresentadas em Bruxelas no Parlamento Europeu.

Em Portugal é aprovado por Despacho Ministerial, o Plano Nacional de Luta contra a Dor; neste plano propõe-se a criação de Unidades de Dor Crónica em 75% dos Hospitais Portugueses até 2007.

José Castro Lopes assume a direcção da APED, cargo que ocupou até 2007

1º Congresso Nacional de Dor (Dor 2001) Hotel Solverde, Espinho, organizado pela APED.

1ª Unidade de dor em Ponta Delgada, Açores, coordenada por Maria Teresa Flor de Lima.

2002. Início da comercialização do primeiro analgésico transdérmico de matriz (Transtec-Grünenthal) em Portugal.

1º Curso de Pós-Graduação em Medicina da Dor -Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

1º Encontro Nacional de Unidades de Dor, Hotel Montebelo, Viseu, organizado pela Grünenthal.

2003. Em Portugal, por circular normativa da Direcção Geral de Saúde, a dor é equiparada ao “5º Sinal Vital” e como tal é norma de boa prática clínica nas instituições de saúde portuguesas, a avaliação e o registo sistemático da intensidade de dor.

2004. A EFIC, a IASP e a OMS lançam em Genebra (Suíça) o “Dia Global Contra a Dor” com o tema “O Alívio da Dor Deve Ser um Direito Humano”.

Por pressão da FDA, o Vioxx, foi retirado do mercado mundial devido a potenciais riscos cardiovasculares. Permaneceram o Celecoxib (Celebrex-PFIZER) e o Etoricoxib (Arcoxia-MSD).

Início dos Cursos de formação pós graduada em Dor, “PAIN Management–State of the Art” promovidos e patrocinados pela Fundação Grünenthal, em Portugal.

Primeiro ano do EGG-EFIC GRÜNENTHAL GRANT, destinado a jovens investigadores.

2001. The “European Initiative Against Pain” (EFIC) and the “European Week Against Pain” (which will be happening annually) are introduced in Brussels, at the European Parliament.

In Portugal, the National Plan in the Fight Against Pain is approved by ministry decree. This plan proposes the creation of Chronic Pain Units in 75% of Portuguese Hospitals until 2007.

José Castro Lopes assumes the direction of APED until 2007.



The 1st National Congress of Pain (Pain 2001) takes place at the Hotel Solverde, Espinho, organized by APED.

The 1st Pain Unit is created in Ponta Delgada, Azores, coordinated by Maria Teresa Flor de Lima.

2002. The first matrix transdermal analgesic is commercialized in Portugal (Transtec-Grünenthal).

The Medical College of Porto University begins the 1st Post-graduate degree in Pain Medicine.

1st National Meeting of the Pain Units takes place at the Hotel Montebelo, in Viseu and is organized by Grünenthal.

2003. In Portugal, by decree of the National Health Direction, pain is equated to a “5th Vital Sign” and as such it becomes a norm of good clinical practice for Portuguese health institutions to assess and register systematically the intensity of pain.

2004. EFIC, IASP and WHO launch in Geneva (Switzerland) the “Global Day Against Pain” with the theme: Pain Relief Should be a Human Right.

Due to pressure from the FDA, Vioxx was retrieved from the world market for having potential cardiovascular risks. Celecoxib (Celebrex-PFIZER) and Etoricoxib (Arcoxia-MSD) are still distributed.

Post-graduate courses in Pain begin – “PAIN Management-State of the Art” - promoted and sponsored by the Grünenthal Foundation in Portugal.

The first year of the EGG-EFIC GRÜNENTHAL GRANT, intended for young researchers.

2004-2005. Year dedicated to the “The relief of pain is a human right” (IASP and EFIC)

2005. In the enchainment of the Portuguese Pain Units, edited by José M. Caseiro and sponsored by Grünenthal, 53 Pain Units are accounted for in Portugal.

An analgesic combination of paracetamol and tramadol, based on the concept of multimodal analgesia, was launched in the Portuguese market.

1st Speciality Course on Pain Sciences at the Lisbon Medicine College.

Morphine completes 200 years

2005-2006. Year dedicated to “Pain in Children” (IASP and EFIC)

2004-2005. Ano dedicado ao “Direito ao Alívio da Dor” (IASP e EFIC)

2005. No Prontuário das Unidades de Dor Portuguesas, patrocinado pela Grünenthal, onde o editor é José M. Caseiro, foram recenseadas 53 Unidades de Dor.

Lançamento no mercado português da associação analgésica paracetamol mais tramadol (Zaldiar-Grünenthal) baseada no conceito de analgesia multimodal.

1º Curso de Especialização em Ciências da Dor – Faculdade de Medicina de Lisboa.

A morfina faz 200 anos.

2005-2006. Ano dedicado à “Dor na Criança” (IASP e EFIC).

2006. O Conselho Nacional Executivo da Ordem dos Médicos Portugueses, aprovou os critérios para atribuição da Competência em Medicina da Dor.

20º Aniversário da Escada Analgésica.

1º Encontro Ibérico das Unidades de Dor, El Escorial, Madrid, organizado pela Grünenthal.

Início da comercialização nos EUA do primeiro sistema transdérmico iontoforético, com hidrocloreto de fentanilo (IONSYS-Janssen-Cilag), para analgesia controlada pelo doente (PCA).

2006-2007. Ano dedicado à “Dor no Idoso” (IASP e EFIC).

2007. Lançamento no Reino Unido (1º lançamento na Europa) do penso impregnado com lidocaína a 5%, (Versatis-Grünenthal) destinado ao tratamento da dor neuropática relacionada com o herpes zoster - nevralgia pós-herpética.

Lançamento no mercado de mais um inibidor selectivo da COX-2, o Lumiracoxib, (Prexige-Novartis), que no mesmo ano foi retirado do mercado por hepatotoxicidade, por vezes mortal.

2007-2008. Ano dedicado à “Dor na Mulher” (IASP e EFIC).

2008. José Romão (Hospital Stº António-Porto) assume a Direcção da APED.

30º Aniversário da Unidade de Dor do IPO Lisboa.

O IONSYS foi retirado do mercado mundial por problemas no dispositivo que podem conduzir a potencial sobredosagem.

Publicação em Portugal, do novo Plano Nacional de Controlo da Dor (PNCDOR) que visa dar continuidade, numa versão actualizada, ao anterior Plano Nacional de Luta Contra a Dor.

Publicação em Portugal, de dois decretos-lei que alteram a participação dos opióides major de 37 para 95%.

A FDA aprovou o Tapentadol (Grünenthal).

2008-2009. Ano dedicado à Fibromialgia (EFIC). Ano dedicado à Dor Oncológica (IASP).

2006. The National Executive Counsel of the Portuguese Doctor’s Order approved criteria for the attribution of competences in Pain Medicine.

20th anniversary of the Analgesic Scale.

1st Iberia meeting of Pain Units, in El Escorial, Madrid, organized by Grünenthal.

The first Fentanyl Iontophoretic Transdermal System, begins the introduction in U.S., (IONSYS-Janssen Cilag) for patient controlled analgesia (PCA).

2006-2007. Year dedicated to “Pain in the Elderly” (IASP and EFIC)

2007. United Kingdom is the first in Europe to launch a bandage with Lidocaine at 5% (Versatis-Grünenthal) to treat neuropathic pain related to herpes zoster – post-herpetic neuralgia.

Lumiracoxib, another selective Cox-2 inhibitor is launched in the market (Prexige-Novartis) but retrieved in the same year due to, often mortal, hepatic toxicity.

2007-2008. Year dedicated to “Pain in Women” (IASP and EFIC)

2008. José Romão (Hospital de Stº António do Porto) becomes the APED President.

30º Anniversary of the Lisbon IPO Pain Unit.

IONSYS was retrieved from the world market due to problems in the device which could lead to potential over-dosages.

A new National Plan for Pain Control (PNCDOR) intends to give continuity to an actualized version of the former National Plan Against Pain.

Two law decrees are published in Portugal altering the co-pay for major opioids from 37% to 95%.

FDA approves Tapentadol (Grünenthal).

2008-2009. Year dedicated to Fibromyalgia (EFIC) and year dedicated to cancer pain (IASP)

2009. For the moment:

In January, the Pain Unit from Hospital Oliveira de Azeméis, coordinated by Maria Carlos Cativo, becomes the first certified (by APCER) Pain Unit in Portugal.

Hydromorphone OROS (Jurnista-Janssen Cilag) is commercialized in Portugal.

The Future

Pain treatment is one of the areas which has enjoyed a larger growth in the last years because of the number of new molecules researched, due not only to a growing number of patients (associated to longevity) but also to needs not yet satisfied. Recent removal



2009. Para já de referir:

Em Janeiro, a Unidade de Dor do Hospital de Oliveira de Aze-
méis, coordenada por Maria Carlos Cativo, torna-se na Primeira
Unidade de Dor certificada pela APCER, em Portugal.

Início da comercialização do Journista (Hidromorfona OROS-Jans-
sen-Cilag) em Portugal.

O Futuro

O tratamento da dor é uma das áreas onde nos últimos anos,
maior tem sido o crescimento do número de novas moléculas em
investigação, não só pelo aumento crescente do número de doentes
(associado à longevidade), mas também pelas necessidades ainda
não satisfeitas. Devido à recente retirada do mercado de alguns in-
ibidores selectivos da COX2, substâncias promissoras no tratamento
da dor com componente inflamatória, a chave do sucesso de novas
substâncias passa não só por comprovada eficácia, mas também
cada vez mais, pelo perfil de segurança suportado por ensaios clíni-
cos de longo prazo.

Ao nível da dor nociceptiva, o “pipeline” é reduzido quanto a no-
vas substâncias, e por isso, este mercado, está dependente de refor-
mulações de substâncias já existentes, e melhorias significativas nos
actuais sistemas de administração. Uma das terapêuticas inovado-
ras, no tratamento da dor nociceptiva inclui o EuroAlliance’s (um con-
sórcio da Alfa Wassermann, Acer e Merckle), licofelone (ML3000).
O licofelone é uma molécula com duplo mecanismo de acção que
actua na lipoxigenase (5-LOX) e também nas ciclooxigenases COX1 e
COX2. Espera-se que este inovador mecanismo de acção se traduza
num melhor perfil de segurança gástrica e cardiovascular, proposta
“falhada” dos outros inibidores da COX2.

Quanto à dor neuropática, a investigação e o desenvolvimento
de novas moléculas é muito activa, e há um número significativo de
moléculas promissoras em investigação, essencialmente devido ao
baixo nível de eficácia dos produtos existentes para esta indicação.
Como exemplos temos o Schwarz’s lacosamida, DOV’s bicifadina e
Newron’s ralfinamida.

Basicamente, nesta altura, as estratégias de investigação e desen-
volvimento, assentam em 6 vertentes:

1. Formulações e/ou reformulações nos sistemas de administração

Os representantes mais promisso-
res deste conceito, que incorporam
melhoramentos significativos com
base nas novas tecnologias de ad-
ministração, são por exemplo o
IONSYS já retirado do mercado e
atrás referido, e o Chronogesic (su-
fentanilo na forma de implante sub-
cutâneo, desenvolvido pela Durect/
Endo’s, para o tratamento da dor crónica, de origem oncologia e
não oncológica, que pode libertar até 1 mg de substância, em baixas
doses, durante um ano) ainda em fase III.

Outros produtos dentro desta linha, são por exemplo, J&J OROS-
hidromorfona, GSK-lamictal XR, DepoDur-SkyePharma/Endo’s e
CeNeS’M6G.

2. Produtos, quer com um baixo nível de interações quer baixa incidência de efeitos secundários.

Muitos doentes com dor são também tratados para comorbilidades

from the market of a few selective COX-2 inhibitors, which were prom-
ising drugs for treating pain with an inflammatory component, shows
that the success of new substances lays on its proved efficiency and,
increasingly more, safety attested by long term clinical testing.

Regarding nociceptive pain, the “pipeline” is reduced in terms of
new substances, therefore the market is dependent on the re-formu-
lation of already existing ones, as well as significant improvements
in current administration systems. One innovating therapy in treat-
ing nociceptive pain includes EuroAlliance’s (a consortium of Alfa
Wassermann, Acer and Merckle) licofelone (ML3000). Licofelone is
a molecule with a double action mechanism which acts within the
lipoxigenase (5-LOX) and also in the COX-1 and COX-2 cyclooxyge-
nases. This innovating action mechanism will hopefully have an im-
proved gastric and cardiovascular safety, an objective which COX2
inhibitors did not accomplish.

Regarding neuropathic pain, research and the development of
new molecules is highly active and there is a significant number of
promising molecules being investigated, essentially due to a low level
of efficiency of existent products. A few examples are Schwarz’s la-
cosamida, DOV’s bicifadine and Newron’s ralfinamide.

Essentially, research strategies and development are currently
based on 6 aspects:

1. Formulations or reformulations of the administration systems.

The most promising representatives of this concept which incorpo-
rate significant improvements based on new administration technolo-
gies are, for instance, the IONSYS, already removed from the mar-
ket, and the Chronogesic (sufentanyl in the form of a subcutaneous
implant, developed by Durect/Endo’s for treating chronic pain, of
oncologic and non oncologic origin, it may free up to 1mg, in low
doses, for one year) still in phase III.

Other products within this line are for instance J&J OROS-hydro-
morphone, GSK-lamictal XR, DepoDur-SkyePharma/Endo’s and
CeNeS’M6G.

2. Products that have a low interaction level and a low incidence of secondary effects.

Many patients suffering from
pain are also treated for co-
morbidities (AIDS, diabetes,
epilepsy and multiple sclerosis)
therefore compatibility among
diverse substances is a pre-
requisite. For instance, there
is the recently launched Lyrica
(pregabalin) and Neurogesic’s
Transacin (NCX-4010) in the form of a topic bandage, administrated
by the doctor, containing a high concentration of synthetic capsaicin,
known as trans-capsaicin, indicated for treating post-herpetic neural-
gia in patients with AIDS. Transacine is an agonist of the vanilloid
receptors, still being developed.



Tapentadol (Grünenthal) is also being developed. This is an inno-
vating opioid, with a double mechanism of action, an agonist of the
u-opioid receptor and an inhibitor of the re-capture of noradrenalin,
potentially prescribed for moderate to severe pain, with a much better
security profile when compared to pure opioids such as morphine
and oxycodone.

Tapentadol is the first innovating pain molecule for the last 25
years.

(SIDA, diabetes, epilepsia e esclerose múltipla) pelo que a compatibilidade entre estas diversas substâncias é um pré-requisito. Como exemplo temos Lyrica (pregabalina) lançado recentemente e o NeurogesX's Transacin (NCX-4010) na forma de adesivo tópico, a administrar pelo médico, contendo alta concentração da capsaicina sintética, conhecida como trans-capsaicina, indicada para o tratamento da nevralgia pós herpética em doentes com SIDA. A Transacina é um agonista dos receptores vanilóides, ainda em desenvolvimento

Também se encontra ainda em desenvolvimento o Tapentadol (Grünenthal) um opióide inovador, com duplo mecanismo de acção, agonista do receptor μ -opióide e inibidor da recaptação da noradrenalina, potencialmente indicado para a dor moderada a severa, com um muito melhor perfil de segurança quando comparado com os opióides μ puros como a morfina e a oxicodona.

O tapentadol é, nesta área, a primeira molécula inovadora nos últimos 25 anos.

3. Flexibilidade na titulação e doseamento

Pode oferecer os meios para novos produtos, se poderem auto posicionar como terapêutica de segunda linha, particularmente nos doentes onde falhou a terapêutica de primeira linha, ou têm necessidades especiais devidos à sua doença. Estes produtos são particularmente úteis no contexto da dor crónica, devido a algumas limitações dos opióides.

Um exemplo de um medicamento lançado recentemente é o Elan's Prialt (ziconotido) uma nova classe de analgésicos não opióides conhecida como bloqueadores dos canais de cálcio tipo-N.

4. Terapêutica mediada pelo doente

Permite desenvolver e posicionar com sucesso produtos para a dor aguda e/ou dor crónica permitindo um mais cómodo conceito de analgesia controlada pelo doente. O IONSYS da J&J, é o melhor exemplo da analgesia centrada no doente.

As novas terapêuticas mais promissoras em desenvolvimento, ou lançadas recentemente estão sumariadas no quadro seguinte

5. Glia

Outra linha de investigação, aborda as células da Glia (neuróglia), que cumprem a função de sustentar, proteger, isolar e nutrir os neurónios, como um outro alvo para a clínica da dor.

O conhecimento cada vez maior dos mecanismos da dor, abre cada vez mais o campo de desenvolvimento, de novos, promissores e inovadores analgésicos nos mais diversos campos do processamento, percepção e transmissão dos mecanismos moleculares do estímulo doloroso.

6. Investigação molecular

Em estudo, temos por exemplo, uma nova e muito promissora era de pesquisa em medicina da dor, nos novos campos de investigação molecular dos elementos chave na transdução, transmissão do sinal de processamento do estímulo nociceptivo ao nível do sistema nervoso periférico e central, tais como:

1. Ao nível periférico:
Transdução: TRPV1, TRPV2, TRPV3, ASIC, MDEG, P2X3 etc
Sensibilização periférica: NGF, Isoformas PKC, etc

3. Flexibility in titration and dosage.

This may provide the means for new products to be positioned as a second line therapy, particularly in cases where the first line therapy fails or there are special needs resulting from their disease. These products are a mostly useful in the context of chronic pain, due to a few limitations of opioids.

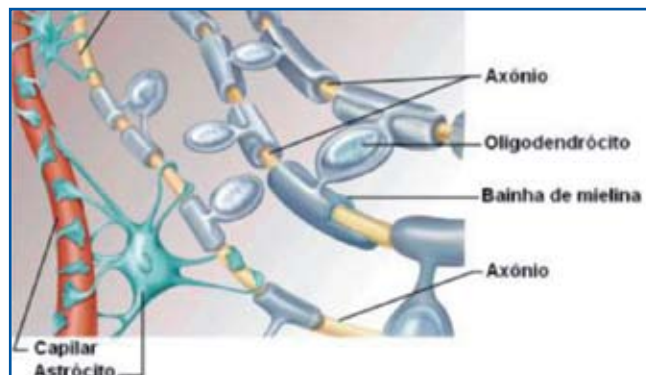
One example of an analgesic recently released in Elan's Prialt (ziconotide) is a new class of non-opioid analgesics known as blockers of the type N calcium channels.

4. Therapy mediated by the patient

This enables developing a successful line of products for acute pain and/or chronic pain, allowing a more convenient concept of analgesia controlled by the patient. The IONSYS of J&J is the best example of analgesia centred in the patient.

The most promising new therapies now being developed or recently launched are presented in the following chart.

5. Glia



Another research type is related with how Glial cells (neuroglia) bear the function of sustaining, protecting, isolating and nourishing neurones, and are another target for pain medicine.

An ever increasing knowledge of pain mechanisms stimulates the development of new, promising and innovative analgesics amidst the most diverse processing, perception and transmission fields of the molecular mechanisms of the painful stimulus.

6. Molecular research

Studies have revealed a new and very promising era for research in pain medicine, in the new fields of molecular research of key elements in transduction and transmission of the processing sign of the nociceptive stimulus, at the level of the peripheral and central nervous system, such as:

- 1 – At the peripheral level
 - a. Transduction: TRV1, TRPV2, TRPV3, ASIC, MDEG, P2X3 etc.
 - b. Peripheral Sensibility: NGF, Isoforms PKC, etc.
 - c. Excitability of the membrane of the primary afferents: Nav 1.8, Nav1.9
 - d. Pre-synaptic transmission: VGCC, Adenosine-R
- 2 – At the central level:
 - a. Post-synaptic transmission: AMPA/Kainato-R, NK1, Channels K+
 - b. Central Inhibition: GABA, Glicina-R, Opioid Receptors, CB1
 - c. Transduction of the signal: PKA, Isoforms PKC, ERK, p38, JNK
 - d. Expression of the genes: c-fos, c-jun, CREB and DREAM

Excitabilidade da membrana dos aferentes primários: NAV 1.8, NAV1.9

Transmissão pré-sináptica: VGCC, Adenosina-R

2. Ao nível central:

Transmissão pós-sináptica: AMPA/Kainato-R, NK1, Canais K+

Inibição Central: GABA, Glicina-R, Receptores opióides, CB1

Transdução do sinal: PKA, Isoformas PKC, ERK, p38, JNK

Expressão dos genes: c-fos, c-jun, CREB e DREAM

Nota: em 1996 John Wood clona o neurónio específico dos canais de sódio NAV 1.8/SNS

7. Outras linhas de investigação e desenvolvimento



Neurocientistas do Queensland Brain Institute, estudam o cocktail de pequenos péptidos (conotoxinas) contidos no veneno que certos búzios usam para imobilizar as suas presas.

Devido às suas propriedades analgésicas, estas toxinas podem vir a ter um papel determinante na regulação da dor crónica.

A terapêutica genética abre outras perspectivas para o desenvolvimento de novos analgésicos.

Cientistas da Universidade de Michigan, iniciaram a fase I do estudo de um gene vector de transferência (esquerda) que é injetado na pele na área dolorosa (direita). Desde a pele o vector é transportado até ao sistema nervoso, onde liberta localmente o neurotransmissor inibitório na espinal medula.

Conclusão

Podemos concluir que a partir de agora, a expectativa é, que muito provavelmente não vamos ter novos analgésicos, resultantes de descobertas do acaso e/ou baseados em experimentação acidental, mas sim analgésicos cada vez mais específicos baseados em pilares bioquímicos cada vez mais robustos e em que se reduzem os efeitos secundários nefastos a eles associados. Neste sentido podemos acrescentar à lista anterior e ao nível da transmissão sináptica o extraordinário potencial dos antagonistas dos receptores NMDA (desde que os efeitos cognitivos sejam indesejáveis sejam passíveis de serem resolvidos).

Como disse Ducharme: "Se os nossos doentes sofrem de dor, não é porque ela não seja evitável, mas sim porque nós (Profissionais de Saúde) queremos que assim seja".

DEDICATÓRIA

Dedico esta breve História da Dor a todos os Profissionais de Saúde Portugueses envolvidos no tratamento da Dor, que mesmo em condições adversas não abandonaram esta causa.

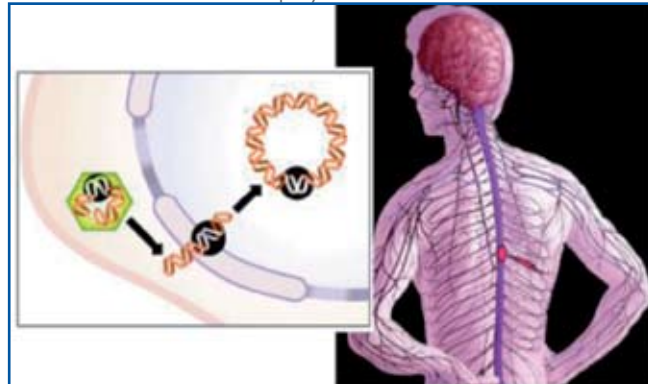
AGRADECIMENTO

Agradecimento especial ao Dr. Rui Sobral de Campos, director da Revista do CAR, que tornou possível a publicação deste trabalho.

Note: In 1996 John Wood clones the specific neurone for sodium channels NAV 1.8/SNS

7. Other lines of research and development

Neuroscientists from the Queensland Brain Institute study a cocktail of small peptides (conotoxins) contained in the poison that certain sea shells use to immobilize their prey.



Due to its analgesic properties, these toxins may have an important part in regulating chronic pain.

Genetic therapy opens up new perspectives for the development of new analgesics.

Scientists from the University of Michigan began stage 1 of the study of a vector of transference gene (left) which is injected in the skin in the painful area (right). From the skin the vector it is carried to the nervous system where it frees locally the nerve-transmitter inhibitor on the spinal medulla.

Conclusion

We can conclude that from now on there will be probably no new analgesics resulting from chance discoveries and or based on accidental experiments, but rather analgesics which are increasingly more specific, based on biochemical pillars more and more robust and with reduced associated secondary effects. We therefore should add to the former list and at the level of synaptic transmission the extraordinary potential of the antagonists of the NMDA receptors (as long as undesirable cognitive effects are likely to be resolved).

As Ducharme said: "If our patients suffer from pain it is not because she is not avoidable but yes because we (doctors) wanted it to be so."

Dedication

I dedicate this brief history of Pain to all Portuguese Health Professionals involved in treating pain, who even in adverse conditions have not abandoned this cause.

Thanks

A special thanks to Dr. Rui Sobral de Campos, director of the CAR Journal who made it possible for me to publish this work.

Bibliografia | References

1. Aliaga L, Baños JE, Barutell C de, Molet J, Rodríguez de la Serna A. Tratamiento del Dolor: Teoría y práctica. Barcelona: MCR, 1995.
2. Apgar V. A nerve block clinic. *Anesth Analg* 1948; 1: 49-54.
3. Beecher HK. Pain in men wounded in battle. *Ann Sur* 1946;123: 96-105.
4. Bland JH. Metabolismo del agua y los electrolitos en clínica. Méjico: Editorial Interamericana SA, 1965.
5. Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia: Lea & Febiger, 1953. Bonica JJ. Letter to Aaron Ganz. In: Bonica Papers JJ, Coll MS. 118, John C. Liebeskind History of Pain Collection. University of California, Los Angeles, 1979.
6. Bonica JJ. Pain research and therapy: past and current status and future needs. In: Bonica JJ, Ng L. Pain, discomfort, and humanitarian care. Amsterdam and New York: Elsevier, 1980. p. 1-48.
7. Butterfield H. Los orígenes de la ciencia moderna. Madrid: Editorial Taurus, 1982. p. 45-61.
8. Cajaraville, J. Perez et all. El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Rev. Soc. Esp. del Dolor*, Vol. 12, N.º 6, Agosto-Septiembre 2005, 373-384
9. Casey KL, Bushnell MC. Pain Imaging. *Progress in Pain Research and Management*. Vol. 18. IASP Press. Seattle, 2000.
10. Cortés J, Franco A, Álvarez. Historia de la analgesia. *Jano* 1995; 48: 3744.
11. Cortés J, Franco A. Historia de la analgesia. En: López Guerrero, ed. El dolor. Un enfoque multidisciplinar. Editor. Universidad de Santiago de Compostela, 1996. p. 139-56.
12. Crue BL. Chronic Pain. New York: Spectrum Publications, 1979.
13. Directory of members 2001. Seattle: IASP Press, 2001.
14. Driscoll E. Studies of dental anesthesia. Bethesda, MD: NIDR Annual Report, 1960.
15. Dubner R. Oral history interview. MS Coll. 112, John C. Liebeskind History of Pain Collection. University of California, Los Angeles, 1999.
16. Dubner R, Price DD, Beitel RE, Hu JW. Peripheral neural correlates of behavior in monkeys and humans related to sensory-discriminative aspects of pain. In: Anderson DJ, Matthews B, eds. Pain in the trigeminal region. Amsterdam and New York: Elsevier, 1977. p. 57-66.
17. Fernández Torres B, Márquez Espinós C, de las Mulas Béjar M. Dolor y enfermedad: evolución histórica. *Dolor*, 1999.
- Flórez J, Reig E. Terapéutica farmacológica del dolor. Pamplona: EUNSA, 1993.
18. Hardman J, Limbird L, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. Bogotá: McGraw Hill, 1996. p. 557-82.
19. Leriche R. Surgery of pain. Baltimore: The Williams & Wilkins Co, 1939.
20. Livingston WK. Pain mechanisms: physiologic interpretation of causalgia and its related states. New York: Mac-Millan Publishing, 1943.
21. Loeser JD. Pain. *Clin Updates* 2000; VIII (6). Marcia L. Meldrum. *JAMA* 2003; 18: 290. Mason S. Historia de las ciencias. Tomo 3. Madrid: Alianza Editorial, 1986. p. 118-34.
22. Martins, Isabel Duque. Opióides transdérmicos: o que nos trouxeram de novo, in *Revista de Anestesiologia e Terapia da Dor – Setembro 2007*
23. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965: 150: 971-9.
24. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.
25. Pernick MS. A calculus of suffering: pain, professionalism and anesthesia in nineteenth century. New York: Columbia University Press, 1985.
26. Portela JL, Mota Dias, J. Portugal e a Dor Crónica - O Estado da Arte" in *Dolor*, 1999. Barcelona, Permanyer.
27. Raj PP. Tratamiento práctico del dolor. 2ª ed. Mosby Year Book, Inc. Londres. 1994. *Dolor* 1986; 1: 1.
28. Rovenstine EA, Wertheim HM. Therapeutic nerve block. *JAMA* 1941; 117: 1599-603.
29. Sauerbruch F, Wenke H. El dolor. Su naturaleza y significación. Barcelona: Ediciones Zeus, 1962.
30. Schmitz R. *Pharm Hist* 1985; 27: 61-74. Torres LM. *Medicina del Dolor*. Barcelona: Masson, S.A., 1997.
40. Teixeira, Manoel J e Okada, Massako : A dor na Antiguidade: Punição dos Deuses à Qualidade Sensorial.
50. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on NMDA receptor activation; implications for the treatment of post injury pain. *Pain* 1991; 44: 293-9.

Recursos Internet | Internet Resources

www.anestesia.com.mx • www.anestesiaregional.com • www.anm.encolombia.com • www.aphanet.org • www.aped-dor.pt • www.efic.org
www.EuropeanJournalPain.com • www.ff.up.pt • www.general-anaesthesia.com • www.iasp-pain.org • www.infarmed.pt
www.medphoto.wellcome.ac.uk • www.nlm.nih.gov • www.opioids.com • www.oyston.com • www.pain-topics.org • www.pharmacist.com
www.sedolor.es • www.spanestesiologia.pt • www.who.int • www.wikipedia.org