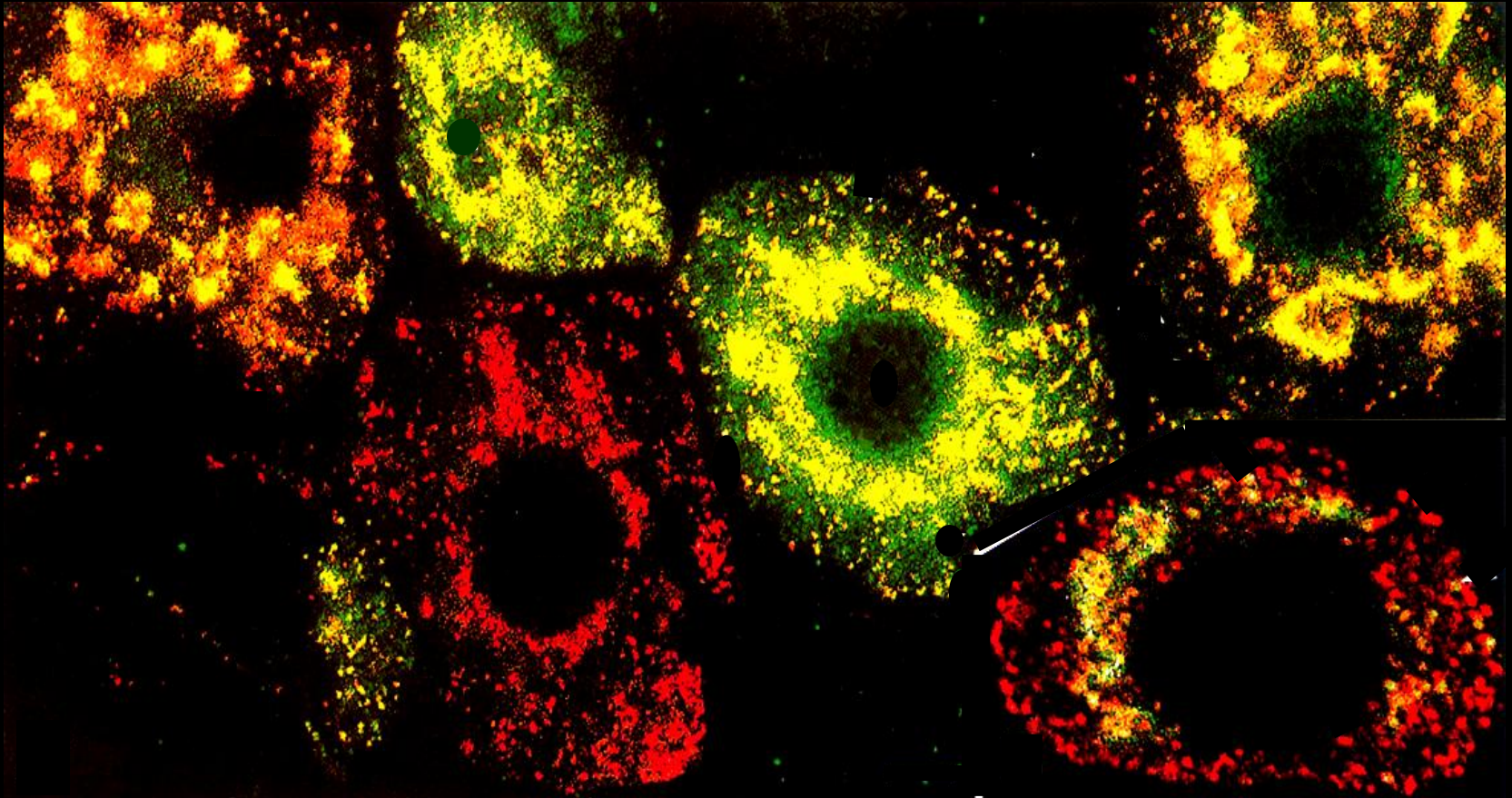


Neurobiologia da Dor Crônica



Prof. Guilherme Lucas
FMRP-USP

Por que esta aula é importante para o curso de Fisioterapia?

O que é dor?



Sufrimento

Emocional

(saudades, perda, ansiedade, depressão,
medo, hostilidade)

Física

O que é dor?



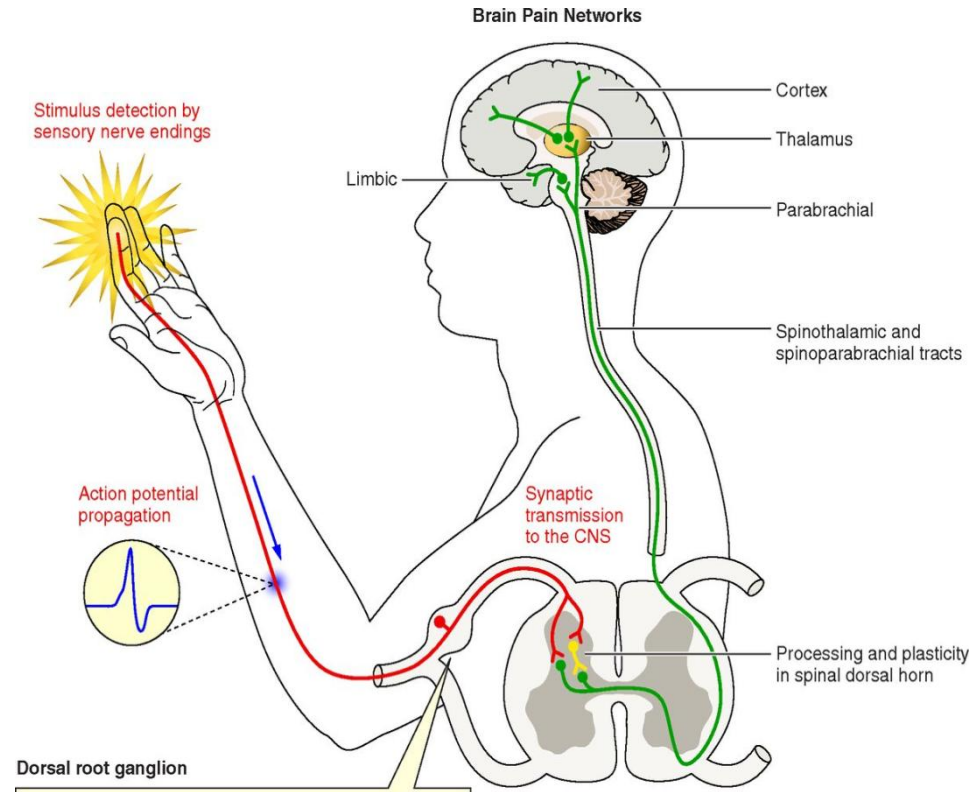
Experiência sensorial e emocional desagradável (ou insuportável) associada com uma lesão tecidual efetiva ou potencial

Começando a entender a dor...



Rene Descartes (1664)...

'Espírito' transmite a dor

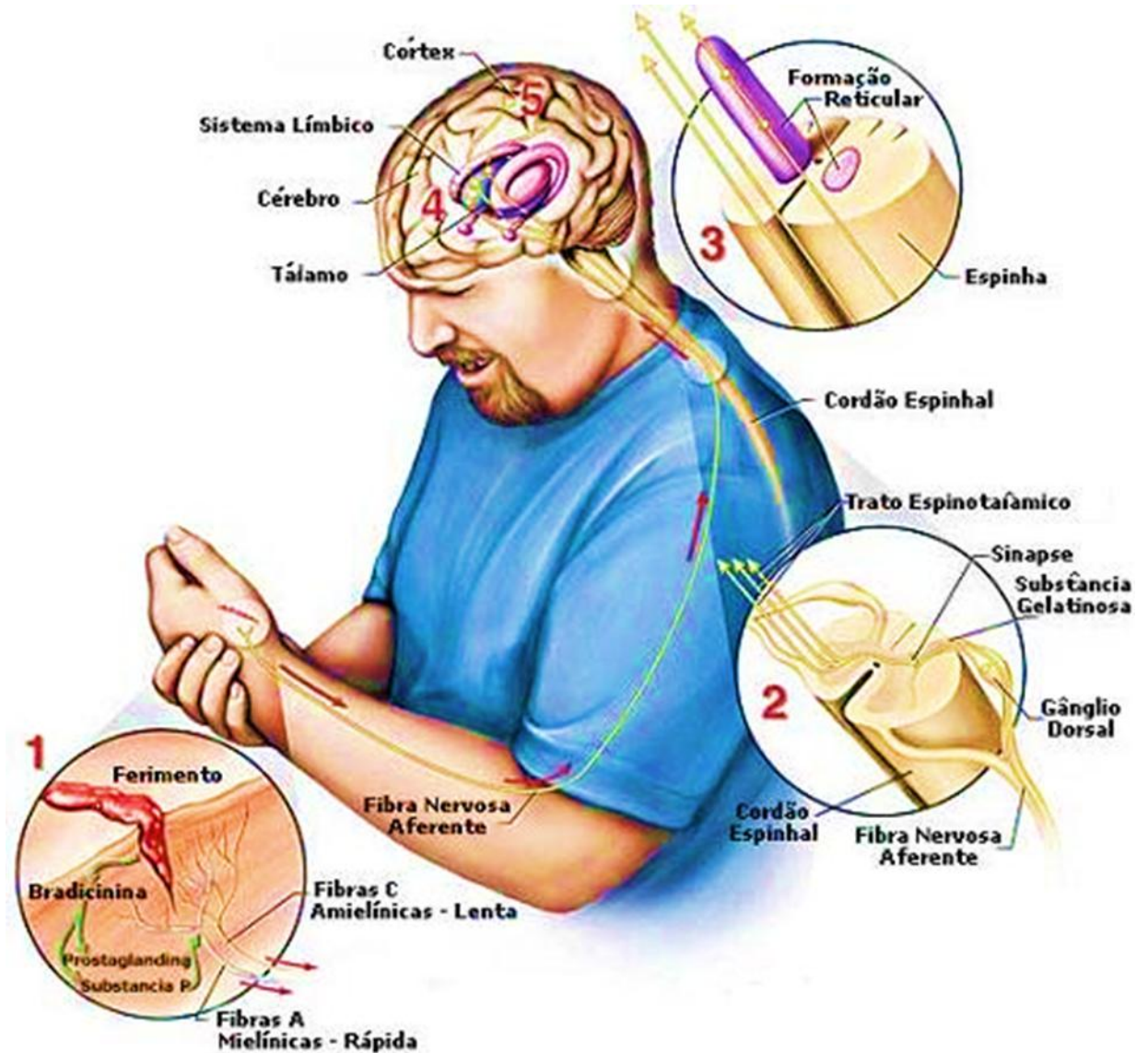


...2019

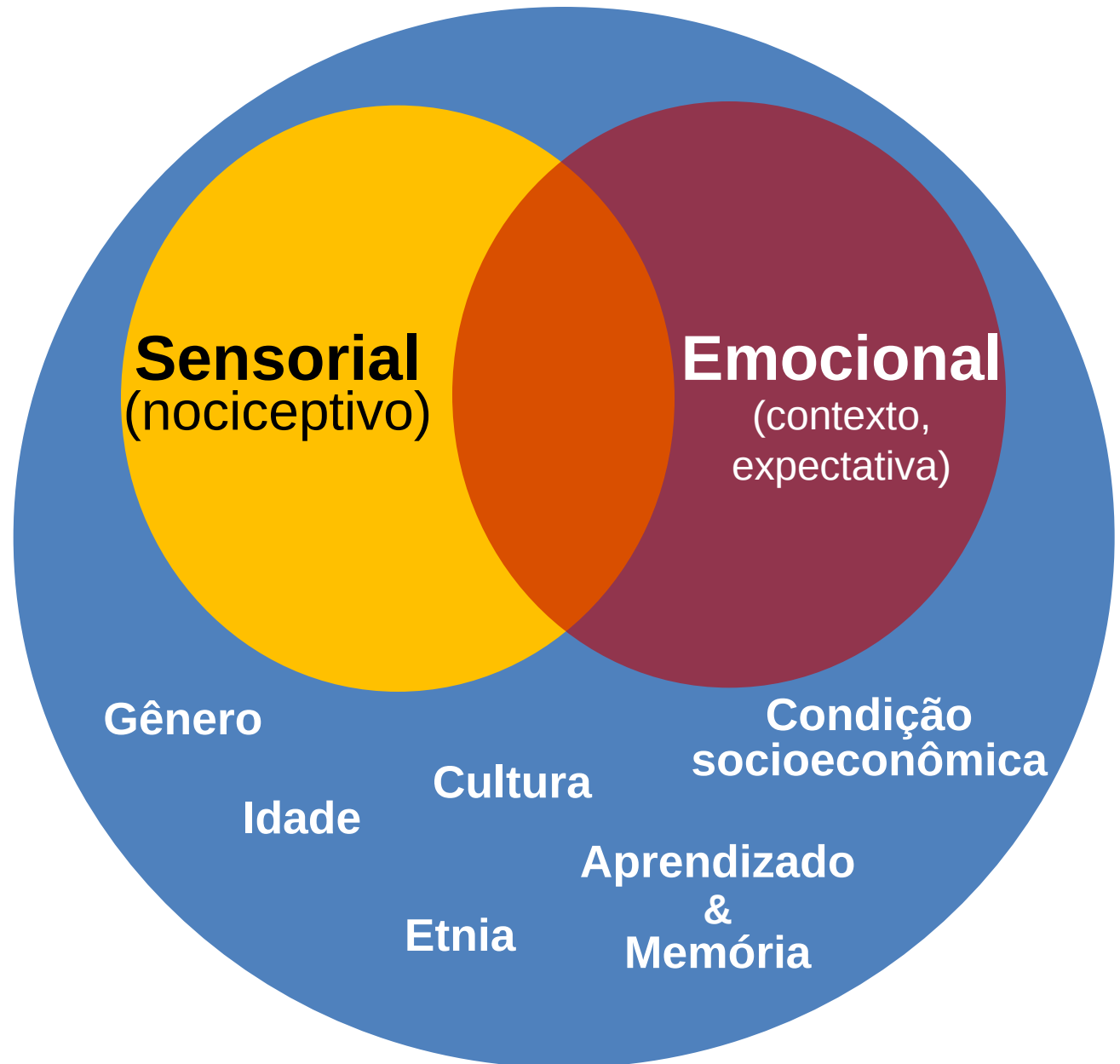
O Sistema Nervoso transmite a dor

Origem e transmissão da dor

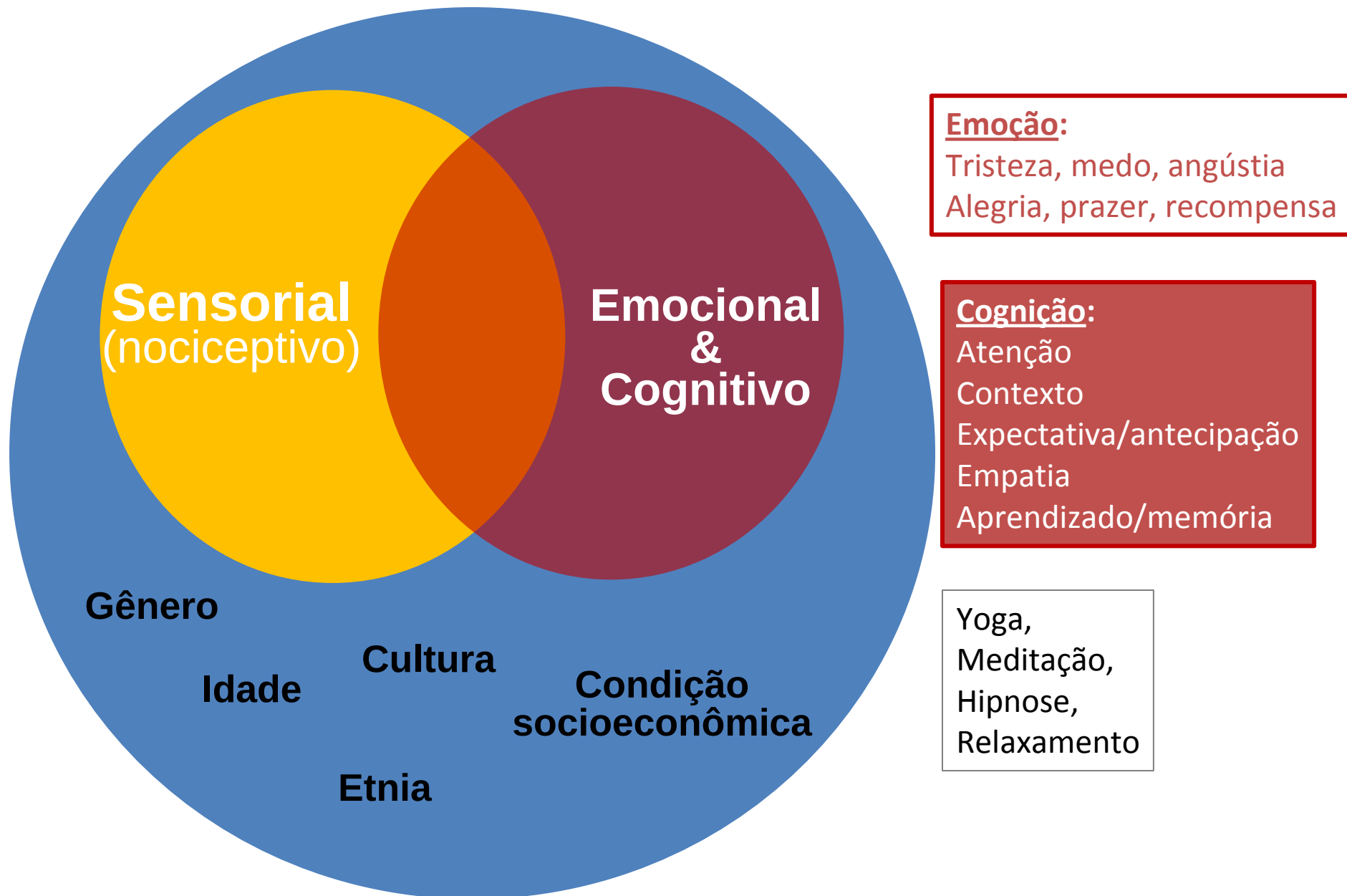
- Transdução
- Transmissão
- Percepção
- Modulação



Natureza multidimensional da dor



Natureza multidimensional da dor



Áreas cerebrais envolvidas na experiência de dor

- **Qualidade**
- **Localização**
- **Duração**

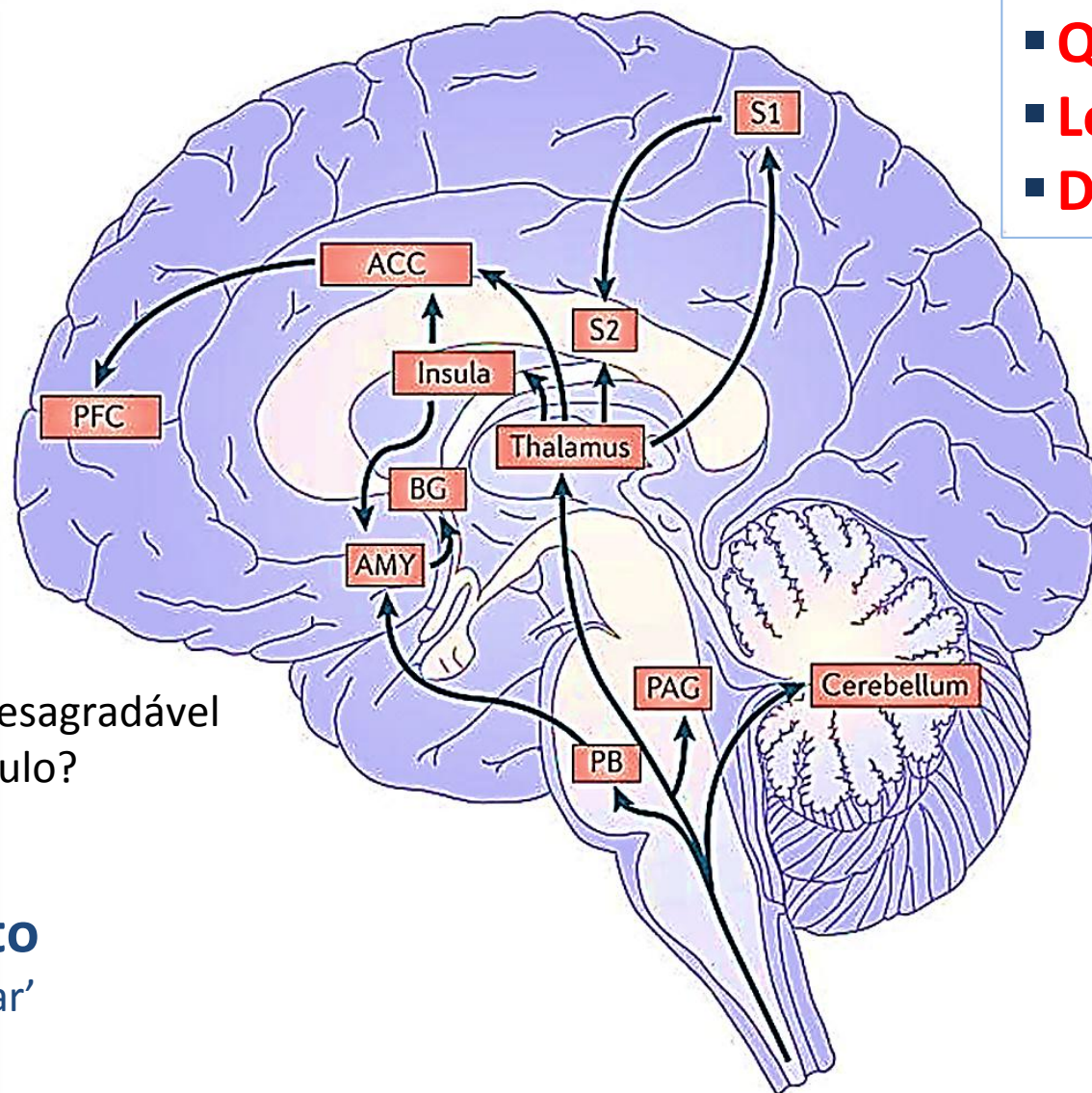
■ **Afetivo**

(emocional e motivacional)

O quão desagradável
é o estímulo?

Comportamento

(fugir, lutar, 'congelar'
'no pain, no gain')





I LOVE ZANN





Primeiro sintoma de muitas doenças



Pode se tornar uma patologia do Sistema Nervoso



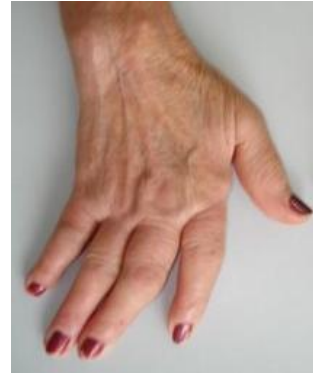
**Neuropatia
diabética**



Quimioterapia



**Artrite
reumatoide**



Queimadura



O tratamento da dor depende do seu mecanismo

Herpes Zoster/SIDA



**Síndrome de Dor
Complexa Regional**



Câncer



Diferentes tipos de dor

Condições clínicas específicas:

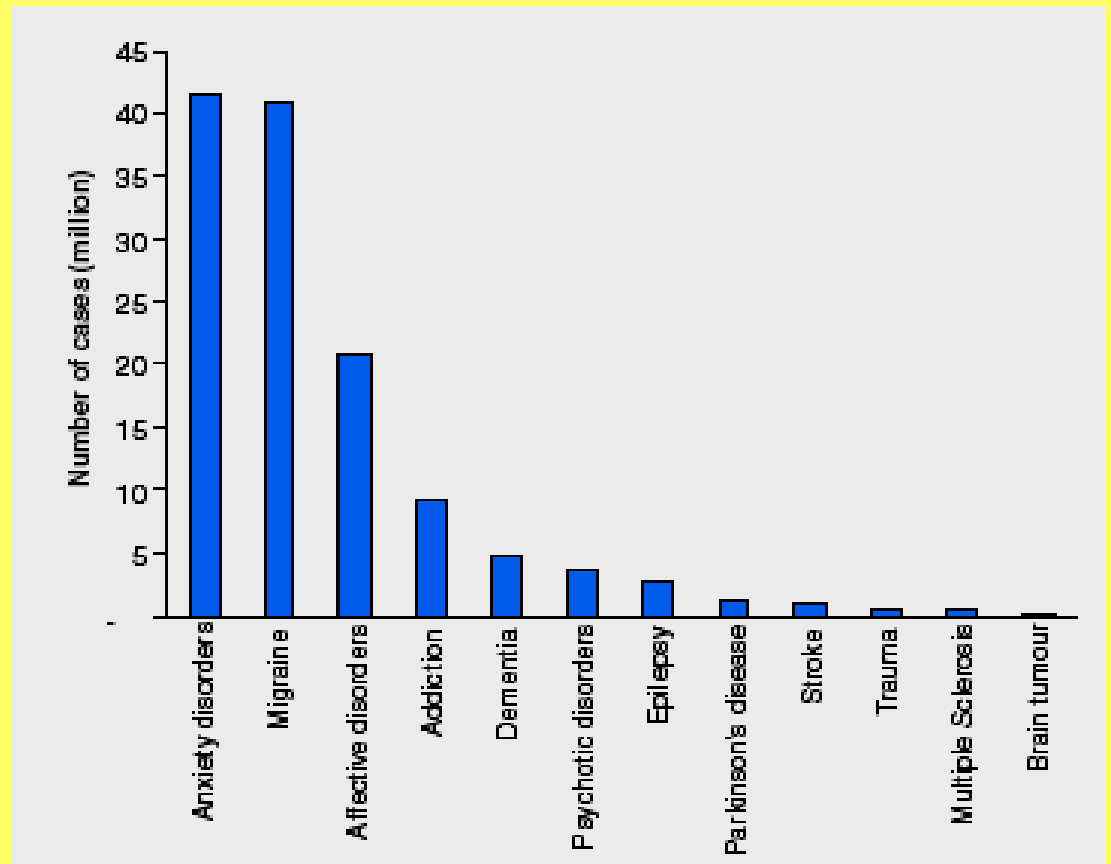
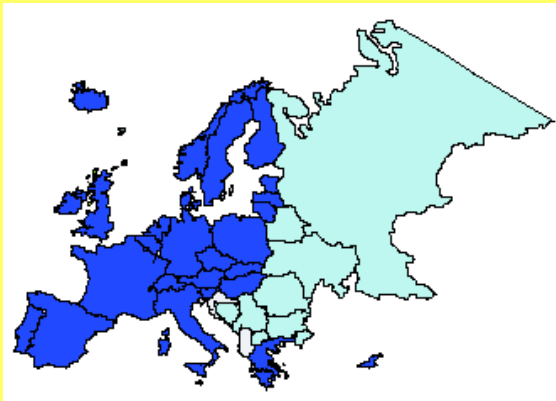
- Recém-nascidos e crianças
- Idosos
- Grávidas, amamentação
- Tolerância a opióides
- Uso de drogas de abuso

Etiologias específicas:

- Dor em serviços de emergência
- Dor pós-operatória
- Dor neuropática
- Dor Musculo esquelética
- Dor no câncer
- Cefaleias
- Dor visceral
- Síndromes dolorosas disfuncionais

Epidemiologia da dor

- 5% da população sofre de dor crônica = 250 milhões (Rajagopal, 2009)
- analgésicos: um dos medicamento mais consumido



Diversidade de tratamento = diversidade de mecanismos

Tratamento farmacológico

- morfina
- codeína
- tramadol
- hidromorfona
- metadona
- oxicodona
- fentalina
- gabapentina
- amitriptilina
- imipramina

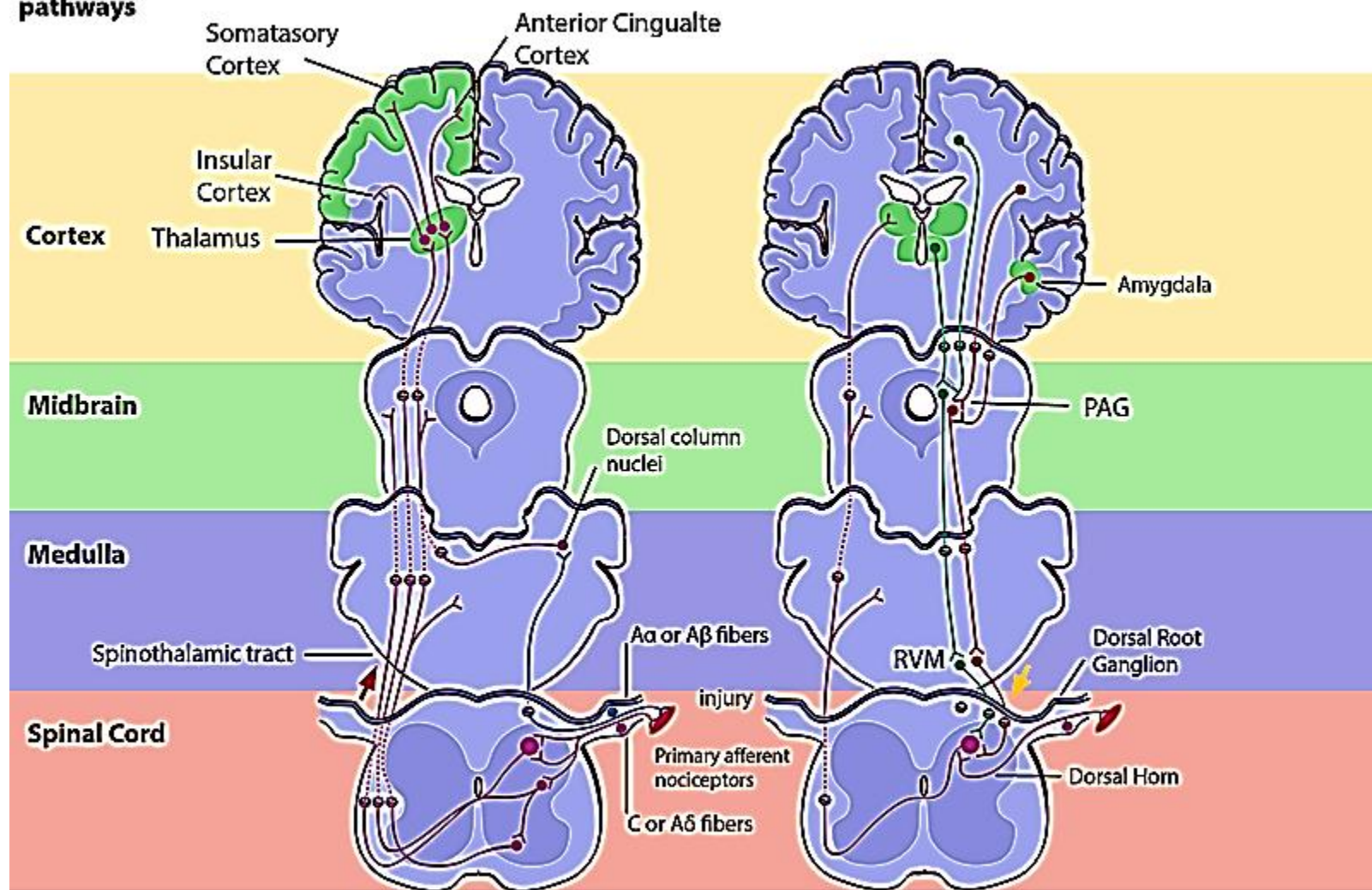
Tratamento não farmacológico

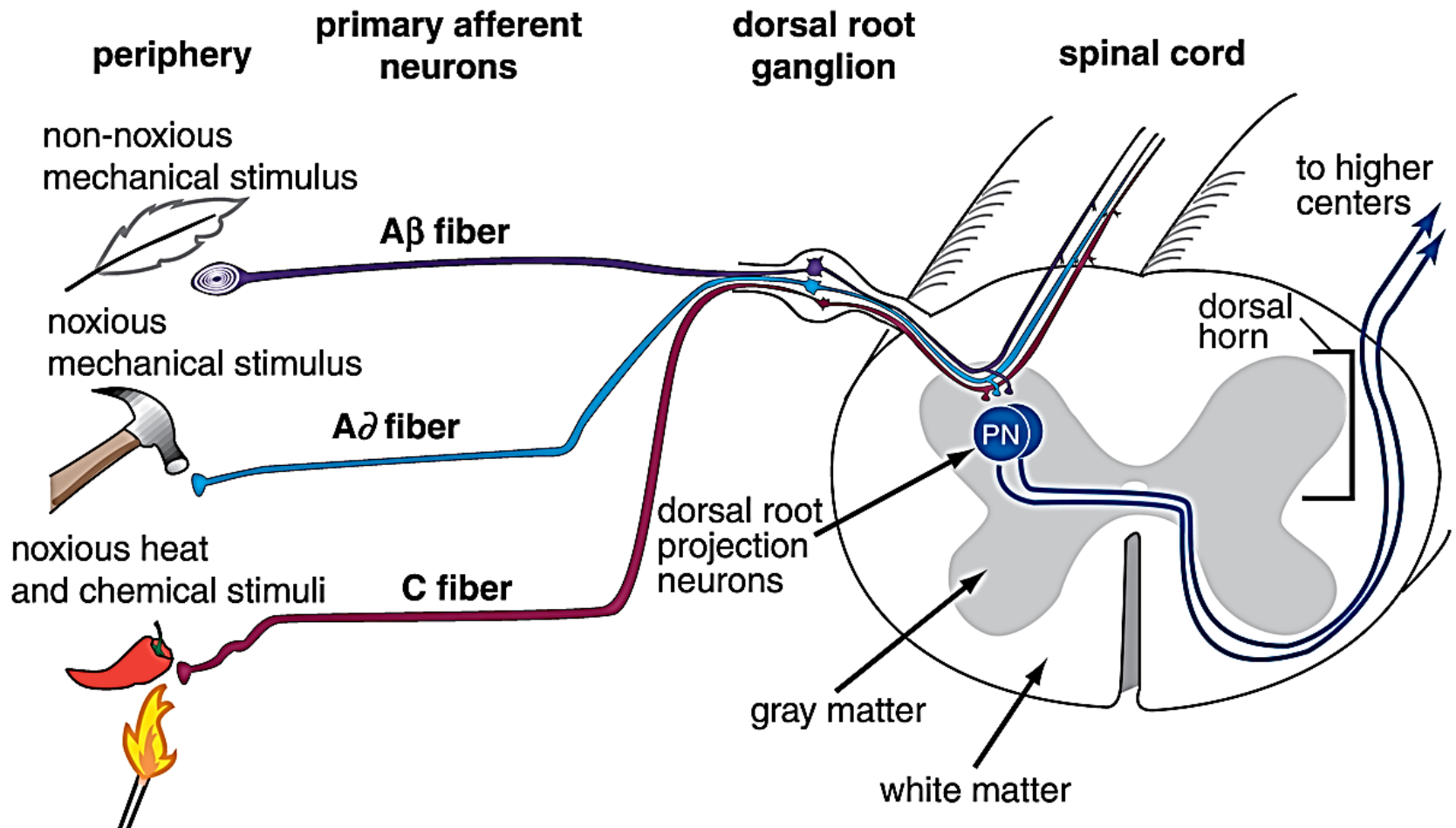
- estimulação elétrica nervosa transcutânea - TENS
- acupuntura
- aplicação de calor ou frio
- ultrassom
- terapias manuais
- exercícios físicos
- meditação
- yoga
- placebo

Pain processing pathways

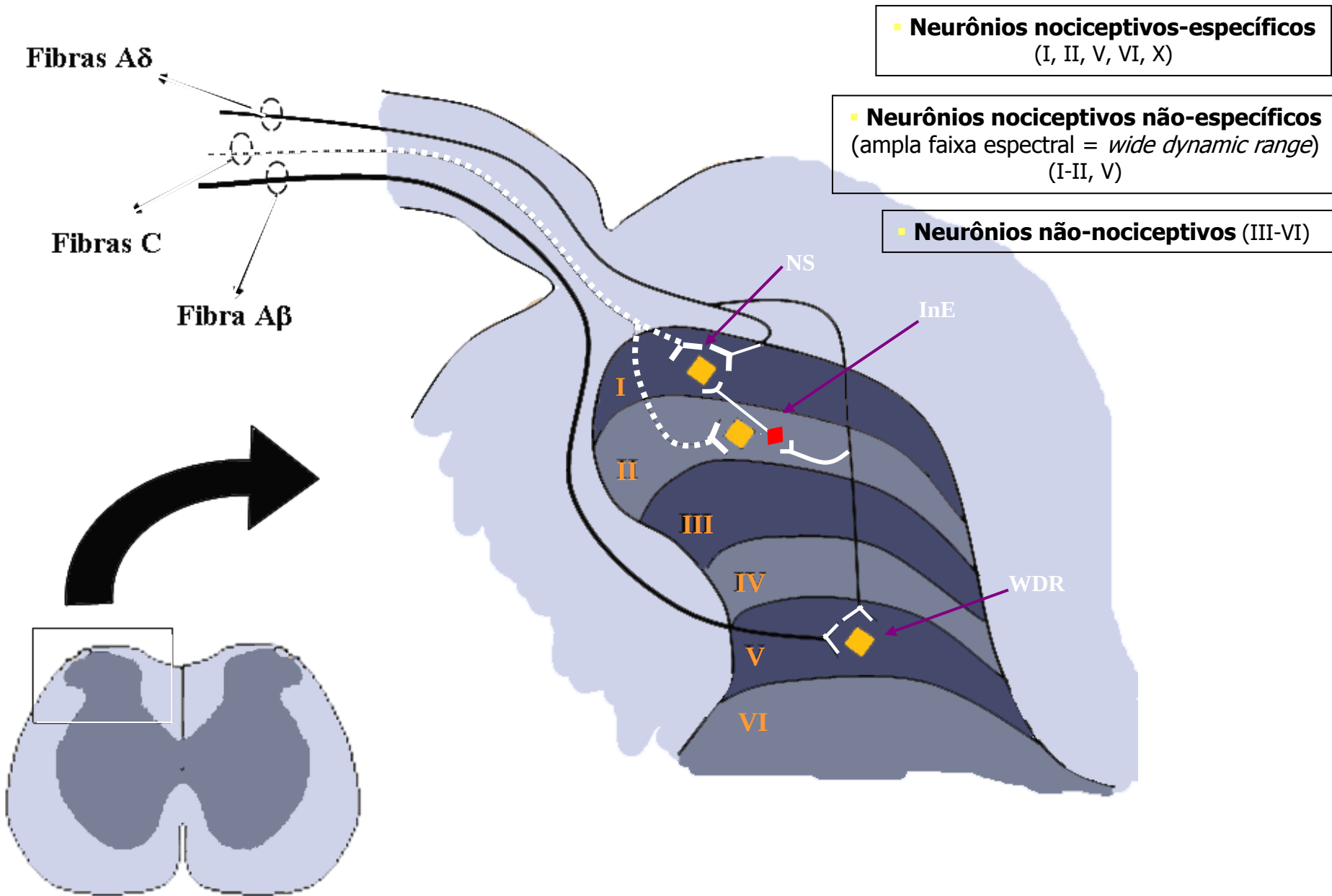
a Ascending

b Descending

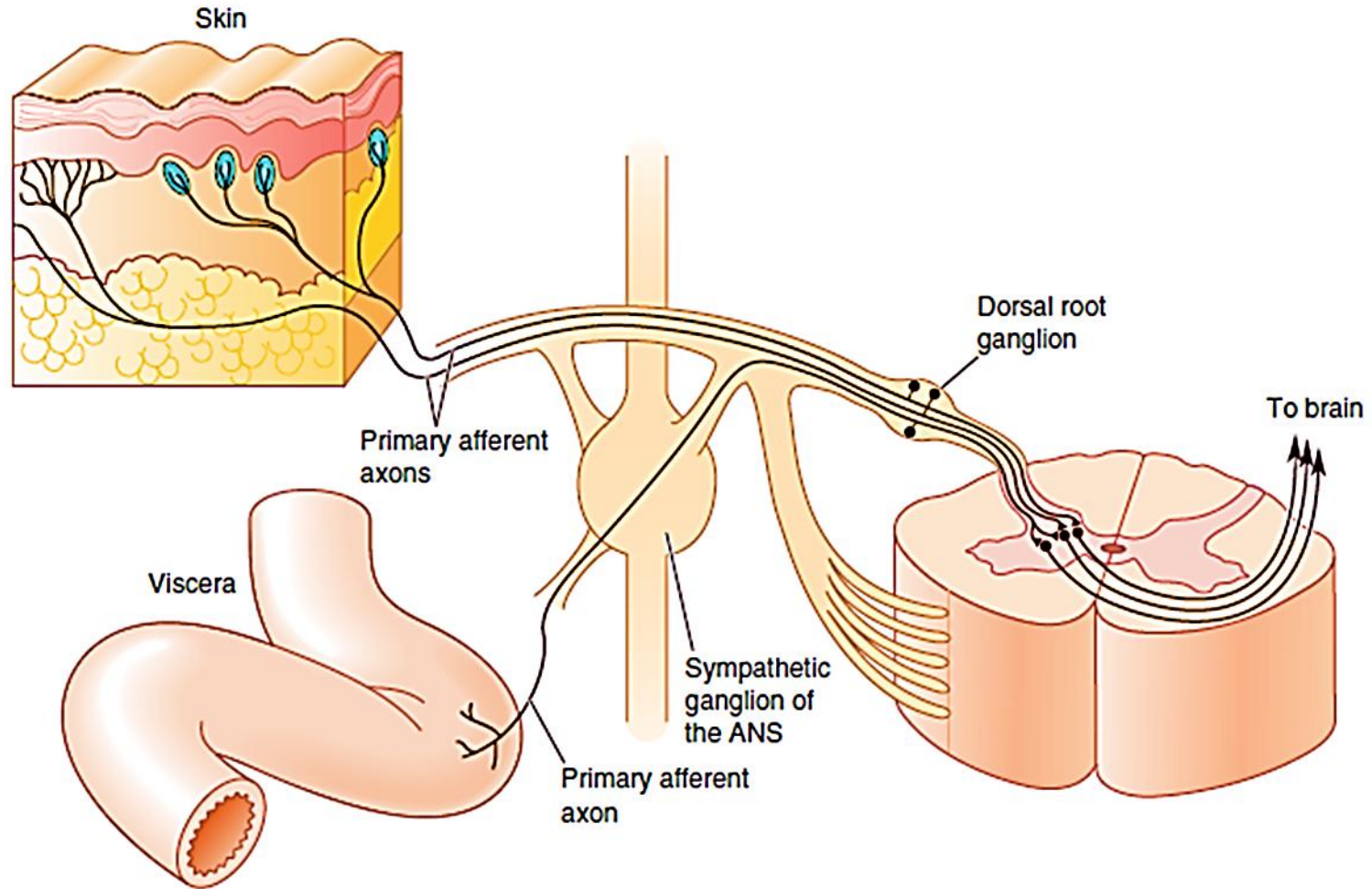




Organização anatômica do sistema nociceptivo na medula espinal



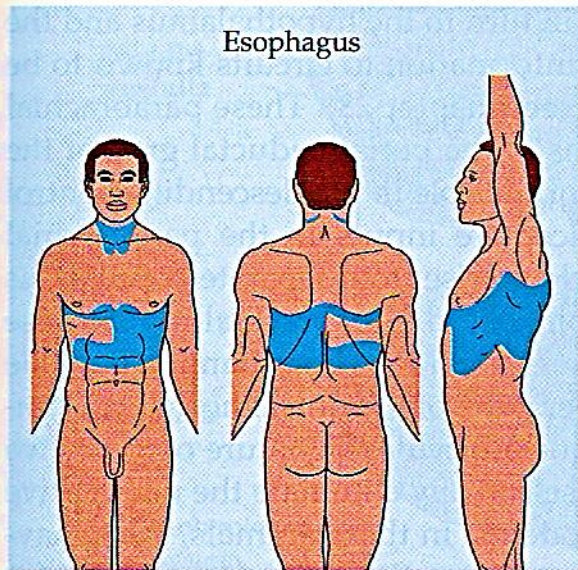
Dor Referida



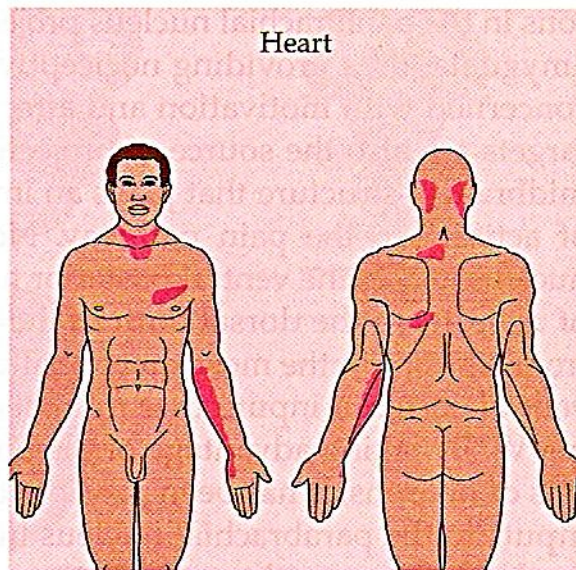
Na dor referida os sinais transmitidos pela ativação de nociceptores de uma víscera podem ser percebidos como dor em uma região cutânea distante.

Examples of pain arising from a visceral disorder referred to a cutaneous region (color).

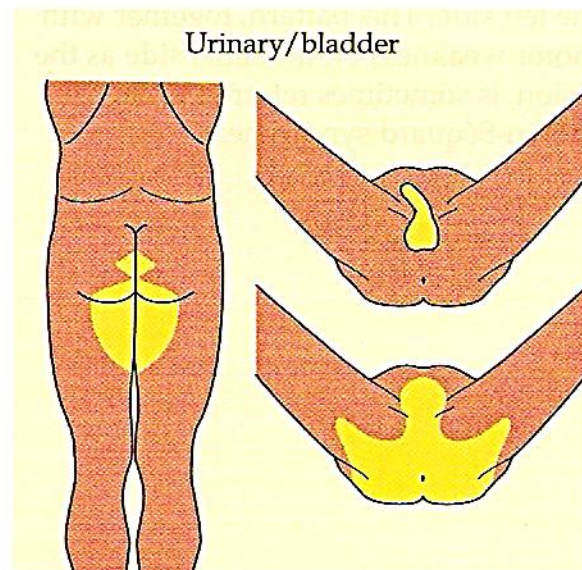
Esophagus



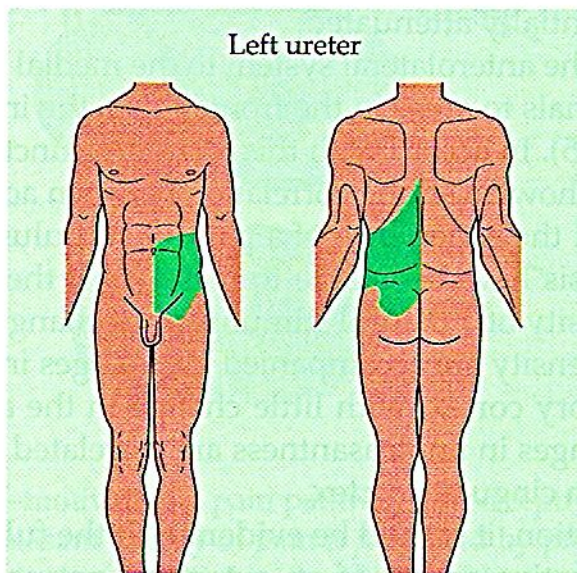
Heart



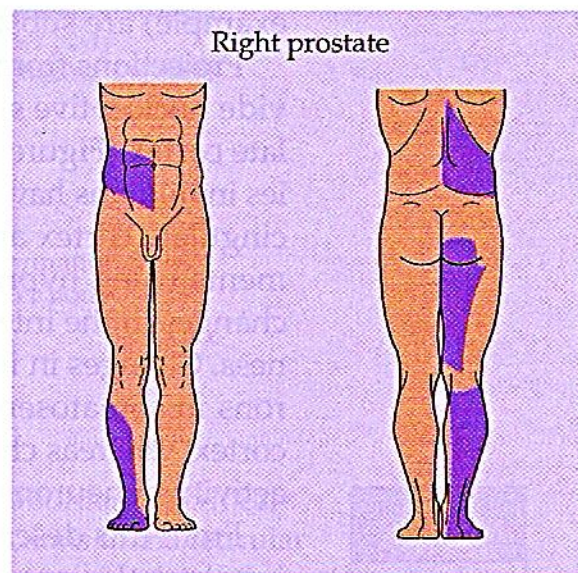
Urinary/bladder

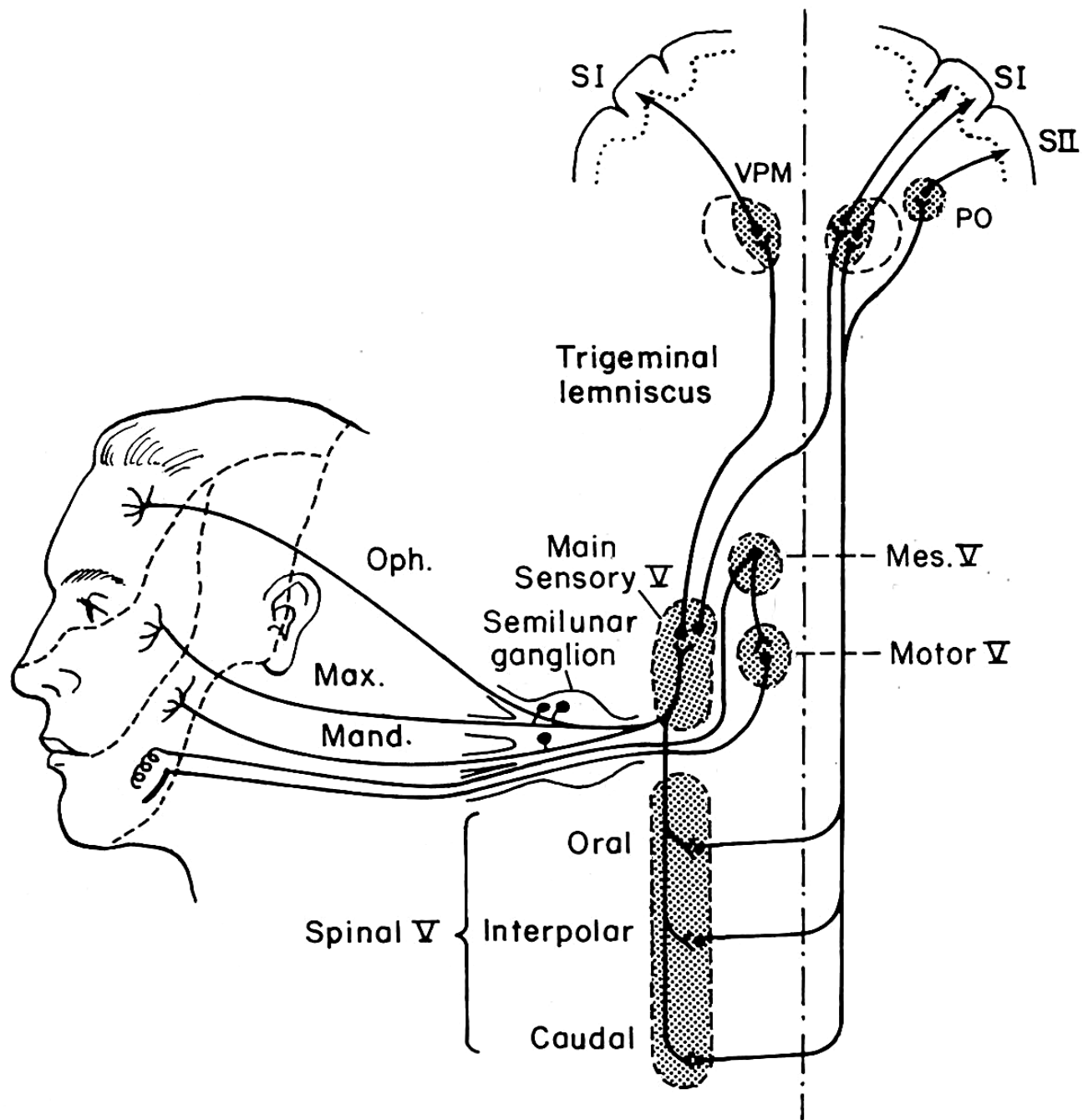


Left ureter

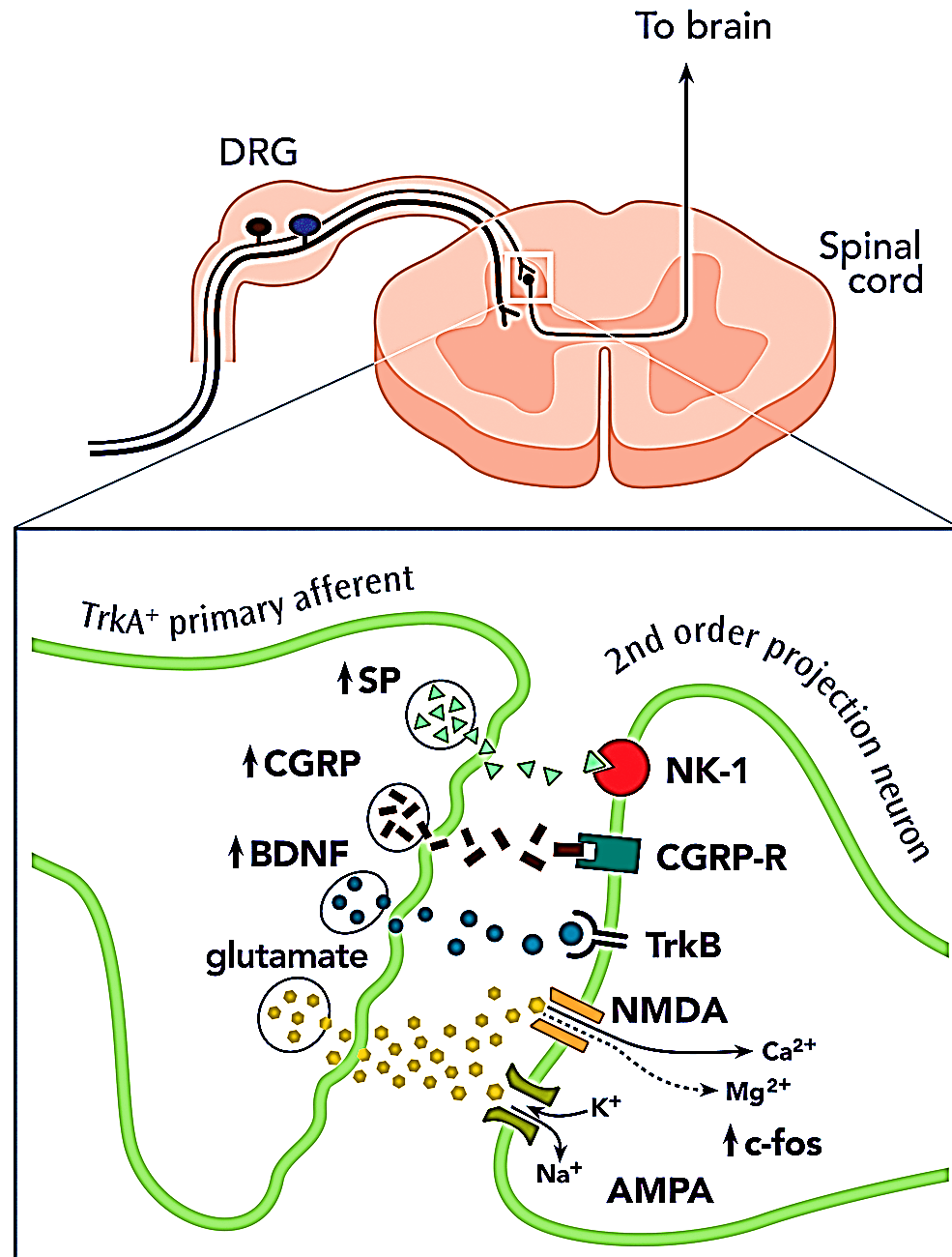


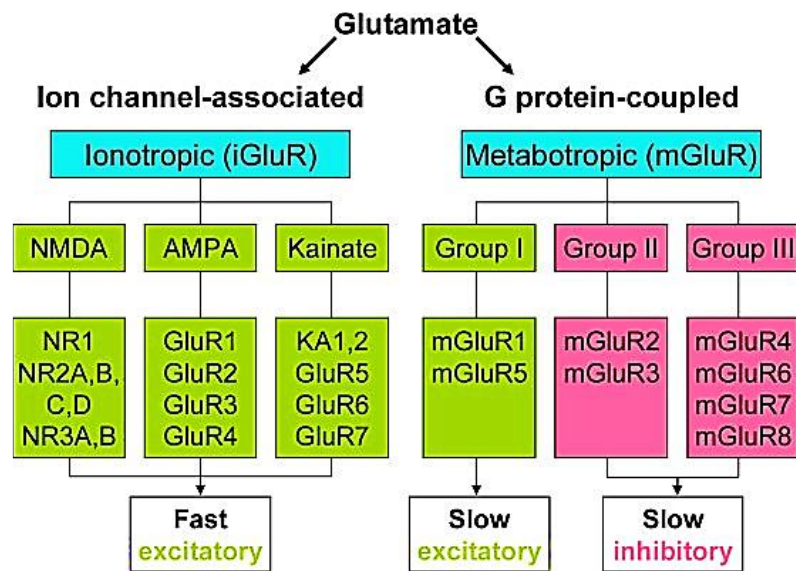
Right prostate



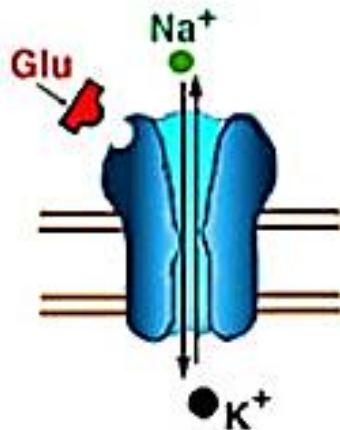


Transmissão espinal do estímulo nociceptivo

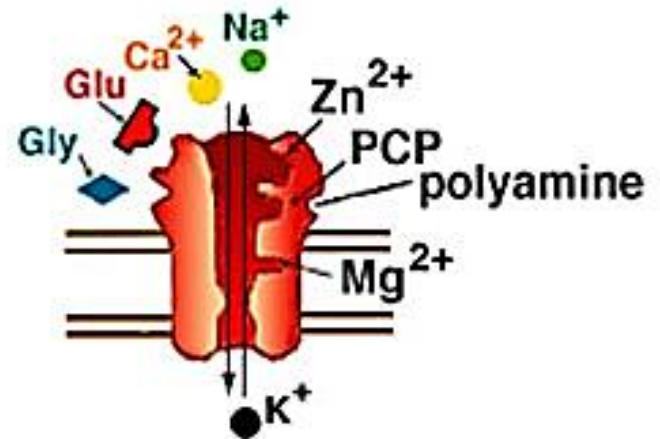


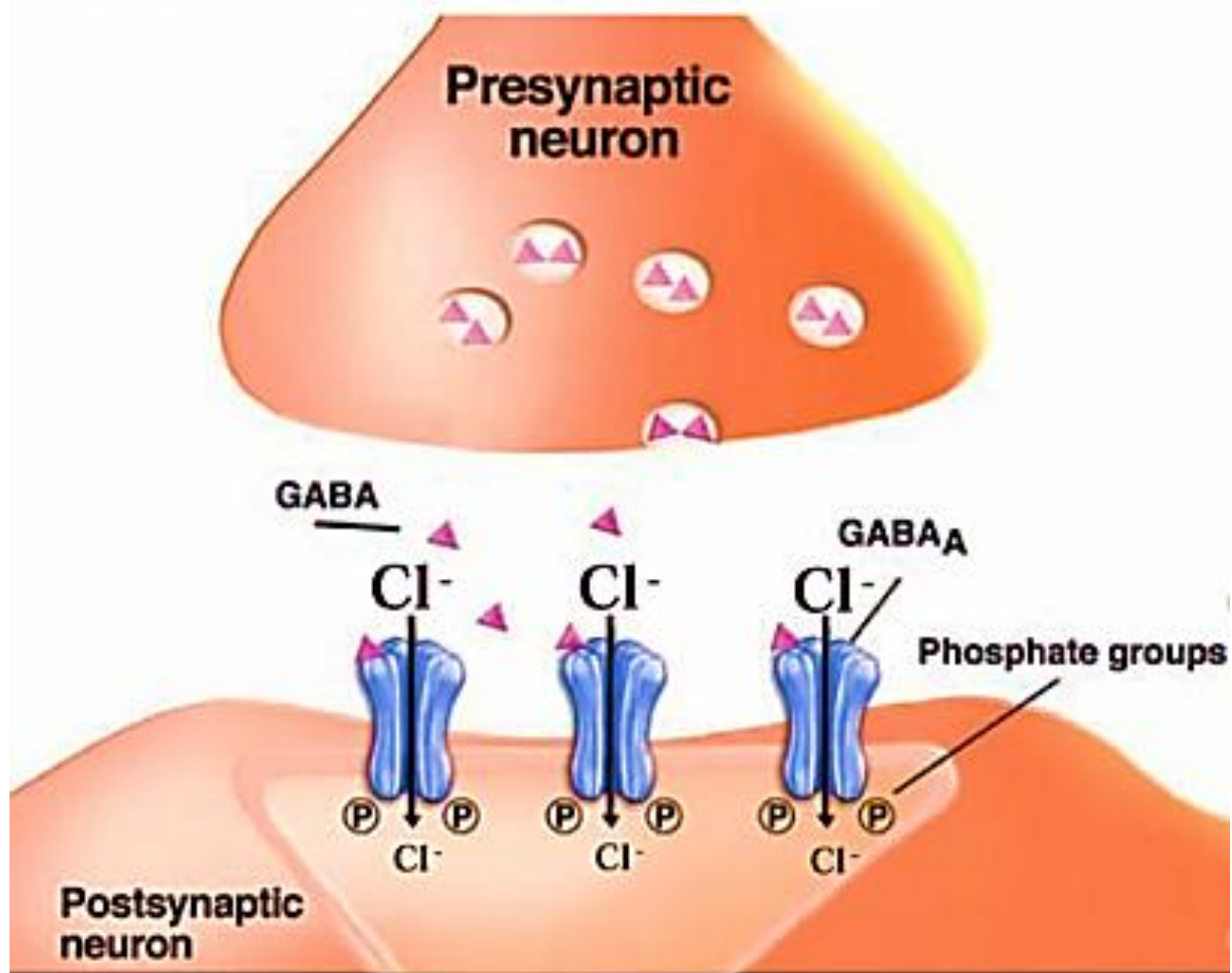


non NMDA receptor



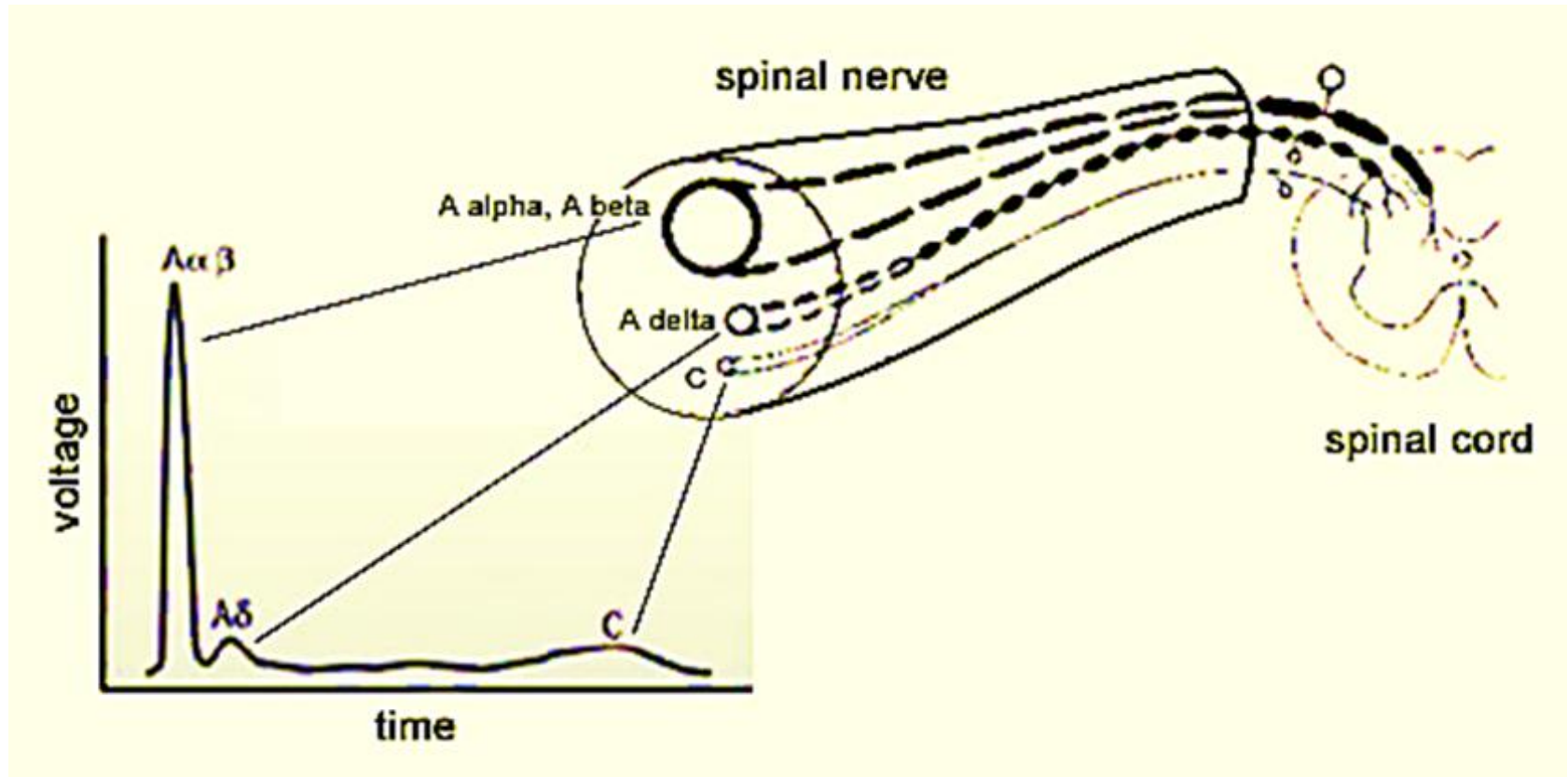
NMDA receptor



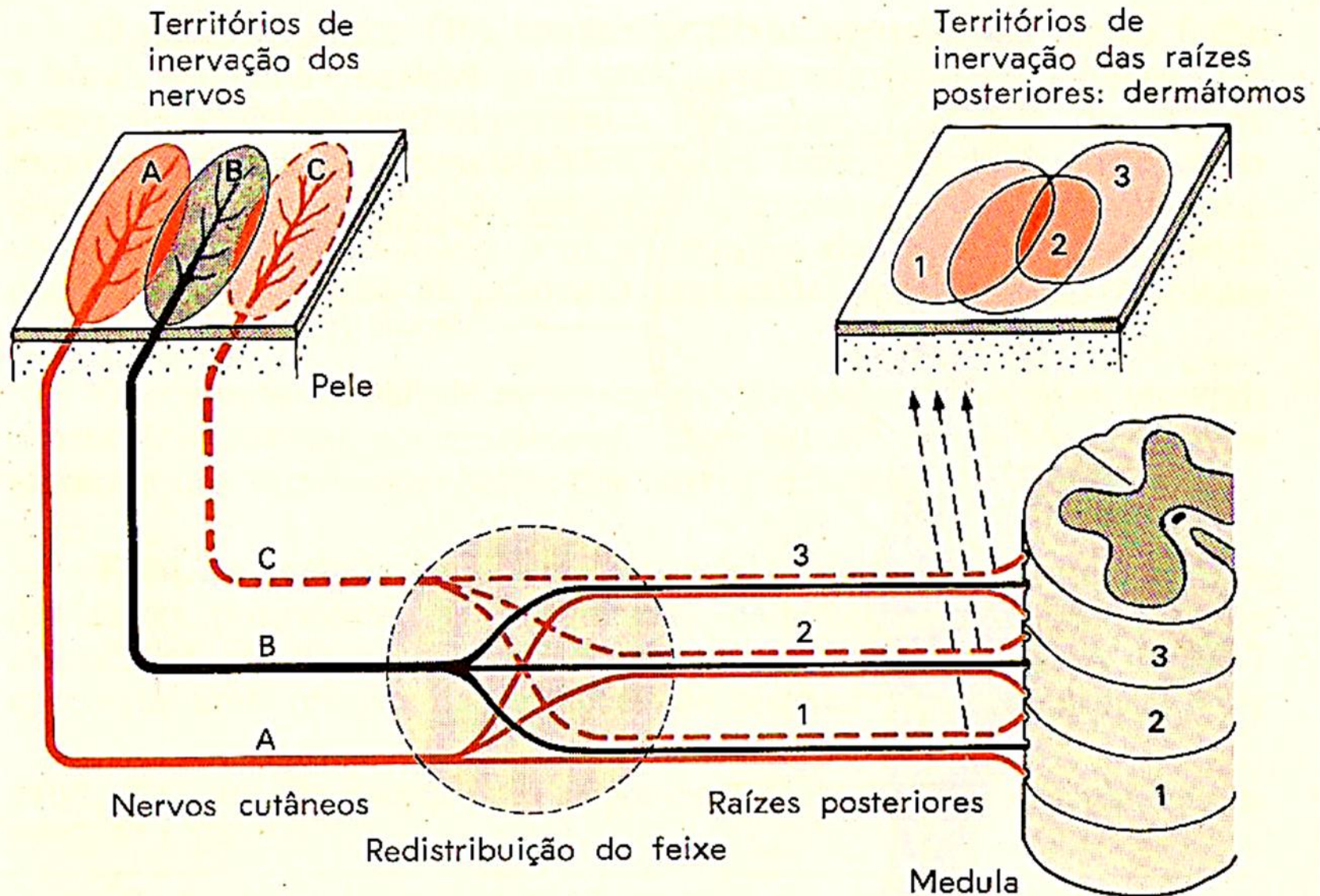


Inhibition of the neuron
Generation of new nerve signals more difficult

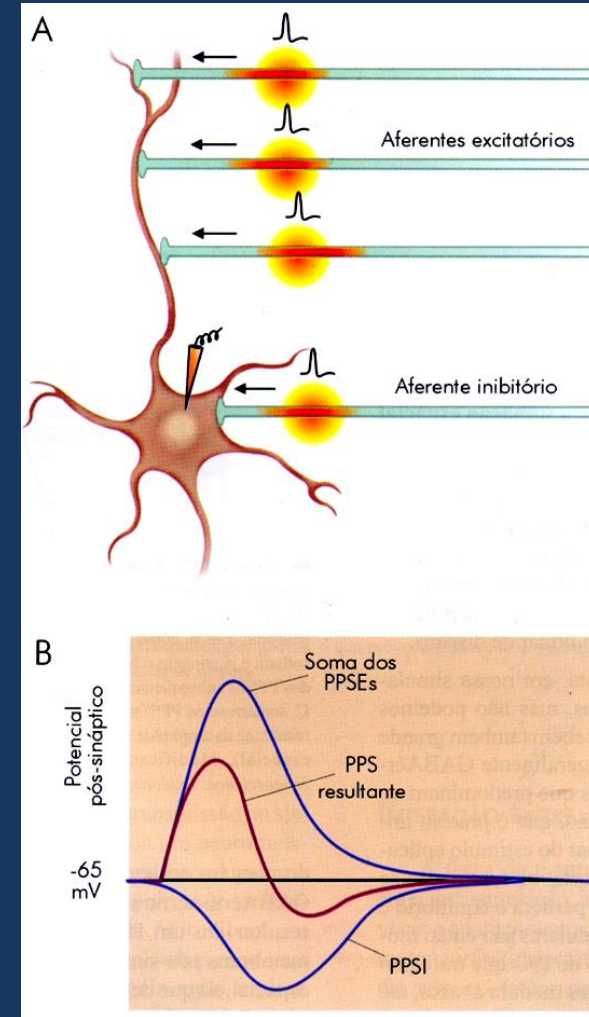
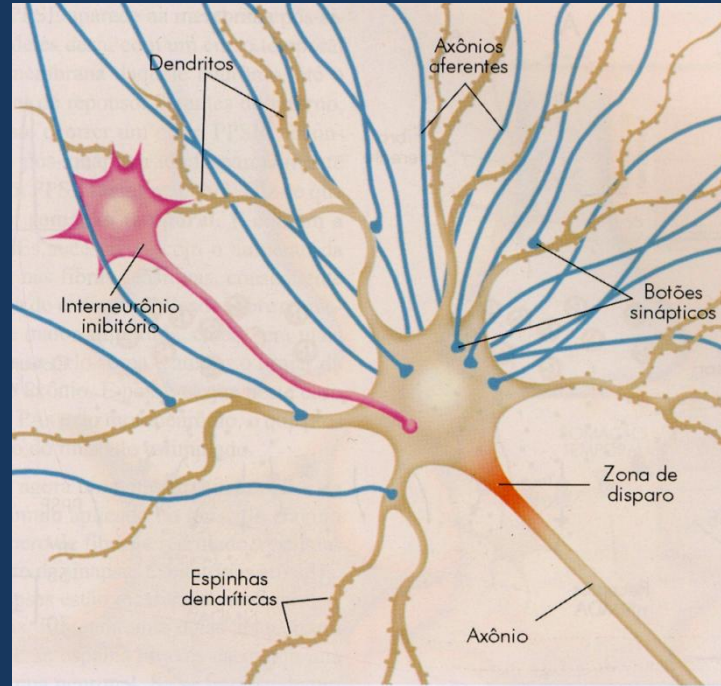
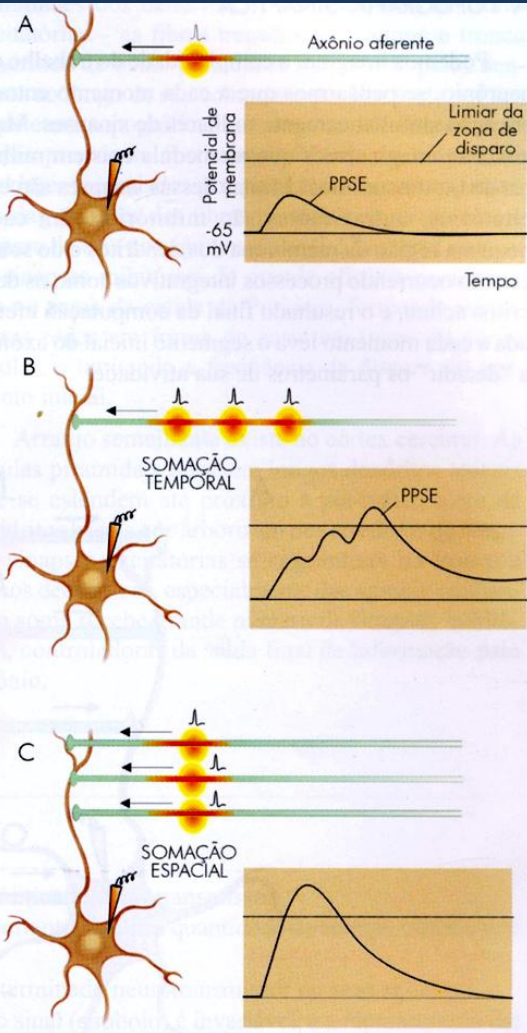
A propagação dos potenciais de ação nas fibras A δ e C resulta na transmissão e percepção da dor. (A) Registro do potencial de ação composto de um nervo periférico mostra que a velocidade de condução é diretamente relacionada ao diâmetro da fibra. A δ = 6-25 m/s e fibra C ~ 1.0 m/s.



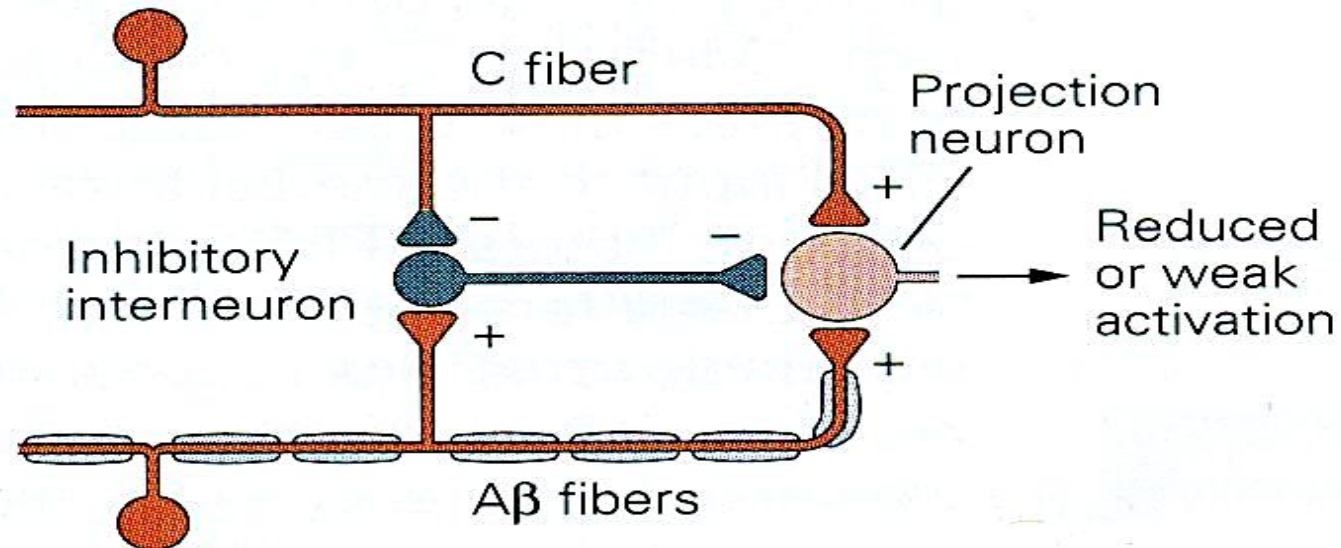
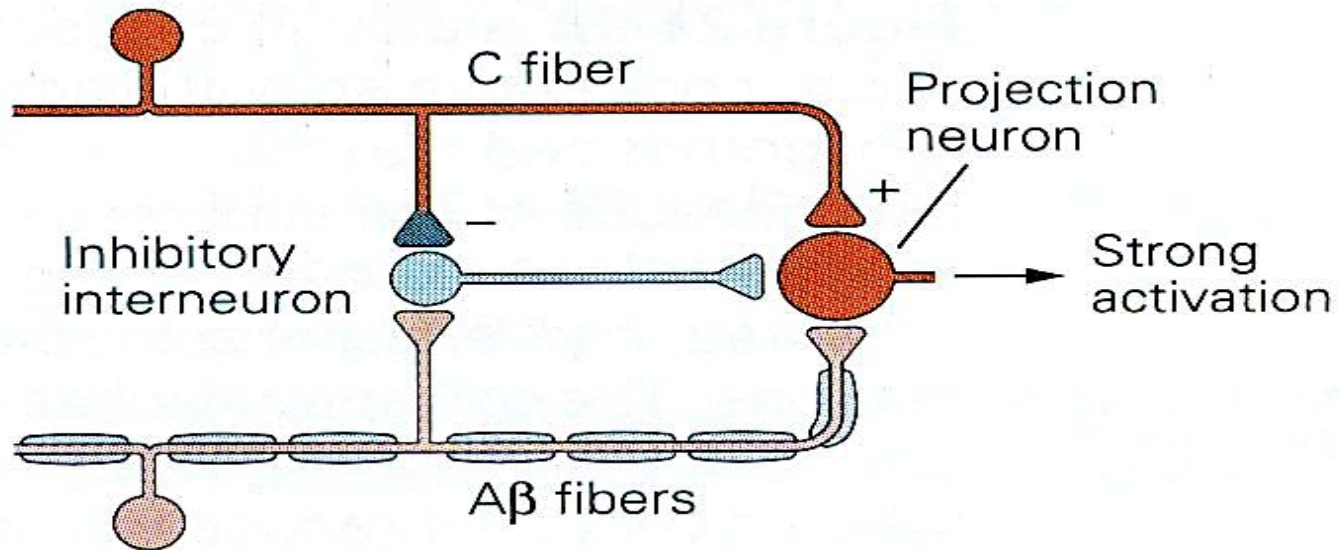
TEORIA DA COMPORTA ESPINHAL (Melzack and Wall, 1965)



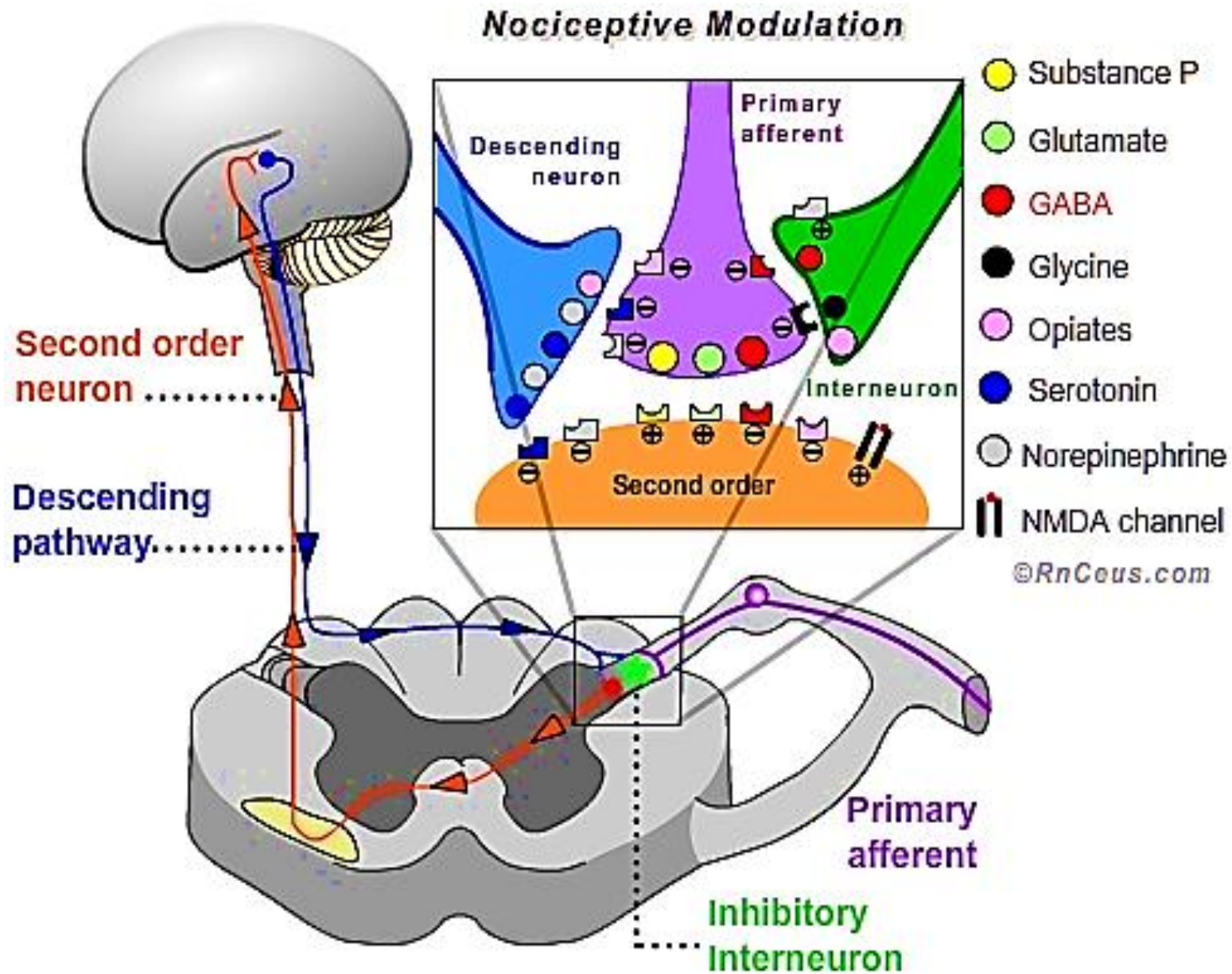
Interação entre sinapses excitatórias e inibitórias



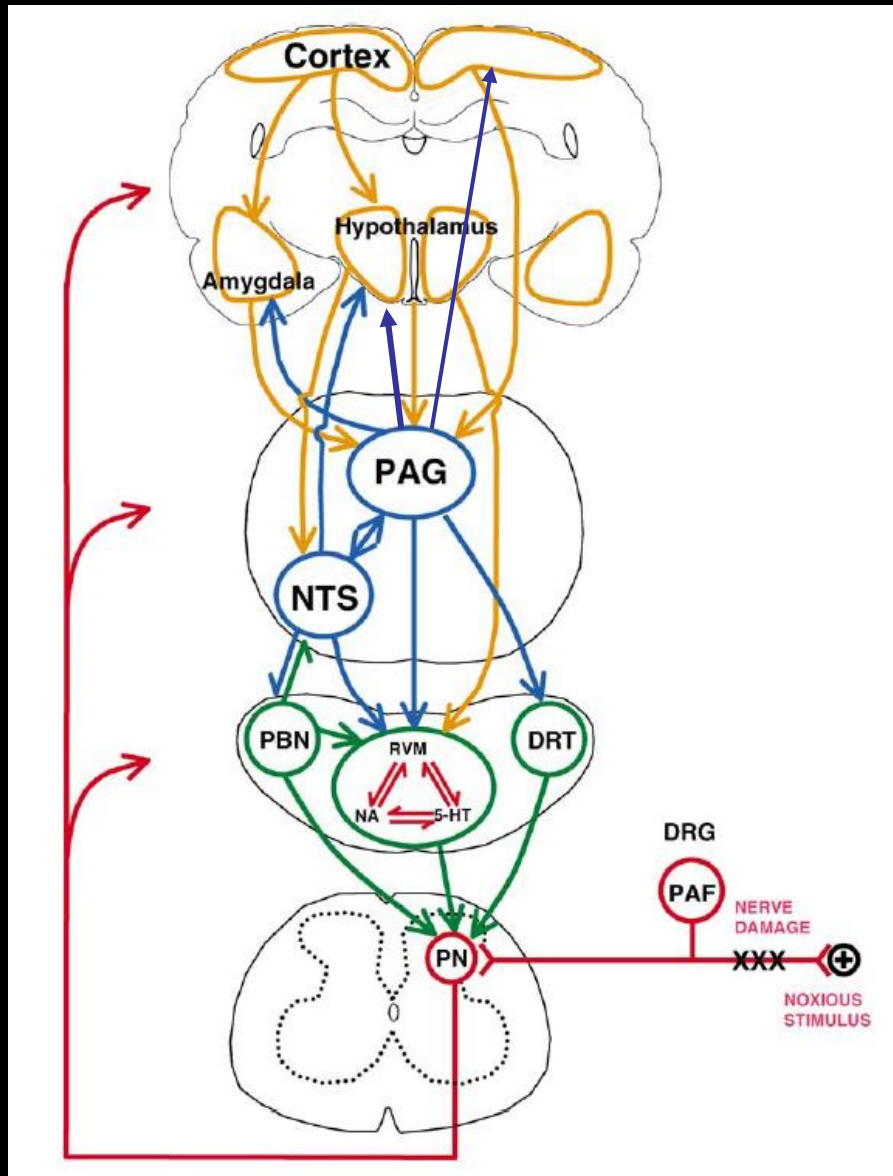
TEORIA DA COMPORTA ESPINHAL (Melzack and Wall, 1965)



Dor aguda (nociceptiva)

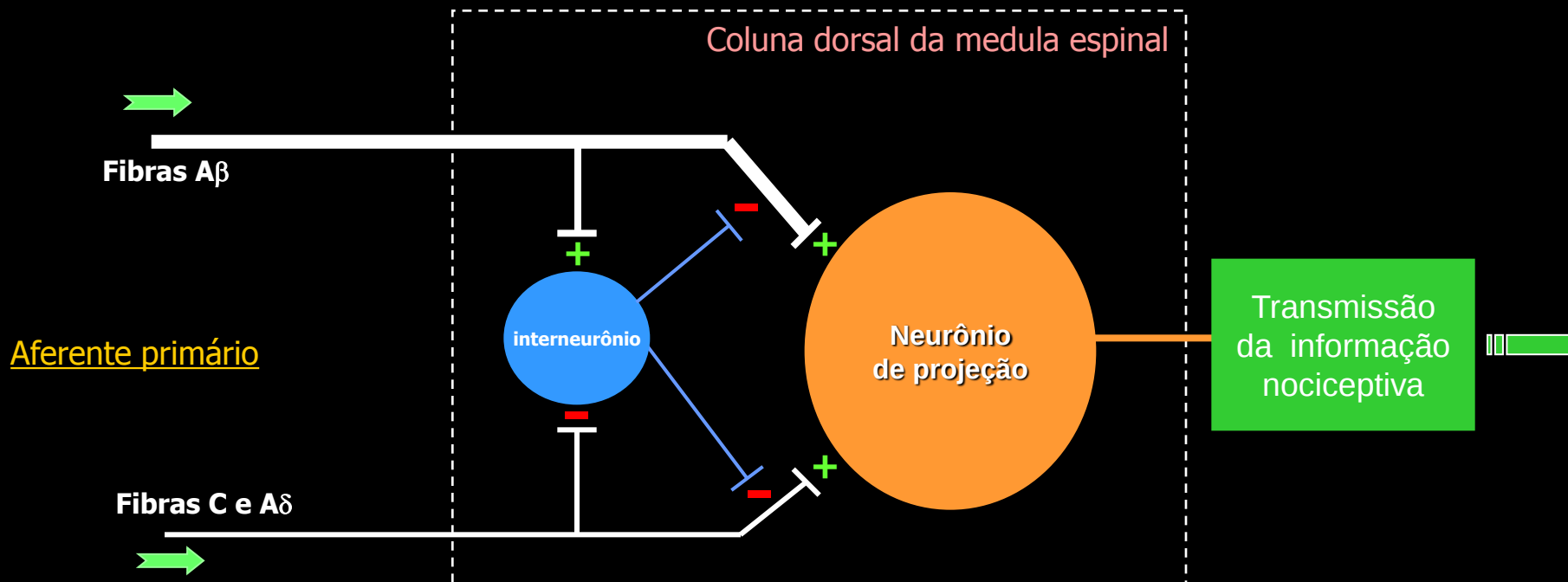
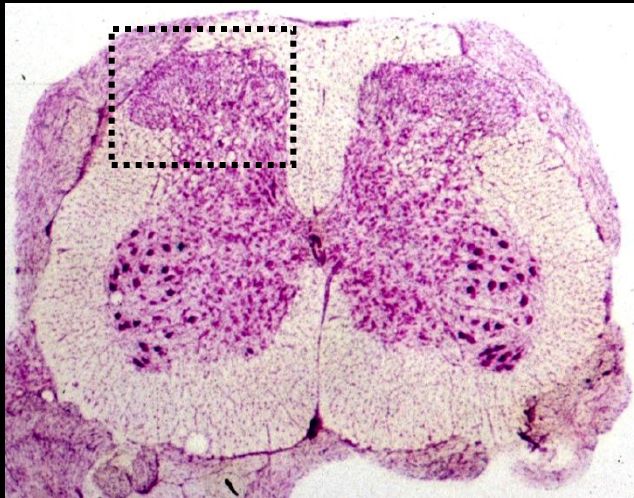


Origem das vias descendentes supra-espinal

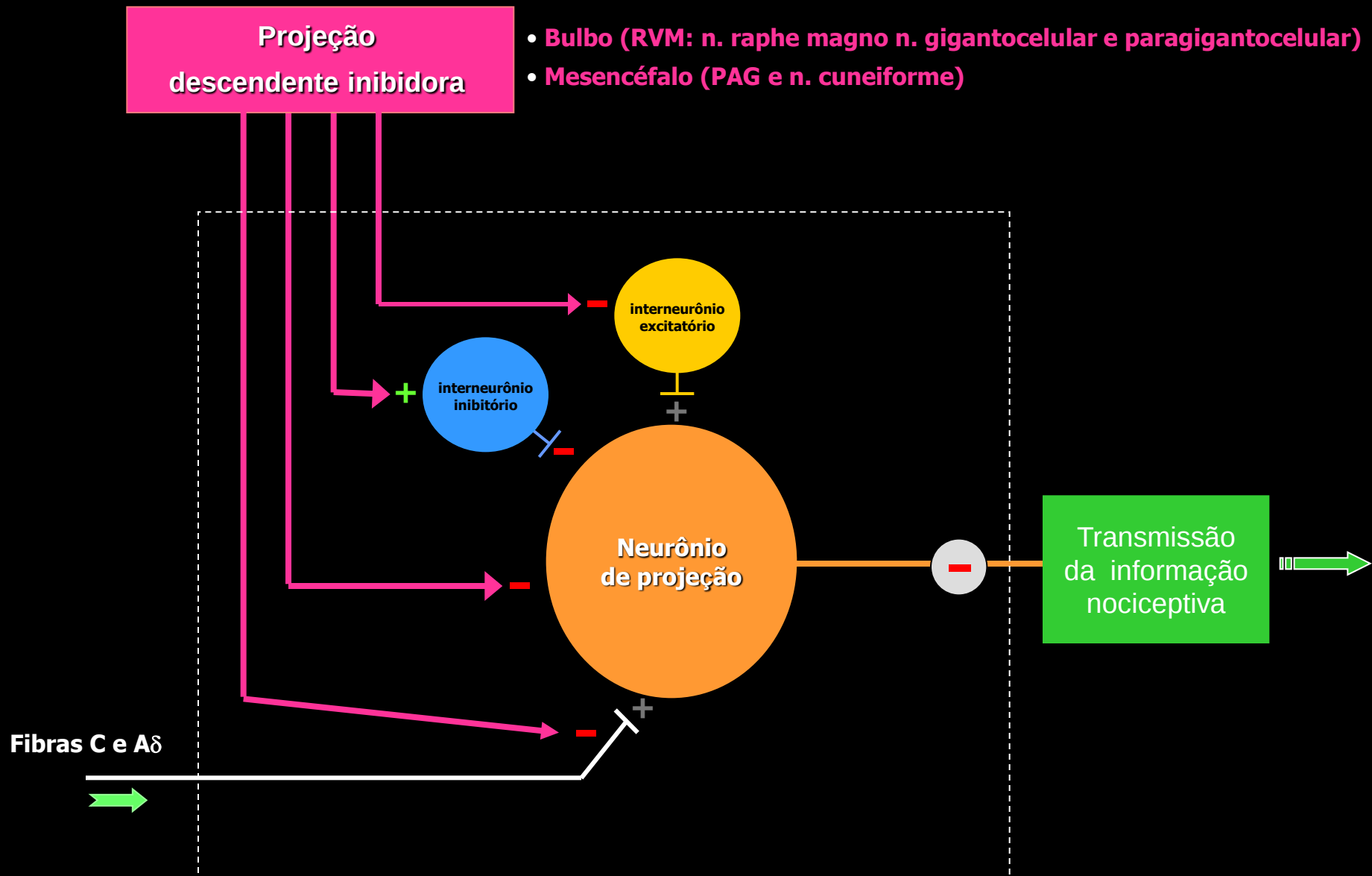


- **Córtex:** frontal (NRM), parietal e insular
- **Complexo amigdalóide**
- **Hipotálamo:** a.h. lateral (PAG, RVM)
n. pré-optico medial (PAG, RVM)
n. Paraventricular e arqueado (SC)
- **Substância cinzenta periaquedutal (PAG):**
- **Núcleo do trato solitário (NTS)**
- **Núcleo parabraquial**
- **Núcleo dorso-reticular:** 'Diffuse Noxious Inhibitory Controls'
- **Locus coeruleus (NA)**

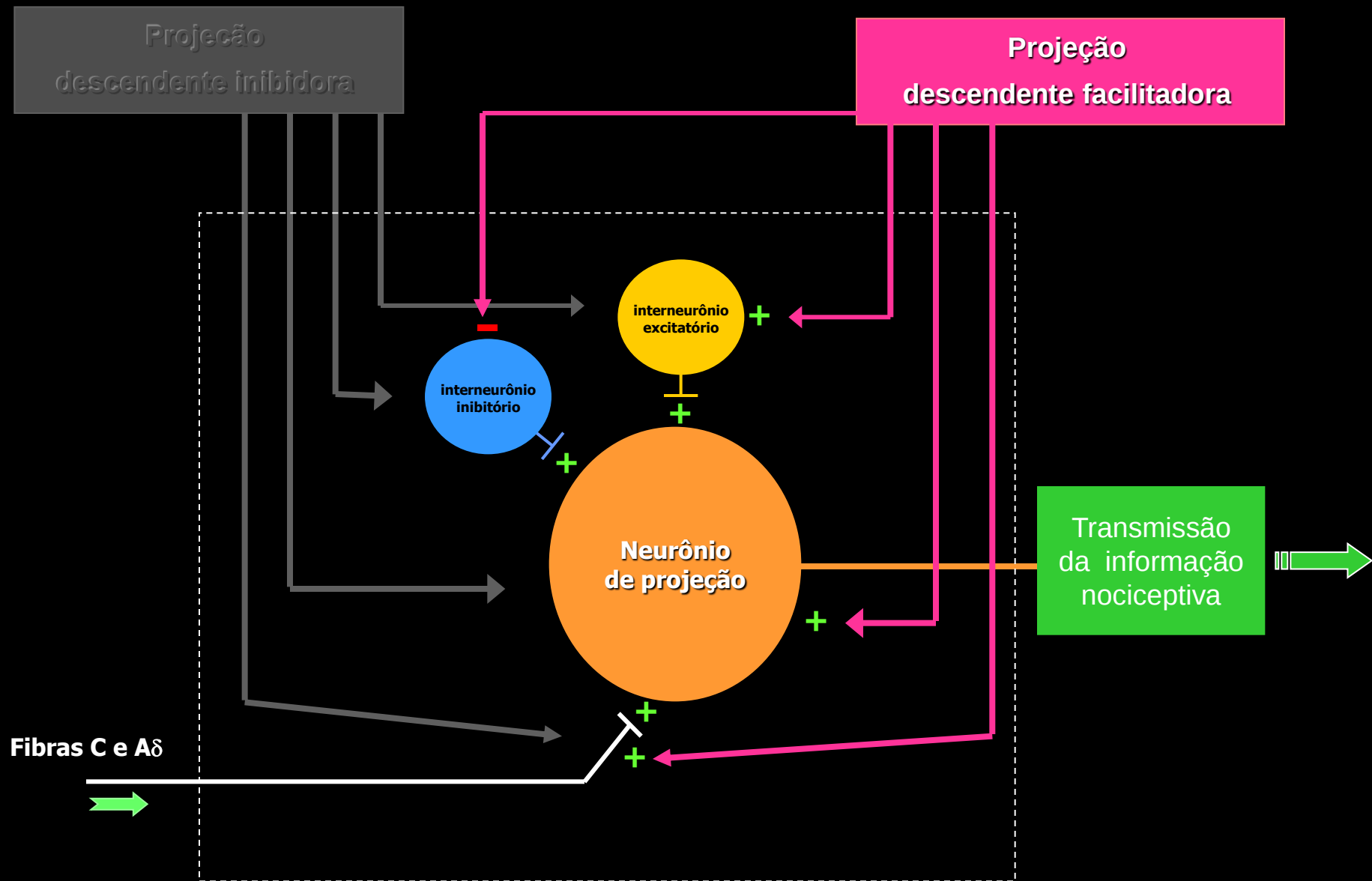
'Teoria do portão' : Patrick Wall & Ronald Melzack, 1965



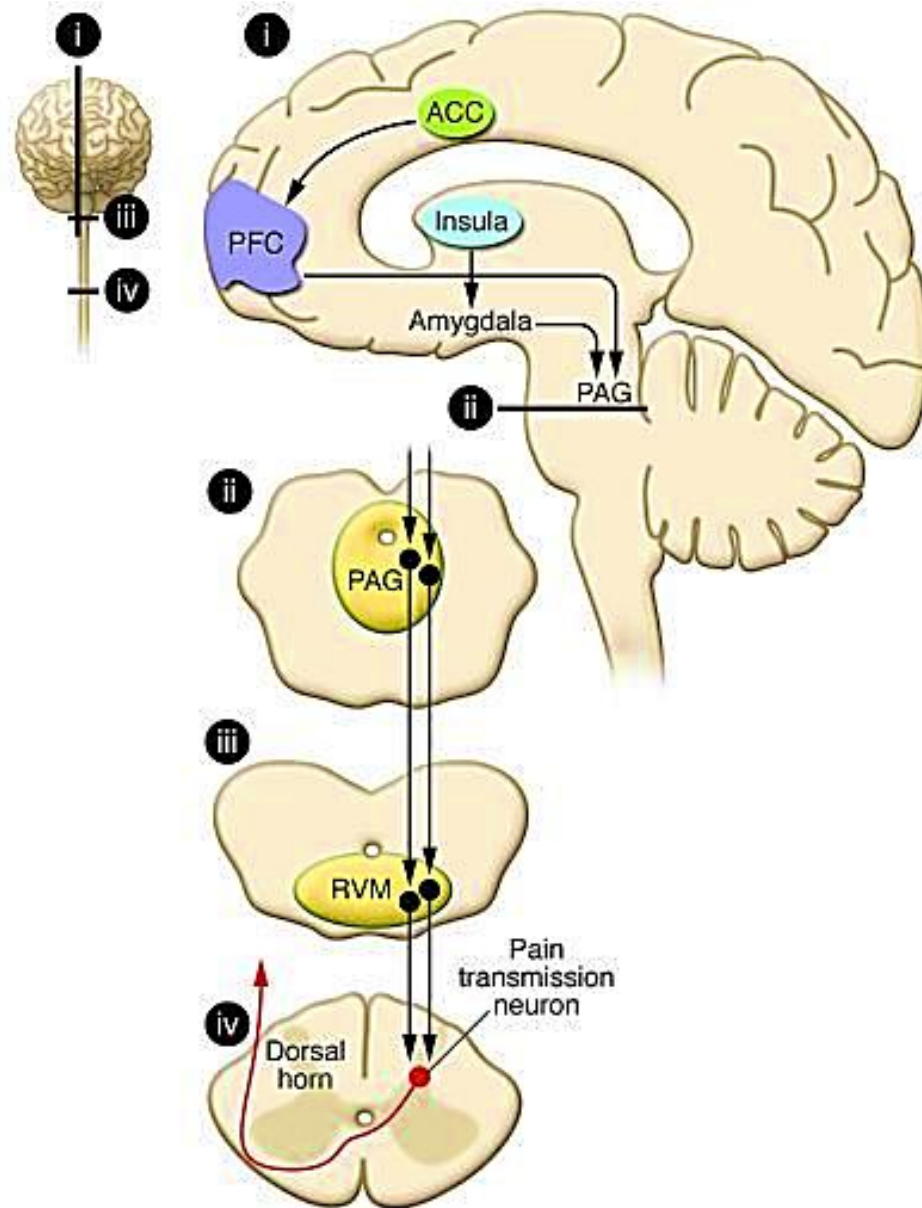
Ação de neurotransmissores nas vias descendentes: inibição e facilitação



Ação de neurotransmissores nas vias descendentes: inibição e facilitação



Analgesia causada pelo estresse



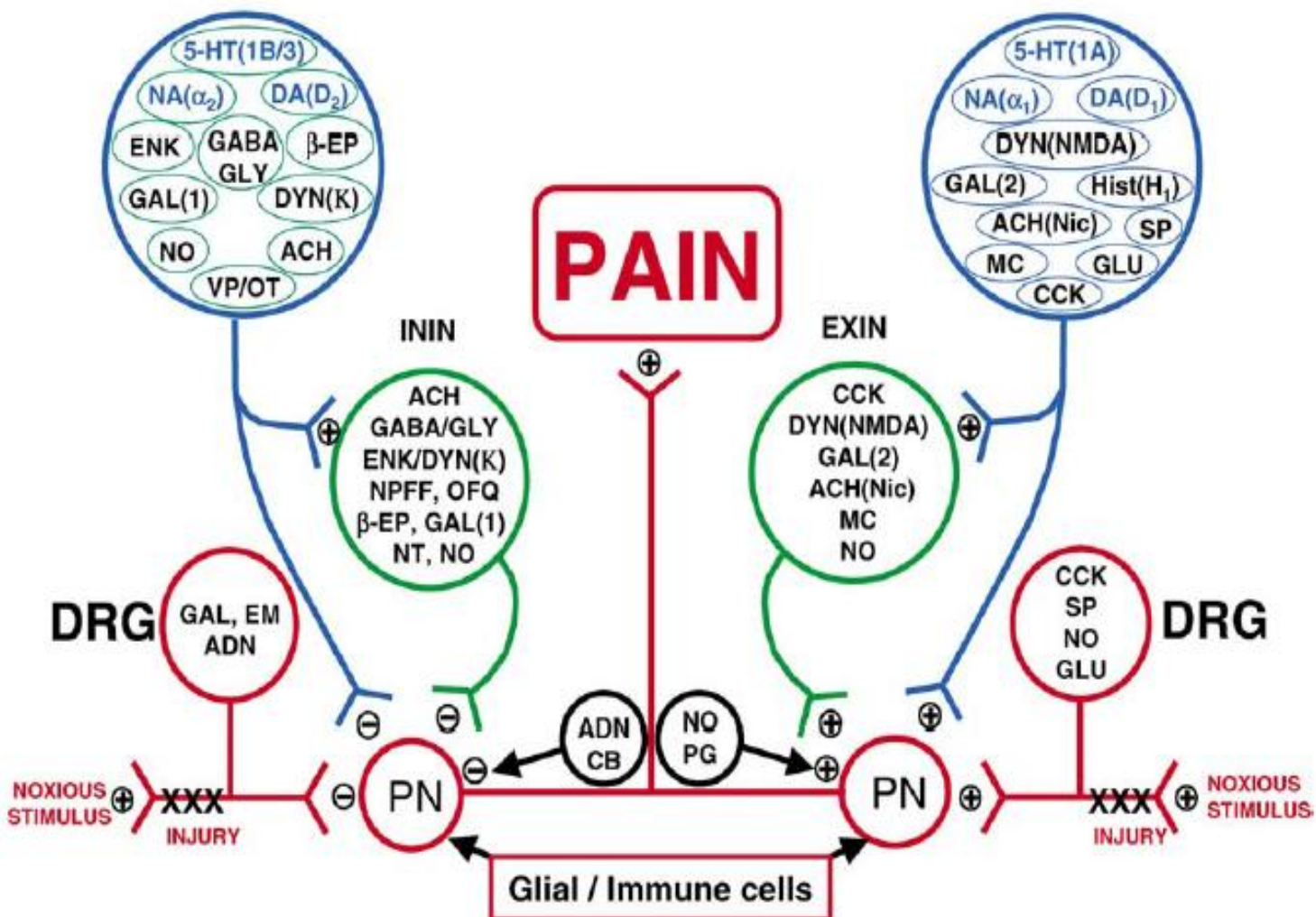
Analgesia induzida por estresse



Ação de neurotransmissores nas vias descendentes: inibição e facilitação

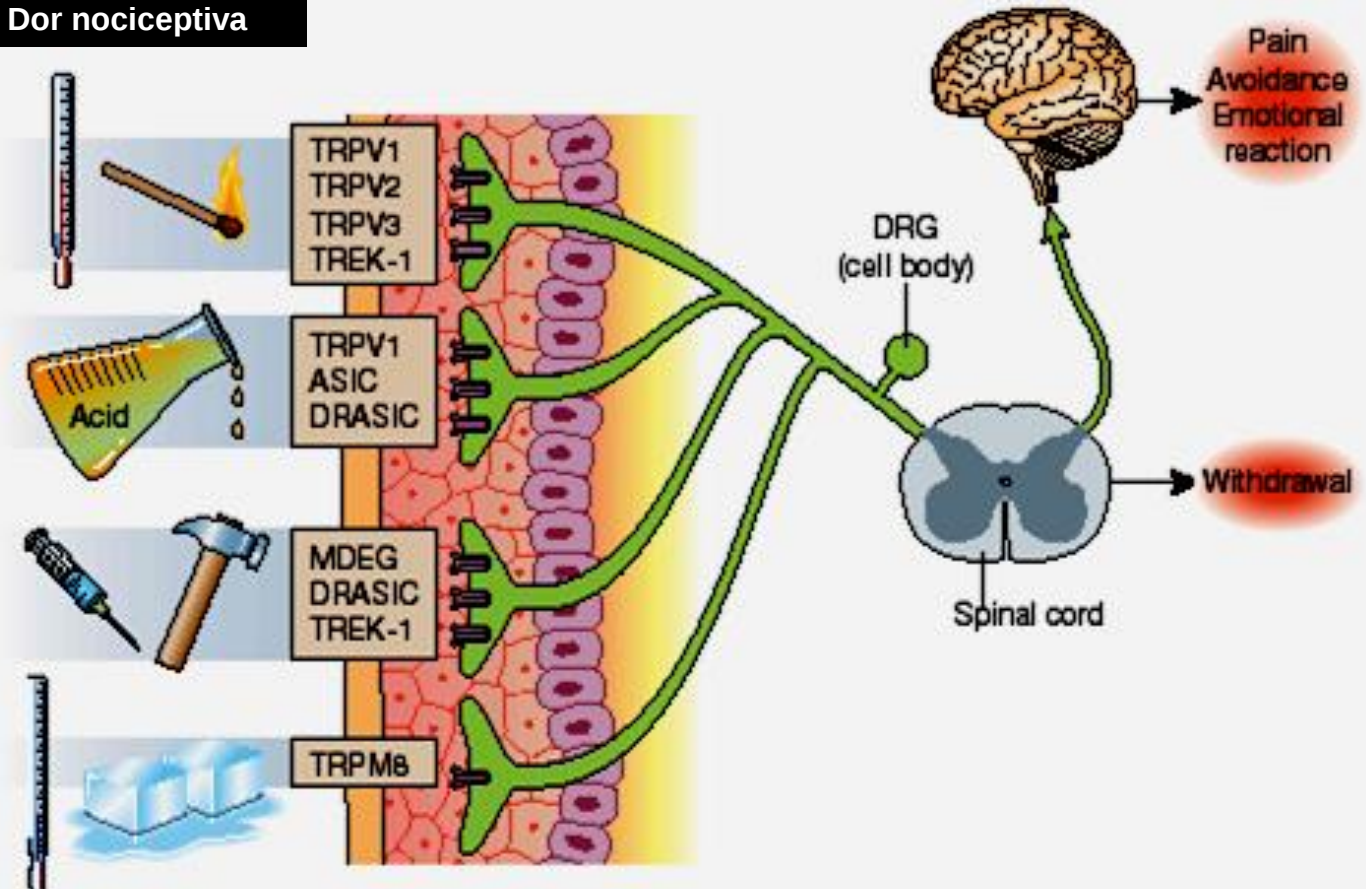
INHIBITION OF NOCICEPTION

FACILITATION OF NOCICEPTION



Transdução do estímulo nociceptivo

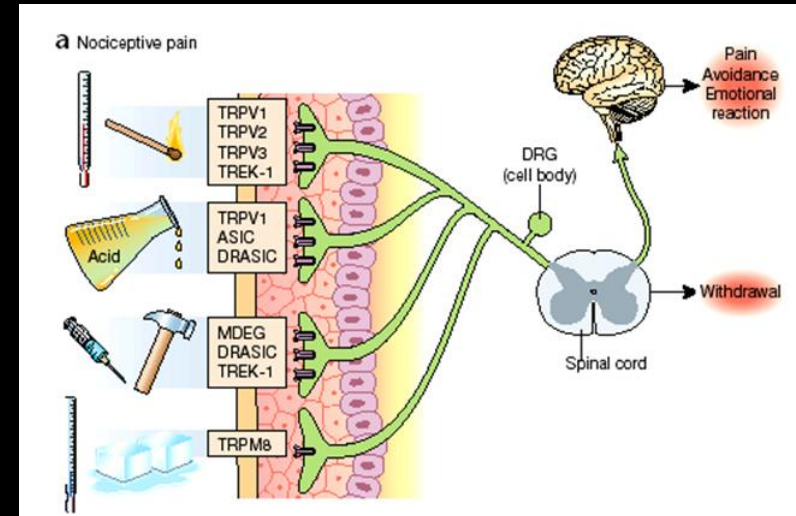
Dor nociceptiva



Diferentes dores

Dor nociceptiva

- Causada pela ativação de nociceptores (mecânico, térmico ou químico)
- Alerta e protege contra uma lesão
- Resolve com o tempo



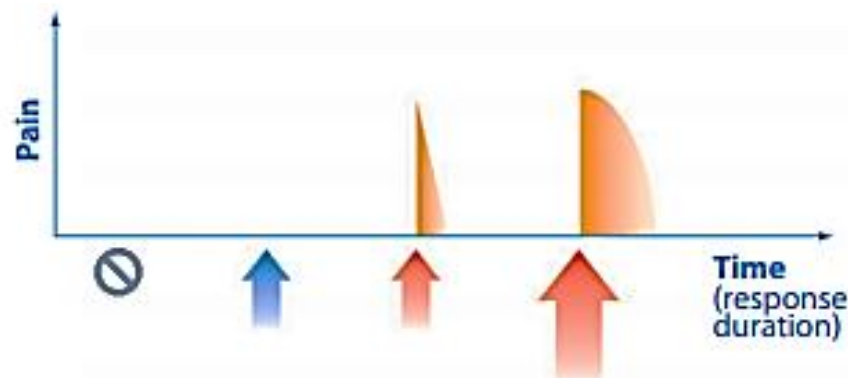
Dor Nociceptiva

Não há lesão no SNC ou inflamação

A dor é dependente do estímulo

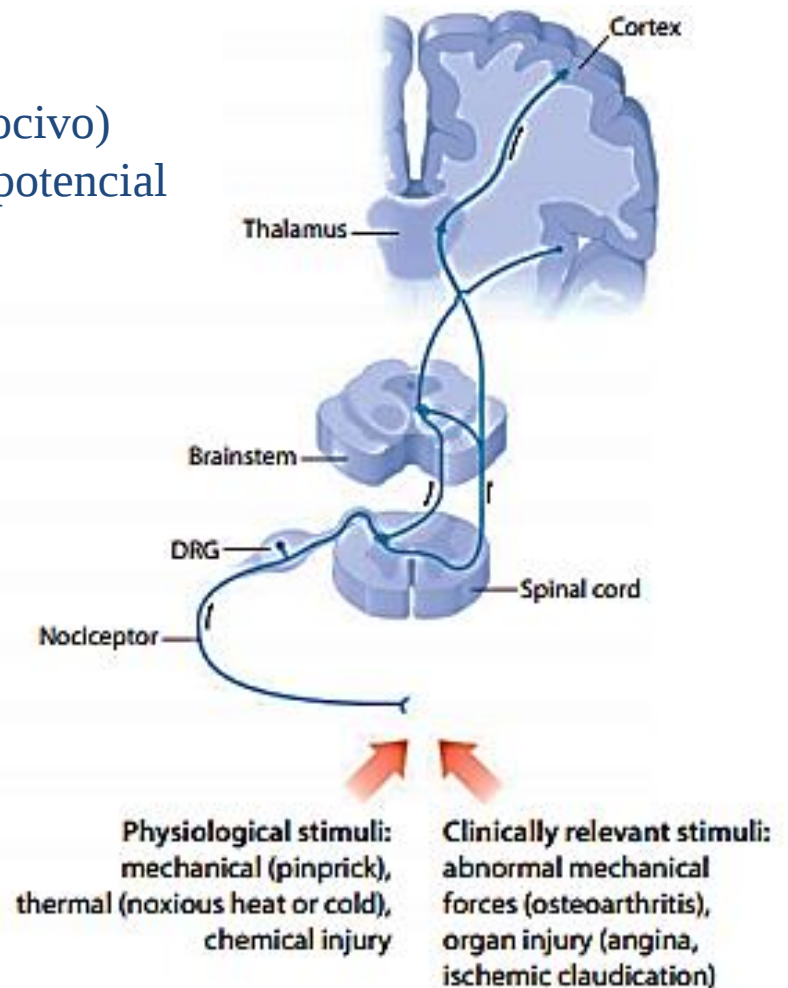
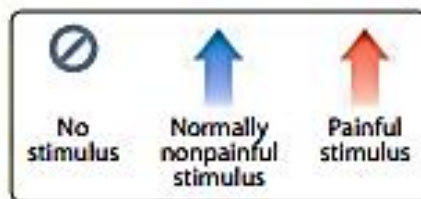
Evocada por um estímulo de alta intensidade (nocivo)

Adaptativa; protege sinalizando dano tecidual potencial



Adaptive

Protects by signaling potential tissue damage



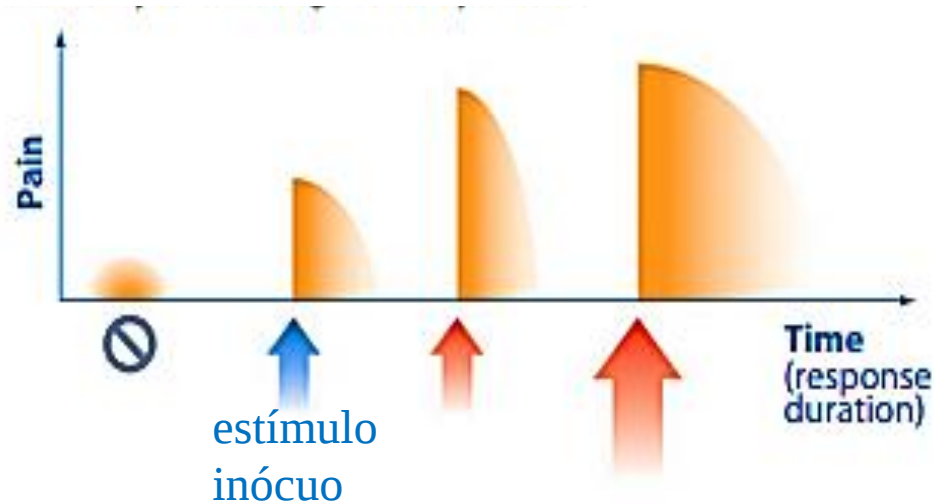
Dor Inflamatória

Inflamação ativa; Dor espontânea e estímulo-dependente;

Amplificação sensorial

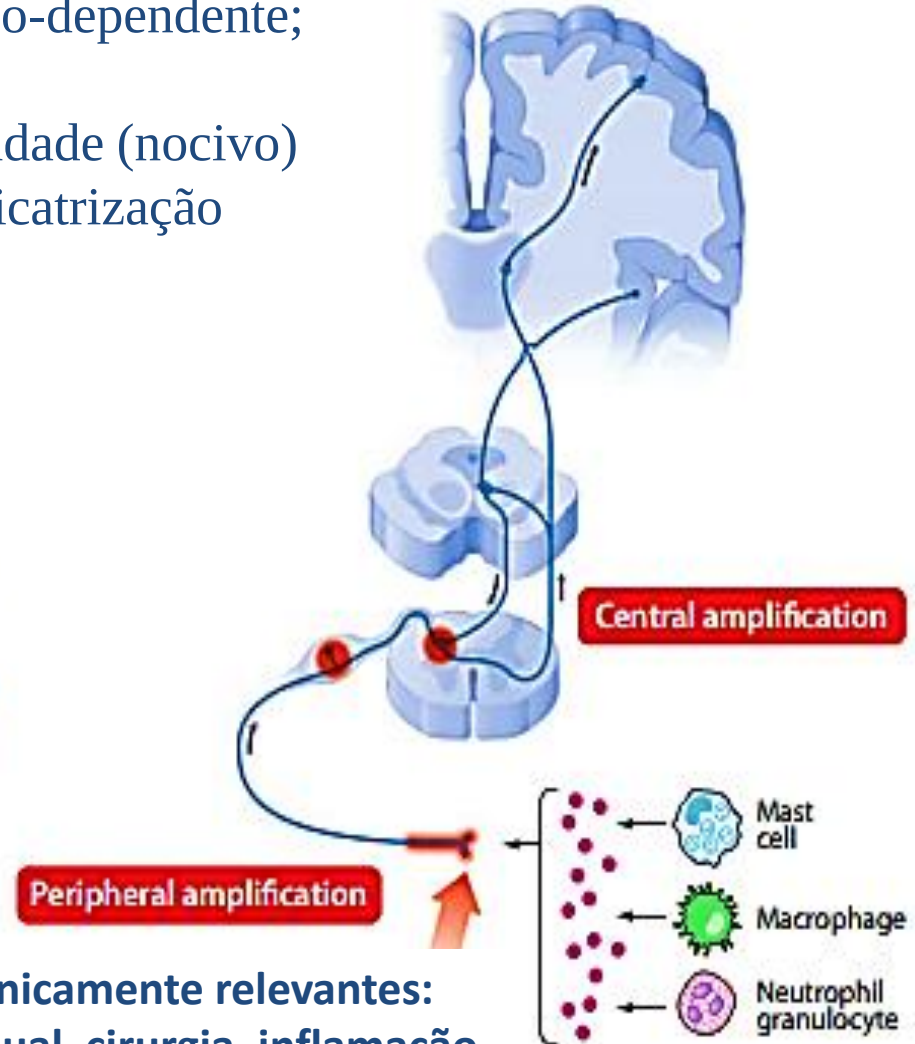
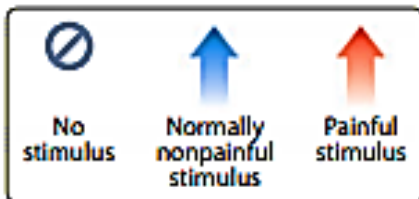
Evocada por estímulo de baixa e alta intensidade (nocivo)

Adaptativa e reversível; protege durante a cicatrização
produzindo hipersensibilidade à dor.



Adaptive and reversible

Protects by producing pain hypersensitivity during healing



Estímulos clinicamente relevantes:
trauma tecidual, cirurgia, inflamação
na articulação como na artrite
reumatóide

Dor Neuropática

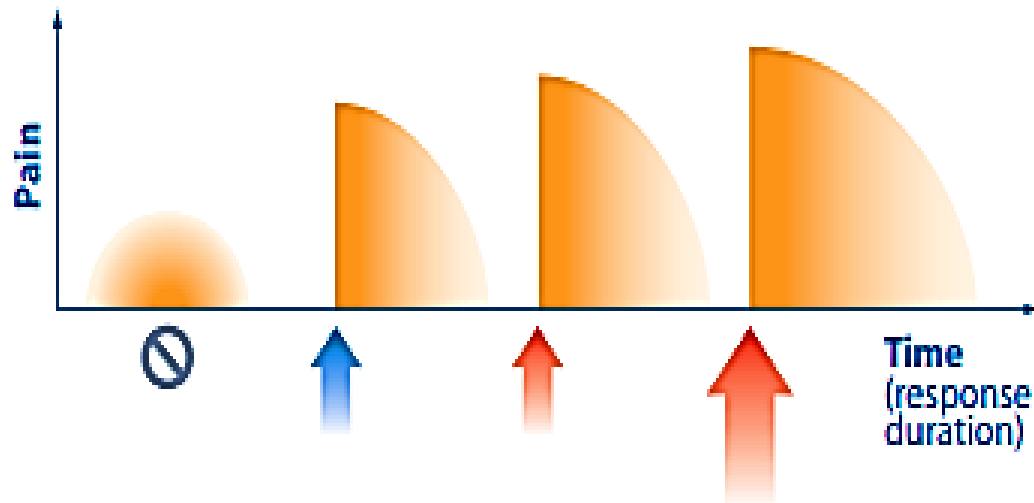
Lesão ou doença do sistema nervoso

Marcada resposta neuroimune

Dor espontânea e estímulo-dependente

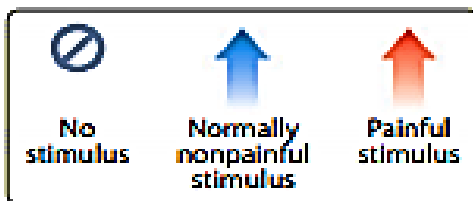
Amplificação sensorial

Evocado por estímulos de baixa e alta intensidade;



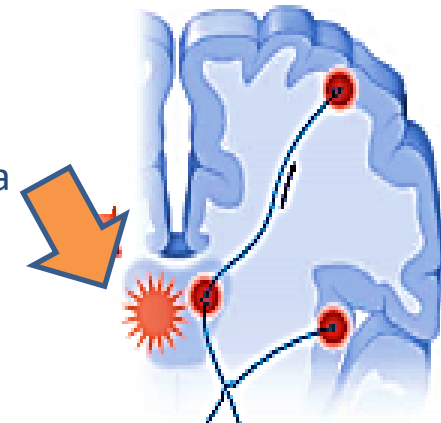
Maladaptive and commonly persistent

Abnormal amplification maintained independent of the lesion or disease



CNS lesão ou doença:

Acidente vascular cerebral,
lesão medular,
esclerose múltipla



Central amplification

Neuroimmune interactions in the periphery and the CNS

Peripheral amplification

PNS lesão ou doença:

trauma do nervo, tóxicos e neuropatias metabólicas,
Herpes zoster, AIDS

Conceitos

Dor: experiência sensorial e emocional desagradável associada com uma lesão tecidual efetiva ou potencial

Nocicepção: componente sensorial da dor

Conceitos

Dor: experiência sensorial e emocional desagradável associada com uma lesão tecidual efetiva ou potencial

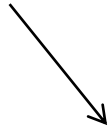
Nocicepção: componente sensorial da dor

Alodínia: dor provocada por um estímulo que fisiologicamente não produz dor.

Hiperalgesia (hipernocicepção): sensação aumentada de dor a um estímulo fisiologicamente doloroso.



alodinia



hiperalgesia



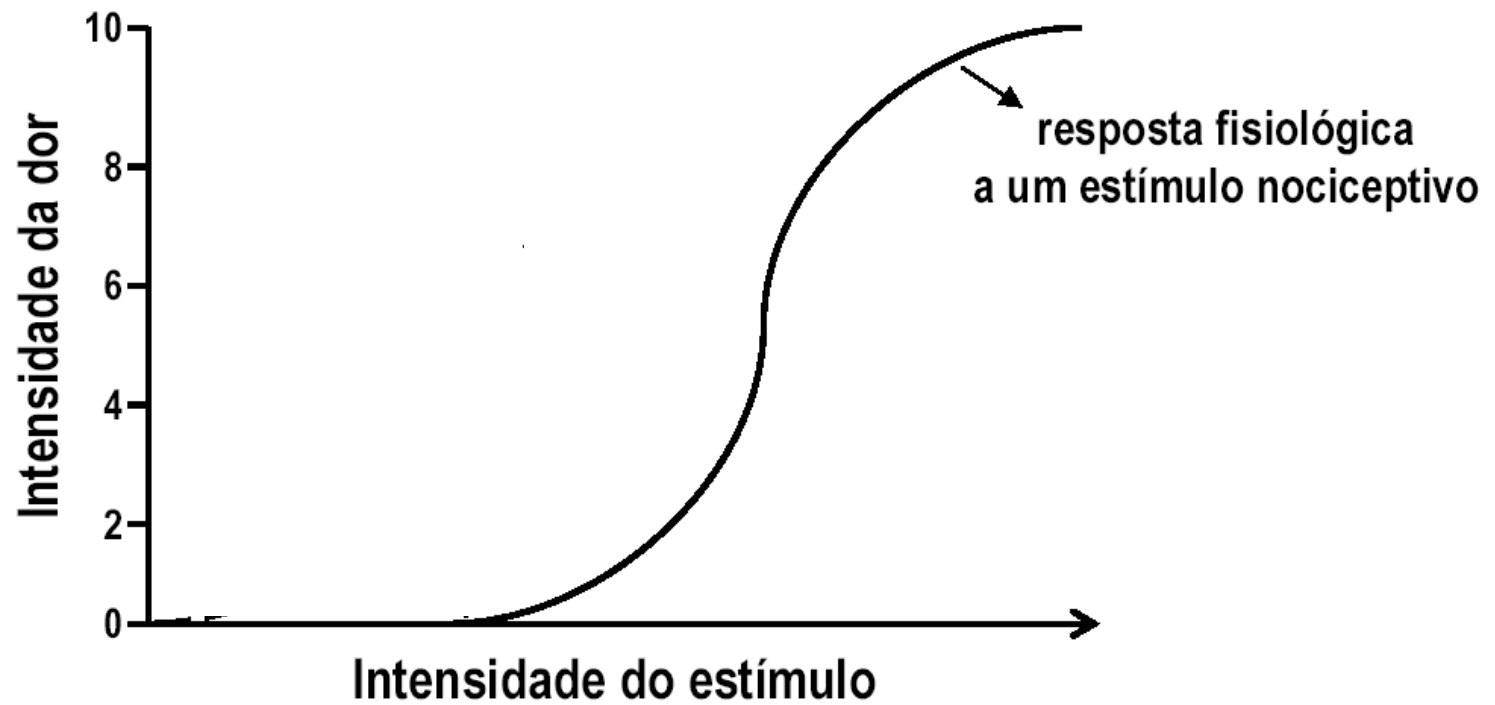
MECANISMOS?



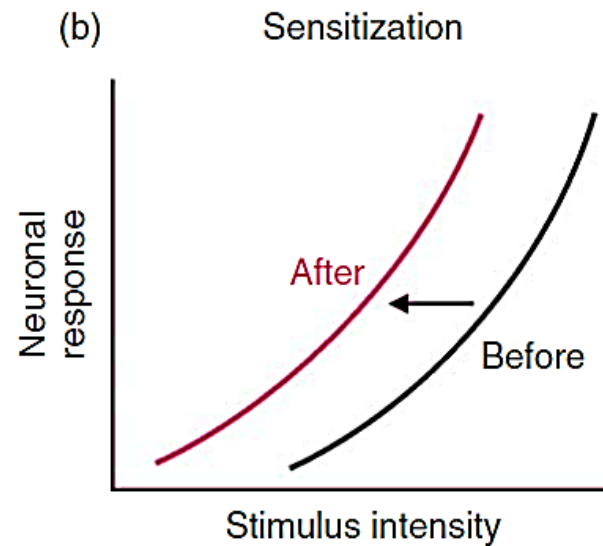
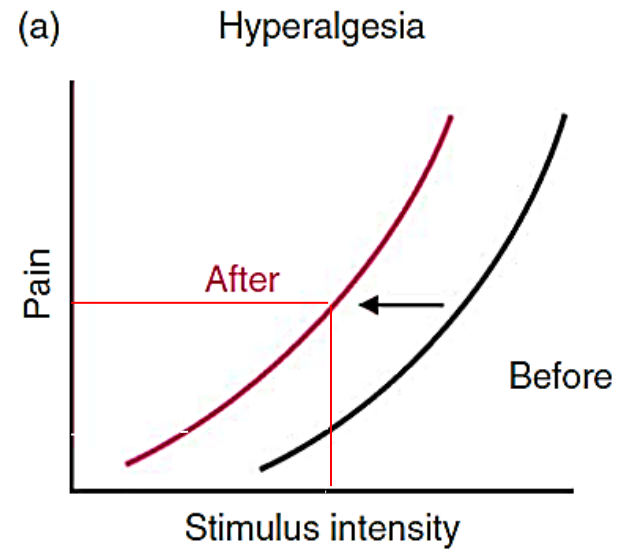
Diagnóstico



Tratamento



Hiperalgesia x Sensibilização



CARACTERÍSTICAS DA HIPERALGESIA E SENSIBILIZAÇÃO.

Hiperalgesia (indivíduo ou sujeito)

- Limiar de dor diminuído
- Dor aumentada para Estímulo supra- limiar
- Dor espontânea

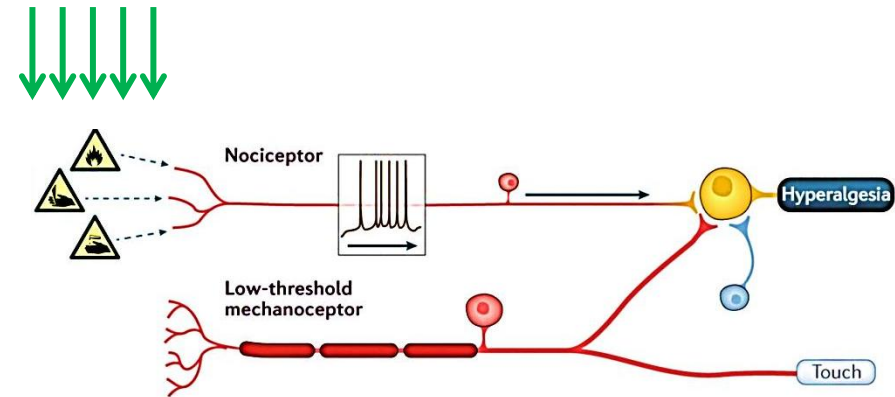
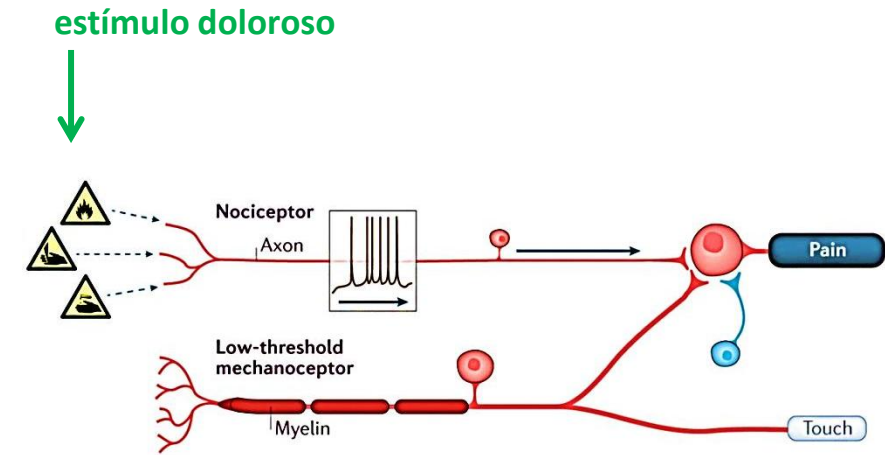
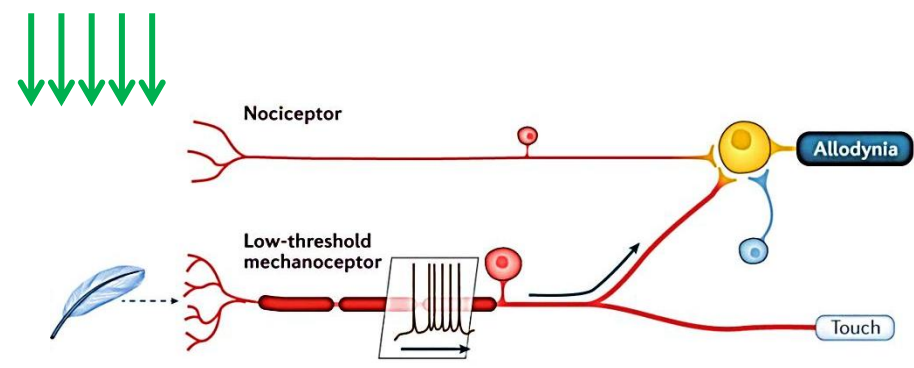
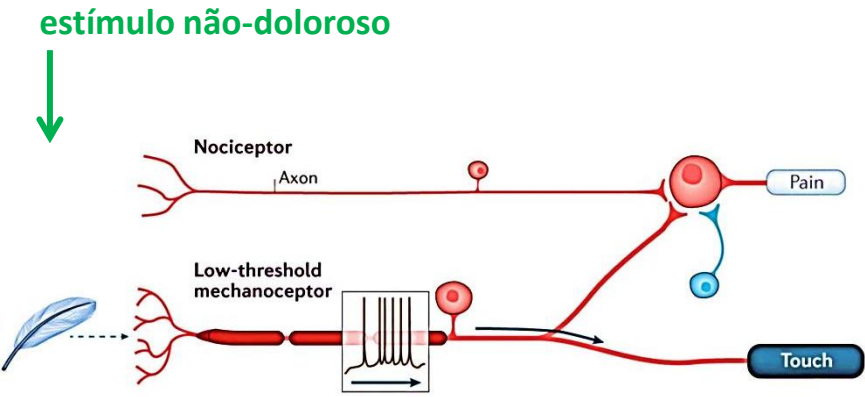
Sensibilização (fibra)

- Limiar de resposta da fibra diminuído
- Resposta aumentada para estímulo supra-limiar
- Atividade espontânea da fibra

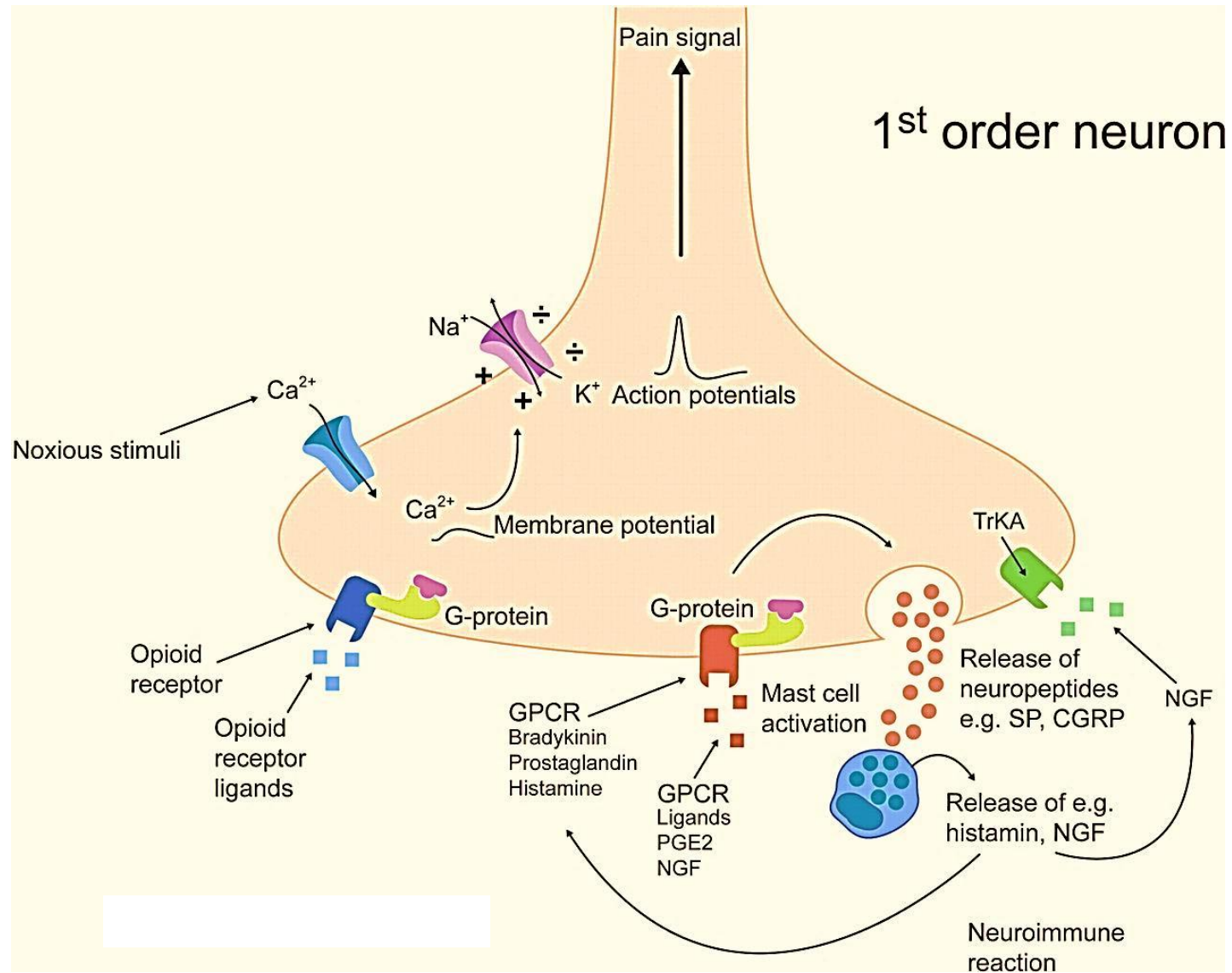
Hiperalgesia – Uma resposta excessiva para um estímulo nocivo, freqüentemente precedido de dor espontânea.

Alodinia – dor por estímulos que normalmente são inócuos.

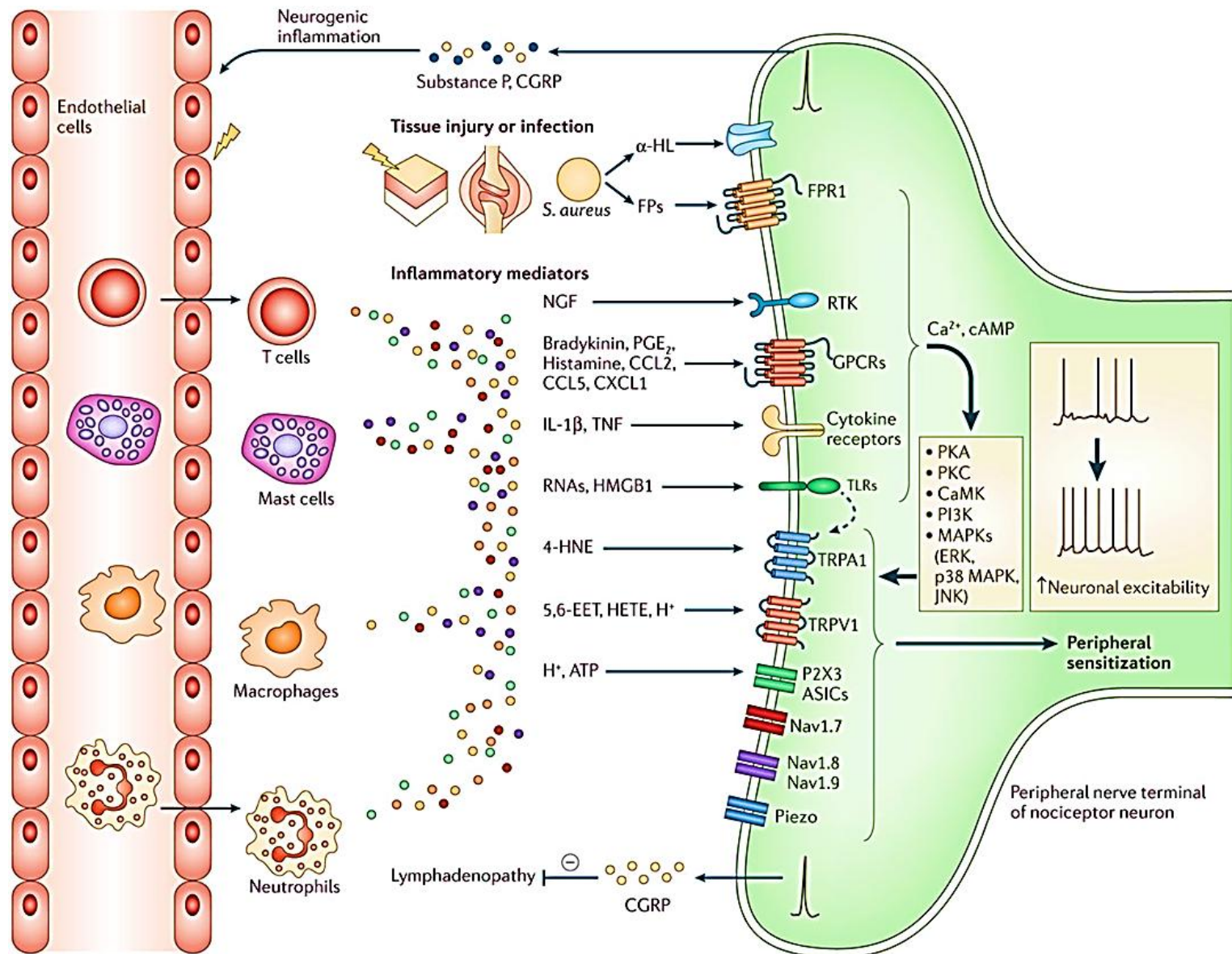
Transição do estímulo doloroso agudo para o persistente

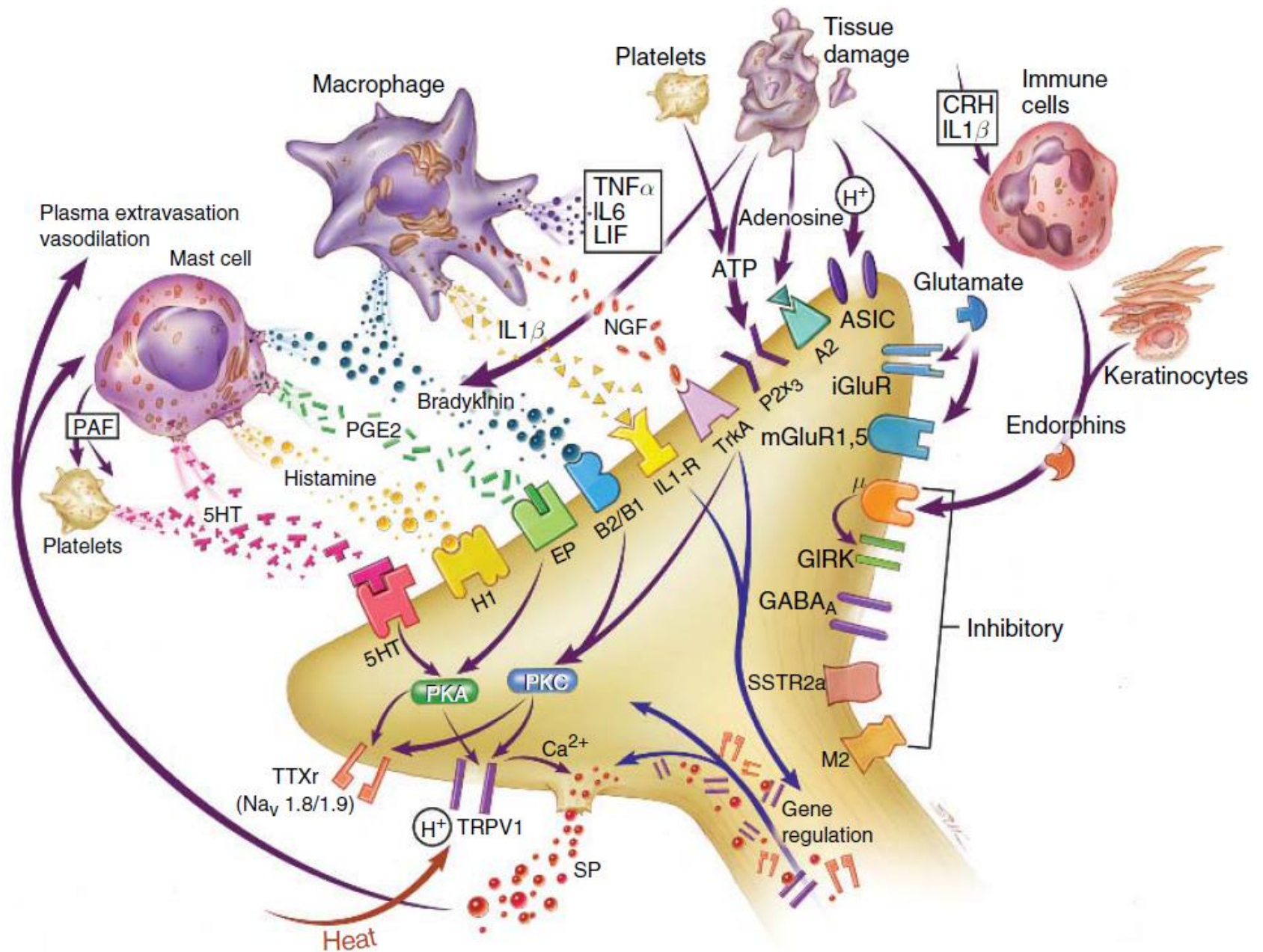


Sensibilização periférica

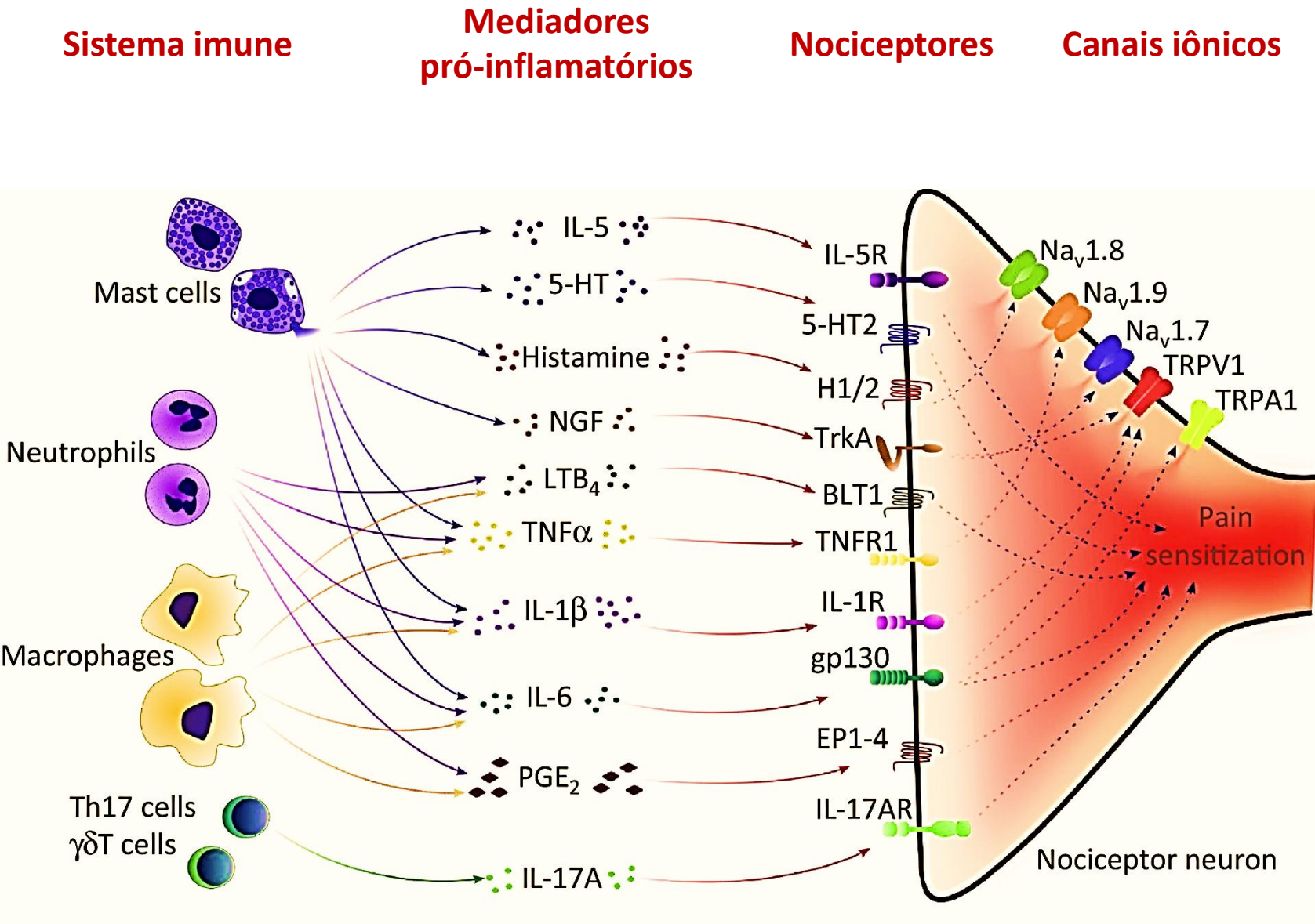


Sensibilização periférica



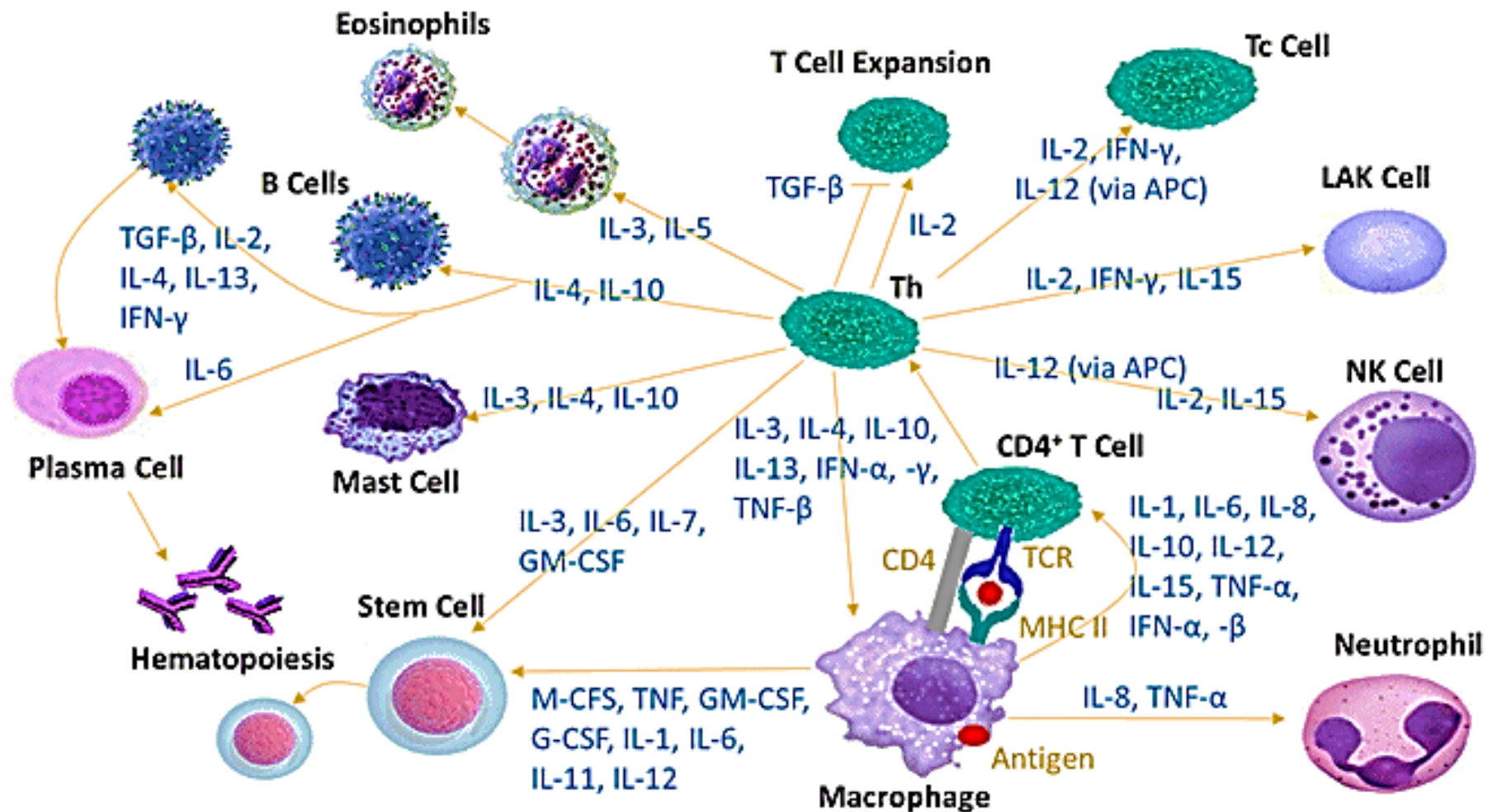


Sensibilização periférica: mediadores inflamatórios pró-nociceptivos



[Interleucinas, Interferon, Fator de necrose tumoral, Quimiocinas,
Fator de transformação do crescimento beta]

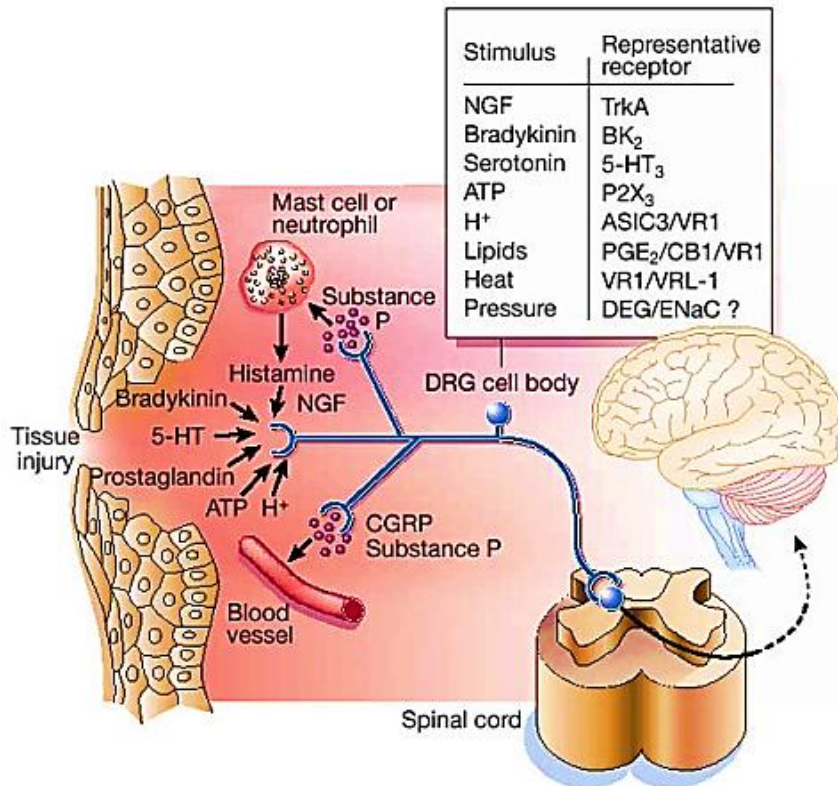
Cytokines



Sensibilização periférica: **inflamação neurogênica**

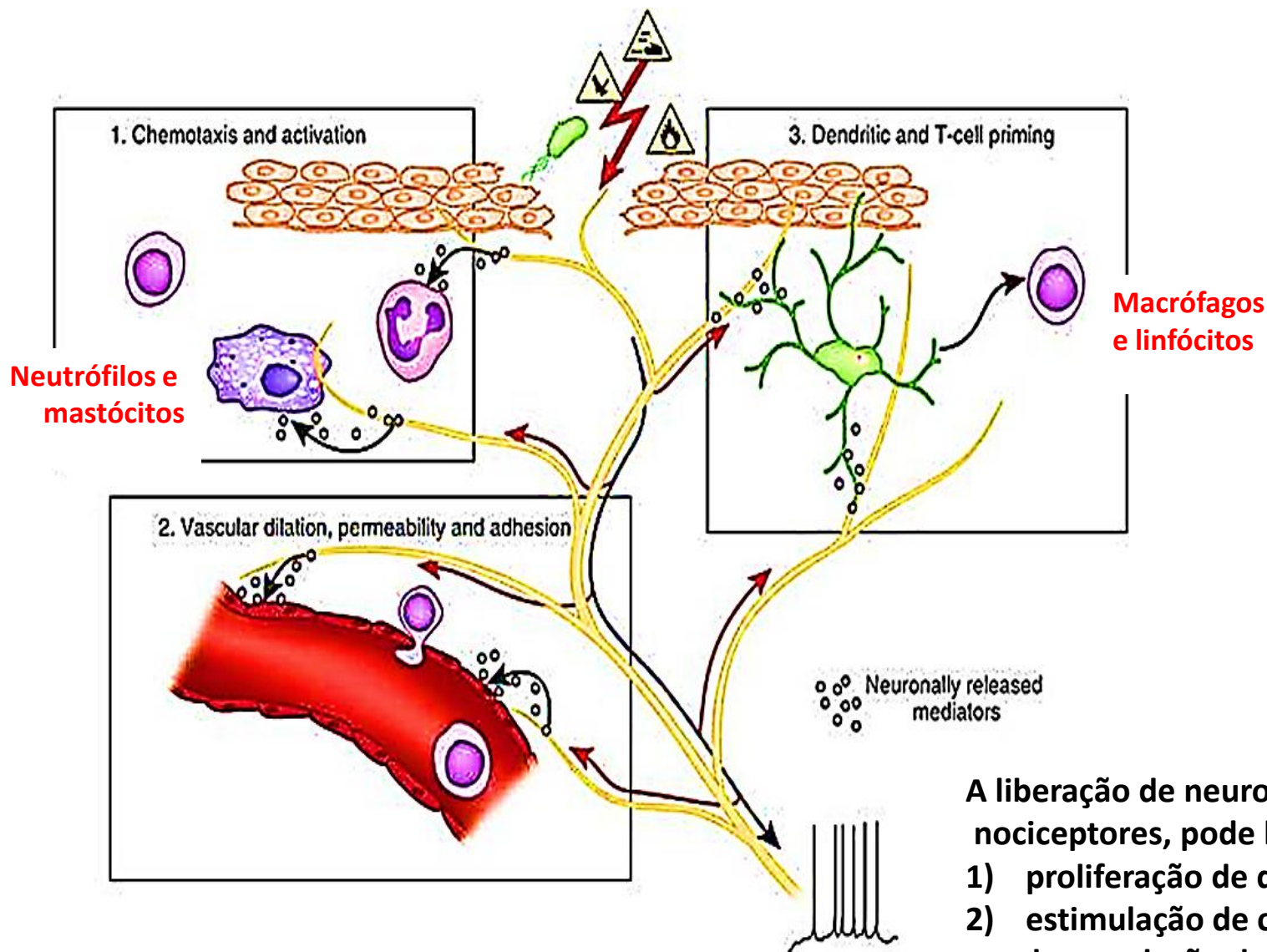
Estimulação antidrômica das fibras do tipo C liberam retrogradamente neurotransmissores (**Substância P e Peptídeo relacionado ao gene calcitonina, CGRP**)

(1) **ativação de mastócitos e neutrófilos** (liberação de prostaglandina, histamina, bradicinina, serotonina, ATP e Fator de crescimento neural), (2) **células dendríticas e** (3) **ao aumento da permeabilidade vascular e extravasamento plasmático.**



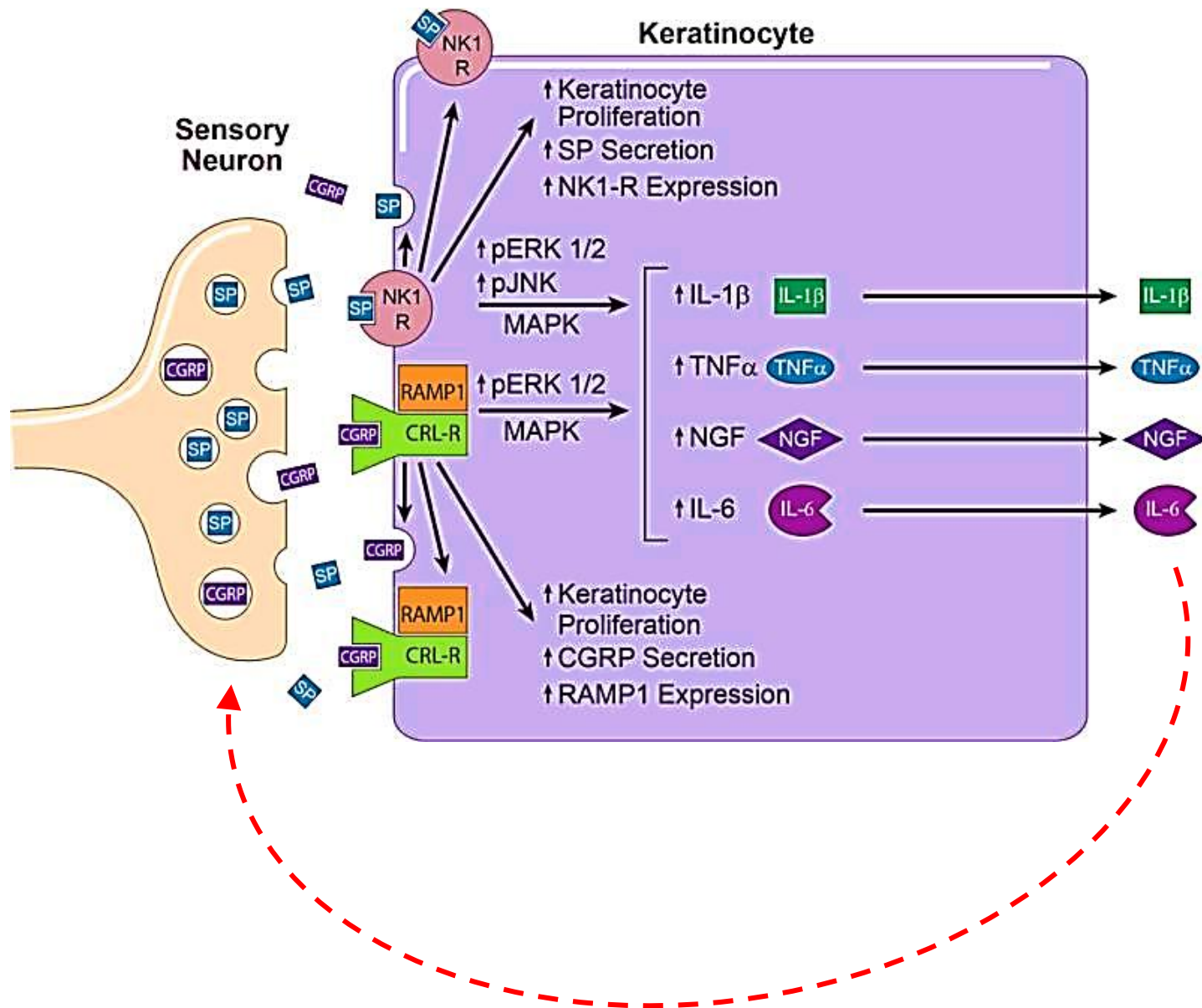
- **Calor** (vasodilatação)
- **Rubor** (vasodilatação)
- **Tumor** (extravasamento plasmático)
- **Dor** (ativação de nociceptores)
- **Perda de função**

Sensibilização periférica: **inflamação neurogênica** (função eferente de nociceptores)

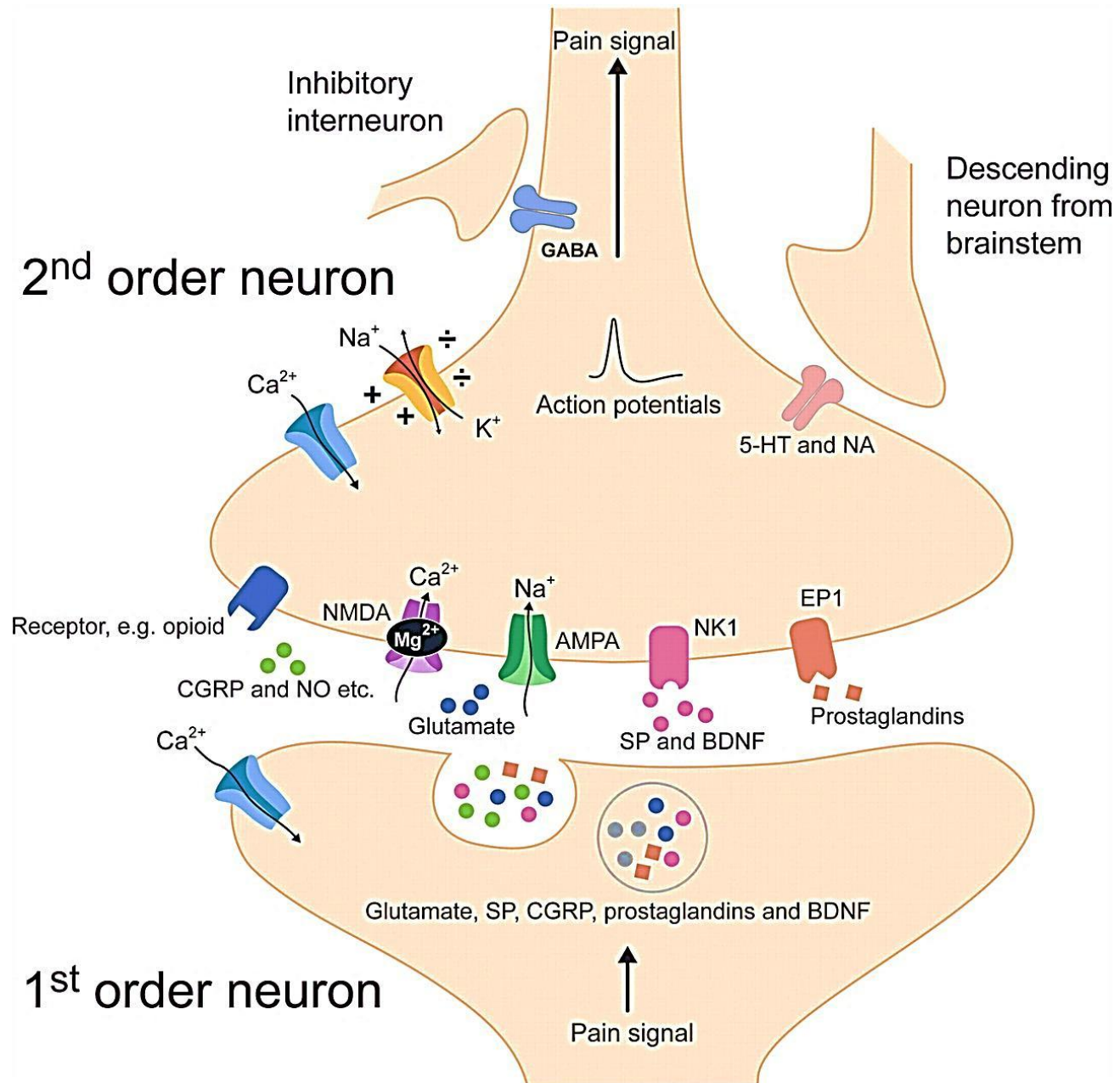


A liberação de neuropeptídeos dos nociceptores, pode levar:

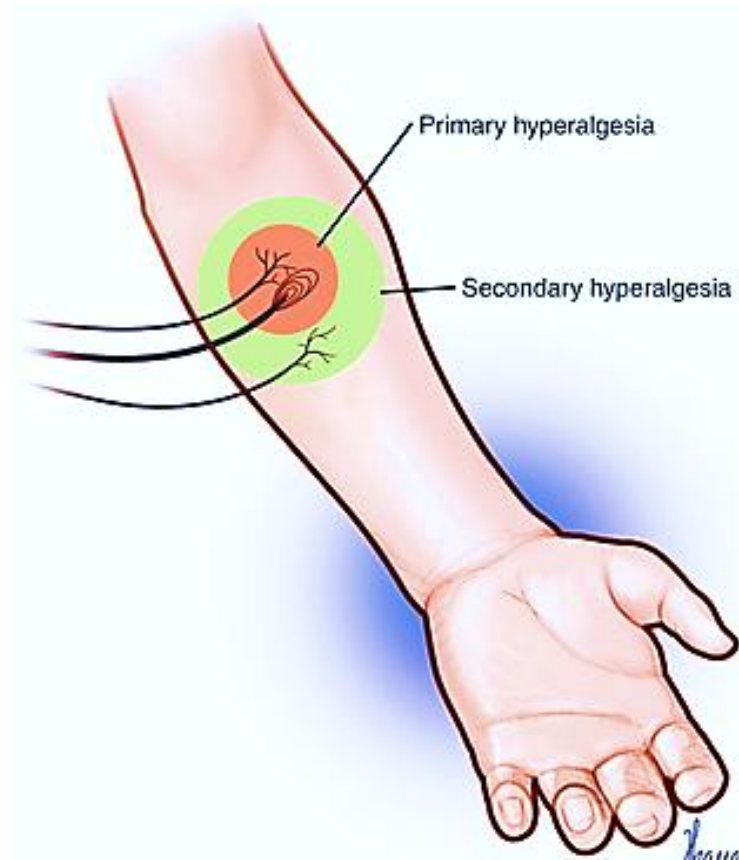
- 1) proliferação de queratinócitos;
- 2) estimulação de células imunes ou degranulação de células mastócitos;
- 1) vasodilatação;
- 4) extravasamento de plasma



Sensibilização central



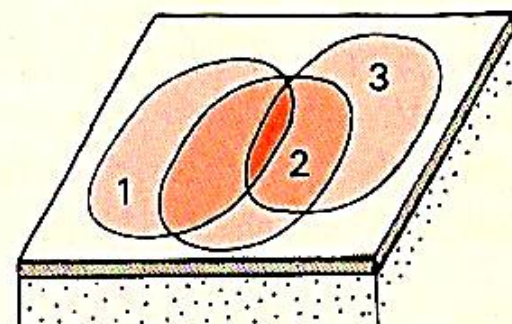
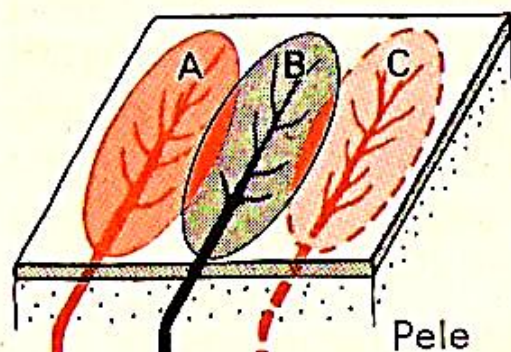
Hiperalgesia primária e secundária



Hiperalgesia secundária: dor fora da área da lesão, transição entre a dor aguda e a crônica

Territórios de
inervação dos
nervos

Territórios de
inervação das raízes
posteriores: dermatômos



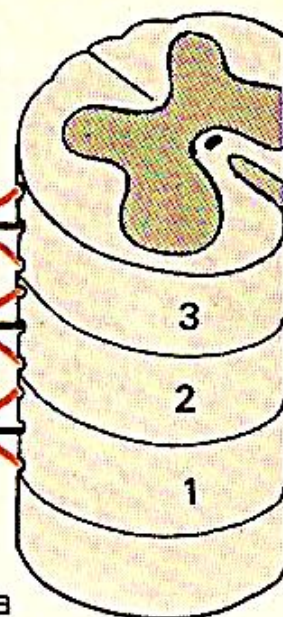
Pele

Nervos cutâneos

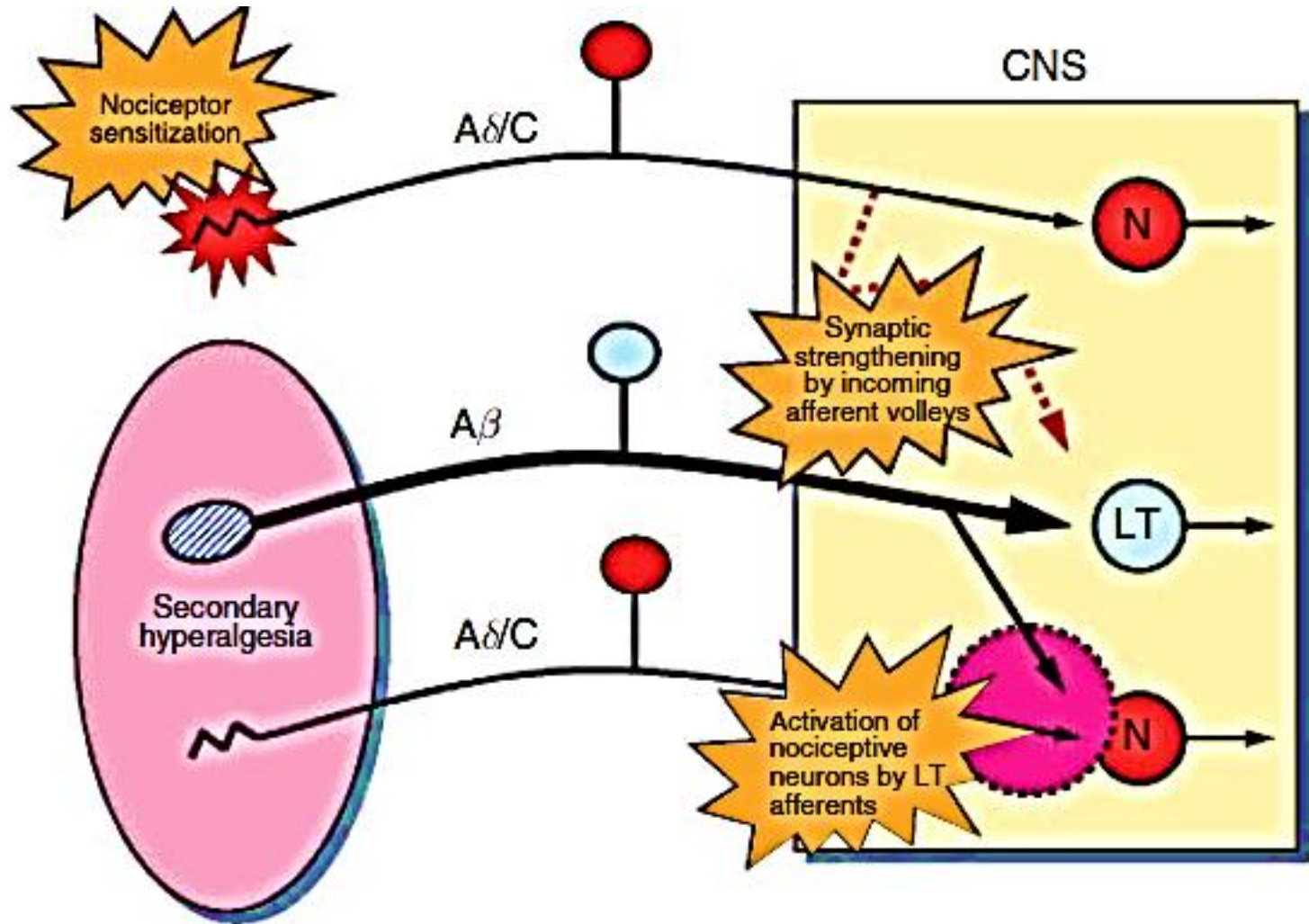
Redistribuição do feixe

Raízes posteriores

Medula

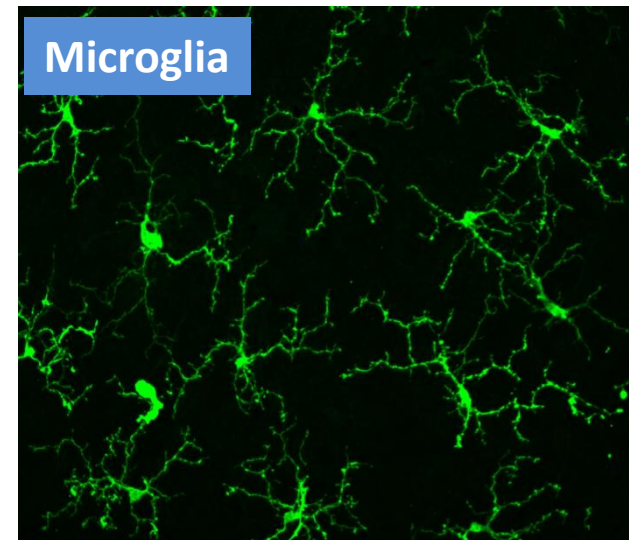
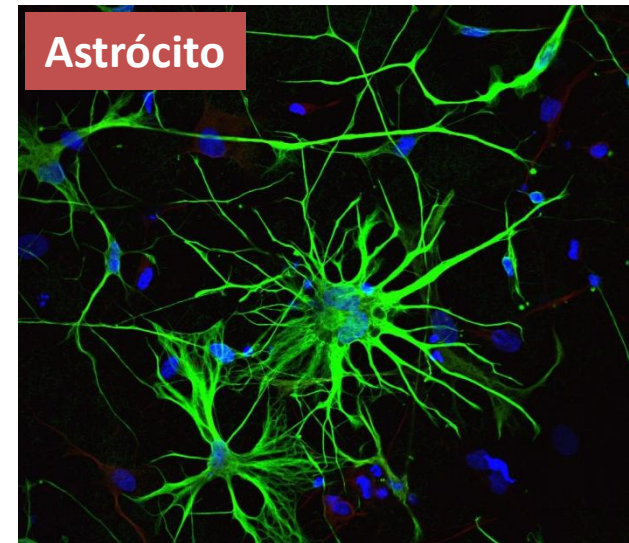
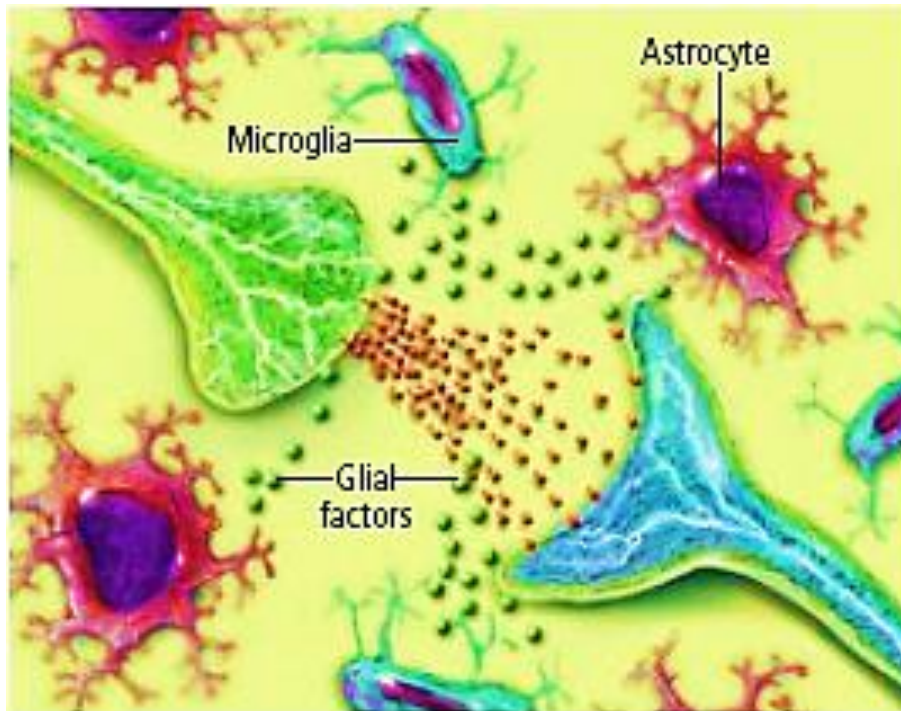


Hiperalgesia secundária

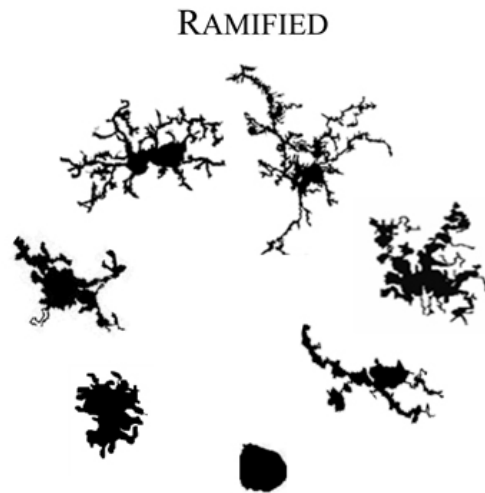
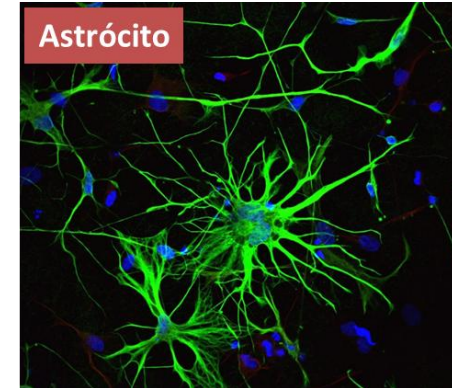
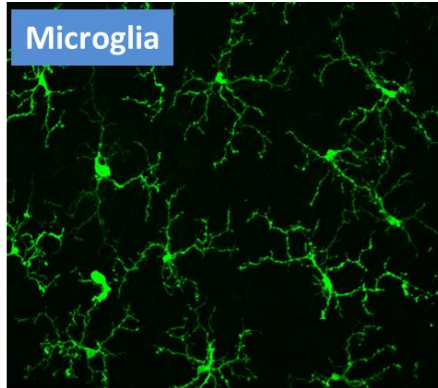


Primary hyperalgesia is produced by the stimulation of nociceptors connected to A δ - and C-afferent fibers which activate nociceptive CNS pathways (N). Secondary hyperalgesia is produced by stimulation of tactile receptors connected to A β -afferents which normally activate low-threshold (LT) pathways but that as a consequence of the amplification of the nociceptive input from the injured area can now access nociceptive neurons (N).

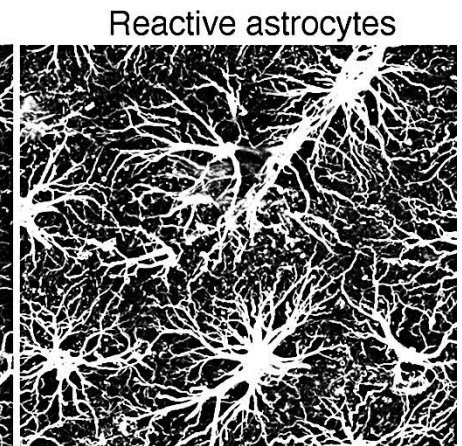
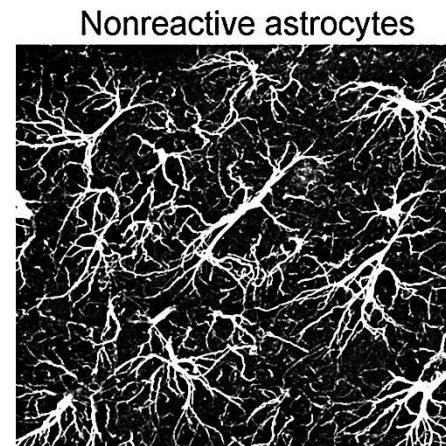
Células da glia e mediação da dor crônica

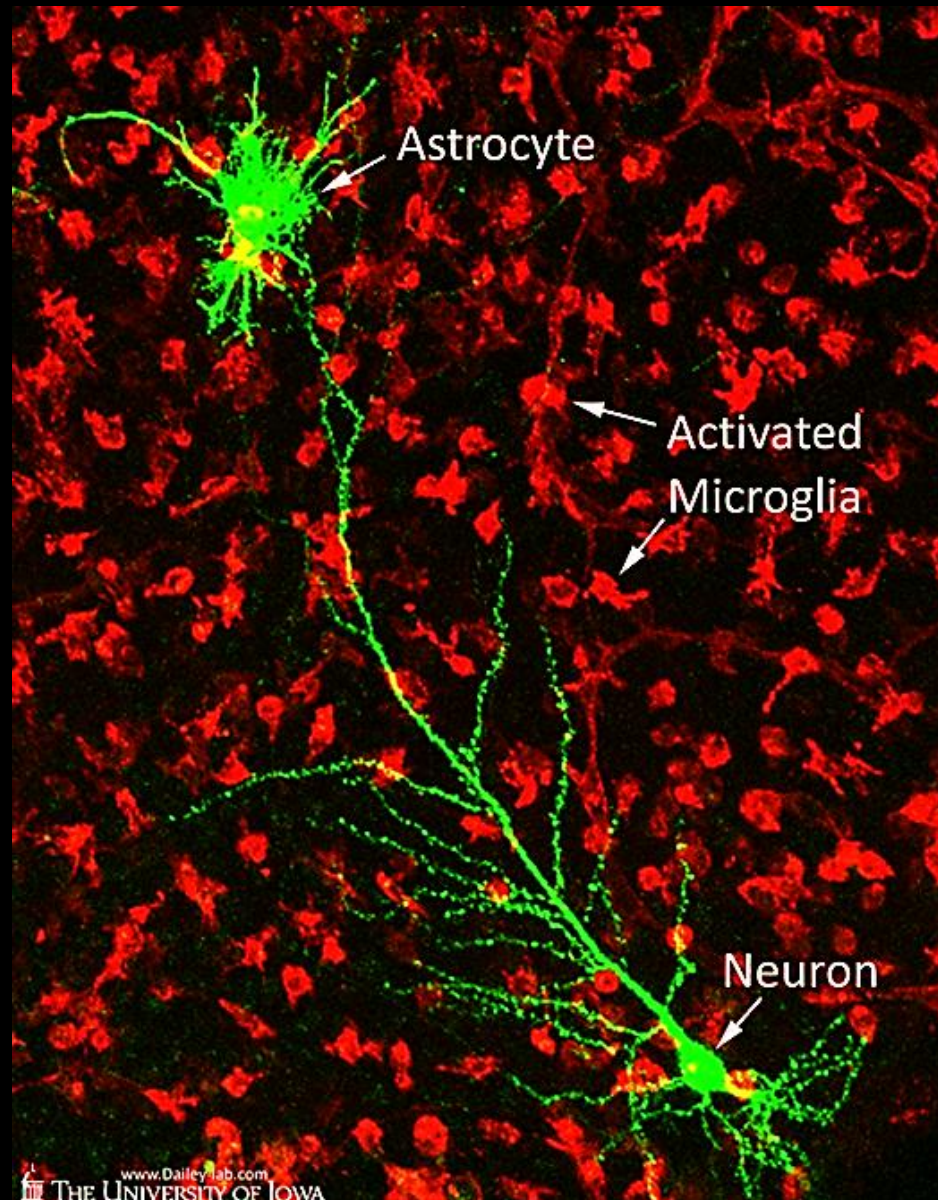


Proliferação e arborização das células da glia na medula espinal

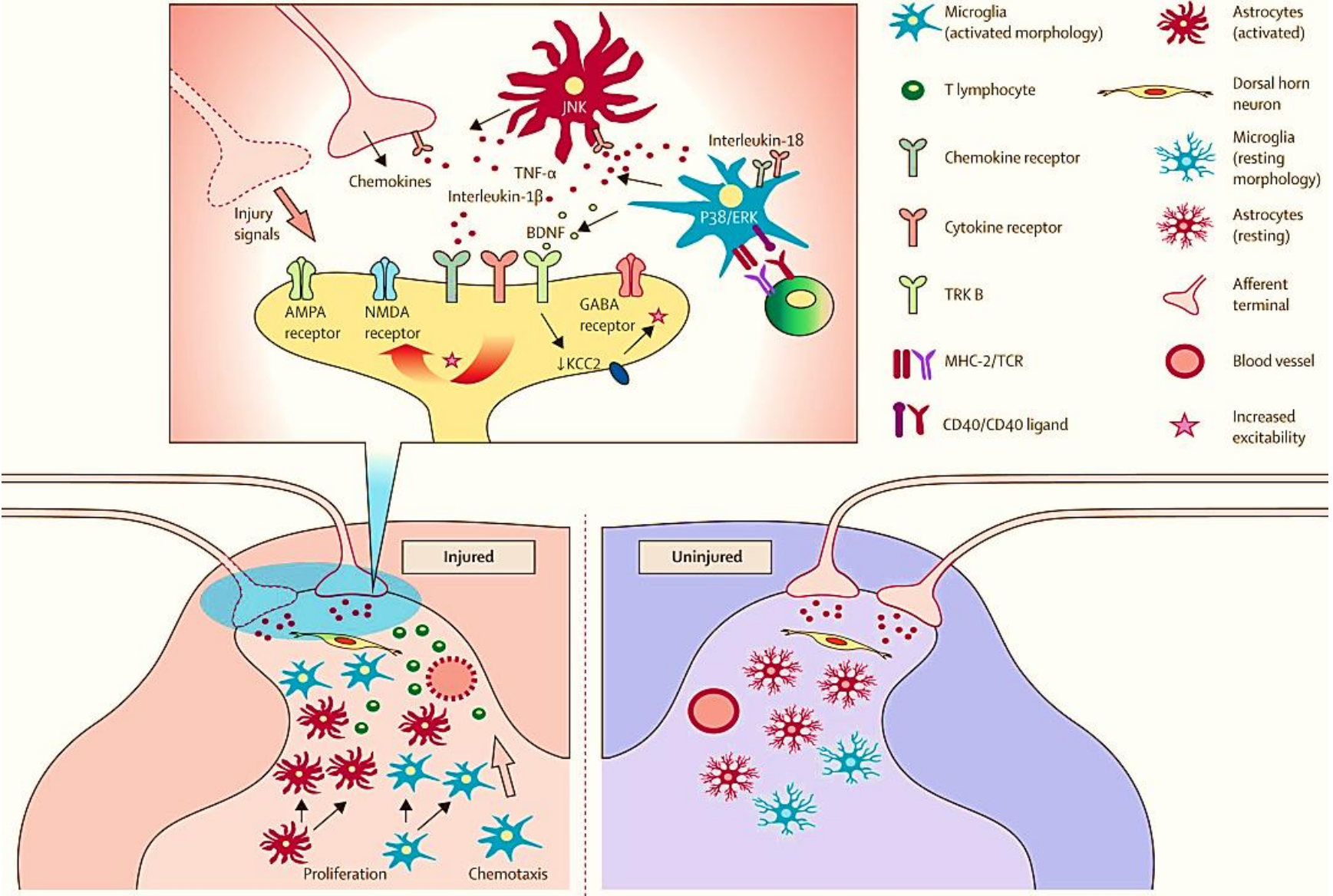


UNRAMIFIED/AMOEBOID/ACTIVATED

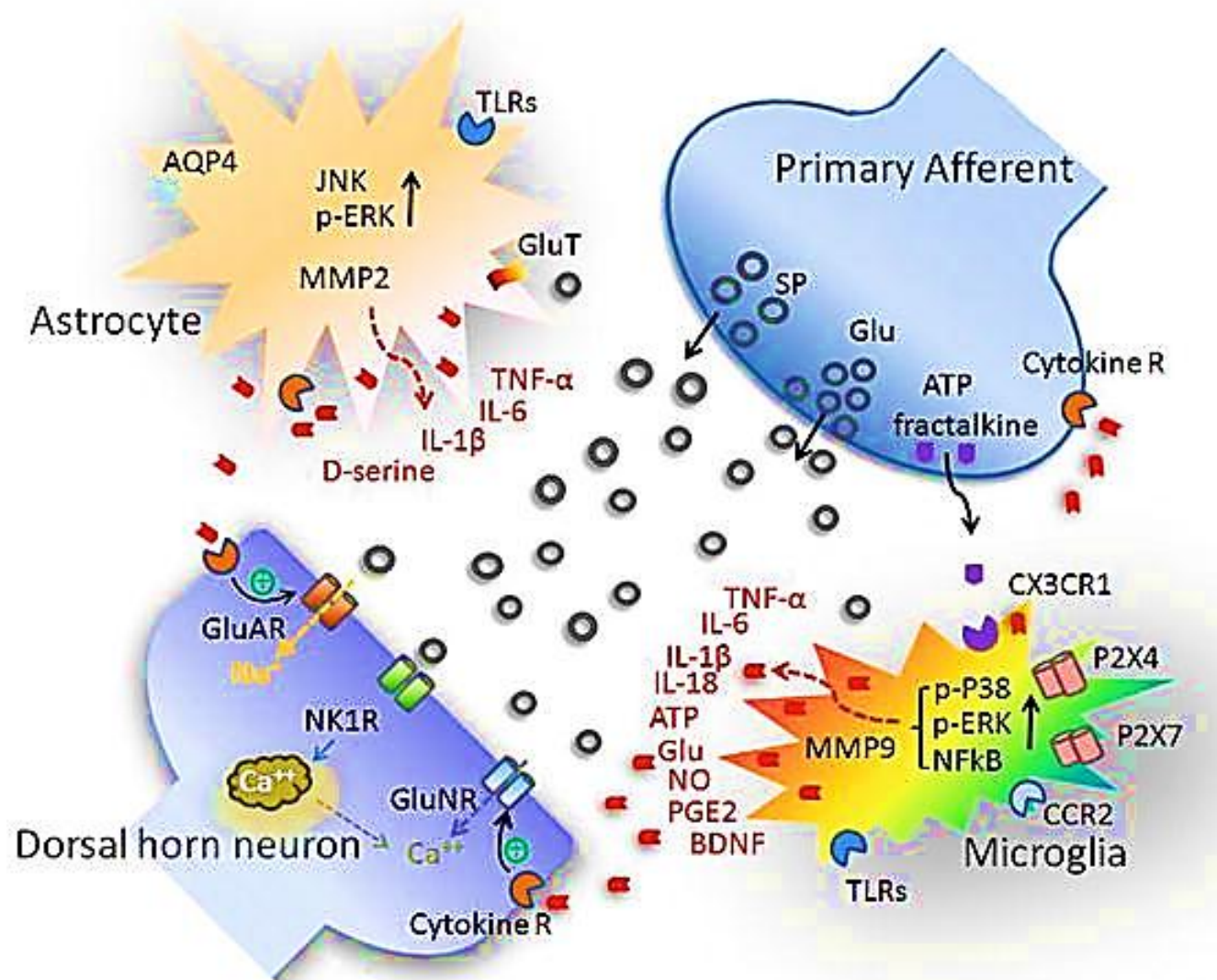




Hiperatividade metabólica das células da glia na dor crônica



Hiperatividade metabólica das células da glia na dor crônica



Tratamento da dor crônica

Farmacológico



Neuroestimulação



Bloqueio de nervo periférico



Fisioterapia



Cirúrgico



Psicoterapia



INHIBITORY INFLUENCES:

opioids (μ, δ, κ)

α_2 -adrenoceptor (α_{2C})

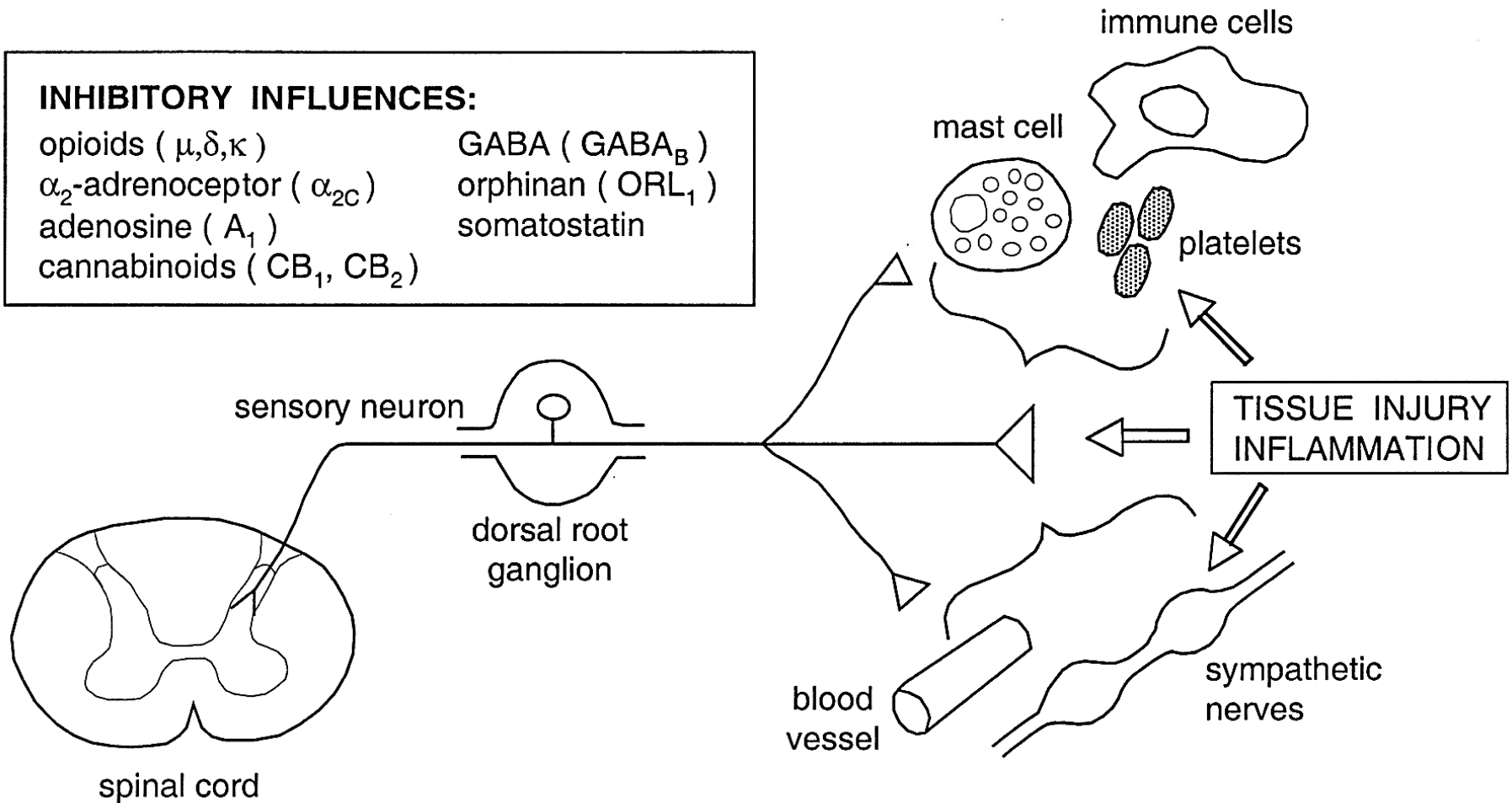
adenosine (A_1)

cannabinoids (CB_1, CB_2)

GABA ($GABA_B$)

orphinan (ORL_1)

somatostatin



EXCITATORY INFLUENCES:

prostanoids (EP, IP)

bradykinin (B_1, B_2)

histamine (H_1)

serotonin ($5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4$)

ATP ($P2X_3$)

α_2 -adrenoceptor (α_{2A})

glutamate ($NMDA, AMPA, KA$)

acetylcholine (N)

adenosine (A_{2A}, A_3)

tachykinins (NK_1, NK_2)

nerve growth factor ($TrkA$)

Disciplina optativa (RCG0283): Neurobiologia da Dor Crônica

