



Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

NEUROFISIOLOGIA DA NOCICEPÇÃO & PERCEPÇÃO DE DOR

MECANISMOS DE MODULAÇÃO CENTRAL E PERIFÉRICA

NÚCLEO DE PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS
LABORATÓRIO DE ANÁLISE DA POSTURA E DO MOVIMENTO HUMANO - LAPOMH

Anamaria Siriani de Oliveira

1

Neurofisiologia da Nocicepção e Percepção de Dor

TÓPICOS

- Receptores sensoriais e fibras nervosas
- Neurotransmissores e substâncias facilitatórias e inibitórias
- Transmissão Neural
 - Neurônios de 1ª, 2ª e 3ª ordem
- Nocicepção (dor aguda inflamatória e dor crônica)
- Vias ascendentes e projeções centrais
- Vias descendentes
- Sensibilização periférica e central
- Mecanismos de modulação
 - Teoria das Comportas
 - Mecanismos Descendentes
 - Influência da Neuromatriz
- Percepção da Dor

3

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Receptores Sensoriais

Fontes de Estímulos

Externa – Exterocepção

Interna – Interocepção (vísceras)
– Propriocepção (músculos, tendões, articulações)

Responsável pela transdução de diferentes energia (especificidade) para estímulo elétrico

Cada estímulo irá gerar um determinado valor de resposta no receptor – potencial receptor (abertura de canais de Na⁺ de forma gradual)

4

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Receptores Sensoriais

Neurônio Especializado

Células Epiteliais Especializadas

Mecanorreceptores

Termorreceptores

Proprioceptores

Nociceptores

Eletromagnéticos

Quiomiorreceptores

Receptores da dor = nociceptores

Amplamente espalhados em todos os tecidos, com a exceção do tecido nervoso!!

Terminações livres

A δ

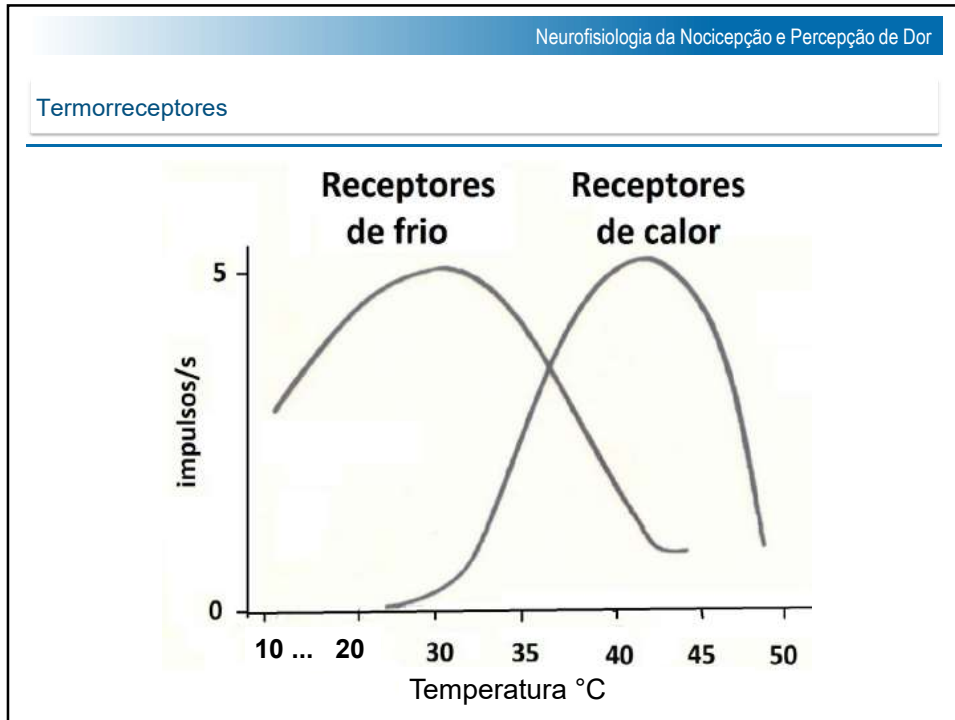
Térmicos

Mecânicos

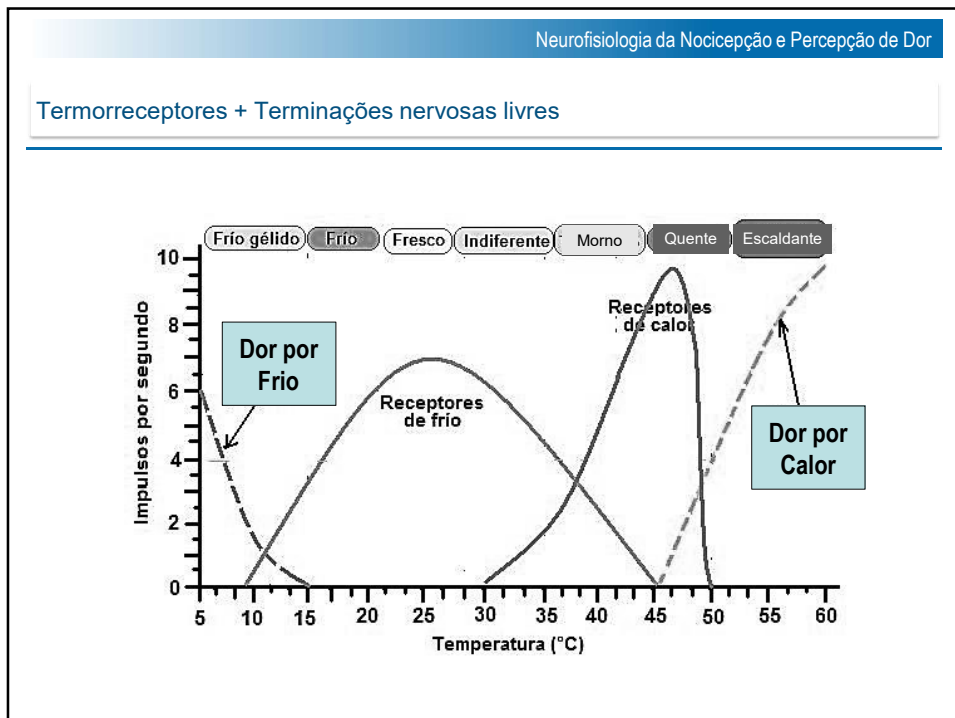
Químicos

C

5



6



7

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Potencial de ação no receptor

Potencial de Receptor **Potencial de Ação**

Canais de Sódio Regulados por Pressão

Canais de Sódio Regulados por Voltagem

Neurônio sensorial periférico OU **Neurônio de Primeira Ordem**

Potencial de membrana (mV)

Potenciais de ação

Quanto mais potencial de receptor maior frequência de potenciais de ação

Limiar

Potencial do receptor

Potencial de membrana em repouso

0 10 20 30 40 60 80 100 120 140

Milissegundos

8

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Recepção de Estímulos Nociceptivos vs. Percepção de Dor

É um mecanismo de proteção!

Potenciais de ação

Potencial de membrana (mV)

Limiar

Potencial do receptor

Potencial de membrana em repouso

0 10 20 30 40 60 80 100 120 140

Milissegundos

A dor deve ser compreendida como uma percepção complexa

9

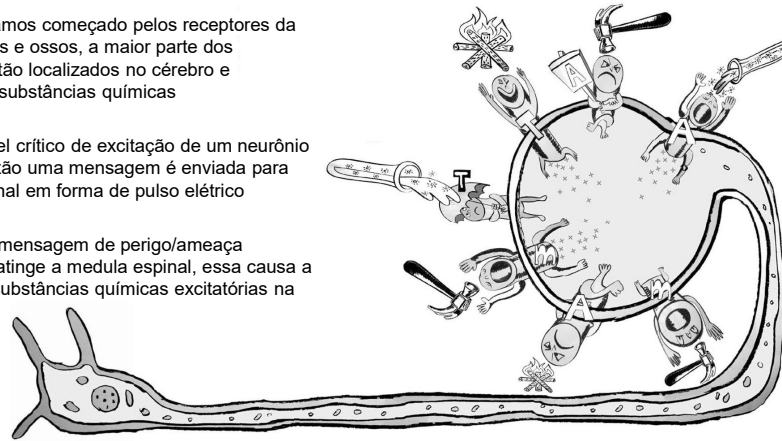
Informação vital sobre receptores

Receptores estão espalhados por todo o corpo e eles captam uma variedade de estímulos

Embora tenhamos começado pelos receptores da pele, músculos e ossos, a maior parte dos receptores estão localizados no cérebro e respondem a substâncias químicas

Quando o nível crítico de excitação de um neurônio é atingido, então uma mensagem é enviada para medula espinhal em forma de pulso elétrico

Quando uma mensagem de perigo/ameaça (nociceptiva) atinge a medula espinhal, essa causa a liberação de substâncias químicas excitatórias na sinapse



Explain Pain - Butler & Moseley, 2013

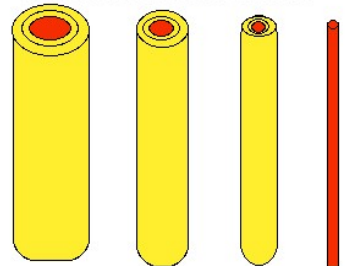
10

Neurônios de Primeira Ordem

Quatro Tipos de Neurônios de 1ª Ordem:

- A α (alfa)
- A β (beta)
- A δ (delta)
- C

Axônio Aferente Primário

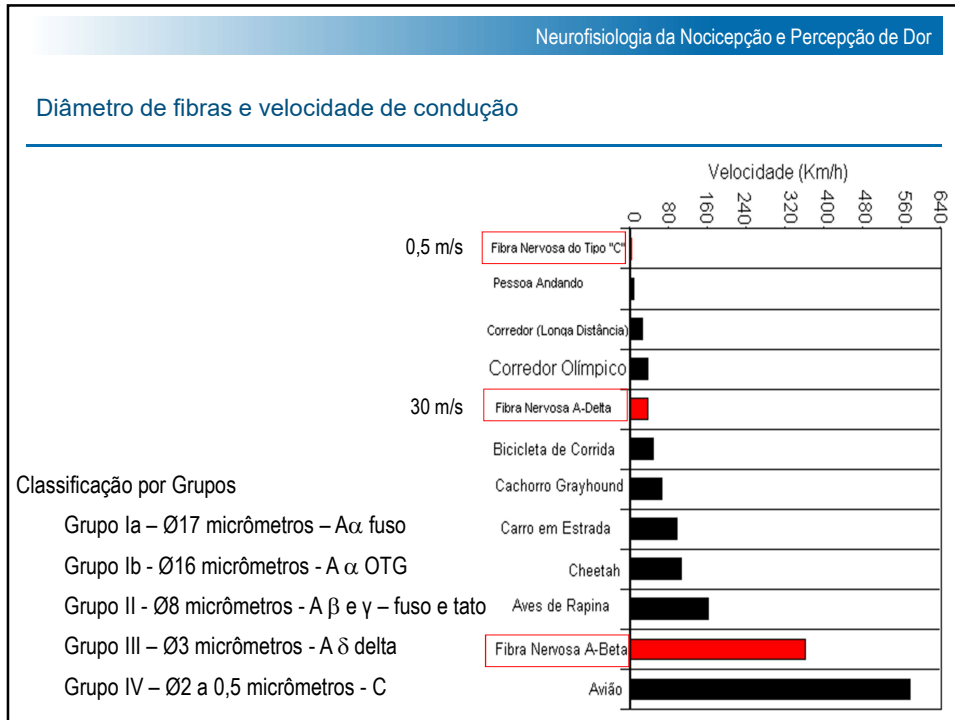


Tipo de Axônio:	A α	A β	A δ	C
Diâmetro (μm)	13-20	6-12	1-5	.2-1.5
Velocidade (m/s)	80-120	35-75	5-35	.5-2.0

Fibras A α e A β = rápidas, de grande diâmetro

Fibras A δ e C = lentas, de pequeno diâmetro

11



12

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Neurônios Aferentes de Primeira Ordem

Size	Type	Group	Subgroup	Diameter (Micrometers)	Conduction Velocity	Receptor	Stimulus
Large	A α	I	1a	12–20 (22)	70–120	Proprioceptive mechanoreceptor	Muscle velocity and length change, muscle shortening of rapid speed
	A α	I	1b	6–12	36–72	Proprioceptive mechanoreceptor	Muscle length information from touch and pacinian corpuscles
	A β	II	Muscle	6–12	36–72	Proprioceptive mechanoreceptor	Muscle length information from touch and pacinian corpuscles
	A β	II	Skin			Cutaneous receptors	Touch, vibration, hair receptors
Small	A δ	III	Muscle	1–5 (6)	6(12)–36(80)	75% mechanoreceptors and thermoreceptors	Temperature change
	A δ	III	Skin			25% nociceptors, mechanoreceptors and thermoreceptors (hot and cold)	Noxious mechanical and temperature (> 45° C, < 10° C)
	C	IV	Muscle	0.3–1.0	0.4–1.0	50% mechanoreceptors and thermoreceptors	Touch and temperature
	C	IV	Skin			50% nociceptors, 20% mechanoreceptors, and 30% thermoreceptors (hot and cold)	Noxious mechanical and temperature (> 45° C, < 10° C)

Terminação Nervosa Livre Receptores Polimodais mecânica, elétrico, químico (potássio, bradicinina etc)

13

Neurônios Aferentes de Primeira Ordem

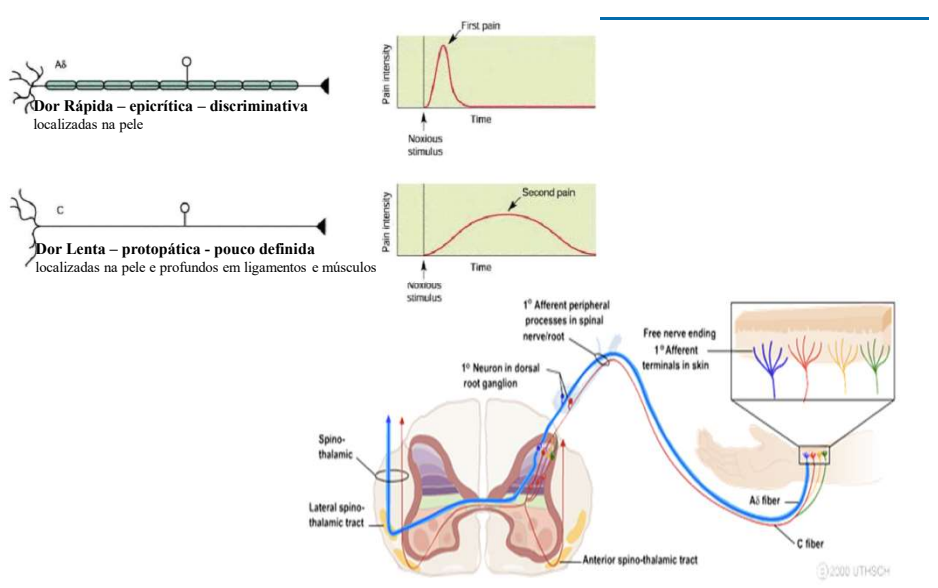
Estímulos térmicos, mecânicos, químicos e elétricos podem ser nociceptivos dependendo da intensidade e frequência

Receptores nociceptores - são descritos três tipos:

- Nociceptores termo-sensíveis : excitados por temperaturas acima de 45 graus e no congelamento.
- Nociceptores mecano-sensíveis: sensíveis a deformações nocivas.
- Nociceptores quimio-sensíveis: excitados por substâncias químicas
- Nociceptores polimodais: excitados por mais de um tipo de estímulo.

14

Dor rápida e dor lenta



15

“Neurotransmissores”

Neurotransmissores excitatórios

- Glutamato
Ca, Mg, NMDA – alteração do limiar de excitabilidade da célula de transmissão
- Cininas (substância P, neurocinina A e neurocinina B)
SP- informa o SNC a ocorrência da lesão, inflamação, modula ações
- Peptídeo gene-relacionado a Calcitonina
- Polipeptídeos vasoativos intestinais
- Somatostatina
Inflamação
- Bombesina - neuropeptídeo
age na substância gelatinosa

Neurotransmissores inibitórios

- ácido gamma amino butírico (GABA)

18

Facilitadores e Inibidores da Transmissão Sináptica

Certas substâncias não são verdadeiros neurotransmissores, mas podem facilitar ou inibir a atividade sináptica:

Transmissores amino-biogênicos

- Serotonina: ativa nas vias descendentes
Receptores pré (up) e pós sinápticos (down-regulation) criando neurotoxicidade e amplificação
- Norepinefrina: inibe a transmissão da dor entre os neurônios de 1ª e 2ª ordem

Péptides neuroativos

- Encefalina: opióide ativo nas vias descendentes
- Betaendorfina: opióide endógeno ao SNC
- Substância P: dos neurônios primários de pequeno diâmetro
A **substância P** inicia os impulsos elétricos que vão das fibras aferentes primárias para a medula espinhal, ou seja, a substância transmissora entre as fibras aferentes de 1ª & 2ª ordem (*up-regulation é liberação drômica*)
A **substância P** promove também *down-regulation e liberação antidrômica*

19

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Transmissão Neural (Neurônios de Primeira Ordem)

Neurônios de 1ª ordem ou aferentes primários transmitem impulsos dos receptores sensoriais até o corno dorsal da medula espinhal

20

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Neurônios de primeira ordem

21

Distribuição dos dendritos de neurônios de primeira ordem

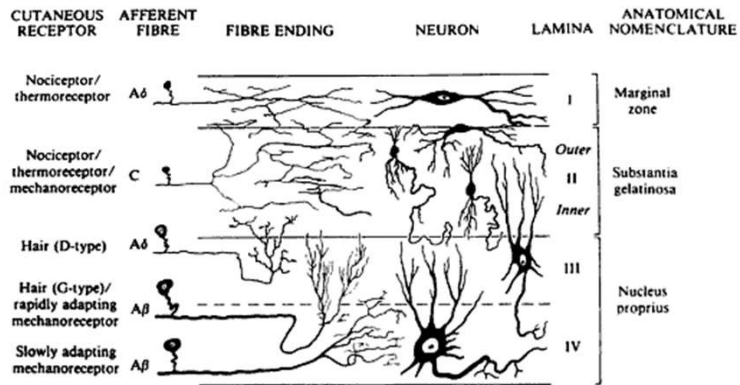
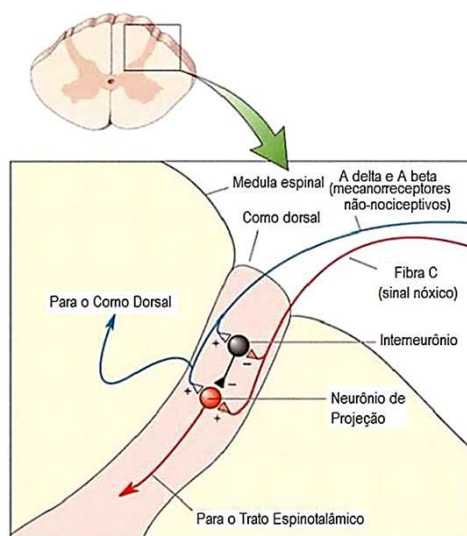


FIGURE 7.16. Schematic drawing of the afferent input to the upper layers of the dorsal horn. The types of afferent fibers are indicated at the left, and examples of their projections from different receptor types onto neurons that are typical of laminae I-IV are shown to the right. (From Cervero and Iggo, 1980; reproduced with permission.)

22

Neurônios de primeira ordem



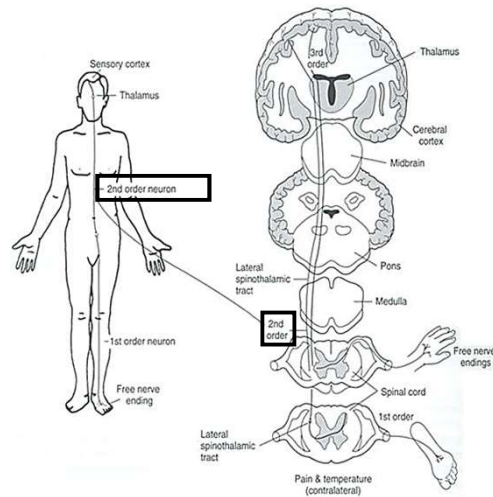
23

Transmissão Neural (Neurônios de 2ª Ordem)

Aferentes de 2ª ordem conduzem mensagens sensoriais do corno dorsal para o cérebro

Aferentes de 2ª ordem são categorizados como:

- *wide dynamic range/ largo espectro*
- *nociceptive specific/ específicos*



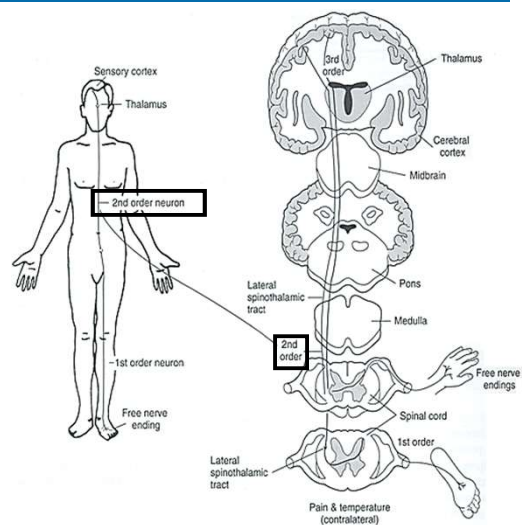
24

Transmissão Neural (Neurônio de 2ª Ordem)

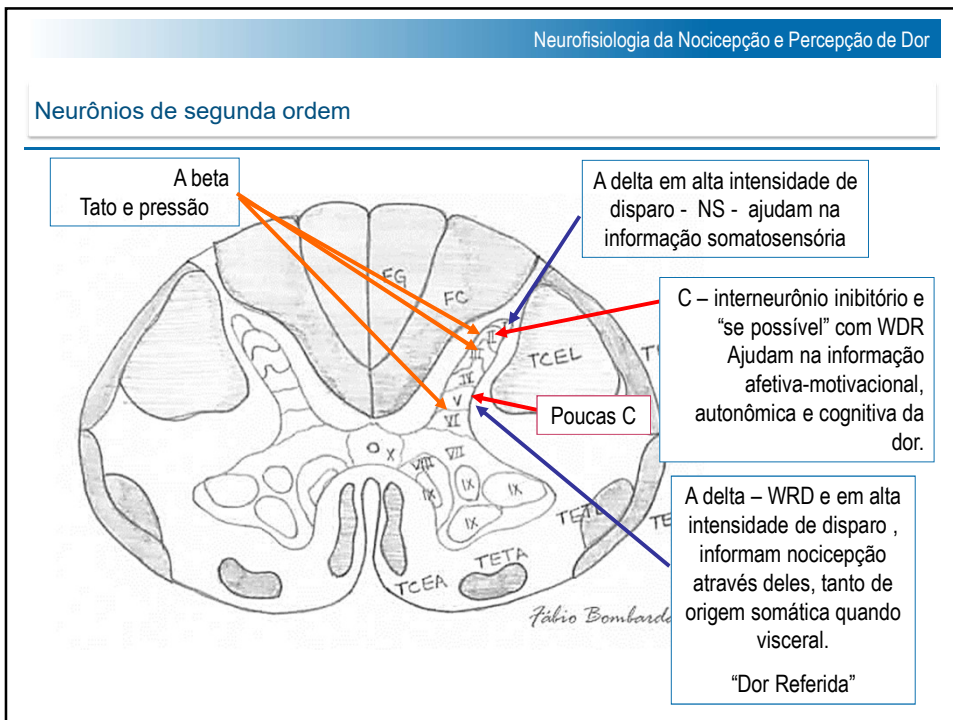
Interneurônios

Aferentes de 2ª ordem *wide dynamic range* recebem inputs das fibras C, A beta e A gama e A delta (dor difusa)

Aferentes de 2ª ordem *nociceptive specific* respondem exclusivamente à estimulação nóxica recebem inputs somente das fibras A delta (epicritica)



25

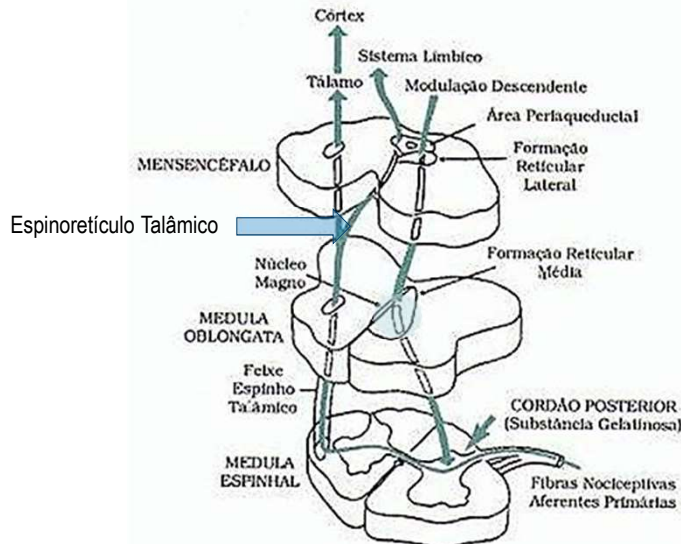


26

Dor Visceral e Referida
 TOP FILMS
https://youtu.be/yIHeN8g2E_0
 Fisiologia da Dor Stephan Altmayer
 19:35 a 22:29

27

Neurônios 2º ordem – Trato (neo)espinotalâmico lateral e espinoreticulotâmico

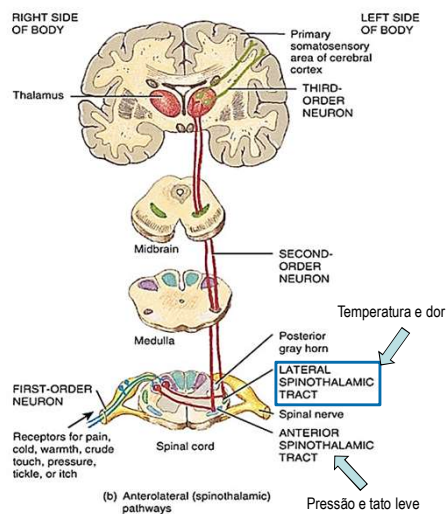


28

Trato espinoreticulotálâmico e trato (neo)espinotalâmico lateral

Fibras C – dor lenta – trato espino(retículo)talâmico ou paleoespinotalâmico – núcleo ventro-posterior e núcleo medial – projeções subcorticais não-somatosensorial (formação reticular, sistema límbico, hipotálamo, lobo frontal) (afetivo, cognitivo, autonômico)

A delta – dor rápida – trato espinotalâmico lateral ou neoespinotalâmico – núcleo ventro-postero-lateral (sistema leminiscal) – córtex somatosensorial (sensório-discriminativo)



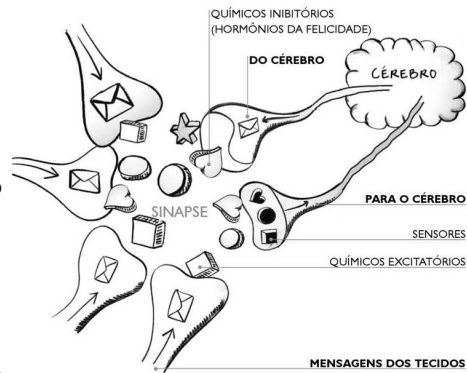
29

Informação vital sobre a transmissão na medula

Os receptores dos neurônios mensageiros de perigo/ameaça (neurônio de segunda ordem) são ativados pelas substâncias excitatórias liberadas e quando a excitação crítica do mensageiro é atingida, então a mensagem de perigo é enviada para o cérebro

A mensagem é processada em todo cérebro e, se o cérebro concluir que você está em perigo e precisa tomar alguma atitude (comportamento), ele produzirá a sensação de dor

O cérebro ativa vários sistemas que juntos trabalham para livrar você do perigo/ameaça e isso é muito bom

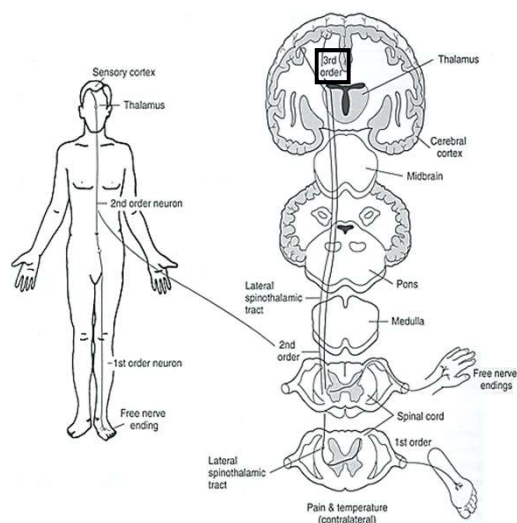


Explain Pain - Butler & Moseley, 2013

30

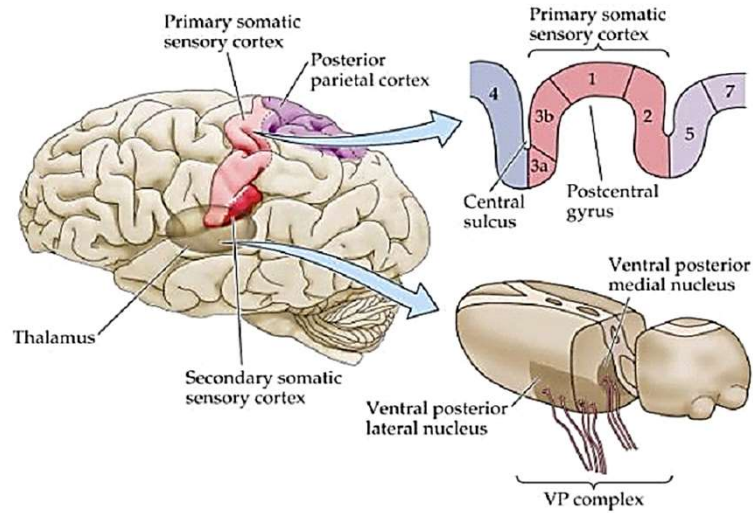
Transmissão Neural (Neurônios de 3ª Ordem)

Todos esses neurônios fazem sinapse com os neurônios de 3ª ordem, os quais levam as informações aos vários centros cerebrais, nos quais as aferências são integradas, interpretadas e influenciadas



31

Tálamo somatosensorial (VPL/VPM) e córtex (áreas 3a, 3b, 1 e 2)



32

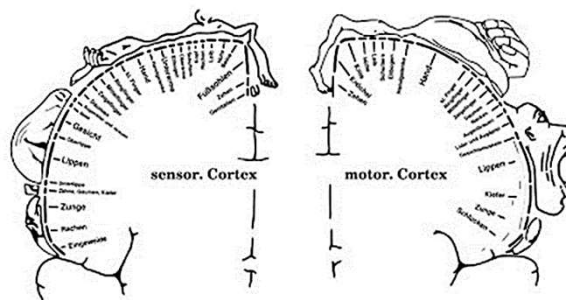
Representação somatossensorial no corte e plasticidade

Winder Penfield
Mapeamento cerebral sensitivo e motor



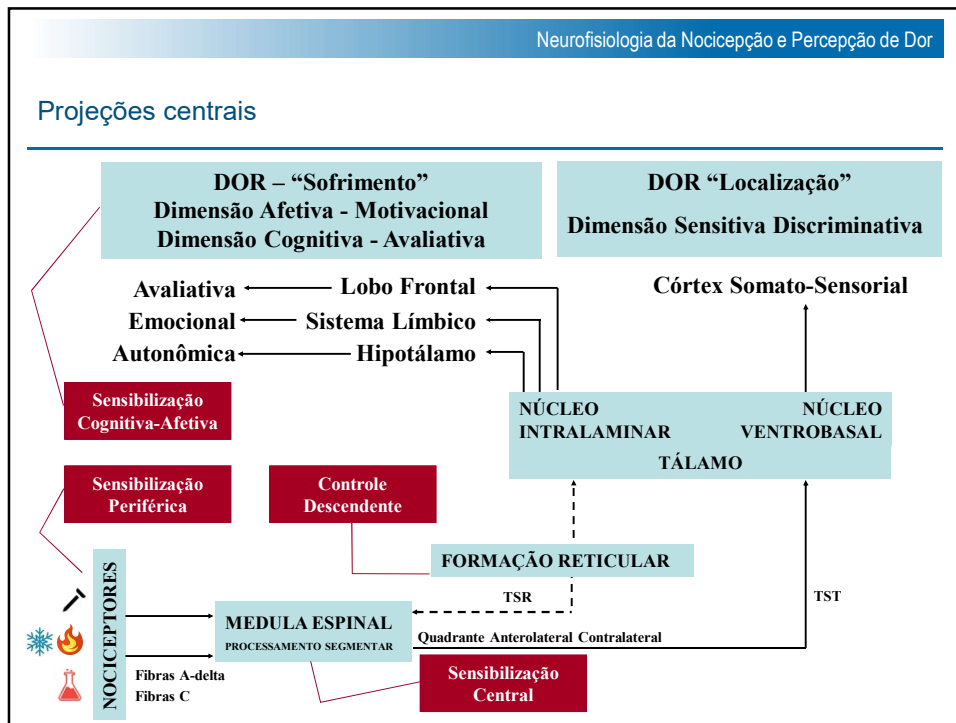
PLASTICIDADE

Longa duração do quadro algíco ou alta intensidade de dor – Sensibilização neuronal, alterando a representação da área de dor a nível talâmico e cortical
Woof & Salter, 2000



Flor H. 2003. Cortical reorganization and chronic pain: implications for rehabilitation

33



34

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Neuromatriz da dor

Figures. Brain Areas Activated by Painful Stimulation

Nociceptive input is relayed from peripheral C fibers and A-delta fibers via second-order neurons in the spinal cord either directly (fibers shown in parallel to cortical areas like the medial prefrontal cortex (mPFC) or indirectly (fibers shown in green) via subcortical nuclei like the thalamus (Thal), the parabrachial gray matter (PAG), the striatum (including the ventral striatum (VS) and the dorsal striatum), the amygdala (Amy), or the parabrachial nucleus (not shown). The thalamus in turn relays pain signals via direct projections to the primary somatosensory cortex (S1) and secondary somatosensory cortex (S2).

S1, insula (Ins), and anterior cingulate cortex (ACC). Brain areas shown in red collectively depict the pain matrix. Brain areas shown in blue are often activated during functional magnetic resonance imaging experiments in response to painful stimulation, although less consistently than the components of the pain matrix. Large areas of the prefrontal cortex are often activated in response to pain; the mPFC encodes the subjective value of pain and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) mediates executive control and decision making. DRG indicates dorsal root ganglion.

Estudos de neuroimagem e neurofisiológicos demonstraram que os estímulos nociceptivos suscitam respostas em uma extensa rede cortical incluindo áreas somatossensoriais, insulares e cingulares, bem como áreas frontal e parietal. Esta rede, muitas vezes referida como a "matriz da dor", é vista como representante da atividade pela qual a intensidade e desagrado suscitado pela percepção de um estímulo nociceptivo são representados

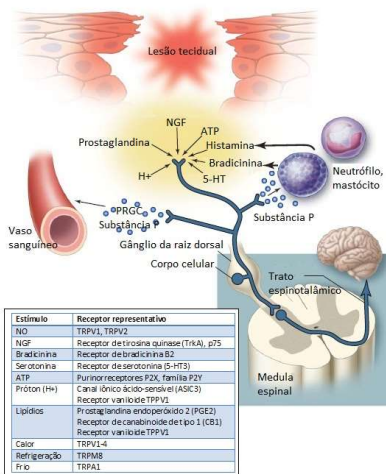
35

Ter dor e como ir na padaria



36

Sensibilização Periférica

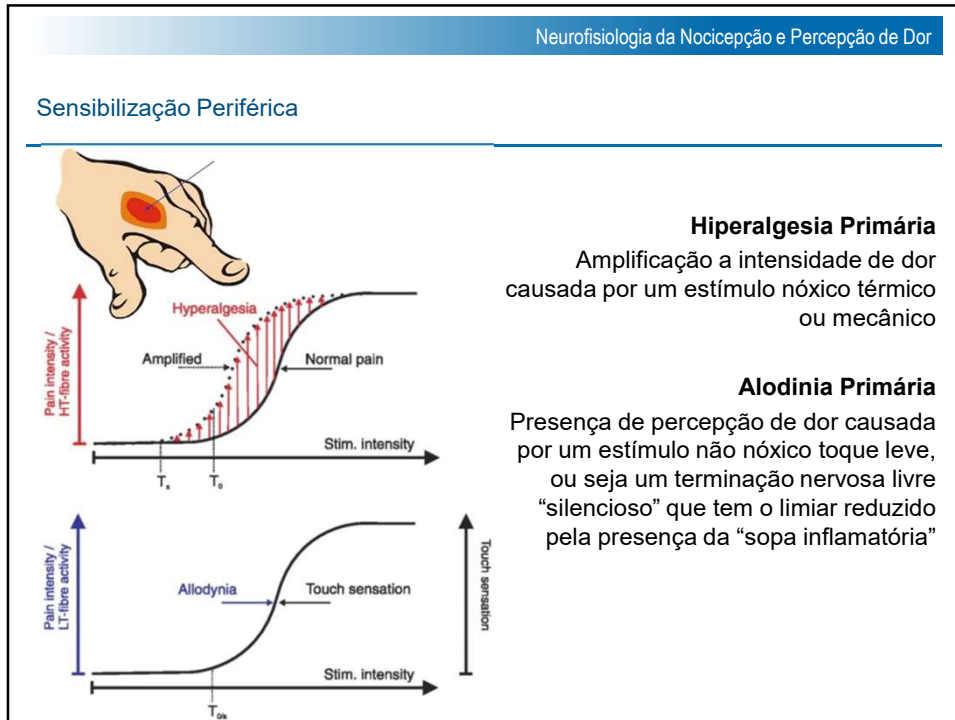


Dor nociceptiva
 Processo inflamatório por lesão tecidual
 Inflamação neurogênica (liberação antidrômica pela maior frequência de estímulos no gânglio dorsal)

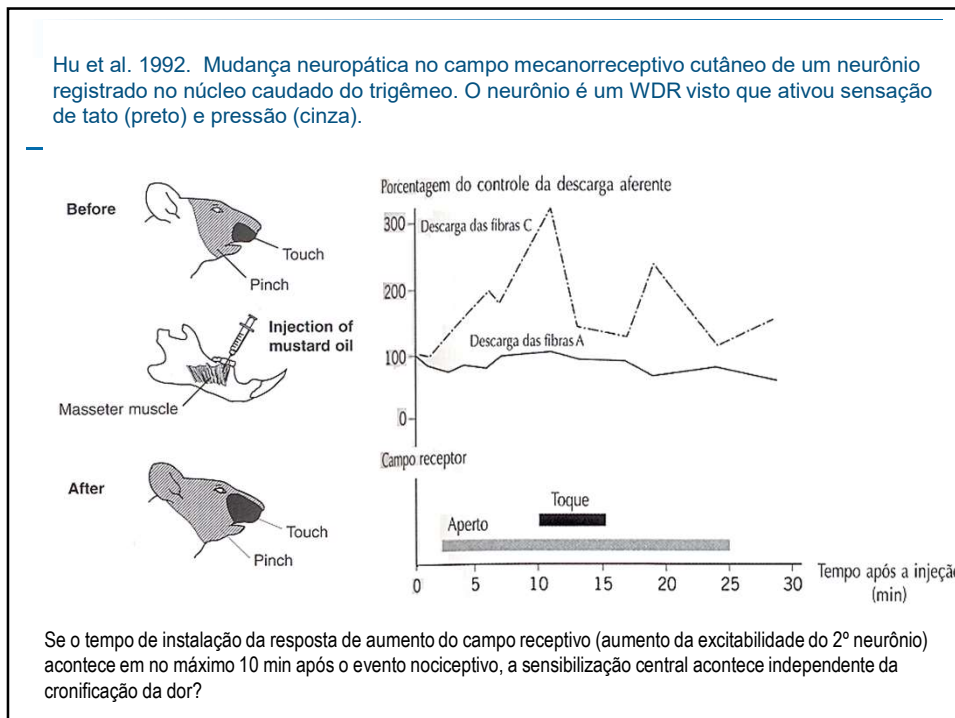
Sensibilização periférica inclui hipersensibilidade mecânica e térmica ao calor

Se um paciente queixa de dor em um nível vertebral durante uma manobra diagnóstica e então você aplica um modalidade de calor superficial e a sensibilidade local não piora ou só aparece na manobra, então não há sensibilização periférica

37



38



39

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Sensibilização periférica: além do dano tecidual

O que pode influenciar a Sensibilização Periférica?

Lesão Tecidual

Inflamação

Problemas no Sono

Estresse

Respostas Imunológicas

Nociceptores podem sofrer plasticidade e permanecer “sensibilizados” mesmo após o evento inicial ter cessado

Reichling e Levine Trends in Neuroscience 2009
Schuh-Hofer et al 2013
McMahon et al Nature Neurosciene 2015

40

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Informação vital sobre sensibilização periférica

A lesão tecidual causa inflamação que ativa os receptores de perigo/ameaça e faz com os neurônios fiquem mais sensíveis

A inflamação tem curta duração porque o processo de cura é também relativamente rápido

A cura do tecido depende de suprimento sanguíneo e das exigências do tecidos, mas todos podem ser curados, mesmo os nervos

Os próprios nervos e o gânglio da raiz dorsal podem estimular os receptores de perigo

Quando a lesão está no nervo o movimento e o estresse costumam fazer pior. A boa notícia é que existe pessoas que tiveram seus nervos machucados e vivem sem dor

41

Sensibilização central ou plasticidade uso-dependente

Lesão Nervosa

Lesão tecidual Inflamação

Erythema and flare reaction
(primary and secondary)
to 1% capsaicin for 30min in occlusive mode

Resposta amplificada ao impulso aferente	Diminuição do limiar	Expansão dos campos receptivos
Dor exagerada	Aferência não nóxica torna-se dolorosa	Dor difusa e sensibilidade aumentada
Hiperalgia Secundária	Alodínia Secundária	

Na medula espinal, a estimulação repetida (em força constante) de aferentes da raiz dorsal, incluindo fibras C nociceptiva, pode provocar um aumento progressivo no número de potenciais de ação gerados por neurônios e interneurônios. Este fenômeno é denominado "Wind-Up" e é usado como um modelo celular de sensibilização que se desenvolvendo ao nível do sistema nervoso central.

42

Sensibilização Central

Hiperalgia Primária
Mecânica e Térmica

Hiperalgia Secundária
Mecânica

SNP

INFLAMAÇÃO ou LN

Atividade Espontânea nas Fibras C

Mecanorreceptores de Baixo Limiar A-delta

Toque / Pressão

Wind-Up Potencialização

Expansão de Campo Receptivo

NO CORNO DORSAL
Despolarização Excessiva
Excitotoxicidade

Fibra C – Glutamato Pós Sináptico que interage com receptores NMDA

Receptor NMDA sintetiza Óxido Nítrico e libera pré-sináptico

ON aumenta a expressão de canais n-cálcio voltagem dependente que são amplamente responsivos a glutamato e SP

SNC

Corno Dorsal

Dor

Neurônio de 2ª ordem WDR hiperexcitabilidade

Núcleo do Corno Dorsal

Toque

43

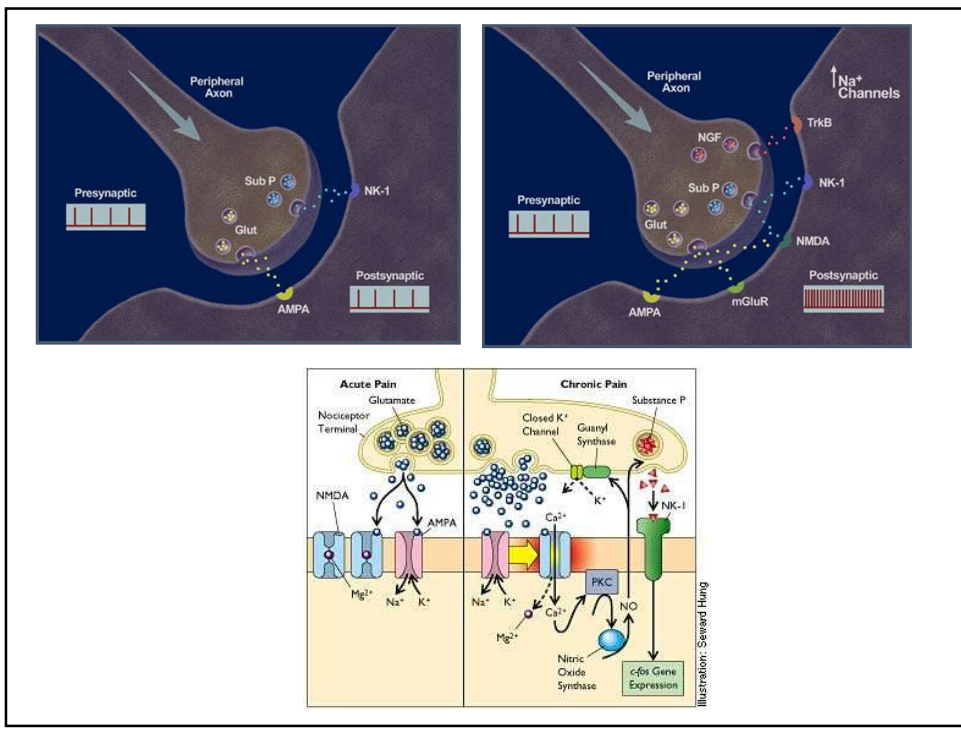
YOUTUBE
1911

Substâncias na Sensibilização Periférica e Central

TOP FILMS

https://youtu.be/yHnN8g2E_0
Fisiologia da Dor Stephan Altmayer
22:29 a 22:18

44



45

Via descendente "inibitória" – via do SNC a medula

A estimulação das vias descendentes do trato dorsolateral da medula espinal pelos aferências das fibras aferentes A-β (tato e pressão) e também Aδ (dor rápida) e C (dor lenta), resulta num **"reforço químico ao fechamento das comportas"** aos impulsos de dor conduzidos pelas fibras aferentes Aδ e C na modulação segmentar

Há indícios de que as experiências prévias, condicionamento operante, influências emocionais, o ambiente e contexto, entre outros fatores influenciam nessa via e, portanto, na transmissão da mensagem, na percepção (consciência) da dor e no comportamento doloroso

*A ação inibitória das fibras largas de tato e pressão Aβ também é mediada por encefalina

46

YouTube 1911

Inibições da Nociceção no SNC

Top Films

Perdoem ele dizer dor quando é nociceção!

26:09 ao fim

47

O que acontece se a dor persiste?



A nociceção persistente pode ser um comando para reorganização cortical (neuroplasticidade)

Estímulos físicos, cognitivos ou comportamentais repetidos ou intensos causam reorganização por efeito da sensibilização

"Falha" de habituação à estimulação prolongada ou de intensidade forte

Alterações funcionais e químicas no cérebro com ampliação de receptores, canais iônicos abertos por mais tempo (potenciação de longa duração ou "memória"), aumento de campo receptor e envolvimento de mais regiões

Redução da modulação inibitória da nociceção

Provável contribuição de células da glia (neuroinflamação)

Mudança de comportamento - condicionamento operante

48

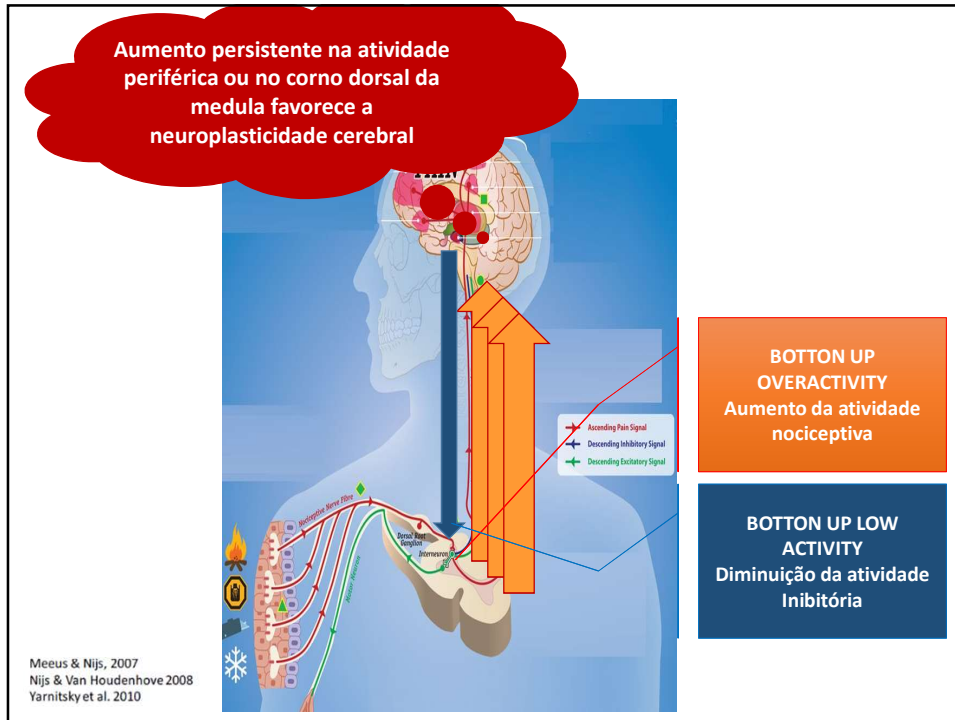
Há 40 anos não se sabia a participação do cérebro

Pain: its physiology and rationale for management.
Part I. Neuroanatomical Substrate of Pain
Beverly Bishop
Physical Therapy (1980)

"Assim, o córtex pode desempenhar um papel ainda pouco definido na dor, mas é presumido não ser parte importante de uma via de dor específica"

Hoje sabemos que o córtex sofre modificações na medula ampliando ou reduzindo a nociceção mas que também sofre modificações em decorrência da nociceção

49



50

Neurofisiologia da Dor	
A plasticidade causada pela excitotoxicidade muda as respostas esperadas das terapias	
EM PESSOAS SEM DOR PERSISTENTE	DISFUNÇÃO DA ANALGESIA ENDÓGENA DURANTE EXERCÍCIO AERÓBICO EM PACIENTES COM DOR MUSCULOESQUELÉTICA PERSISTENTE OU WIDESPREAD
Esforço aeróbico maior que 60-70% do VO ₂ máx <small>Goldfarb et al. 1997 Koltyn 2000</small>	Síndrome de fadiga crônica – 5min de caminhada a 5km/h e 3 estágios de aumento progressivo da inclinação de 5
Ativam mecanismos opióides endógenos e não opióides que aumentam o limiar de dor <small>Droster et al 1991 Marek et al. 1992</small>	Aumentou o limiar de dor em saudáveis Diminiu o limiar de dor nos pacientes
Efeito antidepressivo <small>Ransford 1982</small>	<small>Whiteside et al 2004</small>
Sensação subjetiva de bem estar <small>Nutter 1988 Simons & Birkimer 1988</small>	Whiplash crônica <small>Van Oosterwijck et al 2010</small>
Socialização <small>Guvevivh et al 1994 Ferrel et al 1997</small>	Dor crônica lombar <small>Hoffman et al 2005</small>

51

Via descendente "inibitória" – via do SNC a medula

A estimulação das vias descendentes do trato dorsolateral da medula espinal pelos aferências das fibras aferentes A-β (tato e pressão) e também Aδ (dor rápida) e C (dor lenta), resulta num **"reforço químico ao fechamento das comportas"** aos impulsos de dor conduzidos pelas fibras aferentes Aδ e C na modulação segmentar

Há indícios de que as experiências prévias, condicionamento operante, influências emocionais, o ambiente e contexto, entre outros fatores influenciem nessa via e, portanto, na transmissão da mensagem, na percepção (consciência) da dor e no comportamento doloroso

**A ação inibitória das fibras largas de tato e pressão Aβ também é mediada por encefalina*

52

Neurofisiologia da Dor

A dor crônica influencia do exercício sobre a modulação descendente

DO CÉREBRO: QUÍMICOS INIBITÓRIOS (HORMÔNIOS DA FELICIDADE)

CÉREBRO

PARA O CÉREBRO: QUÍMICOS EXCITATÓRIOS

SINAPSE

SENSORES

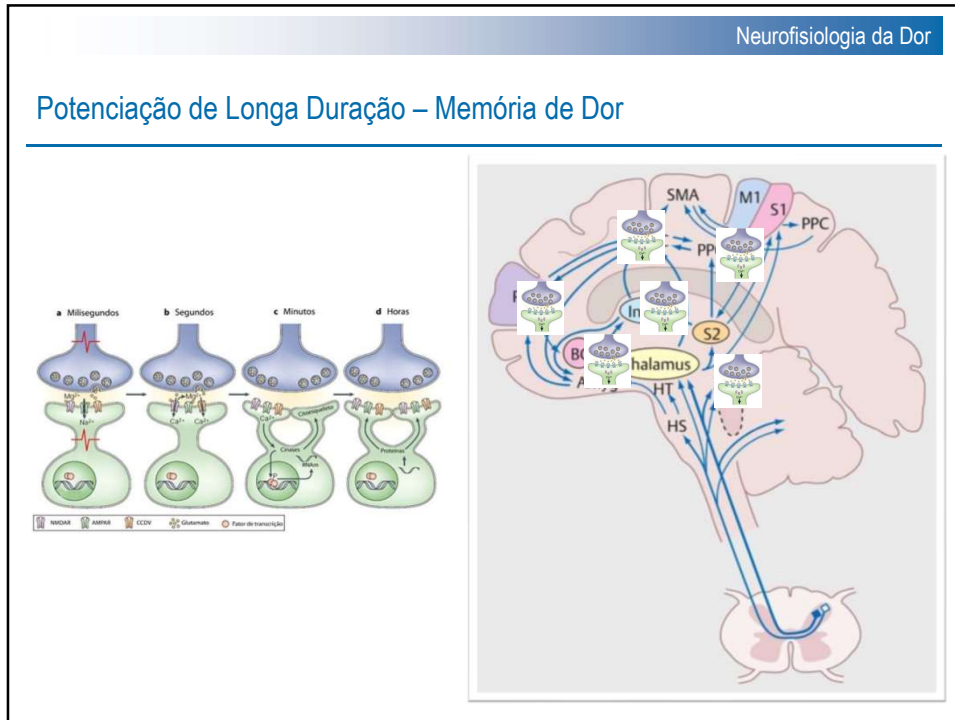
MENSAGENS DOS TECIDOS

BOTTOM UP LOW ACTIVITY
Diminuição da atividade Inibitória
Exercícios atuam aqui!

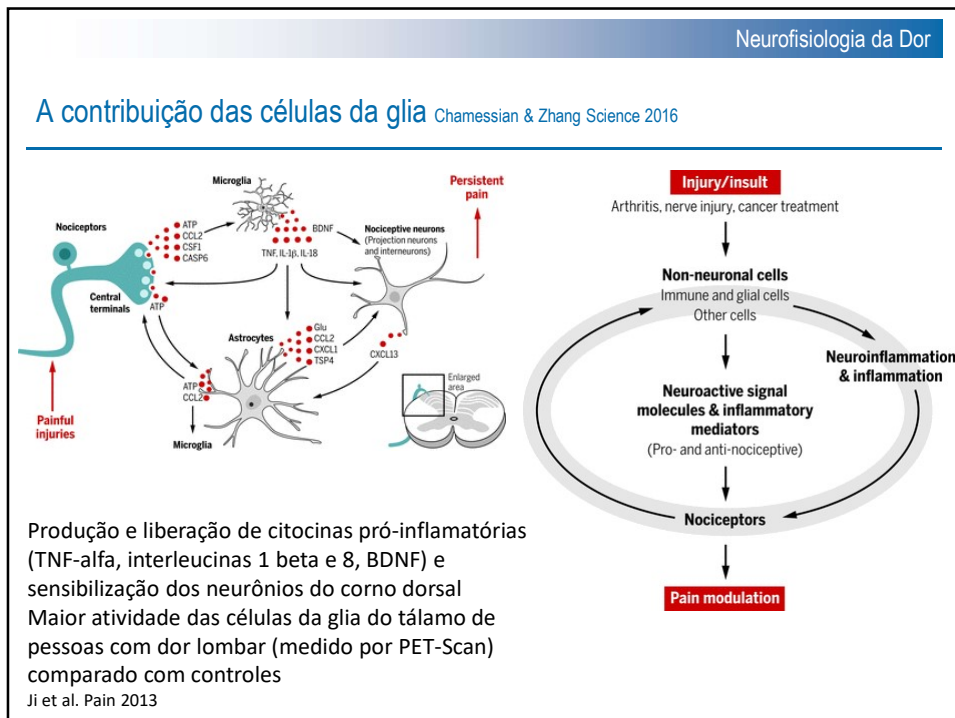
BOTTOM UP OVERACTIVITY
Aumento da atividade nociceptiva

Butler & Moseley, 2013. Explain Pain

53



54

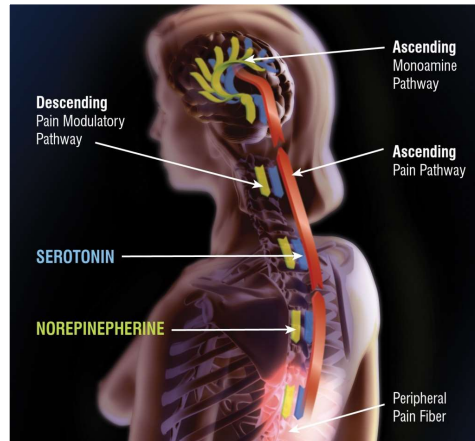


55

Redução de serotonina e norepinefrina

Desregulação da 5-HT e da NE no cérebro está fortemente associada à depressão

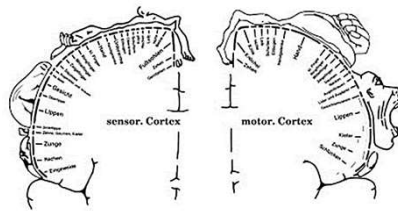
Por causa desse mesmo desequilíbrio de 5-HT e NE da medula espinhal, o cérebro pode perceber uma dor amplificada em sinal



1. Gallagher RM, et al. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1999;4(3):203-220.
2. Basbaum AI, et al. *Ann Neurol*. 1978;4(5):451-462.
3. Stahl SM. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(5):382-383.

56

Alteração da representação no córtex somatossensorial

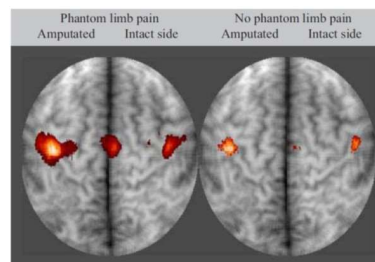


PLASTICIDADE

Reorganização no córtex motor relacionada a dor fantasma crônica em membro superior. Os pacientes tiveram que enrugar os lábios.

Observe a ativação mais medial/superior e mais espalhada na área do córtex somatossensorial nos pacientes com dor no membro fantasma

Winder Penfield Mapeamento cerebral sensitivo e motor

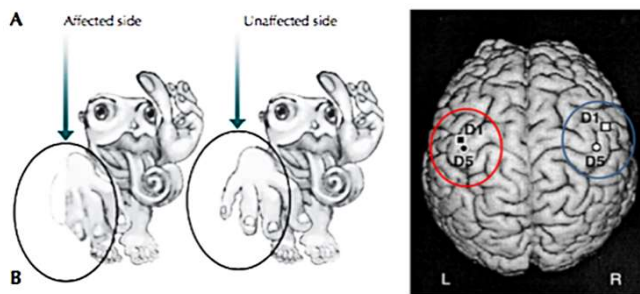


Flor H. *J Rehabil Med*. 2003 May;(41 Suppl):66-72

57

A dor crônica provoca mudanças no tamanho e organização do mapa somatossensorial de pacientes com Síndrome de Dor Complexa Regional

Malhöfner et al Neurology 2003



A dor crônica pode reduzir a área de representações dos dedos e afetar o processamento tátil

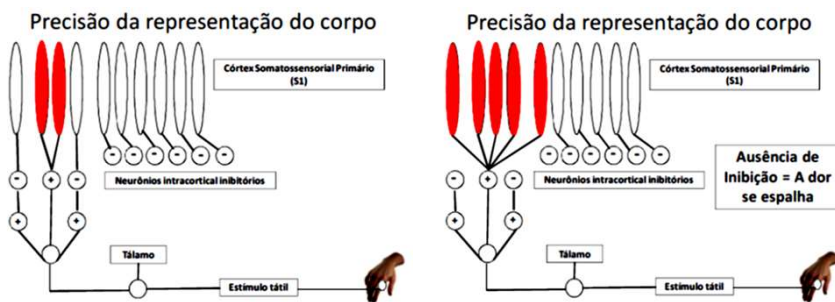
Juottonen, et al 2002

Paciente com dor crônica exibe alteração proprioceptivo e pode não ser capaz de acertar um alvo há apenas 10 cm de distância

Ghez et al 1995

58

Imprecisão e espalhamento pela desinibição intracortical



59

Reorganização do córtex motor

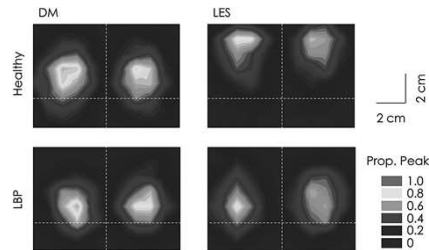


Figura 2. Mapas normalizados do córtex motor direito e esquerdo para os fascículos curtos/profundos do *multifidus* (DM; painel esquerdo) e *longissimus erector spinae* (LES) (LES; painel direito), para grupos saudáveis (Healthy- painel superior) e dor lombar (LBP - painel inferior). Linhas pontilhadas denotam planos sagital e frontal, intersectando-se no vértice. Observa-se que os mapas corticais motores para o *multifidus* se sobrepõem ao *longissimus erector spinae* no grupo lombalgia, enquanto o DM está localizado posteriormente em comparação ao LES no grupo saudável.

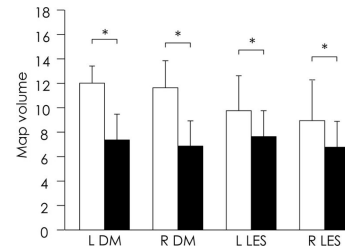
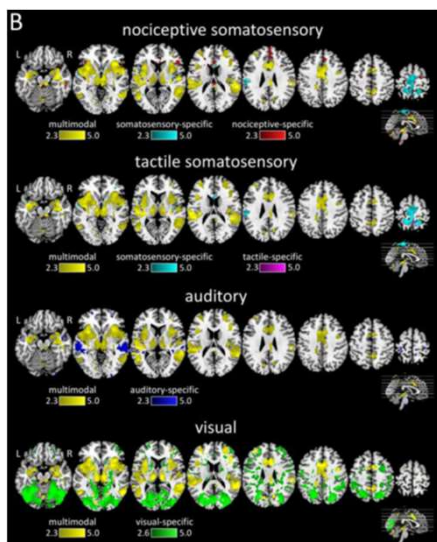


Figura 5. Volume dos mapas dos fascículos curtos/profundos do *multifidus* (DM) e do *longissimus erector spinae* (LES) dos grupos saudáveis (branco) e dor lombar (preto). Média e intervalos de confiança de 95% são mostrados. Observe o volume reduzido do mapa no grupo com lombalgia em comparação com indivíduos saudáveis. * $P < 0,05$. R indica direita; L, esquerda.

Tsao et al. Spine 2011 Oct 1;36(21):1721-7

60

Matriz de saliência - V. Legrain et al. Progress in Neurobiology 93 (2011) 111–124



Matriz de Saliência

Rede cortical com função de detecção, orientação da atenção e reação à ocorrência de eventos sensoriais salientes e significativos para a integridade do corpo independentemente do canal sensorial através do qual esses eventos são transmitidos

Rede atua como um sistema defensivo sinalizando ameaças potencialmente prejudiciais para o corpo, a ênfase não está mais na qualidade da sensação provocada por estímulos nocivos, mas na ação provocada pela ocorrência de ameaças potenciais

61

A matriz de dor em questão

NEUROLOGICAL HEALTH

The Battle over Pain in the Brain

A new study adds to a heated debate about where pain signals are processed

Exhibit 1: Social and Physical Pain Produce Similar Brain Responses

Brain scans captured through functional magnetic resonance imaging (fMRI) show the same areas associated with distress, whether caused by social rejection or physical pain. The dorsal anterior cingulate cortex (highlighted in left) is associated with the degree of distress, the right ventral prefrontal cortex (highlighted in right) is associated with regulating the distress.

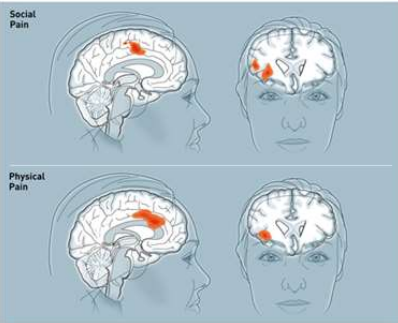


Illustration: Linnell Wilson
Source: Eisenberger, Lieberman, and Williams, Science, 2003 (social pain image); Lieberman et al., "The Neural Correlates of Parasociality: A Disruption Account," Neuroscience, May 2006 (physical pain image)

By Diana Kwon on April 28, 2016

Rejeição social ativa as mesmas áreas envolvidas no processamento da dor

então...

Ressonância magnética funcional usada como diagnóstico da dor?

Uso como prova jurídica?

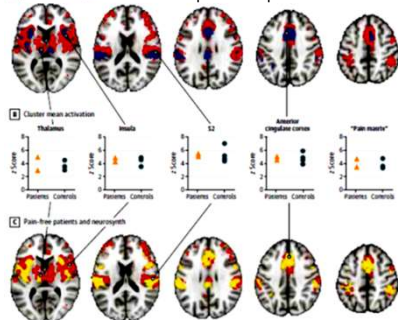
mas e as pessoas sem dor que ativam as mesmas áreas cerebrais?

62

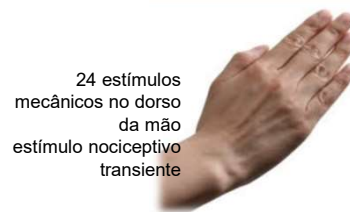
Processamento da dor no cérebro envolve uma rede de estruturas que conferem a experiência pessoal

Figure: Pain Matrix Activation in Pain-Free People

4 controles pareados por idade



2 pacientes com insensibilidade congênita a dor



24 estímulos mecânicos no dorso da mão
estímulo nociceptivo transiente

Neste estudo encontrou-se respostas de ativação da matriz de dor em indivíduos congenitamente incapazes de experimentar dor semelhantes a controles. Portanto, não é possível usar a ativação da matriz de dor como "diagnóstico" ou para testar efeito de medicamentos, já que a matriz pode ser ativada frente a um estímulo saliente

63

Neurofisiologia da Dor

Visualization of Painful Experiences Believed to Trigger the Activation of Affective and Emotional Brain Regions in Subjects with Low Back Pain

Kazuhiro Shimo¹, Takefumi Ueno², Jarred Younger², Makoto Nishihara¹, Shinsuke Inoue², Tatsunori Ikemoto², Shinichiro Taniguchi², Takahiro Ushida^{1,2*}

PLoS ONE | November 2011 | Volume 6 | Issue 11 | e26681

Sensibilização por medo – pensamentos virais

Table 1. Evaluations of task-related discomfort and pain.

	LBP group (n = 11)	non-LBP group (n = 11)
Experiences evoked by tasks		
Discomfort (range)	3.5 (1–6)	0
Pain (range)	2.1 (0–6)	0
RDQ (mean ± SD)	3.1 ± 3.1	0
ODI (mean ± SD)	19.8 ± 7.8%	0

RDQ, Roland-Morris Disability Questionnaire; ODI, Oswestry Disability Index 2.0.
doi:10.1371/journal.pone.0026681.t001

Figure 4. Experimental design. Subjects enrolled in the experiment were shown a picture demonstrating a man holding luggage in a half-crouching position (task picture) and a picture demonstrating a man standing in front of luggage, providing the baseline stimulation (control condition picture).

64

Exposição gradativa a exercícios e atividades

Neuromatriz da dor ou *Pain Neurotag*

Neurotag = Rede Neural (orquestra) – um resultado

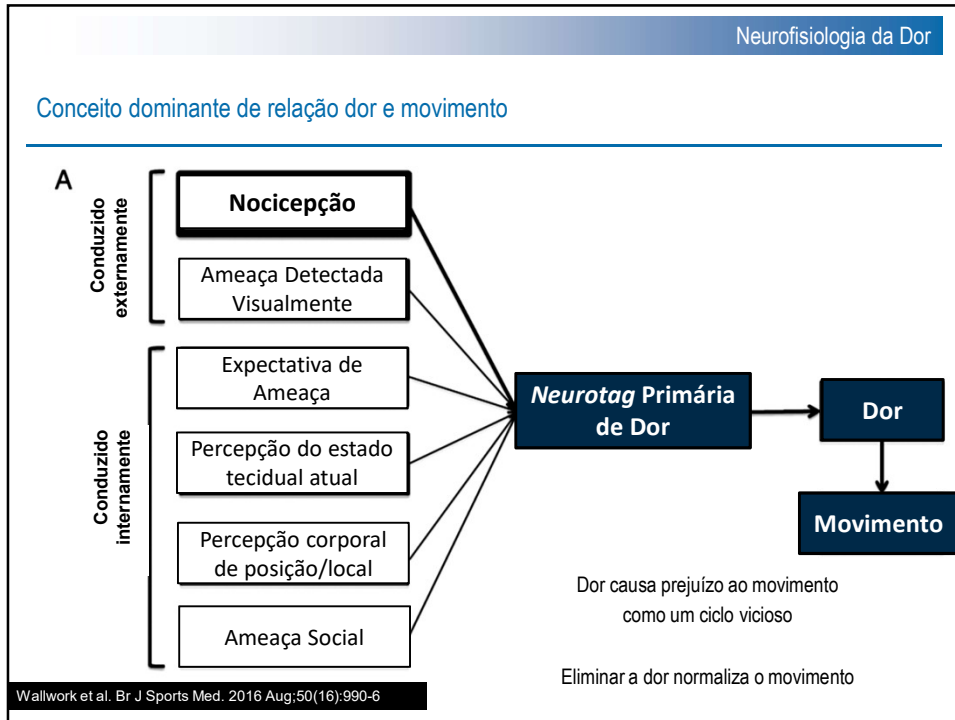
Pain Neurotag - redes funcionais de neurônios em diferentes áreas do cérebro envolvidas no processamento da dor

Neurotag primária: afeta uma ação no “órgão” final p.ex. um comando motor e a percepção da dor

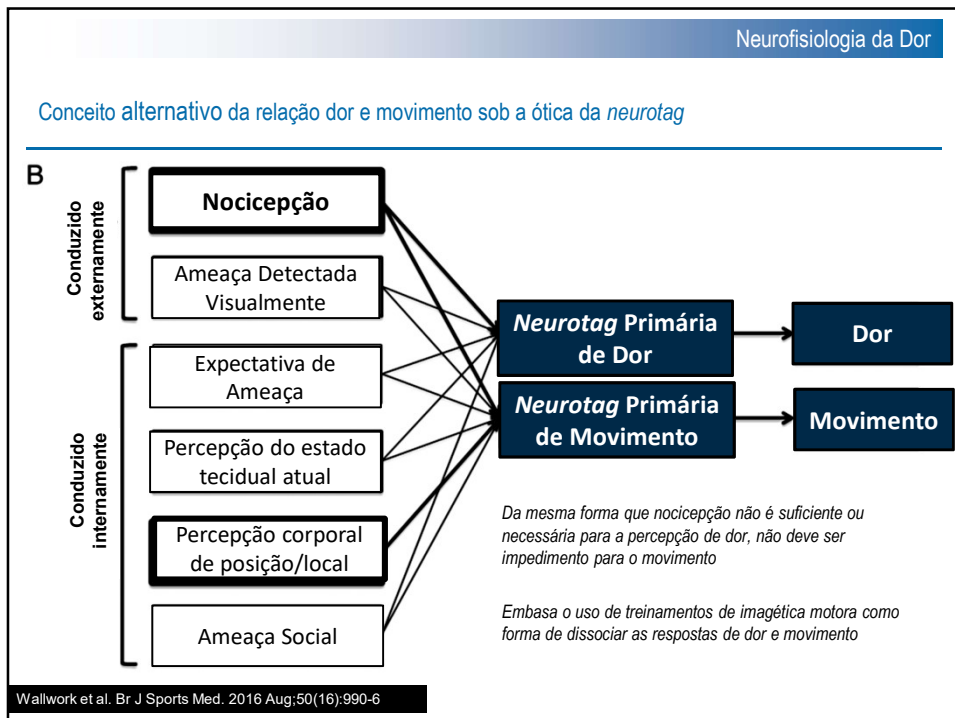
Neurotag secundária: influencia na ação de uma *neurotag* primária seja por modular o número de neurônios ou a precisão na ativação da rede

Wallwork et al. Br J Sports Med. 2016 Aug;50(16):990-6

65

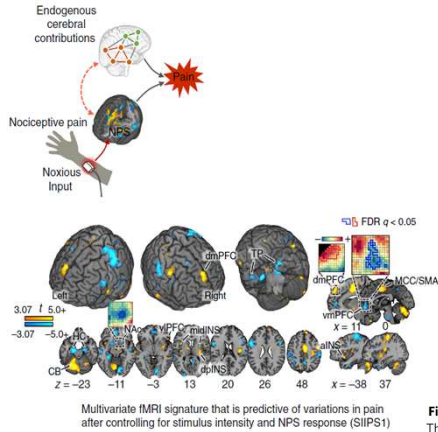


66



67

As contribuições cerebrais para dor além da nociceção – Woo et al. 2016



'anti-pain' effects em várias regiões para valor motivacional (córtex pré frontal ventromedial and núcleo accumbens), contexto e memória (hipocampo and parahipocampo) e contexto cognitivo (córtex pré frontal dorsolateral)

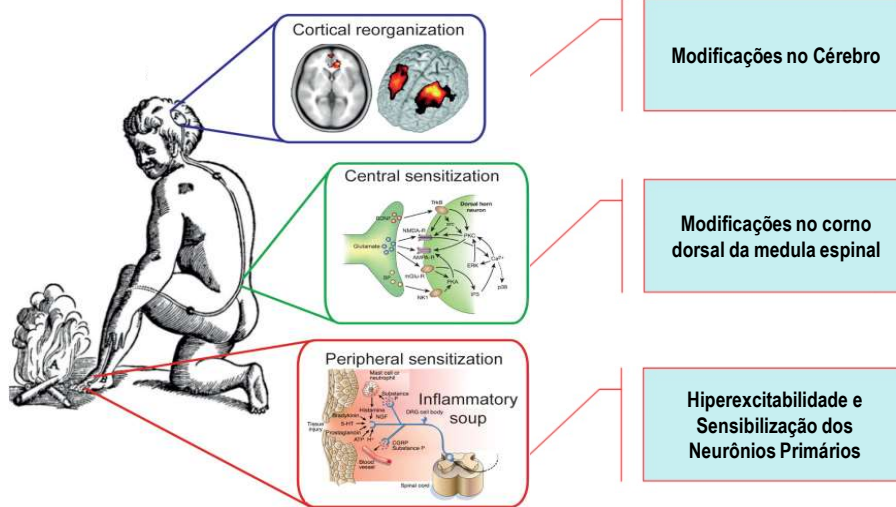
'pro-pain' effects em regiões que recebem as aferências nociceptivas (incluindo operculo, insula e cortex cingulado) e regiões frontais associadas a processos cognitivos de alto nível como (p.ex. córtex pré frontal dorsomedial)

Figure 1 | Identifying cerebral contributions to pain beyond nociception. The main goal of the current study is to develop a multivariate model of endogenous cerebral contribution to pain beyond nociception. Some of the cerebral contributions may interact with nociceptive brain systems (red nodes), whereas others contribute to pain independent of nociceptive processing (green nodes). aINS, anterior insula; CB, cerebellum; dmPFC, dorsomedial PFC; dpINS, dorsal posterior insula; HC, hippocampus; MCC, mid-cingulate cortex; midINS, middle insula; NAc, nucleus accumbens; SMA, supplementary motor area; TP, temporal pole; vmPFC, ventromedial PFC; vIPFC, ventrolateral PFC.

NATURE COMMUNICATIONS | 8:14271 | DOI: 10.1038/ncomms14271

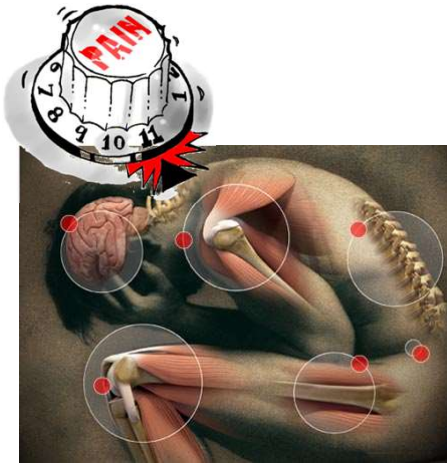
68

A neuroplasticidade decorrente da dor pode acontecer em diferentes níveis



69

Neuroplasticidade e Nociplastia – O Sistema Hipersensível

**Amplificação sensorial**

Chen, Curr Pain Headache (2009)

Mudanças nas representações sensoriais e motoras

Diers et al., J Clin Neurophysiol (2007)

Mudanças de percepção da imagem corporal

Navarro, Int Rev Neurobiol (2009)

Mudanças no controle motor

Zhang et al., Neuroscience (1998)

Achados bilaterais

Vartiainen et al., J Pain (2009)

Persistência e a amplificação da dor

Chen, Curr Pain Headache (2009)

70

Informação essencial nociplastia



Quando a dor persiste, o alarme do sistema de perigo torna-se mais sensível

Os neurônios mensageiros de perigo (2ª ordem) tornam-se mais excitáveis e produzem mais receptores para as substâncias químicas excitatórias

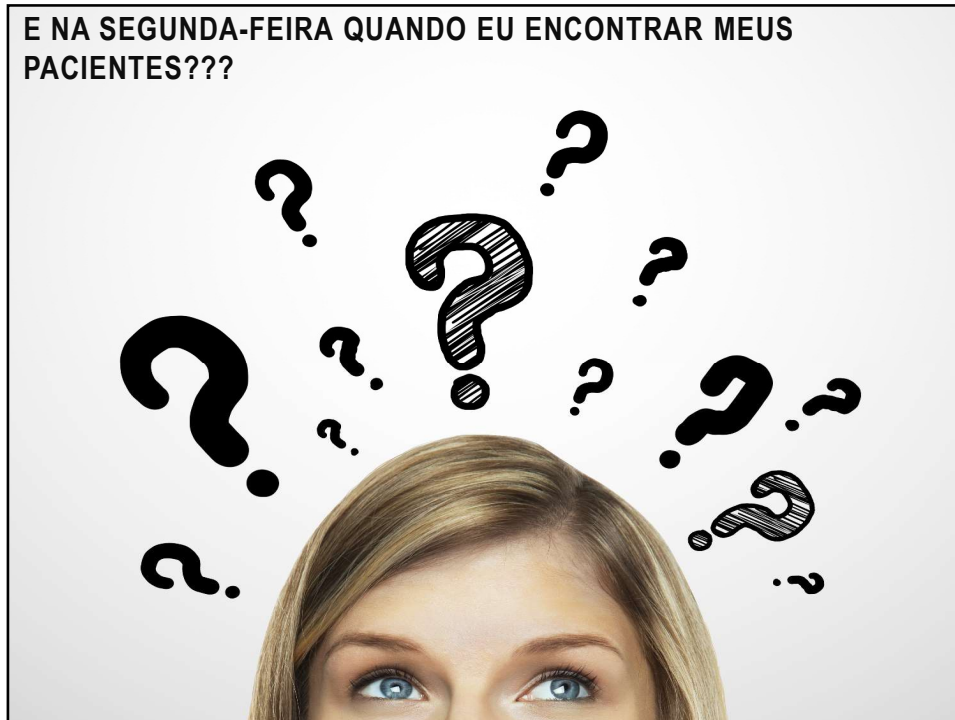
O cérebro começa a ativar neurônios que liberam substâncias químicas excitatórias no corno dorsal da medula

O sistema de resposta torna-se mais ativo e começa a contribuir para o problema

O cérebro se adapta tornando-se mais eficiente em produzir dor (a melodia da dor)

Os receptores de perigo dos tecidos contribuem cada vez menos para a mensagem de perigo que chega ao cérebro

71



72

Neurofisiologia da Nociceção e Percepção de Dor

Quantos pacientes com sensibilização central vou encontrar na segunda-feira?

Estudo que mostrou que o tempo de duração de sintomas não significa que o paciente tem dor com predomínio de sensibilização central

149 pacientes de um ambulatório de fisioterapia musculoesquelética do sistema público

- 54% Nociceptivos
- 25% Neuropática Periférica
- 21% Sensibilização central

Group	Severe (%)	Moderate (%)	Mild (%)
Central Sensitization Nociceptive	~75	~15	~10
Peripheral Neuropathic	~45	~25	~30

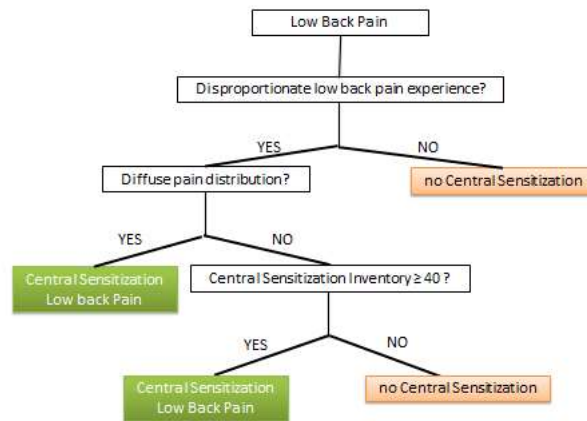
Figure 1. Comparison of pain intensity distribution in patients with central sensitization, nociceptive and peripheral neuropathic pain.

Metric	Central Sensitization	Nociceptive	Peripheral Neuropathic
Number of areas	~3	~8	~5
Total area	~1	~5	~3

Figure 2. Comparison of number of areas and total area of pain assessed by pain drawings in patients with central sensitization, nociceptive and peripheral neuropathic pain (Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney test).

73

Quantos pacientes com sensibilização central vou encontrar na segunda-feira?



74