

# MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E ALVOS TERAPÊUTICOS PARA MANEJO NA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Guilherme Almeida Lucchesi <sup>1\*</sup>, Beatriz Araújo Alves Souza Silva <sup>1</sup>, Luana Drumond Cabanelas <sup>1</sup>, Marcos Paulo Antunes Lima <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Pontifícia Universidade Católica - Puc - MG – Campus Lourdes – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: lucchesiguilherme021@gmail.com

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária – Pontifícia Universidade Católica - Puc - MG – Campus Lourdes – Belo Horizonte/MG – Brasil .

## INTRODUÇÃO

Em primeira análise, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor no ano de 2020, definiu-se que a dor é caracterizada por uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial. Desse modo, a dor pode ser classificada como: dor nociceptiva, decorrente de dano real ou potencial aos tecidos, com ativação de nociceptores; dor somática ou visceral; e dor neuropática, por dano aos neurônios<sup>5</sup>.

Nesse sentido, segundo a própria associação, define-se dor crônica à dor persistente ou recorrente com duração superior a 3 meses. Ademais, a dor pode ser classificada em primária ou secundária, primária quando a dor é a queixa principal do paciente, como na fibromialgia, enxaqueca crônica e a secundária é uma manifestação de dor a uma doença já identificada, seja por quadros inflamatórios crônicos, lesão neuronal por diabetes ou dor oncológica que prejudica a qualidade de vida nos humanos e animais<sup>5</sup>.

Em termos fisiológicos e anatômicos, as vias da dor são estudadas em 3 partes: a sensibilização periférica feita por nociceptores que convertem estímulos (Transdução), como térmicos ou mecânicos, em potenciais de ação, através de íons com carga positiva que despolarizam as vias ascendentes (Tipo C e Aδ)<sup>2</sup>. Em níveis medulares, essas vias chegam ao corno dorsal da medula que cruzam para o lado oposto ou seguem ipsilaterais pelos neurônios de segunda ordem<sup>7</sup>. Tais vias são mediadas por interneurônios que realizam o processo de neuromodulação, aliado às vias inibitórias descendentes, pela liberação de neurotransmissores com ação gabaérgica, como a Glicina com maior concentração em nível medular e o GABA a nível central. Todavia, tais estímulos dolorosos podem ser ampliados com a ação do glutamato em receptores NMDA e a substância P na neuroquinina-1.

Por fim, esse potencial gerado e amplificado chega até o encéfalo, no qual estudos citam o Tálamo e da Substância Cinzenta Periaquedutal com função de distribuição do estímulo até os núcleos cerebrais, como Córtex Sensorial Primário para consciência do animal ou ser humano do processo doloroso. Além disso, há transmissão também aos componentes do Sistema Límbico: Giro Cingulado, Amígdala e Hipocampo com função de promover emoções e motivações frente ao estímulo nocivo<sup>7</sup>.

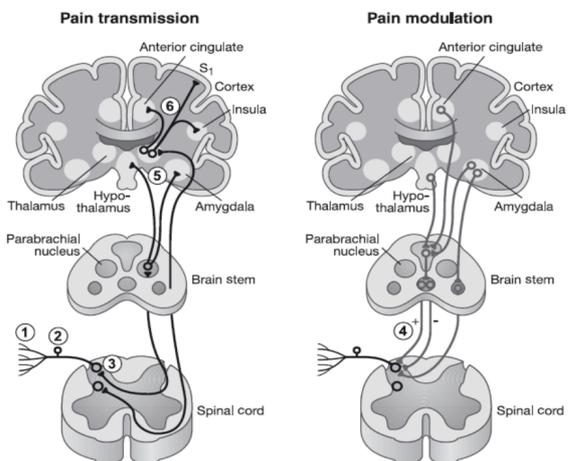
## MATERIAL ou MATERIAL E MÉTODOS

Para o resumo foram feitas buscas no Google Acadêmico, PubMed e Pubvet. As publicações selecionadas foram previamente lidas e houve busca por palavras chaves, como; dor crônica, neuroplasticidade, controle da dor, fisiopatologia da dor, dando prioridade a artigos de relevância e de língua inglesa. Assim, fazendo seleção de estudos com detalhamento em fisiologia da dor, logo apesar de terem sido encontrados alguns artigos atuais e de relevância, por não darem ênfase nessa temática, foram excluídos desta revisão. Outro fator de escolha, foi a preferência pelas publicações mais recentes, com máximo desejado de 5 anos atrás, mas arquivos recentes sem novas descobertas e avanços ao meio científico, não foram selecionados, para evitar redundância na análise.

## RESUMO DE TEMA

Primeiramente, estudos relacionam a neuroplasticidade como um dos fatores no desenvolvimento da dor crônica, descrevendo como os estímulos nociceptivos e demandas fisiológicas ou a própria medicação para controle

de dor, são capazes de fazer um rearranjo estrutural de redes neuronais<sup>5</sup>. Assim, essas modificações podem acontecer, seja à nível periférico, medular ou central e que em processos de lesão ou inflamação levam à dor crônica<sup>5</sup>. Isso ocorre, pela estimulação constante de neurônios centrais, ocasionada pela chegada de estímulos em vias aferentes, acarretando hiperexcitabilidade central<sup>5</sup>. Aliado a isso, há evidências que a redução na capacidade de filtragem de potenciais elétricos em neurônios cerebrais e medulares, representam maior ocorrência de mudança neural<sup>5</sup>. Com isso, resulta-se em interpretação incorreta de estímulos nocivos, os quais induzem à hiperalgesia secundária ou quadros clínicos que potenciais não nocivos são percebidos como dolorosos, alodinia<sup>5</sup>. Assim, pesquisas citam essas transformações como fator potencial causador de síndromes, como a do membro fantasma<sup>5</sup>, sendo necessário exercícios mentais e motores, para melhora clínica<sup>5</sup>.



**Figura 1:** Imagem ilustrativa exemplificando o caminho da transmissão e modulação do estímulo doloroso - (Programa em Fisiopatologia e Terapêutica da Dor)

Para explicar isso, estudos em redes neuronais mamíferas, estimularam uma via excitatória e inibitória juntas, onde não houve uma subtração de forças, mas o estímulo foi totalmente inibido<sup>2</sup>. Logo, considerar-se haver maior facilidade da propagação de vias excitatórias com o processo doloroso prolongada, isso ocorre, pois em feixes envolvidos na dor, seja o trato neoespinalâmico, ou do trato paleoespinalâmico<sup>2</sup>, ao sofrerem um rearranjo estrutural e de conectividade entre si, potencializam esse sinal nocivo, porque o cérebro interpreta esse estímulo como prioritário e se modifica, como forma adaptativa, para escapar de conexões inibitórias<sup>5</sup>.

No entanto, surgem evidências que em alguns casos clínicos não há indução à neuroplasticidade patológica. A presença de estímulo persistente, por si só, não resulta nessas modificações, sendo uma causa multifatorial, como fatores de predisposição genética e particularidades individuais segundo os estudos. Além disso, o estado emocional e experiências desagradáveis, podem influenciar se o processo de modificação neuronal será ativado de forma mal adaptativa. Portanto, os estudos citam a duração do evento como fator importante<sup>5</sup>, pois se temporária a hiper excitabilidade e a modulação

em vias sensoriais da dor voltam ao normal com o fim do estímulo, mas se crônicas essas mudanças são permanentes<sup>5</sup>.

Um avanço importante, foi a relação de menor massa da Substância Cinzenta Periaquedutal em quadros de cefaleia pós traumática<sup>5</sup>, mas aumento dessa porção cerebral após um ano com a resolução do quadro clínico e sintomas<sup>5</sup>. Dados que atribuíram a região, função de comunicação com núcleos inibitórios: Núcleo da Rafe Magno, de fibras serotoninérgicas; Locus coeruleus, de fibras noradrenérgicas; de opioides endógenos<sup>7</sup>. Assim, a serotonina atua estimulando a liberação de GABA e glicina pelos interneurônios inibitórios na medula, já a noradrenalina atua inibindo neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P, por fim, os opioides endógenos, com a ligação a receptores  $\mu$ , induzem também a hiperpolarização neuronal. Todavia, há o questionamento sobre a causalidade, onde se à menor massa dessa região é o facilitador da transmissão do estímulo doloroso<sup>7</sup> ou se quadros de dor crônica levam a menor expressão dessa área cerebral<sup>7</sup>. Ademais, o mesmo achado tomográfico foi descrito na fibromialgia, assim, levando pesquisadores a acreditarem no fator principal da sensibilização dolorosa à região cerebral e não em lesão de nervos e junções músculo-esqueléticas<sup>5</sup>. Outrossim, é a descoberta que processos inflamatórios em nervos periféricos levam a menor expressão de receptores opioides tipo  $\mu$ , a qual dificulta a ação de endorfinas ou de opioides exógenos, como a metadona, morfina, fentanil para tratamento medicamentoso<sup>5</sup>. Ainda em nível medular, os estudos evidenciaram que ao término das vias sensoriais tipo C, no gânglio dorsal medular, há liberação de glutamato para ação rápida e a substância P com ação lenta, mas duradoura<sup>2</sup>, logo sendo alvo de estudos para essa temática<sup>2</sup>.

Assim, neurônios excitatórios, seguem o mesmo princípio de ativação de outras células do corpo, pois o glutamato com ação em receptores NMDA e AMPA e a substância P na neuroquinina-1, levam à despolarização<sup>2</sup>. Esse processo ocorre principalmente pela entrada de  $\text{Na}^+$ , que eleva o potencial de membrana a valores mais positivos que  $-70\text{mV}$ , ultrapassando o limiar de repouso<sup>2</sup>. Com isso, segundo princípios físicos quânticos, há maior probabilidade de abertura de canais de  $\text{Na}^+$  do tipo rápido que é impulsionado pela diferença osmótica. Então, ao haver mais  $\text{Na}^+$  no meio extracelular em relação ao meio interno, os íons  $\text{Na}^+$  são impulsionados para dentro do neurônio rapidamente, tornando o potencial de membrana acima do limiar de repouso e propaga o estímulo nocivo<sup>2</sup>. Nesse sentido, entende-se o porque menos receptores  $\mu$  ou gabaérgicos favorecem a percepção da dor crônica<sup>5</sup>, pois esses receptores ao serem ligados pelos seus ligantes químicos, permitem a entrada de ânions, como o  $\text{Cl}^-$  que por sua carga negativa, atenua a despolarização e promove a hiperpolarização, a qual torna o potencial de membrana mais eletronegativo que o potencial basal, logo impede a chegada do potencial doloroso a níveis centrais, para percepção consciente<sup>2</sup>.

Diante disso, com as pesquisas há vários meios de tratamento não medicamentoso, como a estimulação elétrica nervosa transcutânea, com utilização de corrente elétrica de baixa voltagem, a níveis periféricos, medulares ou centrais, a fim de promover a neuroplasticidade, modulação de nociceptores em periferia, aumentar expressão de receptores opioides na medula e modulando receptores NMDA, além de no encéfalo estimular a conexão da Substância Cinzenta Periaquedutal e Córtex Pré-Frontal ao Córtex Cingulado Anterior, para maior liberação de endorfinas e serotonina<sup>7</sup>. Todavia, deve-se atentar pois o uso constante dessa terapia pode promover tolerância endógena<sup>7</sup>.

Além disso, o uso de termoterapia tem despertado estudos com uso de radiação infravermelho e bolsas quentes, pois a maior modulação da dor pela liberação de opioides endógenos, além de melhor conexão entre os núcleos cerebrais<sup>7</sup>. A crioterapia reduz a inflamação e a velocidade de condução nervosa por meio da vasoconstrição e supressão da liberação de neurotransmissores excitatórios<sup>7</sup>, mas esses tratamentos ainda carecem de padronização na temperatura, profissionais qualificados e estudos em longo prazo. Ademais, há outros tipos de terapias: musicoterapia; massagens; ultra som; e acupuntura<sup>7</sup>, mas carece de estudos, acesso no serviço de saúde pública e com eficácia de tratamento sendo bastante individual. Por fim, foi publicado um estudo com estimulação magnética transcraniana repetitiva para manejo da dor, em pacientes oncológicos<sup>1</sup>. Nesse estudo, relatou-se

atenuação da dor associada ao câncer, além de menor ansiedade, depressão, e declínio na função motora e neurológica<sup>1</sup>. O trabalho relatou a inibição direta na transmissão de sinais nociceptivos medulares, modulação de conexões em regiões corticais e subcorticais do cérebro e maior liberação de opioides endógenos, pela estimulação no córtex motor primário, a qual ativa o Tálamo e a Substância Cinzenta Periaquedutal que fortalece as vias inibitórias descendentes da dor, serotoninérgicas e noradrenérgicas<sup>1</sup>. Mas, houve limitações nos resultados pelo pequeno número da amostra, acompanhamento curto de pacientes e mecanismos sem total compreensão<sup>1</sup>.

Em relação ao tratamento medicamentoso, antagonistas de receptores NMDA, como a Cetamina, têm sido estudados em doses sub- anestésicas para promover neuro dessensibilização em conjunto a outros fármacos, como os opioides, mas se tratando de dor crônica há controvérsias sobre uso desses opioides, pelo risco de dependências e overdoses<sup>4</sup>, pelo aumento do requerimento de dose, devido a resistência dos receptores opiáceos a ação do princípio ativo. Estudos com a utilização de moduladores de canais de  $\text{Na}^+$ , como Carbamazepina e Lacosamida, em pacientes com Herpes Zóster demonstraram melhora na dor, além de sua ação neuroprotetora. Ademais, tipos de bloqueios anestésicos locais, com lidocaína, demonstram melhora no alívio de sintomas aos pacientes com neuropatia<sup>4</sup>. Além disso, gabapentina e pregabalina são muito usados, com ou sem corticoides, em indivíduos com fibromialgia ou neuropatia diabética. Ademais, o uso de AINEs e têm demonstrado melhora em pacientes com dor crônica, por origem inflamatória, como osteoartrite, mas seu uso pode levar a insuficiência renal e lesões gástricas<sup>4</sup>, por isso é importante associação a protetores gástricos, como omeprazol, além de evitar uso prolongado para menor impacto a função renal.

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Portanto, os mecanismos fisiopatológicos na dor crônica são complexos, envolvendo vias multifatoriais, as quais ainda precisam ser mais estudadas e compreendidas. Os avanços em estudos para métodos terapêuticos, sejam medicamentosos ou não, são de suma importância com melhora na qualidade de vida nos humanos e animais. Além disso, os pesquisadores citam como importante não padronizar o período para fechar diagnóstico de dor crônica, sendo importante o acompanhamento e avaliação do período a cada paciente<sup>6</sup>. Outrossim, é o fato do termo “crônico” ter uma definição apenas qualitativa da dor, mas não um processo patológico específico, pois pacientes com esses quadros clínicos, muitas vezes, não terão lesões visíveis em exames de imagens, ou seja pela causa multifatorial, com a dor não se referindo a órgãos específicos ou também com a intensidade dolorosa sendo subjetiva e distinta à cada paciente, além do fato de em algumas situações o paciente ter dificuldade em descrever com exata precisão quando ocorre e o local específico<sup>6</sup>. Além disso, é importante não se precipitar para fechar o diagnóstico, o qual se feito incorretamente, pode atrapalhar a descoberta de doenças base<sup>7</sup>.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1 - DU, Y. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Is it an Effective Treatment for Cancer Pain? Pain and therapy, v. 14, n. 1, p. 47–66, fev. 2025.
- 2 - GUYTON, A.C. e Hall J.E.– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 14ª ed., 2021.
- 3 - HAZEM A. ASHMAWI. Programa em Fisiopatologia e Terapêutica da Dor. Faculdade de Medicina da USP. maio, 2016.
- 4 - MENDES, L. F. et al. Tratamento farmacológico para dores crônicas: quais as melhores opções? Revista Ciência Life, v. 2, n. 1, p. 9–12, 2025.
- 5- PURETIC, M. B.; DEMARIN, V. Neuroplasticity mechanisms in the pathophysiology of chronic pain. Acta Clinica Croatica, v. 51, n. 3, p. 425–429, 1 set. 2012.
- 6 - RAFFAELI, W. et al. Chronic Pain: What Does It Mean? A Review on the Use of the Term Chronic Pain in Clinical Practice. Journal of Pain Research, v. Volume 14, n. 14, p. 827–835, mar. 2021.
- 7 - SHI, Y.; WU, W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. BMC Medicine, v. 21, n. 1, 2023