

## **Neurobiologia da dor e dos mecanismos de defesa: uma revisão da literatura**

## **Neurobiology of Pain and Defense Mechanisms: a Review of the Literature**

Guilherme Aparecido Monteiro Duque da Fonseca<sup>1</sup>  
Lúcio Frigo<sup>2</sup>

**Resumo:** Neste artigo tem-se por objetivo verificar, por meio de uma revisão bibliográfica, quais são as evidências sobre a neurobiologia da dor. A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceitua dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais”. A dor é um fenômeno eminentemente do sistema nervoso, para a sua ocorrência é necessária a participação de uma série de estruturas do sistema nervoso central e periférico. A maior parte da sensibilidade dolorosa da região da cabeça e da face é veiculada pelo nervo trigêmeo, já o restante do corpo a conduz por meio dos nervos espinhais. As vias nociceptivas da cabeça, veiculadas pelo trigêmeo e do restante do corpo, veiculadas pelos nervos espinhais, cruzam a linha mediana e ascendem ao tálamo, onde estabelecem contatos sinápticos nos núcleos ventrais talâmicos. A partir do tálamo projetam-se para a área sensorial primária no córtex cerebral. Os processos envolvidos na transdução, transmissão, modulação e percepção da dor são complexos e não inócuos para a saúde das pessoas quando esta não é controlada. As reações neuroendócrinas e metabólicas daí decorrentes geram nas pessoas alterações físicas, fisiológicas, emocionais, comportamentais e sociais que a afetam como um todo. Por isso, o controle da dor deve ser encarado como uma prioridade e deixar de ser mandatório unicamente do ponto de vista ético.

**Palavras-chave:** Neurobiologia; Dor; Analgesia.

**Abstract:** This article aims to verify, through a bibliographical review, what are the evidences about the neurobiology of pain. The International Association for the Study of Pain (IASP) conceptualizes pain as "an unpleasant sensory and emotional experience, which is associated or described in terms of tissue damage." Pain is a phenomenon eminently of the nervous system, for its occurrence it is necessary to participate if a series of structures of the central and peripheral nervous system. Most of the painful sensitivity of the head and face region is carried by the trigeminal nerve, and the rest of the body carries it through the spinal nerves. The nociceptive pathways of the head, carried by the trigeminal and the rest of the body, transmitted by the spinal nerves, cross the median line and ascend to the thalamus, where they establish synaptic contacts in the thalamic ventral nuclei. From the thalamus they project to the primary sensory area in the cerebral cortex. The processes involved in the transduction, transmission, modulation and perception of pain are complex and harmless to people's health when it is not controlled. Neuroendocrine and metabolic reactions are generated in the physically physical, physiological, emotional, behavioral, and social persons that affect as a whole. Hence, health control should be seen as a priority and should no longer be mandatory only from an ethical point of view

**Keywords:** Neurobiology; Pain; Analgesia.

---

<sup>1</sup> Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). Rua Manuel Porcelli, 256, CEP 08730-280, Mogi das Cruzes, SP.  
E-mail: guilherme.fonseca1210@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). Praça General Porto Carneiro, 231, CEP 05331-040, São Paulo, SP.  
E-mail: luciofrigo@uol.com.br

## **Introdução**

A partir do Renascimento, a vinculação da dor ao sistema nervoso tornou-se indissolúvel. Desde então, até o final do século XIX, um grande número de teorias foram formuladas na tentativa de explicar o fenômeno. Contudo, só no início do século XX foram estabelecidas bases científicas mais sólidas (por meio de dados experimentais obtidos nas diversas áreas do conhecimento humano), a partir das quais emergiram teorias mais consistentes para a explicação do fenômeno (REY, 1993).

De fato, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceitua dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais” (AAP; ACP, 2000).

Esta definição considera a dor como uma experiência complexa, subjetiva e com dois componentes indissociáveis: o sensorial, determinado neurofisiologicamente, e o emocional, baseado no estado afetivo, nas experiências passadas, no estágio de desenvolvimento e nos inúmeros fatores de ordem pessoal, cultural e espiritual. Para alguns, esta definição continua a ser insatisfatória, por não considerar os incapazes de autorrelato, como as crianças pré-verbais, as pessoas com deficiência mental, com perturbações da verbalização, as confusas ou em coma. No plano biológico, a dor tem um valor de defesa ao sinalizar a ocorrência de uma lesão. No entanto, quando persiste para além dessa utilidade, induz repercussões biopsicossociais desfavoráveis (TEIXEIRA, 2008).

Acredita-se que a dor desempenhe um papel biológico de proteção do organismo a estímulos lesivos ou potencialmente lesivos. O exemplo mais significativo desta função encontra-se em uma rara síndrome denominada Analgesia Congênita Generalizada, na qual o indivíduo, entre outros problemas, apresenta deficiência congênita total da sensibilidade dolorosa. Este indivíduo adquire, ao longo de sua curta existência, uma quantidade excepcionalmente alta de lesões traumáticas pelos mais diversos agentes físicos, químicos e biológicos, e exibe a mais completa indiferença ao próprio sofrimento (comporta-se como se elas simplesmente não existissem), comprometendo sobremaneira sua recuperação (AAP; ACP, 2000).

Segundo essas teorias, a dor seria um dos agentes desencadeadores de um conjunto de medidas orquestradas pelo sistema nervoso adotado frente a determinados estímulos ambientais, casos em que a dor é denominada comportamento aversivo.

Entre os vários estímulos desencadeadores (odores e paladares desagradáveis, luminosidade e sons intensos), a dor despontaria como o agente mais eficaz. A partir do estímulo doloroso, haveria uma mobilização sistêmica para o enfrentamento de uma situação de risco à integridade do organismo (MELZACK, 1999).

O primeiro comportamento desencadeado seria o reflexo de retirada, que no contexto da cavidade oral está representado pelo reflexo de abertura da boca. A seguir, ocorreria vocalização, taquicardia e aumento do tônus vascular, bem como aumento da capacidade ventilatória e alerta comportamental. Posteriormente, ocorreria o desencadeamento dos mecanismos de estresse, com consequentes alterações hormonais, otimização dos processos mnemônicos e, em última instância, desencadeamento do medo (SESSLE, 2000).

O processo doloroso seria estendido por um período tal que refletisse a satisfatória recuperação do trauma sofrido. Embora bastante abrangente, a mencionada teoria não explica uma dimensão importante do processo doloroso: o papel desempenhado pela psique, não só na modulação, como também na gênese deste, mesmo na ausência do estímulo nociceptivo (lesões corporais) (JÚNIOR, J.O.O, 2007).

Com efeito, o processo doloroso pode ser dissociado em seus aspectos sensoriais (nocicepção) e emocionais (dor), ou seja, o estímulo nocivo (estímulo lesivo ou potencialmente lesivo) pode não ser nem suficiente nem indispensável para a dor. Dores totalmente desprovidas do agente lesivo são designadas psicogênicas (REGAN; PENG, 2000)

Em vista da alta incidência dos processos dolorosos, fica patente a responsabilidade dos profissionais da área da saúde no diagnóstico e tratamento destes processos. O aspecto mais desafiador que estes profissionais enfrentam é, sem dúvida, o correto diagnóstico do foco de origem da dor, pois, idealmente, eliminando-se a causa deve haver remissão da sintomatologia.

### **Patofisiologia da dor**

A dor é um fenômeno eminentemente do sistema nervoso, e, para a sua ocorrência, é necessária a participação de uma série de estruturas do sistema nervoso central e periférico (ONG; SEYMOUR, 2003).

No que diz respeito ao sistema nervoso periférico, é necessário fazer referência aos nervos, gânglios nervosos e terminações nervosas que estão relacionadas à sensibilidade dolorosa (GIORDANO, 2005).

A maior parte da sensibilidade dolorosa da região da cabeça e da face é veiculada pelo nervo trigêmeo, já a do restante do corpo é conduzida por meio dos nervos espinhais (FREIRE *et al.*, 2008).

O trigêmeo, quinto par craniano, é um nervo misto (sensorial e motor) que fornece inervação sensorial (tato, pressão, calor, frio e dor) para grande parte da cabeça. O território de inervação superficial é o mais bem delimitado, onde se podem verificar com alguma precisão as regiões de inervação das três raízes do nervo trigêmeo (oftálmica, maxilar e mandibular), estendendo-se no sentido crânio-caudal, desde as redondezas do ponto craniométrico vertex até o bordo inferior da mandíbula e, no sentido ântero-posterior, da linha mediana até a porção mais anterior da orelha externa (TAVARES; LIMA, 2007).

O território de inervação interna acompanha o externo, fornecendo inervação sensorial para estruturas profundas, como dentes, periodonto (de sustentação e de proteção), membranas mucosas bucais, sinusais, conjuntivas e sinoviais, ossos, músculos, tendões, ligamentos, vasos, glândulas salivares e lacrimais, córnea, íris e os dois terços anteriores da dura-máter (SANSONE; SANSONE, 2008).

Em todas essas regiões (superficiais e profundas), os estímulos lesivos são transduzidos pelos receptores de dor (nociceptores), que se caracterizam, morfológicamente, por pequenas dilatações repletas de vesículas desprovidas do revestimento das células de Schwann (terminações nervosas livres), localizadas nas extremidades distais dos axônios dos neurônios albergados no gânglio trigeminal e nos gânglios espinhais (GUSTIN *et al.*, 2009).

Funcionalmente, pode-se distinguir os nociceptores pelos agentes responsáveis pela geração do *potencial receptor* [*i. e.* despolarização graduada (diretamente proporcional a intensidade do estímulo) na membrana do receptor]. Assim, descrevem-se os mecanotermonociceptores, que respondem a qualquer tipo de estimulação mecânica ou térmica de alta intensidade, nociceptores polimodais, que são ativados por estímulos mecânicos e térmicos, bem como agentes químicos irritantes e os recentemente descritos, nociceptores silenciosos, que só apresentam as características de responsividade aos agentes mecânicos, térmicos e químicos

após uma prévia sensibilização por fatores provenientes da inflamação (RAICHLE *et al.*, 2009). Quando o potencial receptor gerado no nociceptor alcança determinado limite (limiar do potencial de ação), é deflagrado o potencial de ação na extremidade do axônio, que segue até o sistema nervoso central, passando pelo gânglio trigeminal (SCHOFER *et al.*, 2009).

É oportuno discriminar que os mecanotermonociceptores estão presentes nas extremidades distais de axônios do grupo Ad (fibras mielínicas delgadas de 2 a 5 mm de diâmetro), o que confere à dor veiculada por este sistema características de agudeza e localização precisa. Por outro lado, os demais nociceptores (polimodais e silenciosos) estão ligados a axônios amielínicos – grupo C – (0,4 a 1,2 mm de diâmetro), caracterizando as dores de maior duração e de localização imprecisa. Além disso, a emissão de colaterais desses axônios para diferentes territórios, onde estão presentes os nociceptores, podem explicar o fenômeno de dor referida (dor sentida numa área diferente daquela innervada pelo ramo terminal do nervo que supre o território onde a estimulação dolorosa foi desencadeada) (HAMZA; DIONNE, 2009).

Os nociceptores, assim como as demais variedades de receptores encontradas nos mamíferos, são passíveis de processos de adaptação (*i. e.* a manutenção do estímulo produz, ao longo do tempo, uma diminuição do potencial receptor). Contudo, diferentemente dos demais, os nociceptores podem apresentar características de amplificação do *potencial receptor* quando sensibilizados por fatores de origem inflamatória (BASBAUM *et al.*, 2009).

Quantidade notável de mediadores químicos, particularmente ligados ao processo inflamatório, tem a capacidade de estimular os nociceptores. Estes estímulos podem desencadear os fenômenos de hiperalgesia (aumento da sensibilidade dolorosa) ou alodinia (sensibilidade em um território anteriormente insensível). Entre os mediadores que apresentam tal capacidade é importante mencionar: prostaglandina, bradicinina, serotonina, histamina, ATP (WANG *et al.*, 2009).

### **Dor orofacial**

A denominação “dor orofacial” é utilizada na literatura nacional e internacional como termo amplo, e engloba condições dolorosas provenientes da boca e face,

próprias da área odontológica, incluindo aquelas historicamente denominadas de “Disfunções da Articulação Temporo-Mandibular.

No caso da percepção dolorosa da cabeça/face, os prolongamentos centrais dos axônios que veiculam a dor penetram no tronco encefálico, mais especificamente na altura da ponte, dirigindo-se ao conjunto de neurônios denominado complexo sensitivo trigeminal. O complexo é caracterizado por um conjunto de neurônios agrupados em forma de uma fita, que se estende desde a porção mais rostral da ponte até a porção inicial do segmento cervical da medula espinhal, bilateral, ou seja, um para cada nervo trigêmeo (JULIUS; BASBAUM, 2001).

A maioria dos prolongamentos agrupam-se, formando um trato, e dirigem-se para as porções caudais do complexo sensitivo trigeminal, sempre ocupando uma posição lateral. O trato referido denomina-se trato espinhal do nervo trigêmeo, e o conjunto de neurônios medialmente posicionados é chamado núcleo do trato espinhal do nervo trigêmeo (KLUEBER, 2003).

Em seu trajeto descendente, ao longo do trato espinhal do nervo trigêmeo, os axônios emitem ramos colaterais para todos os segmentos do núcleo do trato espinhal do nervo trigêmeo (subnúcleos oral, interpolar e caudal), sendo que a maioria dos envolvidos com a dor o fazem nas regiões mais caudais (subnúcleo caudal). Alguns poucos axônios dirigem-se para o subnúcleo caudal contralateral (relacionado ao nervo trigêmeo do lado oposto) (WANG *et al.*, 2009).

Os contatos sinápticos estabelecidos entre os prolongamentos centrais dos neurônios ganglionares e os neurônios do subnúcleo caudal, bem como os neurotransmissores envolvidos e a circuitaria neural local, são os aspectos mais bem estudados da via nociceptiva, porque na região encontra-se um importante mecanismo de controle endógeno da dor (MILLER *et al.*, 2009).

É importante saber que estes contatos sinápticos podem ocorrer com dois grupos de neurônios do subnúcleo caudal: aqueles cujos axônios mantêm-se nas redondezas (interneurônios) e aqueles cujos axônios viajam longas distâncias (neurônios de projeção). Estes últimos dirigem-se a diversos territórios do sistema nervoso central, fornecendo, assim, suportes anatômicos aos variados comportamentos associados a dor, anteriormente mencionados. Por exemplo, as projeções para o núcleo do trato solitário

explicariam os reflexos cardioventilatórios, uma vez que este núcleo desempenha importante papel nesta função (GOLDSTEIN,1999).

As projeções para área parabraquial, juntamente com as para os núcleos da linha média do tálamo (núcleo submédio e intralaminares) explicariam o acesso da nocicepção às estruturas envolvidas com emoções (amígdala e giro do cíngulo). As projeções para o núcleo motor do trigêmeo e núcleo do facial explicariam os comportamentos reflexos da nocicepção. Finalmente, as projeções para o núcleo ventrobasal do tálamo (núcleo ventralposteromedial) e sua subsequente projeção para o córtex somestésico primário explicaria a consciência da nocicepção. Importante frisar que somente neste ponto (a partir da consciência do estímulo) é que o a nocicepção passa a ser considerada dor (LOPES, 2003).

### **Dor cervical, tronco e membros.**

Os 33 pares de nervos espinhais, que suprem o restante do corpo, também apresentam território de inervação superficial relativamente bem determinados (dermatômos), contrariamente ao que ocorre nas regiões profundas. Contudo, em ambas as regiões (superficiais e profundas) pode-se encontrar nociceptores nas extremidades periféricas destes axônios (LOPES, 2003).

Os axônios centrais penetram na região posterior da medula espinhal alcançando a substância cinzenta da coluna posterior. Estes estabelecem contatos sinápticos com os neurônios das lâminas I, II e V (LOPES, 2003).

No que concerne aos interneurônios, o aspecto mais importante diz respeito a presença de um tipo de neurotransmissor (encefalina) nestes neurônios, que tem a finalidade, nesta região, de diminuir ou bloquear os estímulos nociceptivos que adentram ao complexo trigeminal. Sabe-se que a encefalina atua diminuindo a exocitose do neurotransmissor do prolongamento central dos neurônios ganglionares (inibição pré-sináptica) e inibindo (hiperpolarizando) os neurônios de projeção talâmicos (inibição pós-sináptica) (LOPES, 2003).

Interessante notar que a encefalina é somente parte de um sistema (conjunto de núcleos do sistema nervoso) bem organizado que atua no controle do trânsito da informação nociceptiva. O sistema é composto por uma série de núcleos que se projetam para um eixo central que desempenha o papel modulatório da nocicepção.

O eixo central é a porção mais bem estudada do sistema, sendo composto pela substância cinzenta periaquedutal, núcleos da rafe e núcleo do trato espinhal do nervo trigêmeo (interneurônios, já mencionados). Entre os neurotransmissores que participam do sistema recebem destaque os opióides endógenos (dinorfina e encefalina) e o ácido gama-amino-butírico (GABA) (LOPES, 2003).

### **Conclusão**

Fisiopatologicamente, a dor é um desequilíbrio entre as aferências nociceptivas e os sistemas antinociceptivos nos quais a dor pode surgir por estimulação física ou química dos nociceptores ou por lesão do sistema nervoso. Os processos envolvidos na transdução, transmissão, modulação e percepção da dor são complexos e não inócuos para a saúde das pessoas. Quando a dor não é controlada ressaltamos dois aspectos que conferem particularidades individuais a ela: (1) as vias nociceptivas são compostas por vários grupos de neurônios que possuem variados tipos de neurotransmissores e, em função disso, apresenta um alto grau de plasticidade neural, ou seja, a experiência modifica (atenuando ou aumentando) o trânsito da informação na via; (2) entre as regiões do sistema nervoso que têm acesso ao eixo central antinociceptivo, encontram-se aquelas que participam dos fenômenos emocionais, conferindo características totalmente individuais à dor.

### **Referências**

AAP e ACP. Prevenção e controle da dor e do stress no recém-nascido. **Pediatrics**, v.8, n.3, p.174-81, 2000.

BASBAUM A. I.; BAUTISTA, D. M.; SCHERRER, G; Julius, D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. **Cell**, v.139, n.2, p.267-84, 16 out. 2009.

FREIRE, M. A.; TOURINHO S. C.; GUIMARÃES, J. S.; OLIVEIRA, J. L.; PICANÇO-DINIZ, C. W.; GOMES-LEAL, W; PEREIRA, A. Histochemical Characterization, Distribution and Morphometric Analysis of NADPH Diaphorase Neurons in the Spinal Cord of the Agouti. **Front Neuroanat. Epub**, v.2, n.2, 26 mai. 2008.

GIORDANO, J. The Neurobiology of Nociceptive and Anti-Nociceptive Systems. **Pain Physician**, v.8, n.3, p. 277-90, 8 jul. 2005.

GOLDSTEIN, B. H. Temporomandibular Disorders: A Review of Current Understanding. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, n.88, p.379-85, 1999.

GUSTIN, S. M.; WRIGLEY P. J.; SIDDALL, P.J.; HENDERSON, L. A. Brain Anatomy Changes Associated with Persistent Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury. **Cerebral Cortex**, v.20, n.6, p.1409- 1419, 1 jun. 2010.

HAMZA, M.; DIONNE, R. A. Mechanisms of Non-Opioid Analgesics Beyond Cyclooxygenase Enzyme Inhibition. **Curr. Mol. Pharmacol.**, v.2, n.1, p.1-14, 1 jan. 2009.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular Mechanisms of Nociception. (Review.) **Nature.**, v.413, n.6852, p.203-10, 13 set. 2001.

JÚNIOR, J. O. O. Fisiologia e fisiopatologia da dor neuropática em oncologia. *In*: PIMENTA, C. A. M; KURITA, G. P.; GALVÃO, A. C. R.; CORRÊA, C. F. **8º Simbidor: Fisiopatologia e Avaliação do Paciente com Dor**. São Paulo: Office Editora, 2007, p.49-54.

KLUEBER, K. M. Neuroanatomy for the Dentist in the Twenty-First Century. **J. Dent. Educ.**, v.7, n.3, p.366-9, 6 mar. 2003.

LOPES, J. M. **Fisiopatologia da dor**. Lisboa: Permanyer Portugal, 2003.

MELZACK, R. Pain-an Overview (Review). **Acta Anaesthesiol Scand.**, v.3, n.9, p.880-4, 4 out.1999.

MILLER, R. J.; JUNG, H.; BHANGOO, S. K., WHITE, F. A. Cytokine and Chemokine Regulation of Sensory Neuron Function. **Handb. Exp. Pharmacol.**, n. 194, p. 417-49, 2009.

ONG, C. K.; SEYMOUR, R. A. Pathogenesis of Postoperative Oral Surgical Pain. (Review). **Anesth. Prog. Winter.**, v. 50, n.1, p.5-17, 2003.

Raichle KA, Osborne TL, Jensen MP. Psychosocial factors in chronic pain in the dysvascular and diabetic patient. **Phys Med Rehabil Clin N Am**. 2009 Nov;20(4):705-17.

Regan JM, Peng P. **Neurophysiology of cancer pain**. **Cancer Control**. 2000 Mar-Apr;7(2):111- 9. Review.

REY, R. **The History of Pain**. Trad.: WALLACE, L. E.; CADDEN, J. A.; CADDEN, S. W. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1993.

SANSONE, R. A.; SANSONE, L. A. Pain, Pain, Go Away: Antidepressants and Pain Management. **Psychiatry (Edgmont).**, v.5, n.12, p.16-9, dez. 2008.

SESSLE, B. J. Sex, Gender, and Pain. **J. Orofac. Pain.**, v.14, n.3, p.165, 2000.

SCHOFER, M. D.; HINRICHS, F.; PETERLEIN, C. D.; ARENDT, M.; SCHMITT, J. High- versus Low-energy Extracorporeal Shock Wave Therapy of Totator Cuff Tendinopathy: a Prospective, Randomised, Controlled Study. **Acta Orthopædica Belgica**, v.75, p.4, 2009.

TAVARES, I.; LIMA, D. From Neuroanatomy to Gene Therapy: Searching for New Ways to Manipulate the Supraspinal Endogenous Pain Modulatory System. **J Anat.**, v.211, n.8, p.261-8, ago. 2007. **Epub**, 25 jun. 2007 (Review).

TEIXEIRA, M. J. Mecanismos de ocorrência da dor. *In*: TEIXEIRA, M. J.; YENG, L. T.; KAZIYAMA, H. H. S. **Dor: síndrome dolorosa miofascial e dor musculoesquelética**. São Paulo: Roca, 2008, p.15-51.

WANG, W.; WANG, W.; MEI, X.; HUANG, J.; WEI, Y.; WANG, Y. *et al.* (2009) Crosstalk Between Spinal Astrocytes and Neurons in Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain. **PLoS ONE**, v.4, n.9, p. e6973.