

As teorias da dor depois da teoria do portão

Introdução

A teoria do portão foi das primeiras a reconhecer a importância dos mecanismos cerebrais no fenómeno da dor, como um sistema activo que filtra, selecciona e modula os estímulos [1]. Também os cornos dorsais da medula espinal, não são apenas locais de transmissão passiva, mas locais onde ocorrem actividades dinâmicas de inibição, excitação e modulação.

No entanto, como explicar dores num membro que já não existe. Com certeza essas dores não têm origem periférica. É também conhecido o facto de a dor se correlacionar pouco com a extensão do dano tecidual. Estes factos parecem indicar que há muito mais para além do dano tecidual a explicar o fenómeno da dor.

A neuromatriz

Melzack, um dos proponentes da teoria do portão [2], analisando o fenómeno da dor fantasma chegou a quatro conclusões [1]:

- Como o membro fantasma é sentido como sendo real, é razoável concluir que o corpo que sentimos normalmente é facilitado pelos mesmos processos neurais no cérebro. Esses processos cerebrais são activados e modulados normalmente por estímulos no corpo, mas podem actuar na sua ausência.
- Todas as qualidades do corpo que normalmente sentimos, incluindo a dor, são também sentidas na ausência de estímulos do corpo. Daqui se pode concluir que a origem dos padrões que subjazem às qualidades da experiência residem nas redes neurais do cérebro, isto é, os estímulos podem desencadear os padrões, mas não produzi-los.

- O corpo é percebido como uma unidade e é identificado como o “eu”, distinto de outras pessoas e do mundo circundante. A experiência dessa unidade é produzida por processos neurais centrais, não pode resultar do sistema nervoso periférico ou da medula espinal.
- Os processos cerebrais que subjazem ao eu-corpo são incorporados por especificação genética, embora modificados pela experiência.

Estas considerações constituíram a base para um novo modelo conceptual – a neuromatriz (figura 1).

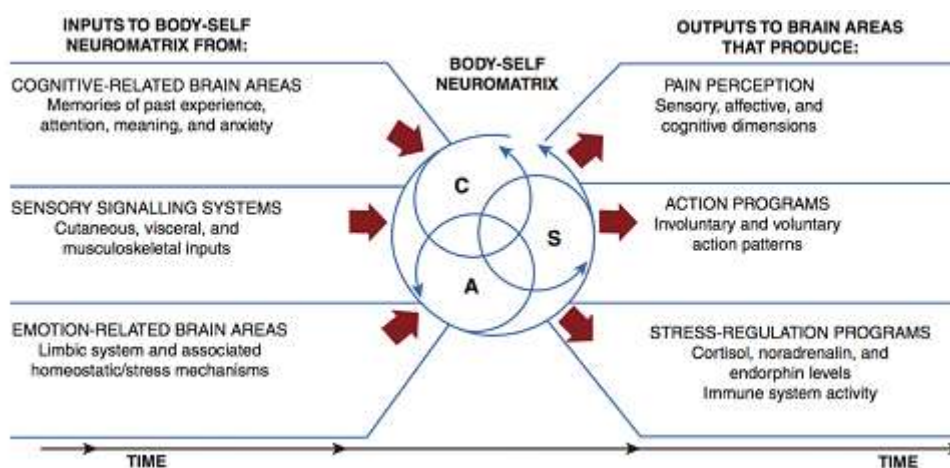
As considerações referidas indicavam que o sistema nervoso central teria um papel muito relevante. As áreas envolvidas seriam o córtex e o tálamo sensorial, mas também o sistema límbico e projecções somato-sensoriais. Como as nossas percepções do corpo incluem mecanismos visuais e vestibulares, conclui-se que áreas disseminadas no cérebro devem estar também envolvidas na dor [3].

O substrato anatómico do eu-corpo seria uma grande rede difusa de neurónios, que consistiria em ligações entre o tálamo e o córtex e também entre o córtex e o sistema límbico. A essa rede inteira, cuja distribuição espacial e ligações sinápticas seriam inicialmente determinadas geneticamente e, mais tarde, esculpida pelos estímulos sensoriais, chamou Melzack a neuromatriz (figura 1) [1].

O processamento cíclico e a síntese repetida de impulsos nervosos através da neuromatriz determina o aparecimento de um padrão característico: a neuroassinatura [1]. A neuroassinatura da neuromatriz revela-se em todos os padrões de impulsos nervosos que fluem através dela. Partes da neuromatriz são especializadas no processamento de informação relacionada com eventos sensoriais relevantes, como lesões, alterações de temperatura e estimulação de tecidos erógenos, e podem ser rotuladas neuromódulos que imprimem subassinaturas na neuroassinatura maior [3].

A neuroassinatura, que seria um fluxo contínuo da neuromatriz eu-corpo, seria projectada para áreas no cérebro – a central neural consciente – onde a corrente de impulsos nervosos é convertida numa corrente de conhecimento em mudança contínua [3]. Além disso, os padrões da neuroassinatura podem também activar redes neurais para produzir movimento. Isto é, os padrões bifurcam-se, de modo que um padrão segue para a central neural consciente (onde é convertido na experiência do movimento), e um padrão semelhante segue através das redes neurais, as quais activam eventualmente os neurónios da medula espinal para produzir padrões musculares e acções complexas [3].

Figura 1. A neuromatriz



A experiência da dor é também influenciada pela memória de experiências passadas, pelo significado da dor, pela atenção, pela ansiedade e pelo humor.

Uma lesão não produz apenas dor, perturba também os sistemas de regulação homeostática do cérebro, produzindo *stress* e desencadeando mecanismos complexos para restabelecer a homeostasia [3]. O *stress* psicológico também tem importância aqui. O reconhecimento desta realidade proporciona um caminho para a compreensão da dor crónica.

A perturbação da homeostasia por lesão desencadeia actividade neural, hormonal, imunológica e comportamental para restaurar a homeostasia. Portanto, a teoria da neuromatriz considera a

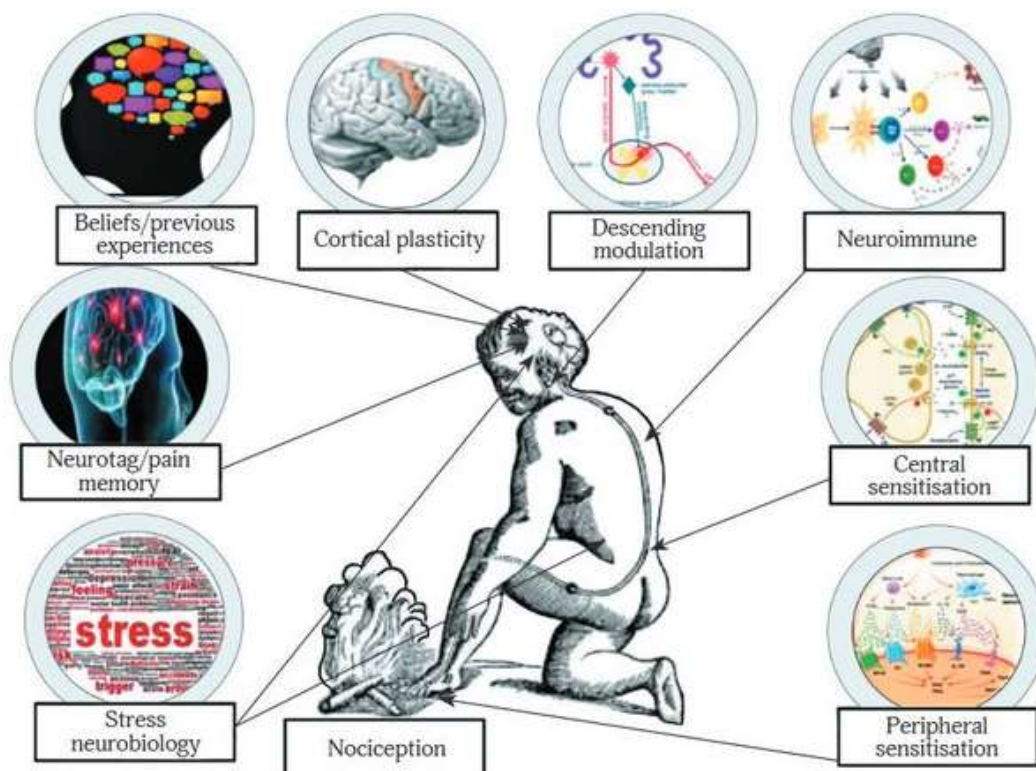
As teorias da dor depois da teoria do portão

dor como uma experiência pessoal que resulta não apenas dos estímulos externos, mas de mecanismos muito complexos que envolvem todo o organismo e que pode ocorrer mesmo sem estímulo externo. Esses mecanismos estão esquematicamente representados na figura 1.

Para além da neuromatriz

O organismo é um todo e, embora, cada estrutura e função possa ser estudada e apresentada individualmente, tudo está ligado a tudo, funcionando como um todo [4]. Cada teoria explica apenas uma parte do *puzzle* (figura 2).

Figura 2. O *puzzle* da dor



Descobriram-se conexões do olfacto e da visão com a neuromatriz e possivelmente haverá outras como a audição, o paladar e o tacto. Estas são questões que no futuro se esclarecerão.

A microbiota e a dor

A microbiota intestinal consiste no conjunto de bactérias, bacteriófagos, vírus, fungos e protozoários. Calcula-se que a relação entre células humanas e células bacterianas que habitam o tracto gastrointestinal seja de cerca de 1:1. Nos últimos anos, descobriu-se uma rede funcional de ligações entre a microbiota intestinal, o metabolismo do corpo e o sistema imune [5].

A hipóteses de uma interacção entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso apoia-se numa serie de dados *in vitro* e *in vivo* – o eixo intestino-cérebro. A comunicação intestino-cérebro ocorre através de mecanismos directos e indirectos. As células entero-endócrinas conectam-se com neurónios vagais que convertem sinais com o glutamato como neurotransmissor. Além disso, a microbiota intestinal produz substâncias neuroactivas incluindo GABA, o triptofano e os seus metabolitos, serotonina e catecolaminas, que podem sinalizar o hospedeiro por receptores nas células intestinais ou por vias neurócrinas (aférente vagal ou espinal) [5]. Como evidência de comunicação indirecta, as células entero-endócrinas são o sensor primário dos nutrientes ingeridos e são responsáveis por uma série de hormonas intestinais que modulam a motilidade intestinal, a homeostasia da glicose e o apetite

Dados recentes sugerem que a microbiota intestinal modula não só a dor visceral, mas também as dores crónicas, inflamatórias e neuropática e as cefaleias [5]. Em condições de dor crónica, a microbiota intestinal pode modular directa ou indirectamente a excitabilidade neuronal do sistema nervoso periférico. No sistema nervoso central, a microbiota intestinal pode modular a indução e a manutenção da sensibilização central regulando a neuroinflamação, o que implica a activação de células na barreira hemato-encefálica, da micróglia e de células imunológicas infiltrantes.

Os antibióticos favorecem um meio pró-inflamatório e um estado hiperálgico pela alteração do conteúdo bacteriano, eliminando bactérias com propriedade contra-inflamatórias (bacterióides,

enterecocos e lactobacilos) [5]. Também o tratamento com *Lactobacillus farciminis* suprime a hipersensibilidade visceral induzida pelo *stress*.

No caso da dor inflamatória, a administração de antibióticos parece reduzir a hipersensibilidade, apoiando o papel central da microbiota intestinal no desenvolvimento da dor inflamatória.

A tolerância aos opióides resulta de uma série complexa de eventos que envolve a microbiota intestinal. Estudos *in vitro* e *in vivo* revelaram que a administração de vancomicina oral, que elimina selectivamente as bactérias gram-positivas, ou outros antibióticos, podem prevenir a tolerância aos opióides [5].

Conclusão

A dor envolve sem dúvida um conjunto complexo de mecanismos também muito complexos. Um longo caminho foi percorrido para a sua compreensão, mas falta ainda muito para andar. Neste percurso, muitas surpresas têm surgido, como o papel da microbiota intestinal, e muitas outras poderão surgir. O caminho é longo, quanto não se sabe, mas interessante.

Referências

1. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain 1999 (Suppl 6): S121 -S126.
2. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971-979.
3. Melzack R. Pain and the Neuromatrix in the Brain. J Dent Edu 2001;65:1378-1382.
4. Burmistr I. Theories of pain, up to Descartes and after neuromatrix: what role do they have to develop future paradigms? Pain Med J 2018;3:6-12.
5. Santoni M, Miccini F, Battelli N. Gut microbiota, immunity and pain. Immunol Lett 2021;229:44-47.