



Mecanismos da Dor Neuropática

Entender os mecanismos neurofisiológicos, celulares e moleculares que contribuem para a dor neuropática é importante para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Foram desenvolvidos muito modelos pré-clínicos de dor neuropática.

- A maioria dos estudos pré-clínicos usa modelos de lesão parcial do nervo periférico em roedores. Os modelos mais comuns incluem a transeção de dois ou três ramos distais do nervo ciático (lesão de nervo poupado); transeção ou ligadura de um ou mais nervos espinhais (ligadura de nervo espinhal); transeção de metade a dois terços do diâmetro do nervo ciático (ligadura parcial do nervo ciático); e constrição do ciático, e mais frequentemente do nervo infraorbital (lesão de constrição crônica). As variações dessas lesões nervosas traumáticas incluem modelos de neurite e ciática.
- Outros modelos pré-clínicos que talvez reproduzam melhor a dor neuropática clínica incluem neuropatias periféricas induzidas por diabetes, quimioterapia, drogas antirretrovirais, álcool e vírus da varicela zoster.
- Menos comuns são estudos pré-clínicos de dor neuropática central. Esses estudos usam modelos de roedores com lesão traumática ou induzida por neurotoxinas na medula espinhal ou encefalomielite alérgica experimental que se assemelha à esclerose múltipla.
- O ponto final típico do teste é hipersensibilidade mecânica e térmica (calor ou frio) da pata traseira ou da bochecha. Mais recentemente, os pesquisadores usaram estudos de lugar de preferência condicionado ou lugar de aversão condicionado, além de testes envolvendo outros comportamentos complexos, como cavar ou comportamentos de esquiva de predadores, para avaliar o impacto comportamental da dor constante ou espontânea de lesão nervosa.
- A lesão do nervo periférico induz extensas alterações moleculares no neurônio sensitivo primário, da periferia aos corpos celulares na raiz dorsal, nos gânglios trigêmeos, na medula espinhal e no núcleo trigeminal. Quais dessas alterações contribuem essencialmente para o fenótipo da dor neuropática ainda é objeto de estudo.
- A sensibilização central é um contribuinte importante para a dor persistente e para a alodínia após lesão nervosa traumática.
- Uma vasta gama de alterações moleculares, anatômicas e eletrofisiológicas nos circuitos do corno dorsal da medula espinhal é induzida por lesão nervosa e tecidual e contribui para a sensibilização central. As moléculas implicadas na sensibilização central incluem, receptores, canais de íons, segundos mensageiros, citocinas e quimocinas. Essas moléculas derivam de neurônios, glia, mediadores transmitidos pelo sangue e células imunes invasoras.
- Muitas das moléculas implicadas na sensibilização central também contribuem para o processo de potencialização no longo prazo, que é considerado um substrato para geração e consolidação de memória. Nesse respeito, a condição da dor neuropática pode ser considerada resultado de uma lembrança maladaptativa da lesão.
- A união entre fibras eferentes simpáticas e aferentes sensitivos em vários locais também pode contribuir para o desenvolvimento da dor neuropática. A união mediada por adrenorreceptores pode ocorrer no local da lesão nervosa (neuroma) e também nos gânglios da raiz dorsal, onde a germinação de eferentes simpáticos já foi observada após lesão nervosa periférica traumática. Essa germinação aberrante pode estar por trás de uma ativação patológica dos aferentes sensoriais que envolvem circuitos de transmissão da dor na raiz dorsal.
- Alodínia tátil dinâmica, ou seja, a geração de dor pela ativação de aferentes mielinizados mecanorreceptores de limiar baixo, pode resultar da sensibilização central de circuitos da raiz dorsal normalmente nociceptivos-específicos.
- A perda dos controles inibitórios descendentes do tronco cerebral ou a facilitação descendente anormal de circuitos de transmissão de dor da medula espinhal também podem contribuir para a sensibilização central e exacerbar a condição de dor neuropática.



- A perda de inibição GABAérgica no nível do corno dorsal da medula espinhal e possivelmente em centros corticais mais altos (inclusive o giro cingulado anterior) pode contribuir significativamente para a condição de dor neuropática após lesão nervosa.
- Dados disponíveis indicam que a redução da inibição GABAérgica é largamente devida a uma sequência complexa de eventos que envolvem ativação mediada por ATP da microglia via receptores P2X₂ purinérgicos. A microglia ativada, por sua vez, sintetiza e libera fator neurotrópico derivado do cérebro (BDNF) que atua nos receptores TrkB nos neurônios da raiz dorsal, que transmitem mensagens nociceptivas. A interação BDNF-TrkB altera o gradiente cloreto dos neurônios da raiz dorsal, o que reduz o controle inibitório exercido por interneurônios GABAérgicos. A consequência é um aumento na excitabilidade dos neurônios da raiz dorsal, possibilitando input de limiar ainda mais baixo para ganhar acesso a circuitos nociceptivos e portanto fornecendo substratos para dor constante e alodínia.
- Um problema importante diz respeito à validade preditiva de qualquer modelo, ou seja, até onde o modelo pode ser usado para prever a utilidade de uma modalidade de tratamento na prática clínica.
- A retrovalidação dos modelos pré-clínicos é bastante forte, no sentido que agentes que são eficazes na clínica são geralmente eficazes em modelos animais. De fato, a grande maioria dos componentes eficazes na clínica são anticonvulsivantes e antidepressivos, que já se provaram eficazes em modelos animais. O que é claramente necessária é a conversão bem sucedida para a clínica de novas terapias eficazes em modelos animais.