

Artigo de Revisão

Aspectos biológicos e implicações clínicas na dor lombar crônica: uma revisão narrativa

Biological and clinical aspects in chronic low back pain: a narrative review

<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v10i1.8208>

Angela Shiratsu Yamada^{1*} ORCID: 0000-0002-6695-8938, Daniel Simon¹ ORCID: 0000-0003-1122-8468, Alessandra Hübner de Souza¹ ORCID: 0000-0002-6832-2765

RESUMO

Introdução: A dor lombar crônica possui alta prevalência e carga social, mas sua fisiopatologia é incerta e o tratamento insatisfatório. **Objetivo:** Realizar revisão narrativa da literatura sobre dor lombar crônica inespecífica, possíveis fenômenos, mecanismos biológicos e implicações clínicas. **Materiais e Métodos:** Artigos publicados entre 2014 e 2020, em inglês, com palavras-chave “*chronic low back pain*” e “*central sensitization*” nas bases de dados LILACS e MEDLINE foram incluídos. **Resultados:** A dor lombar crônica pode apresentar alterações da neuroplasticidade cerebral por sensibilização central e dor nociplástica. O fator neurotrófico derivado do cérebro é relacionado com a hiperexcitabilidade de neurônios centrais, facilitação da nocicepção e sensibilização central. As vias biológicas envolvem a degradação dos receptores de glutamato, acoplados à proteína G, por hiperatividade glial e circuitos corticolímbicos opioidérgicos e dopaminérgicos. Essa disfunção do processamento, amplificação da percepção e modulação da dor são as características da dor nociplástica. Além da avaliação clínica para excluir *red flags*, dosagens sanguíneas de citocinas pró e anti-inflamatórias; testes sensoriais quantitativos; e instrumentos como Inventário de Sensibilização Central parecem relevantes para a prática clínica. **Conclusão:** Alterações por sensibilização central podem estar associadas à dor lombar crônica, sendo necessárias maiores investigações já que as evidências sobre este tópico ainda são incipientes.

Palavras-chave: Dor Lombar Crônica; Sensibilização Central; Dor Nociciplástica; Neurotrofinas.

¹ Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde. Universidade Luterana do Brasil.

***Autor correspondente:** Universidade Luterana do Brasil - PPG Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde. Av. Farroupilha, 8001, prédio 22, 5º andar. Bairro São José. Canoas - RS. CEP 92425-900.

E-mail: angelasyamada@gmail.com

Submetido em: 07.02.2021

Aceito em: 16.06.2021

ABSTRACT

Introduction: Chronic low back pain has a high prevalence and social burden, but its pathophysiology is uncertain, and treatment is unsatisfactory. **Objective:** To perform a narrative review of the literature on chronic nonspecific low back pain, possible phenomena, biological mechanisms and clinical implications. **Materials and Methods:** Articles published between 2014 and 2020, in English, with keywords “chronic low back pain” and “central sensitization” in the LILACS and MEDLINE databases were included. **Results:** Chronic low back pain may present changes in brain neuroplasticity due to central sensitization and nociplastic pain. The brain-derived neurotrophic factor is related to the hyperexcitability of central neurons, facilitating nociception and central sensitization. Biological pathways involve the degradation of glutamate receptors, coupled to protein G, by glial hyperactivity and opioidergic and dopaminergic cortico-limbic circuits. This processing dysfunction, perception amplification and pain modulation are the characteristics of nociplastic pain. In addition to clinical evaluation to exclude red flags, blood dosages of pro and anti-inflammatory cytokines; quantitative sensory tests, and instruments such as the Central Sensitization Inventory seem relevant to clinical practice. **Conclusion:** Changes by central sensitization may be associated with chronic low back pain, requiring further investigation since the evidence on this topic is still incipient.

Keywords: Chronic Low Back Pain; Central Sensitization; Nociplastic Pain; Neurotrophins.

INTRODUÇÃO

A dor lombar crônica é considerada como a principal causa de incapacidade em todo o mundo^{1,2}. Dentre as dores crônicas de forma geral, a dor lombar continua sendo uma questão desafiadora para os clínicos^{3,4} e representa uma das maiores despesas nos sistemas de saúde globalmente⁴. Uma análise de base de dados brasileira entre 2012 e 2016 constatou que a dor lombar teve um custo total para a sociedade de US\$ 2,2 bilhões e as perdas de produtividade representaram 79% desses custos⁵. Apesar da alta prevalência e carga social, a fisiopatologia da dor lombar permanece obscura e o tratamento está longe de ser satisfatório⁶. Sendo assim, há uma necessidade contínua de investigar fenômenos, mecanismos e potenciais determinantes biológicos da dor lombar⁷.

A dor lombar é caracterizada como inespecífica quando a dor ocorre sem sinais de grave condição subjacente (como câncer, infecção ou síndrome da cauda equina), estenose espinal ou radiculopatia, ou outra causa específica da coluna vertebral (como fratura de compressão vertebral ou espondilite anquilosante). As alterações degenerativas em exames de imagem da coluna lombar são geralmente consideradas inespecíficas, uma vez que apresentam baixa correlação com os sintomas^{8,9}.

O termo dor nociplástica foi precedido pela nomenclatura dor de sensibilização central⁴ ou dor centralizada¹⁰, o que implicaria que toda dor nociplástica seria de origem central, o que ainda não foi demonstrado, apesar da dor crônica apresentar mudanças centrais¹¹. Independente das causas, as mudanças centrais parecem que ainda não podem explicar totalmente o surgimento da dor. Trouvin e Perrot¹¹ consideram que esse termo não pode ser aplicado a pacientes que relatam dor sem hipersensibilidade. Na ausência de critérios clínicos validados e correlações fisiopatológicas para identificar a dor nociplástica, pode ser prematuro afirmar que a dor nociplástica é aquela que não pode ser melhor explicada por outra dor. O desenvolvimento deste novo descritor ainda está em andamento. É necessária a caracterização dos sinais de nocicepção alterada, demonstração de achados clínicos e psicofísicos sugestivos dessa alteração^{12,13} corroborando com a necessidade de aprofundar os estudos nessa temática.

Desta forma, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a dor lombar crônica, os possíveis fenômenos e mecanismos biológicos relacionados e suas implicações clínicas.

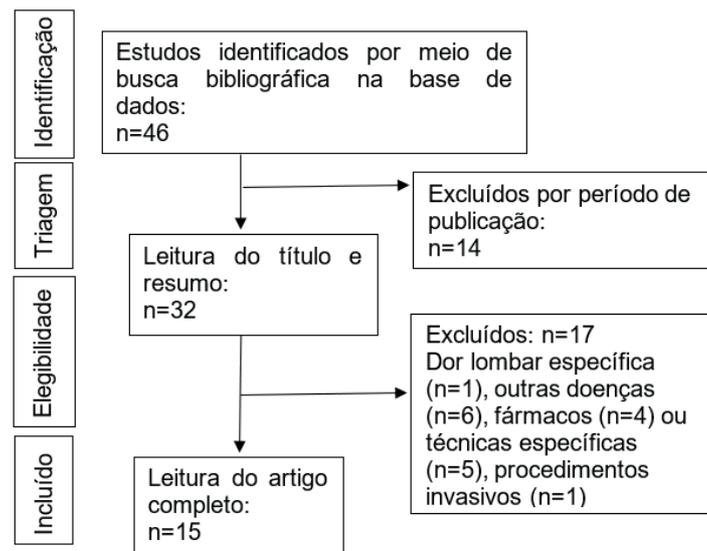
MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar essa revisão narrativa da literatura, foi realizada uma busca com as seguintes palavras-chave: “chronic low back pain” e “central sensitization”. As perguntas de pesquisa foram: Quais são os fenômenos e mecanismos fisiológicos relacionados com a dor lombar crônica? E quais são as suas implicações clínicas? A busca de artigos incluiu pesquisa em bases eletrônicas e busca manual de citações nas publicações inicialmente identificadas. As bases eletrônicas pesquisadas foram PubMed para acesso à base de dados *Medical literature analysis and retrieval system online* (MEDLINE) e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa foi realizada com as palavras-chave nas bases de dados, sendo identificados 46 artigos (Figura 1). As publicações no período de 2014 a 2020 e com idioma inglês foram selecionadas, sendo excluídos 14 artigos anteriores a esse período (n=14). Foram excluídos os artigos para dor lombar específica (n=1) ou que incluíam outras doenças como fibromialgia, enxaqueca, dor visceral (n=6), com enfoque em tratamento farmacológico (n=4), validação de instrumentos ou tratamento sobre técnicas específicas (n=5) ou procedimentos invasivos (n=1), permanecendo 15 artigos para leitura completa.

Figura 1. Fluxograma para revisão de literatura.



De acordo com os critérios estabelecidos, foram revisados 15 artigos que estão listados na Tabela 1. A análise dos resultados e a discussão dos dados serão apresentadas em função da temática: dor nociplástica, neurotrofinas, sensibilização central e implicações clínicas.

Tabela 1. Artigos utilizados para a revisão de literatura.

Autores	Temática
Yu et al. ⁶	Via mesocorticolímbica na regulação da dor lombar crônica
Freyenhagen et al. ¹³	Dor mista
Trouvin e Perrot ¹¹	Novos conceitos de dor
Aoyagi et al. ¹⁴	Subgrupo de pacientes com sensibilização central

Autores	Temática
Chimenti et al. ¹⁵	Abordagem baseada em mecanismos de dor para tratamento fisioterapêutico
Greenwald e Shafritz ⁹	Neurociência integrativa: das alterações celulares ao comportamento
López-Pérez et al. ¹⁶	Neurotrofinas dolorosas e seu papel na dor visceral
Arendt-Nielsen et al. ¹⁷	Avaliação e manifestação de sensibilização central em diferentes condições de dor crônica
Nijs et al. ¹⁸	Distúrbios do sono e estresse como ativação glial - tratamento da sensibilização central em pacientes com dor crônica
Sanzarello et al. ¹⁹	Sensibilização central na dor lombar crônica: revisão
Clauw ²⁰	Diagnóstico e tratamento da dor baseado em mecanismos subjacentes
Izzo et al. ²¹	Dor na coluna: fisiopatologia e papel da imagem no diagnóstico e tratamento
Nijs et al. ¹⁰	BDNF: neuroplasticidade - alvo terapêutico
Nijs et al. ⁴	Dor lombar: diretrizes para classificação clínica de dor neuropática, nociceptiva ou de sensibilização central
Nijs et al. ³	Dor crônica sem explicação: tratamento da sensibilização central

Dor nociplástica

A dor nociplástica foi descrita pela IASP como dor decorrente de nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tecidual real ou ameaça de dano causando a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial¹⁵.

A dor nociplástica é caracterizada por disfunção no processamento da dor que amplifica e realça a percepção ou modulação da dor^{4,20}. Assim, o paciente apresenta dor multifocal, aumento da capacidade de resposta a uma variedade de estímulos como a pressão mecânica (hiperalgesia/alodinia) substâncias químicas (odores, pesticidas, medicamentos), estímulos elétricos, luminosidade, som/ruído, clima (frio e/ou calor). Além disso, relata sintomas somáticos associados à dor, como fadiga, depressão e ansiedade, distúrbios do sono, dificuldades de memória, tensão, estresse, emoções e carga mental^{4,15,19,20}. Esses sintomas psicossociais são relacionados à sensibilização central¹⁴.

As dores nociceptiva e neuropática podem ser classificadas como “dor lombar específica” por ter claro diagnóstico patoanatômico, apresentando alterações físicas como sensibilização periférica na dor nociceptiva e alteração no sistema somatossensorial na dor neuropática. No entanto, em 85% dos casos, não há diagnóstico preciso, resultando no rótulo “dor lombar inespecífica”⁴.

Para a classificação do mecanismo de dor de sensibilização central, as diretrizes estabelecidas por Nijs et al.⁴ estabelecem critérios para avaliação que inclui exclusão de *red flags*, utilização dos descritores de dor característicos para dor nociceptiva e/ou neuropática e exclusão clínica das mesmas como fonte primária da dor, avaliando se a experiência dolorosa é desproporcional à natureza da lesão ou patologia, se a distribuição é difusa e não segue padrão neuroanatômico lógico; e se apresenta sensibilização central, recomendando a utilização do Inventário de Sensibilização Central (CSI).

Uma classificação clínica para dor lombar foi proposta, sendo sistematizada em mecanismos de dor nociceptiva, neuropática e nociplástica, podendo ocorrer de forma isolada ou coexistir no paciente com dor lombar. Nos casos agudos, há predominância de dor nociceptiva por sensibilização periférica. E nos casos de dor lombar crônica, predomina a dor nociplástica, apesar de poder haver sobreposição de dor neuropática e nociplástica nesses casos¹⁵ sendo considerada como dor mista¹³. A dor deixa de ser reconhecida como um sintoma de origem periférica e com a cronificação, passa a ser um construto multidimensional e se torna uma doença¹².

Além das três categorias de mecanismos de dor nociceptivo, neuropático, nociplástico, uma abordagem que contextualiza os fatores psicossociais e o sistema de movimento foi proposta por Chimenti et al.¹⁵. Os autores consideram que é preciso primeiro avaliar os sinais e sintomas sugestivos de alterações nos tecidos periféricos e nociceptores, inibição central reduzida e/ou excitabilidade central aumentada, sinais e sintomas de dor neuropática, analisar os fatores psicossociais e padrões de alteração do sistema de movimento. Assim que os mecanismos que contribuem para a dor do paciente forem identificados, o clínico pode ser mais específico com a avaliação geral e priorizar a intervenção para o alvo específico do mecanismo primário da dor. A proposta dessa avaliação engloba a história relatada pelo paciente, aplicação de questionários e testes sensoriais quantitativos (QST), que apesar de não mensurar diretamente os mecanismos de dor, podem ser inferidos indiretamente e com custo relativamente baixo, tornando possível sua aplicabilidade no ambiente clínico.

Neurotrofinas

Qualquer fator secretado que tenha efeito nutritivo ou de sustentação sobre neurônios pode ser considerado como um fator neurotrófico¹⁶. Dentre os fatores neurotróficos, a família das neurotrofinas inclui o fator de crescimento do nervo (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)¹⁰.

Receptores de neurotrofina são expressos, isoladamente ou em diferentes combinações, em uma grande variedade de tipos de neurônios e células da glia, tanto no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP), assim como em uma variedade de tipos de células não-neuronais. Embora o receptor tirosina quinase B (TrkB) seja predominantemente expresso no SNC, receptores TrkA e TrkC são largamente encontrados em neurônios periféricos¹⁶.

Tanto o NGF como o BDNF estão envolvidos na sensibilização a diferentes estímulos e têm papel importante na dor. O NGF participa principalmente na sensibilização dos aferentes primários (neurônios do corno dorsal da medula), enquanto o papel do BDNF é mais relacionado à sensibilização central¹⁶.

O BDNF pode ser produzido por uma variedade de células, incluindo neurônios, leucócitos, micróglia e astrócitos¹⁰. A proteína BDNF é normalmente produzida por um subconjunto sensorial primário de nociceptores TrkA+, armazenados em vesículas centrais densas e liberados em resposta à atividade nociceptora. Níveis altos de NGF, relacionados com a inflamação, favorecem a maior produção de BDNF, e as células microgliais da medula espinhal ativadas podem liberar BDNF¹⁶. O BDNF se liga aos receptores TrkB na superfície dos neurônios de segunda ordem, resultando em aumento da excitabilidade¹⁰, modulando a excitabilidade dos neurônios no corno dorsal. Assim, o BDNF é um neuromodulador importante na transdução da nocicepção, fortalecendo as sinapses excitatórias-glutamatérgicas, com potencialização devido à fosforilação de subunidades do receptor N-metil-D-aspartato^{10,16}.

É crescente a consciência de que fatores neurotróficos, como o BDNF, têm um papel no início e/ou sustentação da hiperexcitabilidade dos neurônios centrais na dor. O BDNF possui a capacidade de alterar as vias da dor em todos os níveis, dos nociceptores periféricos aos neurônios da medula espinhal e cérebro. O BDNF serve como um regulador chave da plasticidade sináptica no SNP e SNC, no qual tem uma forte ação protetora que promove a sobrevivência e a neurogênese neuronal. Quando ocorre uma lesão ou inflamação, há liberação de BDNF e com isso, hiperexcitabilidade neuronal como resposta adaptativa de proteção para a região do corpo afetada. No entanto, torna-se mal-adaptativo no estágio crônico, pois com a recuperação do dano tecidual e resolução da inflamação, seria uma ação fisiológica normal inibir o aumento da excitabilidade. Na maioria dos casos, essa hiperexcitabilidade é cessada, mas quando isso não ocorre, desenvolve-se a sensibilização central¹⁰.

Sensibilização central

Segundo a IASP, a definição de sensibilização central é o aumento da capacidade de resposta dos neurônios nociceptivos no SNC aos seus *inputs* (entrada aferente) normal ou sub limiar¹⁷, com amplificação da sinalização neural dentro do SNC que provoca hipersensibilidade à dor e aumento da capacidade de resposta de neurônios nociceptivos no SNC^{4,18,19} em decorrência de estímulos nocivos e inofensivos que podem resultar em dor desproporcional ao estímulo^{9,18}.

A sensibilização central apresenta como características a hiperalgesia difusa, processamento da dor aumentado, mudanças no tamanho e forma do córtex cerebral, e anomalias neuroquímicas relacionadas com o SNC^{17,20}. As afecções relacionadas com a sensibilização central apresentam em comum a dor persistente por pelo menos 3 meses ou ocorrendo episodicamente dentro de um período de 6 meses, na ausência de causas patogênicas identificáveis¹⁹.

A síndrome de sensibilidade central é um termo proposto para distúrbios não orgânicos que se presume compartilhar a sensibilização central como etiologia a sensibilização central. Os sintomas físicos que são inexplicáveis por causa orgânica e testes diagnósticos modernos são um fenômeno relativamente comum, cerca de 10% dos sintomas físicos relatados^{3,4,22}. E tem sido reconhecida como um potencial mecanismo fisiopatológico subjacente a algumas disfunções crônicas de dor, como a dor lombar crônica, fibromialgia, cefaleia tensional, desordem temporomandibular, cervicálgia crônica, síndrome dolorosa miofascial, osteoartrite, síndrome do cólon irritável, cistite intersticial^{3,17,19,22}, dor neuropática, síndrome do chicote, dor após tratamento de câncer, dor crônica no ombro, síndrome da fadiga crônica, artrite reumatoide, tendinopatia patelar e epicondilite lateral¹⁸.

Os *inputs* nociceptivos periféricos podem ativar vias biológicas que facilitam o processo de sensibilização central, por pelo menos três mecanismos, sendo: 1) pela degradação dos receptores de glutamato, 2) receptores acoplados à proteína G e 3) produtos da hiperatividade glial. Quando a sensibilização central está presente, *inputs* nociceptivos periféricos prolongados resultam em liberação de estímulos excitatórios, desencadeando uma cascata de transdução em que várias proteínas quinase fosforilam três receptores de glutamato ionotrópicos (receptores NMDA, AMPA e cainato) e receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) aumentando a atividade, densidade desses receptores e excitabilidade neuronal, se tornando saliente e favorecendo o potencial pós-sináptico excitatório no corno dorsal da medula espinhal. Como resultado, os neurônios do corno dorsal da medula espinhal e do sistema nervoso central respondem à entrada nociceptiva a limiares mais baixos⁹.

A excitabilidade neuronal também pode ser pela ação dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) que estão localizados nas membranas plasmáticas e terminais nervosos dos neurônios sensoriais ao longo das vias nociceptivas, dispersos em todo o sistema nervoso. A transição de dor aguda para crônica está associada à mudança na sinalização de GPCR por uma hiperexcitabilidade no nociceptor⁹. A síntese e degradação do GPCR para remodelação sináptica de longo prazo poderia ser normalizada e diminuir os sintomas de dor crônica, mas como quantificar a taxa de *turnover* ainda não está bem estabelecido⁹.

A via de sensibilização central pode ocorrer pelo aumento da atividade das células da glia (astrócitos e microglia) nas vias nociceptivas, sendo considerada como resposta fisiopatológica de neuroinflamação. Assemelham-se a funções fisiológicas de células imunes e, portanto, podem ser referidas como células do tipo imune ou imunocompetentes¹⁸. Além da microglia, os astrócitos são capazes de detectar a presença de um estímulo nocivo e respondem exibindo hipertrofia, aumentando as citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), quimiocinas CXCL1 e enzima óxido nítrico sintase que contribuem para a hiperalgesia e alodinia¹⁸.

As microglias são referidas como macrófagos residentes no cérebro, apresentam alto grau de motilidade dentro do SNC, realizando um processo de varredura no microambiente molecular e celular, desempenhando papel na formação/eliminação de sinapses, como na aprendizagem, no refinamento dos circuitos neuronais e proteção contra lesões. A neurotransmissão regula a motilidade da microglia, sendo aumentada pela ação glutamatérgica e diminuída pela gabaérgica⁹. A microglia não ativada

ao invés de estar em estado de repouso, em modo “descansar”, está em estado de “vigilância”. Após a ativação, se transforma em fenótipo amebóide fagocítico e suas ações dependem do subtipo de ativação. Essa classificação do subtipo não é fixa, estática e parece ser mais um processo contínuo como polarização, sendo denominado de M1 o subtipo/polarização pró-inflamatório (secreta citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral-alfa [TNF- α], IL-1 β , IL-6, BDNF e radicais livres), e M2 o subtipo/polarização anti-inflamatório (secreta, por exemplo, IL-10) para resolver a inflamação e fatores tróficos para promover a cicatrização tecidual. A polarização entre M1-M2 também tem efeitos sobre a sinaptogênese, sendo que a M1 no estado inflamatório resulta na eliminação das sinapses, enquanto a M2 estimula a sinaptogênese. Uma das hipóteses para a dor crônica ocorrer em algumas pessoas e em outras não pode ser pela polarização ativada na microglia¹⁸.

A superativação glial aumenta os precursores do glutamato. Ao converter glutamato extracelular em glutamina, as células astrogliais estimulam os neurônios pré-sinápticos para continuar produzindo glutamato, um estimulante neurotransmissor. E, também estimulam a atividade dos receptores do glutamato, tanto os ionotrópicos como os metabotrópicos. Além disso, a atividade astrogliar produz citocinas pró-inflamatórias que aumentam a liberação de neuroquímicos excitatórios, sendo considerada uma entrada nociceptiva adicional^{9,18}. Dado que a sensibilização central não se reverte com o tempo, a atividade astrogliar facilita a sensibilização central a uma velocidade maior do que a degradação do receptor inverte esse processo⁹.

A superativação da glia e o subsequente estado neuroinflamatório são caracterizados por níveis elevados de BDNF, IL-1 β , TNF- α e aumentam a excitabilidade dos neurônios do sistema nervoso central através de mecanismos como potenciação de longa duração (LTP) e aumento da eficácia sináptica. O aumento de TNF- α e expressão elevada do gene IL-1 β estão relacionados à LTP, que é um dos principais mecanismos celulares de aprendizagem e memória mal adaptativa e contribui para a sensibilização central¹⁸.

A sensibilização central é o produto final de todas as alterações neuroplásticas na dor incluindo hiperexcitabilidade do SNC para alterações de entrada sensoriais, potenciação de longa duração de sinapses na medula espinhal e no cérebro, resultando em rede de saliência hiperativa e troca de antinocicepção para facilitação nociceptiva descendente^{3,14,20}. Há aumento da facilitação nociceptiva através de neurotransmissores pró-nociceptivos com o aumento dos níveis de líquido cefalorraquidiano, substância P, glutamato, NGF e BDNF. E também redução dos fatores antinociceptivos com níveis reduzidos de neurotransmissores que inibem a transmissão da dor como metabólitos da serotonina, norepinefrina, dopamina, encefalinas e ácido gama-amino-butírico (GABA) contribuindo para inibição nociceptiva diminuída, os quais podem levar a um aumento no processamento sensorial da dor^{1,10,20}.

Esse mau funcionamento dos mecanismos descendentes antinociceptivos implica no ciclo de retroalimentação do núcleo dorsal da rafe e é avaliada como modulação da dor condicionada^{10,17}. A somação temporal da dor pelo fenômeno de *wind-up* refere-se ao aumento da atividade das vias facilitadoras da dor, e uma vez definido, é mantido por uma série de *feedbacks* positivos que persistem com o mínimo de nocicepção ou sem nocicepção nenhuma, ou seja, sem entrada periférica^{17,21}.

Estudos que utilizaram ressonância magnética funcional observaram que indivíduos com dor nociplástica tiveram as regiões de processamento da dor no cérebro com atividade neuronal aumentada quando comparado aos indivíduos saudáveis²⁰. Várias metanálises de estudos de ressonância magnética resumiram as regiões cerebrais que mostram ativação, sendo consideradas como neuromatriz/*neurotags* da dor. Essa neuromatriz engloba tanto regiões conhecidas pela sensação de dor aguda: ínsula, córtex cingulado anterior (CCA), córtex pré-frontal medial (mPFC) e córtex somatossensorial primário e secundário (SI e SII) como também envolve regiões não relacionadas com a dor aguda: núcleos do tronco cerebral, córtex de associação parietal e córtex frontal dorsolateral^{10,19}. Assim, afeta vários componentes do SNC: medula espinhal, tronco cerebral, tálamo, sistema límbico e córtex cerebral¹⁹. Dessa forma, o sistema de dor envolve estruturas cerebrais somatossensorial, límbico e associativas, podendo afetar o funcionamento cognitivo e emocional em geral. As estruturas mediais respondem à dimensão afetiva (emocional) e as estruturas laterais, como o córtex somatossensorial, estão envolvidas no processamento sensorial da dor - onde e como é sentido^{20,22}.

Em pacientes com dor lombar crônica, foi identificada atividade anormal e conectividade funcional em ressonância magnética funcional (fMRI) envolvendo alvos corticais e límbicos da área tegmentar ventral; por exemplo, CCA, mPFC e hipocampo. Essas vias mesolímbicas (hipocampo) e mesocorticais (CCA e mPFC) estão sendo associadas à fisiopatologia da dor lombar crônica e à sensibilização central⁶. As vias mesocorticolímbicas são conhecidas por mediar o processamento de recompensas, sendo o hipocampo uma região-chave na aprendizagem e na memória, e foi previamente identificado em estudos de fMRI sobre dor e ansiedade. O aumento da intensidade da dor nas costas induziu um aumento na conectividade mesocortical, corroborando com o compartilhamento das vias dopaminérgicas entre os sistemas de dor e recompensa. A manipulação dessas vias dopaminérgicas demonstrou modular de forma confiável o componente afetivo da dor e motivar as respostas comportamentais ao alívio da dor²³.

Embora as vias mesocortical (envolvendo o CCA e mPFC) e mesolímbica (envolvendo o hipocampo) sejam interrompidas na dor lombar crônica, os resultados atuais sugerem que as disfunções na via mesolímbica podem ser ainda mais significativas, pois essa interrupção no circuito mesolímbico facilita a sensibilização à dor, pode contribuir para a transição da dor subaguda para a crônica e também pode estar subjacente a disfunções emocionais e de aprendizagem associadas à dor crônica, mas também foram associados ao alívio da dor e analgesia induzida pela dor⁶.

O CCA foi relacionado às características aversivas da dor, com o comportamento de evitação e participa na motivação para buscar alívio²³. Além disso, o CCA possui densa quantidade de receptores opioides, e desempenha papel fundamental no sistema modulador descendente da dor, iniciando a liberação de opioides endógenos e inibe a sinalização nociceptiva da periferia⁶.

Esses estudos de neuroimagem fornecem evidências de alterações anatômicas e neurológicas nos circuitos corticolímbicos opioidérgicos e dopaminérgicos na dor crônica. Dessa forma, as mudanças mal adaptativas nos circuitos de valores e recompensa podem representar uma “memória da dor”, de modo que as decisões motivacionais são distorcidas no sentido de aumentar a magnitude e quantidade de *inputs* nociceptivos, enquanto diminui o valor e o benefício do alívio da dor²³.

A sensibilização central não está presente em todos os pacientes com dor crônica¹⁰. Nem todos os pacientes com dor lombar crônica têm sensibilização central, mas se estiver presente ela pode dominar o quadro clínico, modular a transição para cronicidade e mediar as respostas ao tratamento¹⁹.

Implicações clínicas

O uso da anatomia ou radiografia como métodos diagnósticos isolados (modelo biomédico) sem considerar os mecanismos de dor subjacentes (modelo biopsicossocial) é insuficiente para guiar os cuidados da reabilitação em pacientes com dor lombar crônica¹⁵. A incompatibilidade comum entre patologias teciduais e dor é sustentada por achados entre assintomáticos de 80 anos de idade, entre os quais 96% apresentavam sinais de degeneração discal⁸. Técnicas de imagem, particularmente ressonância magnética e tomografia computadorizada, podem identificar anormalidades que não estão relacionadas aos sintomas das costas, já que são igualmente prevalentes em pessoas com e sem dor. Assim, o diagnóstico de dor lombar crônica inespecífica é um diagnóstico de exclusão, baseado principalmente em critérios de exame clínico subjetivo e físico. Durante a avaliação, exclui-se a presença de *red flags*, que indicam doenças graves, sistêmicas ou com déficits neurológicos, classificadas como dor lombar específica, representando menos de 15% dos casos¹⁹.

Como os mecanismos biológicos podem ser caracterizados em três classes, é importante que o clínico diferencie os três tipos de dor. A dor nociceptiva (periférica) é indicada por dor localizada na área da lesão tecidual dentro do tempo normal de cicatrização. Pode apresentar hiperalgesia primária, com aumento da sensibilidade periférica, com baixo limiar de dor à pressão no local da lesão¹⁵. A gravidade da dor e a incapacidade percebida ou relatada são proporcionais à natureza e extensão da lesão ou patologia¹⁹.

A dor neuropática ocorre quando há uma lesão ou doença dentro do sistema somatossensorial, devido a lesões diretas no nervo ou doenças metabólicas. É evidenciada por sintomas neurais positivos como formigamento, queimação, disestesia e/ou sintomas neurais negativos como diminuição da sensibilidade¹⁵. A localização da disfunção sensorial deve ser neuroanatomicamente lógica¹⁹.

Além dessas alterações clínicas para o diagnóstico diferencial do tipo de dor, há a proposta da aplicação do Inventário de Sensibilização Central (CSI) proposto por Mayer et al.²⁴ e validado para o Brasil (versão CSI-BP) por Caumo et al.²². O objetivo clínico do CSI é ajudar a avaliar melhor os sintomas que parecem ser associados à sensibilização central, para melhor categorizar e identificar a gravidade da disfunção. Isso pode ajudar a minimizar ou evitar diagnósticos desnecessários e planejar o tratamento mais adequado²⁴. O CSI-BP foi considerado instrumento psicometricamente forte e confiável, apresentando correlação positiva com BDNF sérico e disfunção do sistema modulador descendente de dor²².

Assim, durante a avaliação dos pacientes com dor lombar crônica, exames laboratoriais para análise da dosagem de BDNF, IL-1 β , TNF- α como parâmetros para avaliar a ativação de células gliais, podem ser significativos para auxiliar o diagnóstico da dor nociplástica¹⁸. Também se notou a importância dos testes sensoriais quantitativos para avaliar a somação temporal e a modulação da dor condicionada para verificar o comprometimento das vias aferentes nociceptivas e a modulação da via descendente inibitória como parâmetro em casos de comprometimento de sensibilização central^{15,19}.

Os exames de ressonância magnética funcional parecem fornecer evidências de alterações nos circuitos corticolímbicos opioidérgicos e dopaminérgicos na dor lombar crônica²³ que podem ser promissores. No entanto, seu custo torna inviável sua aplicação para a prática clínica no momento, reforçando a necessidade de buscar estratégias economicamente mais plausíveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação através da compreensão dos mecanismos subjacentes da dor parece ser fundamental para atuação em dor, independente da patologia de base. Os estudos consideram que as causas biológicas periféricas estão mais relacionadas com o aparecimento da dor lombar e a cronificação da dor está relacionada com alterações da neuroplasticidade cerebral. Avaliar o comprometimento central é de extrema importância para caracterização da dor nociplástica. Portanto, além da avaliação clínica para excluir as *red flags*, outras abordagens parecem válidas, tais como: dosagens sanguíneas de BDNF, IL-1 β e TNF- α ; avaliação dos testes sensoriais quantitativos; e aplicação de instrumentos como o CSI. Além disso, novas pesquisas são necessárias para confirmação dos mecanismos e linha de atuação, já que as evidências atuais ainda são incipientes.

Contribuições

ASY: Desenho do estudo, interpretação e discussão dos dados, escrita do artigo.

DS: Desenho do estudo, interpretação e discussão dos dados.

AHS: Desenho do estudo, interpretação e discussão dos dados.

Conflito de Interesse

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Clark S, Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018 March 21; 391(10137): 2302. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30725-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30725-6).
2. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 March 21; 391(10137): 2356–67. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X).
3. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: An update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug; 15(12): 1671–83. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2014.925446>.
4. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, et al. Low back pain: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015 May-Jun; 18(3): E333–46.
5. Carregaro RL, Tottoli CR, Rodrigues DDS, Bosmans JE, da Silva EN, van Tulder M. Low back pain should be considered a health and research priority in Brazil: Lost productivity and healthcare costs between 2012 to 2016. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 1; 15(4): 1–15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230902>.
6. Yu S, Li W, Shen W, Edwards RR, Gollub RL, Wilson G, et al. Impaired mesocorticolimbic connectivity underlies increased pain sensitivity in chronic low back pain. *Neuroimage*. 2020 Sep; 218:116969. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116969>.
7. Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, Costa LM, Woolf A, Schoene M, et al. Low back pain: a call for action. *Lancet*. 2018 March 21; 391(10137): 2384–8. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30488-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4).
8. Brinjikji PH, Luetmer BC, Comstock BW, et al. Systematic Literature Review of Imaging Features of Spinal Degeneration in Asymptomatic Populations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 April; 36(4): 811-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4173>.
9. Greenwald JD, Shafritz KM. An integrative neuroscience framework for the treatment of chronic pain: from cellular alterations to behavior. *Front Integr Neurosci*. 2018 May 23; 12(18): 1-16. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00018>.
10. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: A new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets*. 2015 Apr; 19(4): 565–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2014.994506>.
11. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 May 13; 33(3): 1014-15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>.
12. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*. 2019 Jan; 160(1):28-37. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>.
13. Freynhagen R, Rey R, Argoff C. When to consider “mixed pain”? The right questions can make a difference! *Curr Med Res Opin*. 2020 Oct 21; 36(12): 2037-2046. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1832058>.
14. Aoyagi K, He J, Nicol AL, Clauw DJ, Kluding PM, Jernigan S, et al. A Subgroup of Chronic Low Back Pain Patients With Central Sensitization. *Clin J Pain*. 2019 Nov; 35(11): 869-879. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000755>.
15. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys Ther*. 2018 May; 98(5): 302-14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ptj/pty030>.
16. López-Pérez AE, Nurgali K, Abalo R. Painful neurotrophins and their role in visceral pain. *Behav Pharmacol*. 2018 Apr; 29: 120-39. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/FBP.0000000000000386>.

17. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):216–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1140>.
18. Nijs J, Loggia ML, Polli A, Moens M, Huysmans E, Goudman L, et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Aug; 21(8): 817–26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/14728222.2017.1353603>.
19. Sanzarello I, Merlini L, Rosa MA, Perrone M, Frugiuele J, Borghi R, et al. Central sensitization in chronic low back pain: A narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016 Nov; 29(4): 625–33. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3233/BMR-160685>.
20. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 May 23; 29(1): 6-19. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.024>.
21. Izzo R, Popolizio T, D'Aprile P, Muto M. Spinal pain. *Eur J Radiol*. 2015 May; 84(5):746–56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.01.018>.
22. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, Herbstrith EG, Busanello Sipmann R, Souza A, et al. The central sensitization inventory validated and adapted for a Brazilian population: Psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*. 2017 Sep; 10:2109–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S131479>.
23. Porreca F, Navratilova E. Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. *Pain*. 2017 Apr; 158 Suppl 1(Suppl 1): S43-S49. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000798>.
24. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the Central Sensitization Inventory (CSI). *Pain Pr*. 2012 Apr; 12(4): 276–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>.