

A watercolor illustration of a person in a dynamic, athletic pose, rendered in shades of blue and purple. The person is positioned in the lower right, with one arm raised and legs spread. The background features soft, blended watercolor washes in similar colors. Overlaid on the center is the text 'CONHEÇA A SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL / DOR DISFUNCIONAL' in white, bold, sans-serif font.

**CONHEÇA** A  
SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL /  
**DOR** DISFUNCIONAL



# Comitê de Desenvolvimento

---

**Mario H. Cardiel, MD, MSc**  
Reumatologista  
Morelia, México

**Supranee Niruthisard, MD**  
Especialista em Dor  
Bangkok, Tailândia

**Jose Antonio San Juan, MD**  
Cirurgião Ortopedista  
Cidade de Cebu, Filipinas

**Andrei Danilov, MD, DSc**  
Neurologista  
Moscou, Rússia

**Germán Ochoa, MD**  
Ortopedista  
Bogotá, Colômbia

**Ammar Salti, MD**  
Consultor Anestesista  
Abu Dhabi, Emirados Árabes  
Unidos

**Smail Daoudi, MD**  
Neurologista  
Tizi Ouzou, Argélia

**Milton Raff, MD, BSc**  
Consultor Anestesista  
Cidade do Cabo, África do Sul

**Xinping Tian, MD**  
Reumatologista  
Pequim, China

**João Batista S. Garcia, MD, PhD**  
Anestesiologista  
São Luis, Brasil

**Raymond L. Rosales, MD, PhD**  
Neurologista  
Manila, Filipinas

**Işin Ünal-Çevik, MD, PhD**  
Neurologista, Neurocientista e  
Especialista em Dor  
Ankara, Turquia

**Yuzhou Guan, MD**  
Neurologista  
Pequim, China



# Objetivos de Aprendizagem

---

- Após concluir este módulo, os participantes conseguirão:
  - Discutir a prevalência de várias síndromes envolvendo a sensibilização central/ dor disfuncional, focando na fibromialgia
  - Entender o impacto das síndromes envolvendo a sensibilização central/ dor disfuncional, como a fibromialgia, na capacidade funcional do paciente e na qualidade de vida
  - Explicar a fisiopatologia da sensibilização central/ dor disfuncional
  - Reconhecer as características clínicas fundamentais da fibromialgia
  - Selecionar as estratégias farmacológicas e não farmacológicas apropriadas para o tratamento da fibromialgia

---

# **FISIOPATOLOGIA**



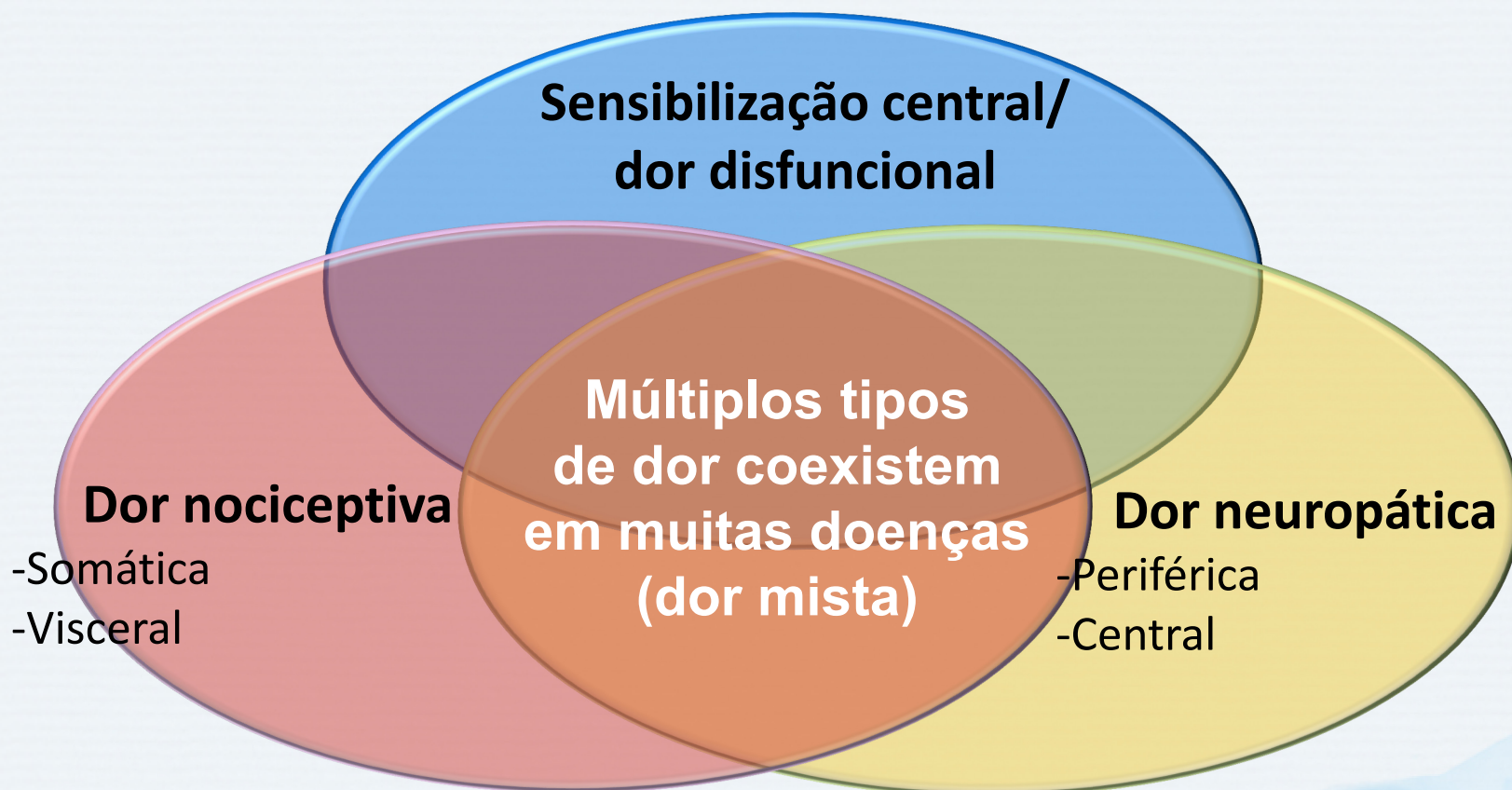


---

Visão geral



# Classificação fisiopatológica da Dor



# O que é sensibilização central/ dor disfuncional?

## Definição

- Amplificação da sinalização neural dentro do CNS que gera hipersensibilidade à dor

## Exemplos

- Fibromialgia
- Síndrome do intestino irritável
- Cistite intersticial
- Distúrbio da articulação temporomandibular
- Pode estar presente em muitos pacientes com lombalgia crônica, osteoartrite e artrite reumatoide

## Qualidade da Dor

- Queimação
- Lancinante
- Similar a choque elétrico
- Geralmente difusa
- Frequentemente com alodinia e/ou hiperalgesia



# Características Clínicas da sensibilização central/ dor disfuncional

---

## Dor

- Dor no corpo todo
- Músculos rígidos/doloridos
- Cefaleia
- Dor no maxilar
- Dor pélvica
- Dor na bexiga/ao urinar

## Ansiedade/Depressão

- Triste ou deprimido
- Ansiedade
- O estresse piora os sintomas
- Tensão no pescoço e ombro
- Cerra/range os dentes

## Fadiga

- Não dorme bem
- Não descansado pela manhã
- Cansa-se facilmente com atividade física

## Outros sintomas

- Dificuldade de se concentrar
- Precisa de ajuda nas atividades diárias
- Sensibilidade a luzes fortes
- Problemas de pele
- Diarreia/ constipação



# O que é fibromialgia?

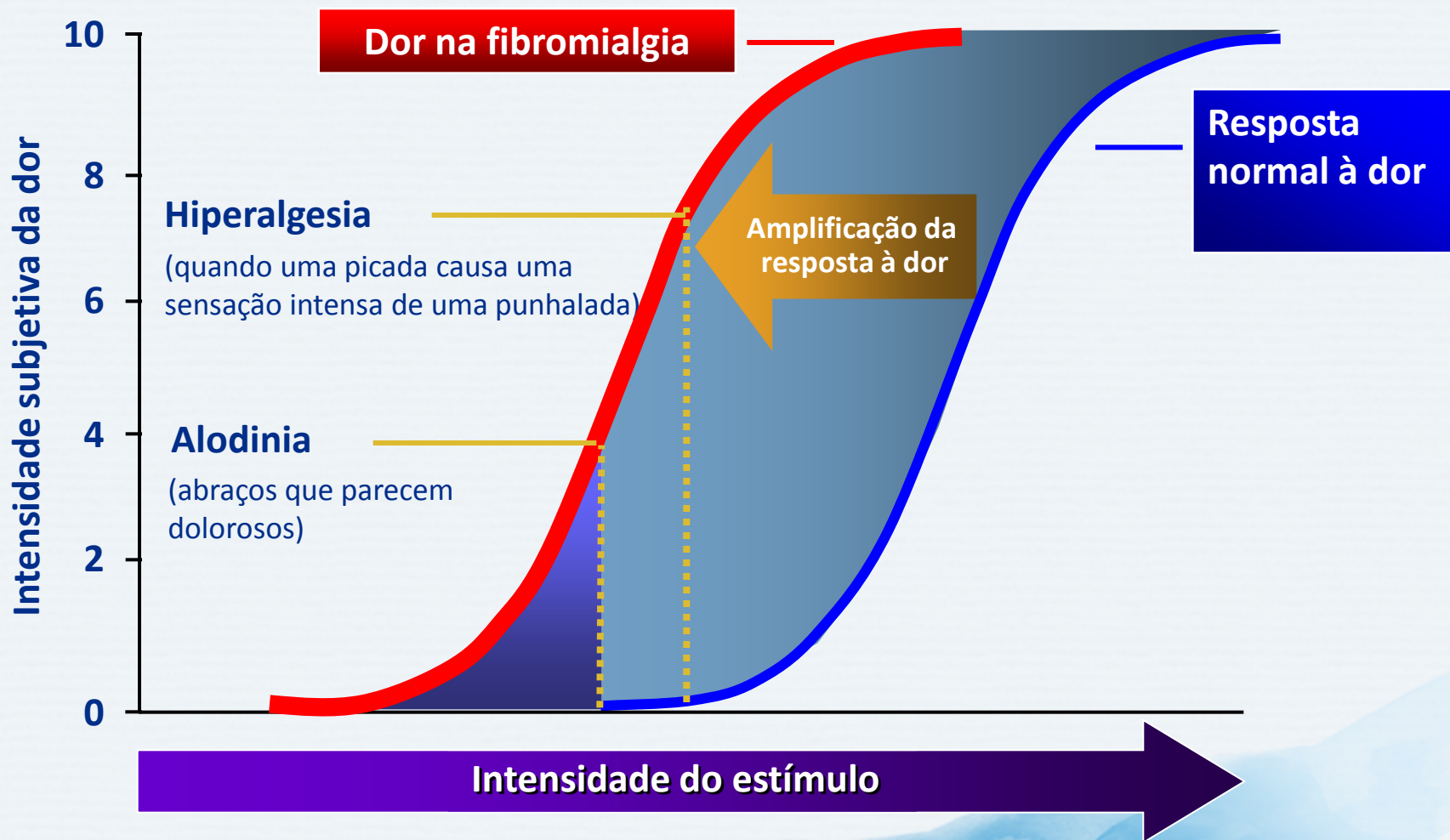
---

A fibromialgia é um transtorno de dor disseminada crônica comum, caracterizado por uma amplificação dos sinais de dor, semelhante ao “controle de volume” sendo configurado muito alto.



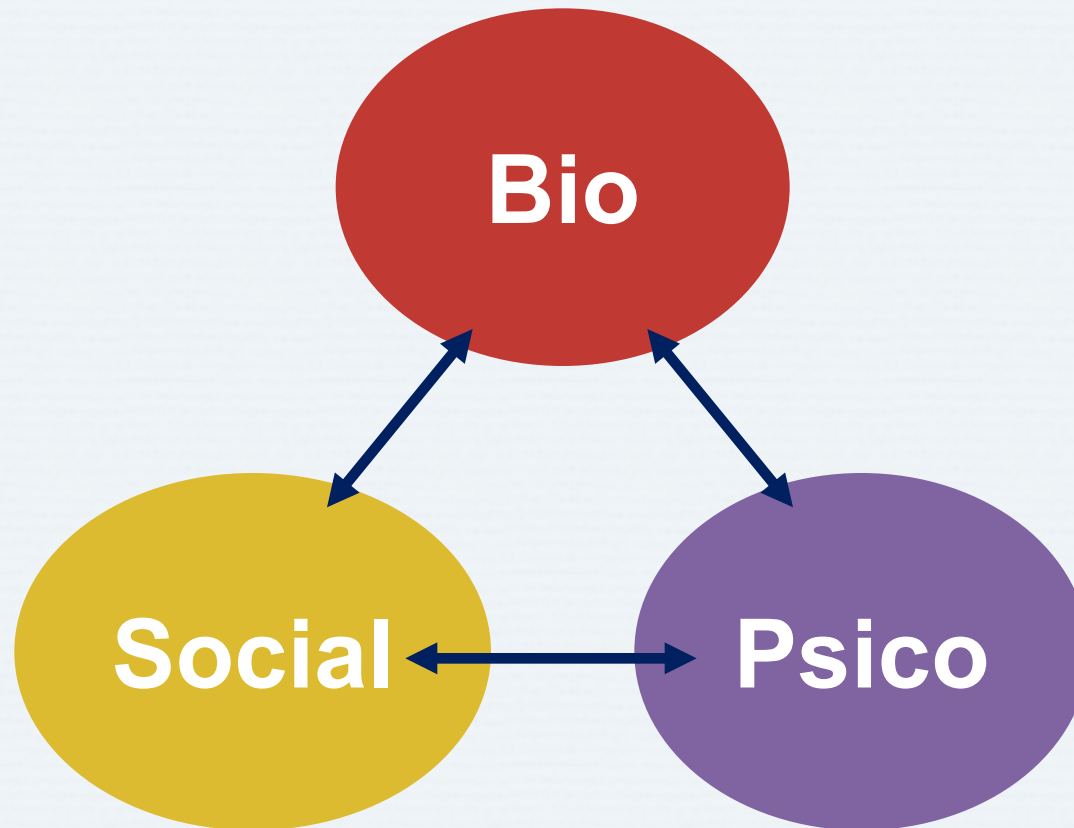


# Fibromialgia: Uma Resposta Amplificada à Dor



# Modelo Biopsicossocial da Dor

---



---

# Etiologia





# Etiologia das Síndromes de Sensibilização central

---

- As ***síndromes de sensibilização central*** são um grupo de distúrbios indistintos do ponto de vista médico nos quais não é possível encontrar uma causa orgânica
  - Os exemplos incluem:
    - Fibromialgia
    - Síndrome da fadiga crônica
    - Síndrome do intestino irritável
    - Distúrbio da articulação temporomandibular
    - Cefaleia tensional/enxaqueca
- Esses distúrbios compartilham muitos sintomas, incluindo a dor
- A sensibilização central foi proposta como a etiologia de origem dessas doenças



# Etiologia da Fibromialgia

---

- Etiologia e patogênese ainda não totalmente compreendidas
- Diversos fatores parecem estar envolvidos, incluindo:
  - Disfunção no sistema nervoso central e autônomo
  - Neurotransmissores
  - Hormônios
  - Sistema imunológico
  - Estressores externos
  - Aspectos psiquiátricos





# Etiologia da Fibromialgia

---

- **A sensibilização central** é considerada **o principal mecanismo** envolvido
  - Definido por aumento na resposta à estimulação mediada pela sinalização do CNS
  - Decorrente da atividade nervosa espontânea, maiores campos receptivos e maiores respostas a estímulos transmitidos pelas fibras aferentes primárias
  - Vários neurotransmissores implicados , especialmente a serotonina
- **“Windup”** é importante
  - Maior excitabilidade dos neurônios da medula espinhal
  - Após um estímulo doloroso, estímulos subsequentes de mesma intensidade são percebidos como sendo mais fortes
  - Ocorre normalmente em todo mundo, mas em excesso nos pacientes com fibromialgia
- **Vias inibitórias de dor descendentes comprometidas**
  - Modulam as respostas da medula espinhal a um estímulo doloroso
  - Comprometimento em pacientes com fibromialgia agravam a sensibilização central

---

# Fisiopatologia





# Por que os pacientes que sofrem de sensibilização central apresentam dor disfuncional?

---

- Durante a sensibilização central, a sensação de dor é aumentada em resultado de:
  - Alterações nas fibras nervosas e no ambiente
  - Modificações nas propriedades funcionais e na programação genética dos neurônios aferentes primários e secundários



# Hipersensibilidade Sensorial

---

- Dor hipotetizada como sendo resultado de um desajuste ou disfunção neuronal persistente
- Dano nervoso ou tecidual não identificável
- **A fibromialgia é o protótipo de doença**
- Pode gerar/contribuir com a dor da síndrome do intestino irritável, distúrbio da articulação temporomandibular, fadiga crônica e lombalgia crônica, bem como osteoartrite e artrite reumatoide



# Patogênese da Fibromialgia: Visão geral

---

- A fibromialgia é uma doença de **desajuste global do processamento da dor**
- A sensibilização central é um componente
  - Mecanismos de sensibilização central




**Mecanismos excitatórios**



**Mecanismos inibitórios**





# Visão geral das Observações Fisiopatológicas na Fibromialgia

---

- **Periférica**
  - Sensibilização periférica
  - Somação temporal (wind-up) (curto prazo)
- **Coluna e cérebro**
  - Sensibilização central (longo prazo)
  - Alteração no volume de matéria cinzenta
- **Inibição descendente**
- **Outros fatores**
  - Desajuste do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal
  - Distúrbio do Sono
  - Efeitos Cognitivos

**Apesar de pesquisas extensivas, a causa exata da dor na fibromialgia não é claramente compreendida.**



# Autossensibilização

---

- Estimulação repetida de receptores vaniloides em nociceptores por calor, capsaicina ou pH ácido causa
  - Rápido aumento na sensibilidade ao receptor
  - Aumento na "autossensibilização" substancial, mas imediata "autossensibilização" reversível



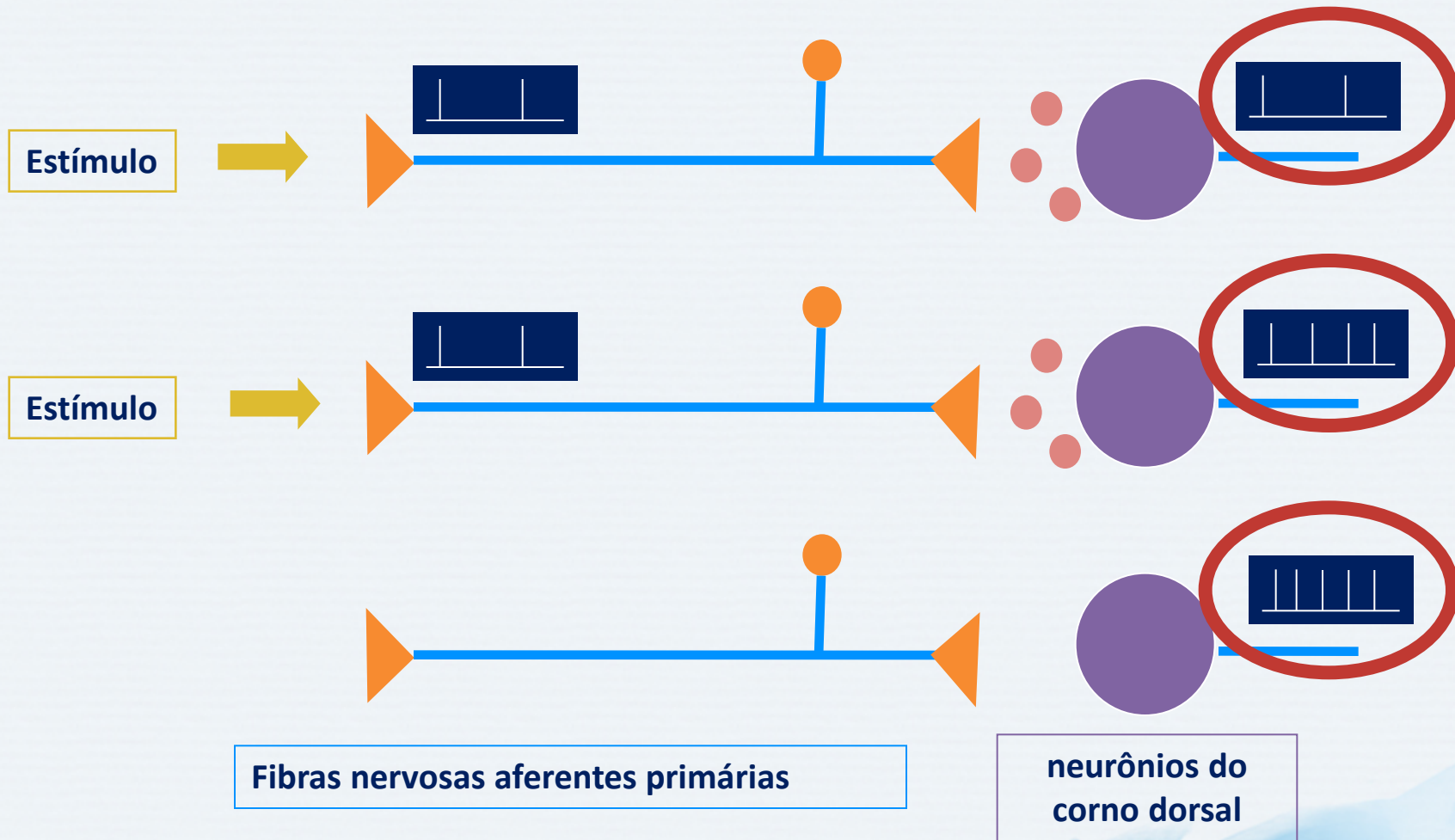
# Wind-Up [Potencialização]

---

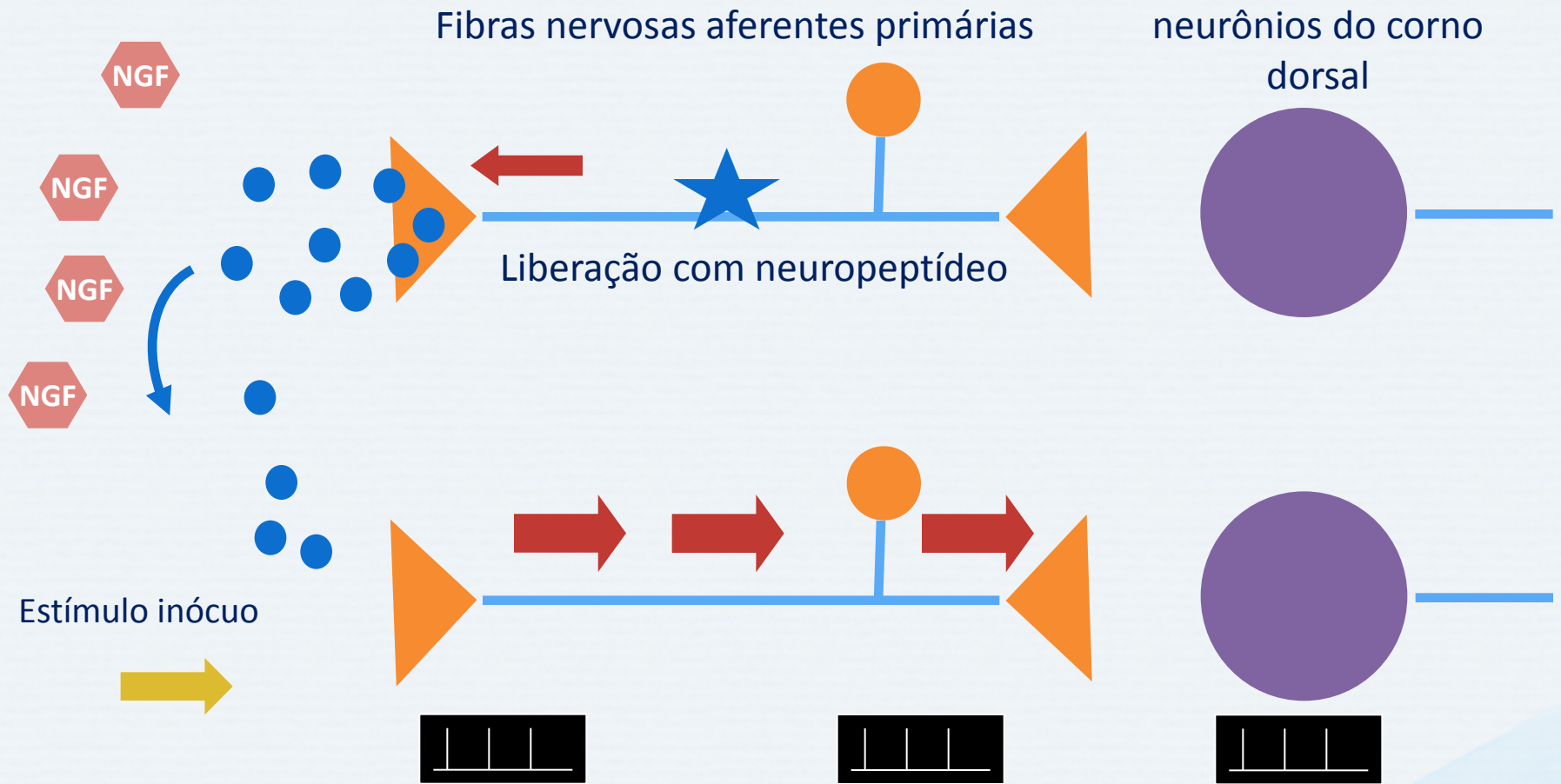
- Corno dorsal: estímulos nóxicos intensos ou sustentados causam:
  - Liberação de neuromoduladores (ex. substância P) e glutamato
  - Potencial pós-sináptico excitatório lento de longa duração e despolarização cumulativa
  - A cascata de eventos também potencializa a despolarização
  - Resultado líquido: “wind-up” de descarga possível de ação



# Wind-Up



# Sensibilização periférica



**DOR**



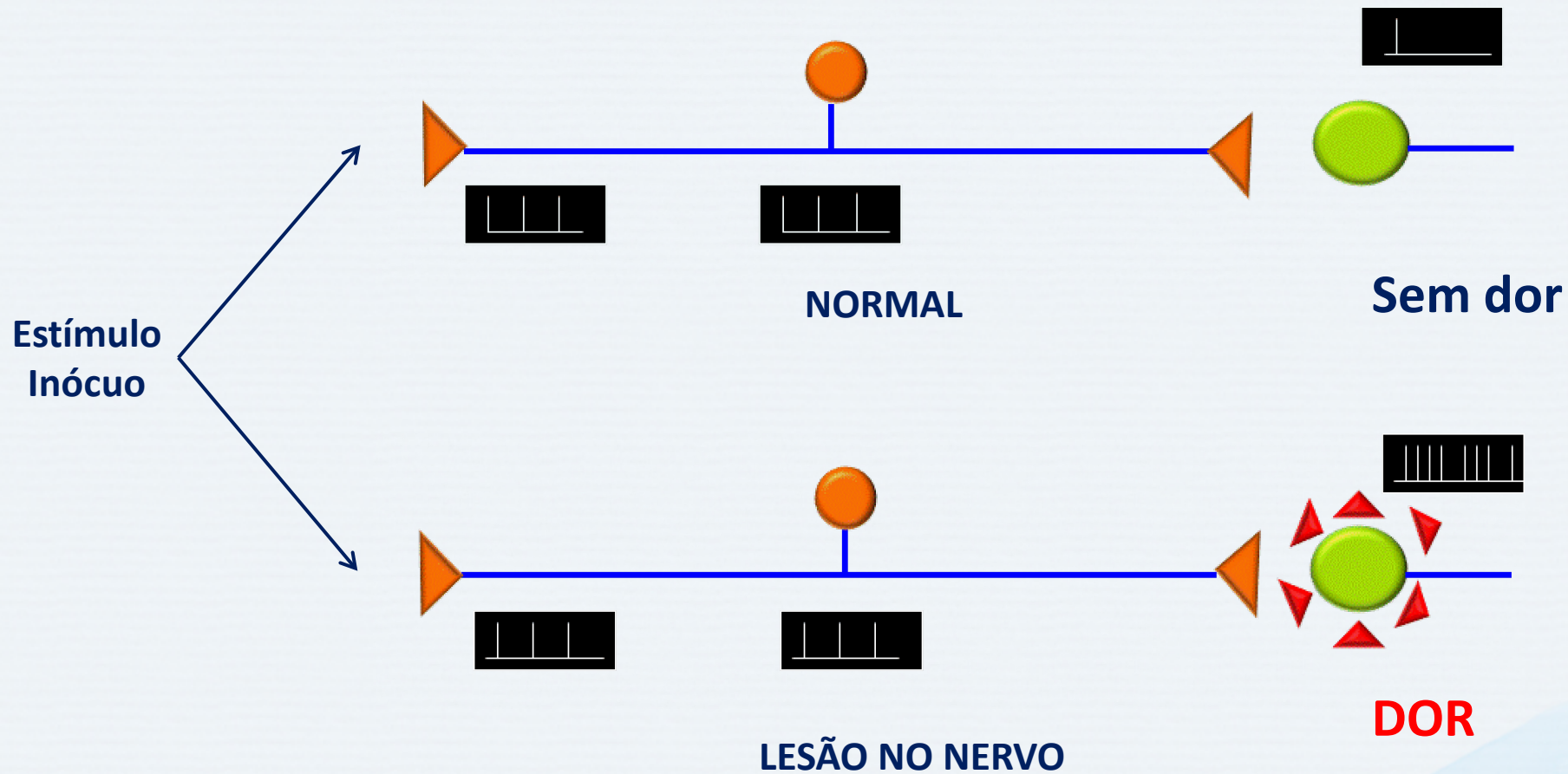
# Sensibilização Central



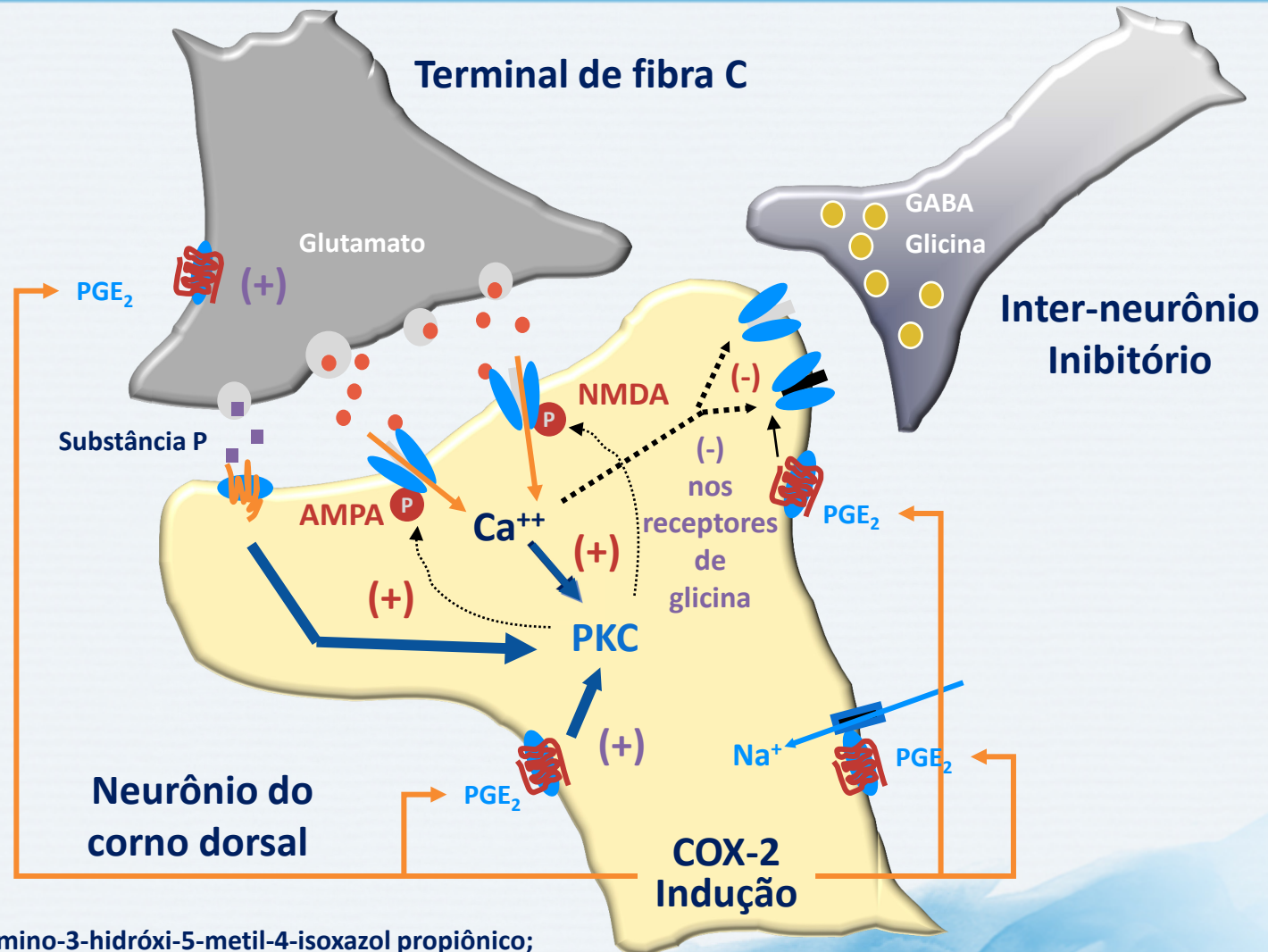
Acredita-se que seja resultado da liberação excessiva de 2 importantes neurotransmissores:

- **Substância P**
- **Glutamato**

# Sensibilização Central após Lesão Nervosa



# Sensibilização Central

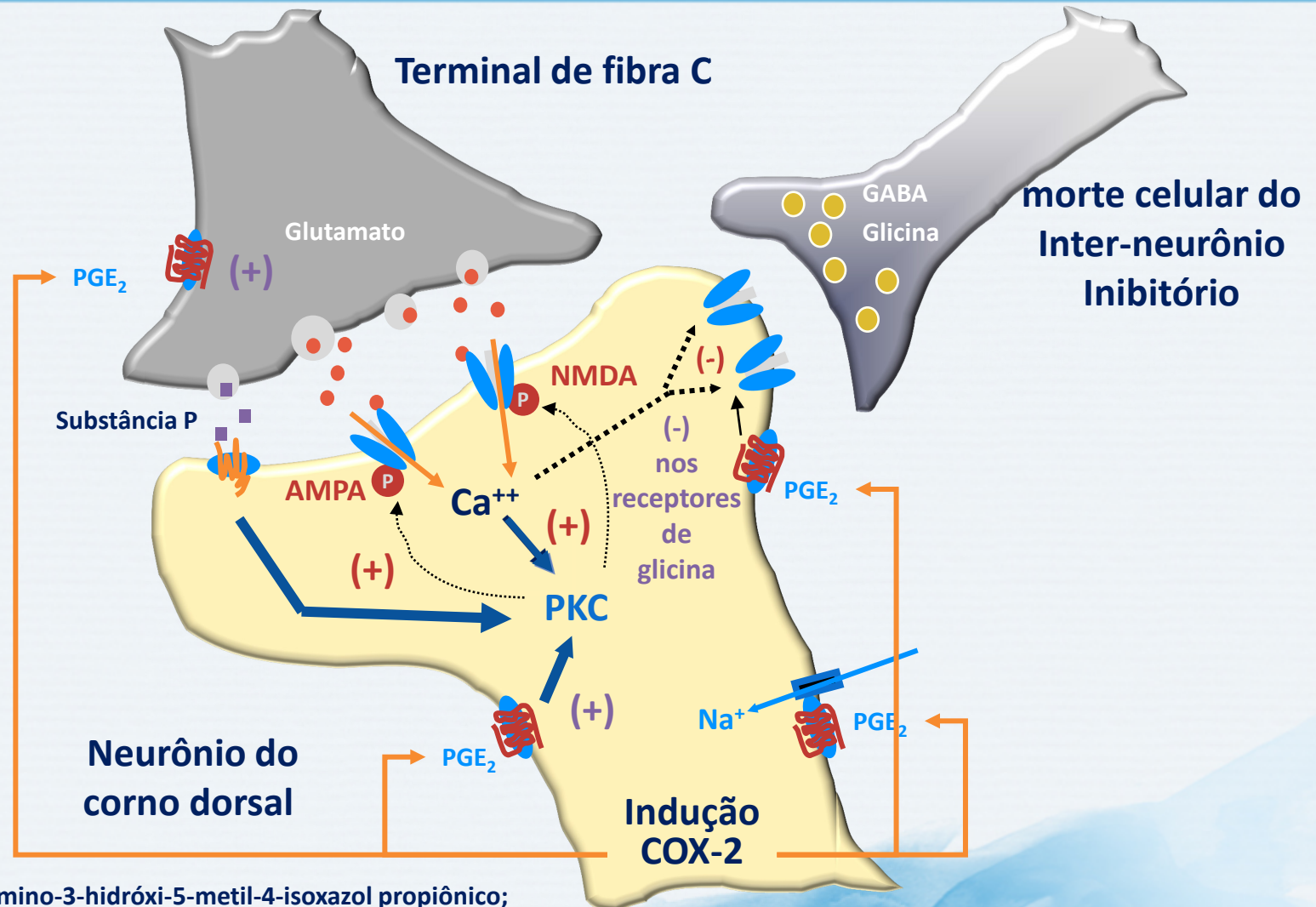


AMPA = ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico;

GABA = ácido  $\gamma$ -aminobutírico; NMDA = N-metil-D-aspartato; prostaglandina E; PKC = proteína quinase C

Woolf CJ, Salter MW. *Science* 2000; 288(5472):1765-9.

# Sensibilização Central



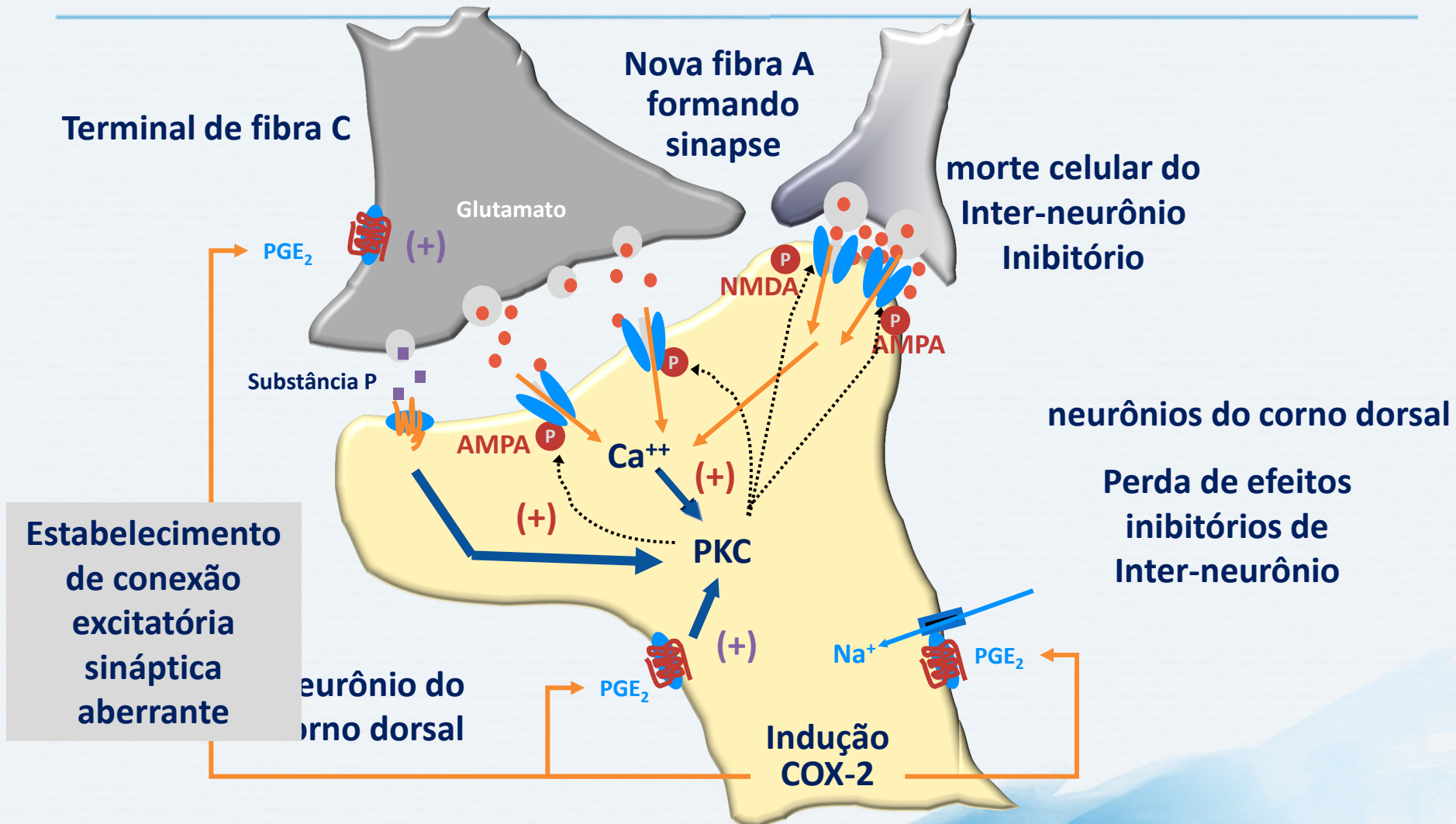
AMPA = ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico;

GABA = ácido  $\gamma$ -aminobutírico; NMDA = N-metil-D-aspartato; prostaglandina E; PKC = proteína quinase C

Woolf CJ, Salter MW. *Science* 2000; 288(5472):1765-9.



# Sensibilização Central



AMPA = ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico;

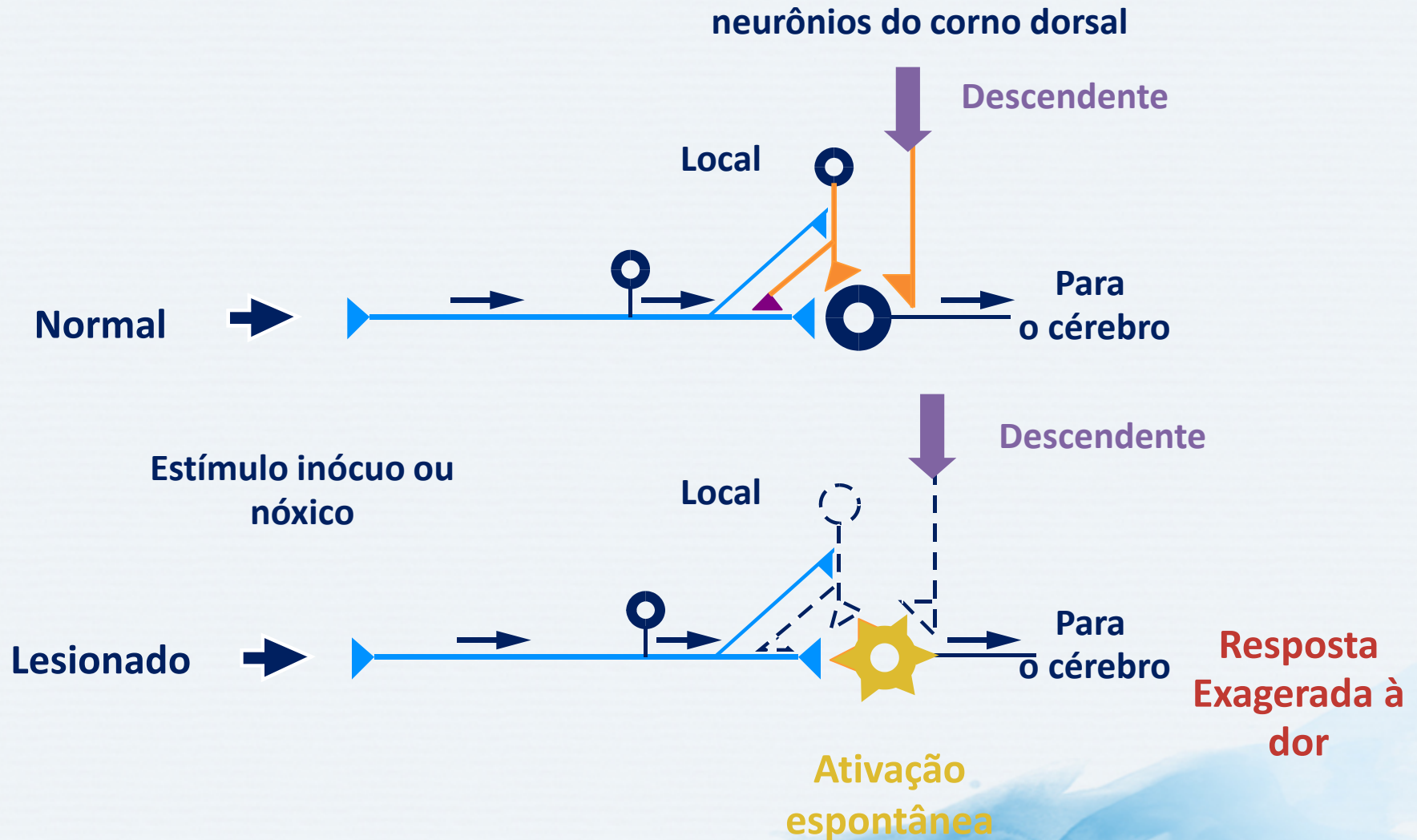
GABA = ácido  $\gamma$ -aminobutírico; NMDA = N-metil-D-aspartato; prostaglandina E; PKC = proteína quinase C

Woolf CJ, Salter MW. *Science* 2000; 288(5472):1765-9.





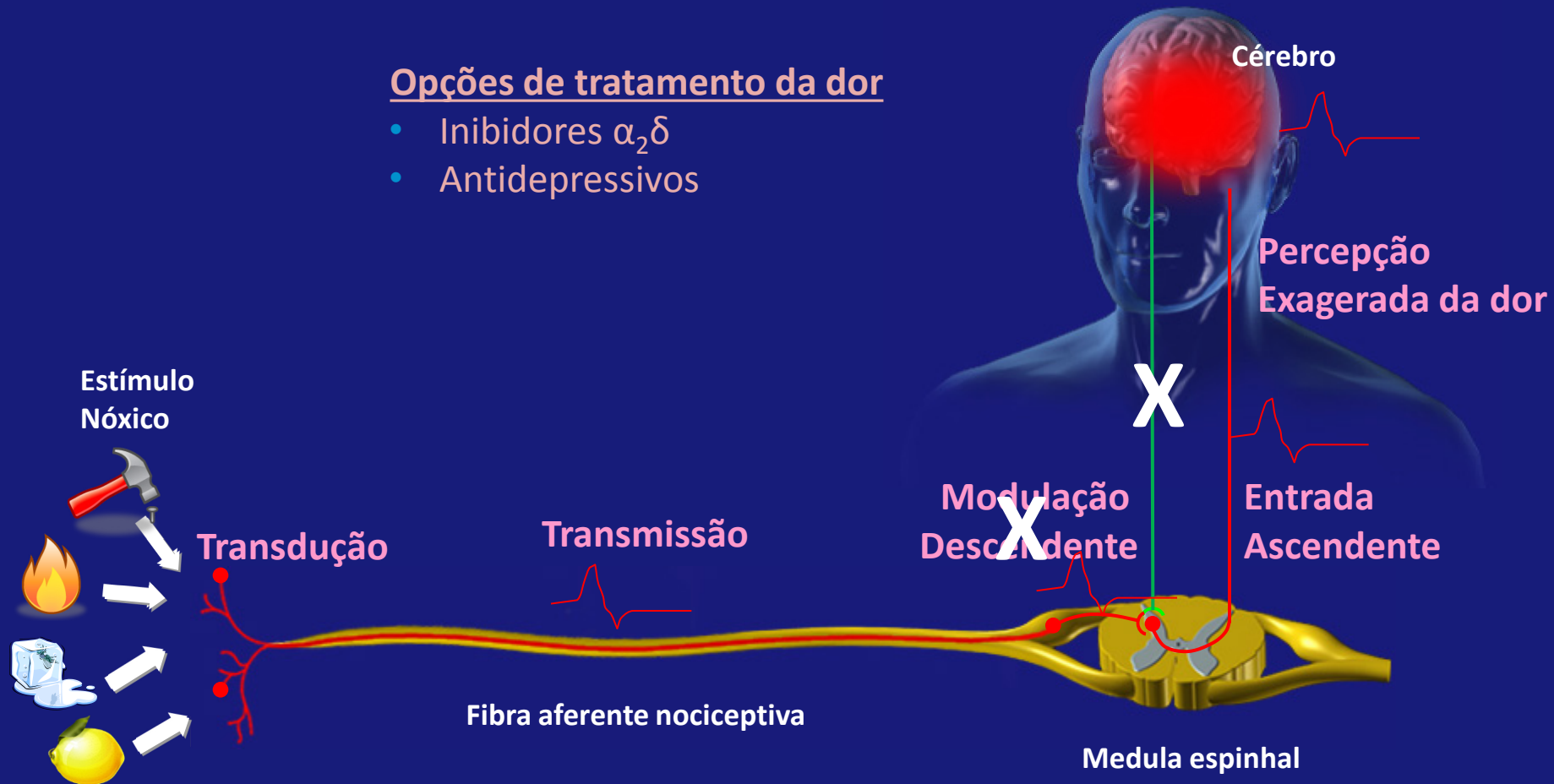
# Perda de Controles Inibitórios



# Perda de Controle Inibitório: Desinibição

## Opções de tratamento da dor

- Inibidores  $\alpha_2\delta$
- Antidepressivos





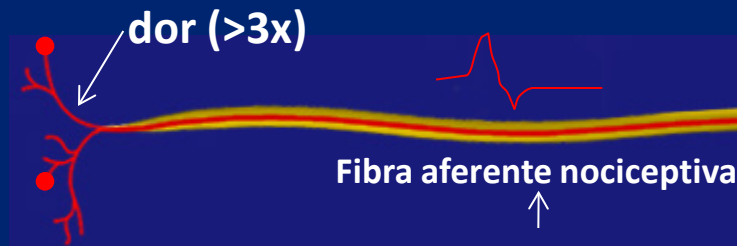
# Alterações Fisiopatológicas na Fibromialgia

Os estudos de fMRI mostram aumento regional acentuado no fluxo sanguíneo cerebral após um estímulo doloroso em pacientes com fibromialgia comparado aos controles

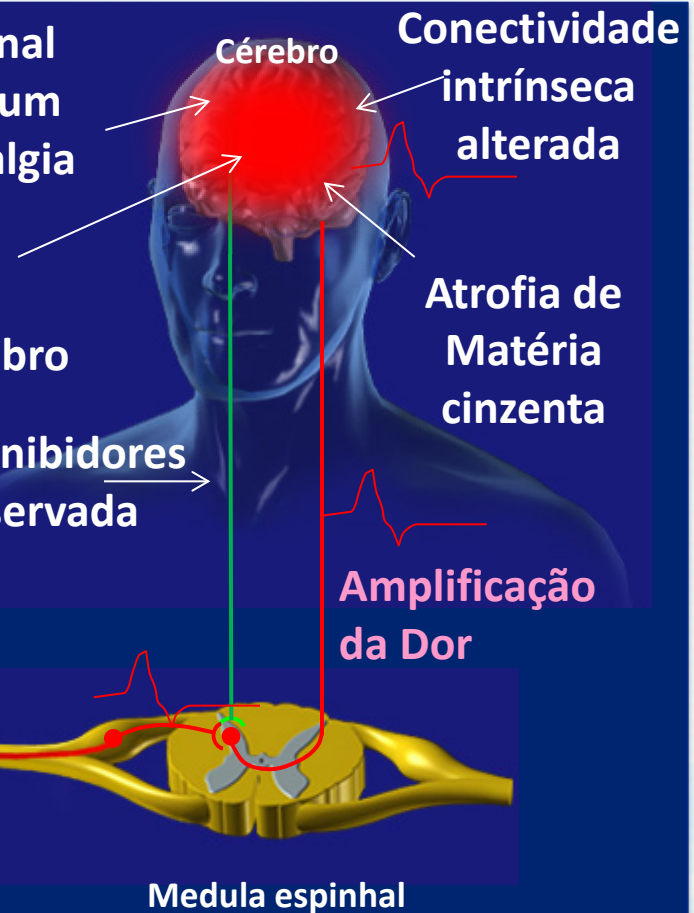
Níveis de metabólitos alterados nas regiões de processamento da dor do cérebro

Maiores níveis de substância P no neurotransmissor de dor (>3x)

Déficit nos sistemas inibidores na dor endógena observada



Função de fibras pequenas



Medula espinhal

fMRI= ressonância nuclear magnética funcional comprometidas

Feraco P et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(9):1585-90; Gracely RH et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1333-43; Julien N et al. *Pain* 2005; 114(1-2):295-302; Napadow V et al. *Arthritis Rheum* 2010; 62(8):2545-55; Robinson ME et al. *J Pain* 2011; 12(4):436-43; 33 Russell IJ et al. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11):1593-1601; Üçeyler N et al. *Brain* 2013; 136(Pt 6):1857-6; Vaerø H et al. *Pain* 1988; 32(1):21-6.



# Possível Patologia de Fibra Pequena em Pacientes com Fibromialgia

---

- Em comparação aos controles saudáveis e controles que sofrem de depressão (mas sem dor), os pacientes com fibromialgia tiveram:
  - Maiores limiares de detecção de frio e calor no teste sensorial quantitativo
  - Amplitudes reduzidas de potencial evocado relacionado à dor mediante estimulação do rosto, mãos e pés
  - Redução nos feixes de fibra nervosa desmielinizada dérmica obtida por meio de biópsias da pele na parte inferior da perna e parte superior da coxa

---

# Resumo





# Fisiopatologia da Fibromialgia: Resumo

---

- A sensibilização central/ dor disfuncional é hipotetizada como sendo o resultado de uma desregulação ou disfunção neuronal.
  - A fibromialgia, um transtorno de dor crônica disseminada debilitante e persistente, é a síndrome mais comum associada a esse tipo de dor
- A etiologia e a patogênese ainda não são totalmente compreendidas
- Diversos fatores parecem estar envolvidos
  - A sensibilização central é considerada o principal mecanismo envolvido
  - “Wind-up” é importante
  - As vias de dor inibitórias descendentes comprometidas também desempenham um papel importante