

### DOR: O QUE SABEMOS SOBRE ELA?

*Giselle Guginski*

Fisioterapeuta, mestre em Farmacologia  
Doutoranda do programa de pós graduação em Farmacologia  
linha de pesquisa de Dor e Inflamação  
Departamento de Farmacologia  
Centro de Ciências Biológicas  
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)  
[giselleguginski@gmail.com](mailto:giselleguginski@gmail.com)

#### RESUMO

Muito tem sido feito para desvendar os mistérios acerca da sensação dolorosa no último século. Já estão bem estabelecidos suas vias neurais e seus centros de processamento, no entanto muito ainda precisa ser estudado acerca de seus muitos mecanismos farmacológicos e bioquímicos. Este trabalho visa demonstrar um pouco do que já se sabe com relação à dor e os progressos que foram feitos nos últimos anos.

**Palavras chave:** Fisioterapia, Dor, inflamação.

#### ABSTRACT

Several studies have been done in the last century to unravel the mysteries of pain. Its neural pathways and cerebral processing are already well established, however numerous gaps are still open at pharmacological and biochemical mechanisms. This paper aims to present an overview about pain and about the progresses that has been done in last years.

**Keywords:** Physiotherapy, Pain, Inflammation.

#### DOR


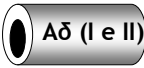

O corpo humano possui inúmeros mecanismos de controle da homeostasia, entre eles a dor exerce uma função importante, pois seu papel fisiológico é alertar acerca de possíveis ameaças ao bem estar e a integridade do organismo, e reter nossa atenção até que a causa de sua ativação tenha sido identificada e afastada (CHAPMAN & GAVRIN, 1999 e WALL, 1999). Desta forma, a dor é um sinal vital clinicamente importante para a detecção e avaliação de inúmeras doenças, bem como para induzir um comportamento de precaução e, conseqüentemente, limitação de danos (MILLAN, 1999; WOLF, 2000; ALMEIDA *et al.*, 2004). Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor, podemos defini-la como “uma experiência emocional e sensorial desagradável associada à lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão” (LOESER & MELZACK, 1999). No entanto, assim como a beleza não é somente inerente a sua imagem visual, mas depende grandemente de seu observador, também a dor é uma experiência complexa que não envolve somente a transdução de estímulos nocivos advindos do ambiente, mas principalmente seu processamento cognitivo e emocional, realizado pelo Sistema Nervoso Central (SNC) (JULIUS & BASBAUM, 2001). A partir desta definição, pode-se citar um componente fisiológico e outro psicológico ou emocional, e a junção de ambos é o que os humanos entendem por dor. Sendo assim, em animais avalia-se a dor de forma indireta. Uma vez que não há aparatos que permitam mensurar algum componente emocional, avalia-se somente o componente fisiológico, ao qual denomina-se nocicepção (TJØLSEN & HOLE, 1997). A função de alerta da dor reflete a ativação fásica de sensores

denominados nociceptores, os quais são sensibilizados quando o estímulo é potencialmente perigoso, ou seja, excedem uma determinada faixa considerada fisiológica (estímulo inócua) (BURGESS & PERL, 1967 e MILLAN, 1999).

Aproximadamente um século atrás, Sherrington propôs a existência do nociceptor, um neurônio sensorial primário que é ativado por estímulos capazes de gerar dano tecidual. De acordo com esse modelo, os nociceptores têm limiares característicos que os distinguem de outras fibras nervosas sensoriais. Eles estão amplamente distribuídos na pele, vasos, músculos, articulações e vísceras e são sensíveis a estímulos térmicos, mecânicos e químicos (Fig. 1). Existem ainda os nociceptores silenciosos (“silent” ou “sleeping”), que compreendem uma pequena proporção das fibras aferentes, que normalmente não são responsivos a estímulos. Entretanto, quando influenciados por mediadores inflamatórios, ou após a administração de agentes flogísticos, apresentam atividade espontânea ou tornam-se sensibilizados e respondem a estímulos sensoriais (JULIUS & BASBAUM, 2001).

A sensibilização dos nociceptores ocorrida, por exemplo, em casos de mudança de temperatura (estímulo nocivo térmico), diferença osmótica ou distensão do tecido (estímulo nocivo mecânico), resulta na liberação local de mediadores químicos tais como bradicinina, prótons, serotonina, histamina, metabólitos do ácido araquidônico, ATP, adenosina, citocinas, aminoácidos excitatórios, SP, NO, opióides e acetilcolina, entre outros (JULIUS & BASBAUM, 2001; GRIFFIS *et al.*, 2006). Estes mediadores interagem com receptores específicos, levando a uma propagação do sinal nociceptivo graças a um aumento na permeabilidade da membrana neuronal a cátions e conseqüente geração do potencial de ação (CARLTON & COGGESHALL, 1998; PASERO *et al.*, 1999; RAJA *et al.*, 1999:). É importante ressaltar que estes mediadores podem ser liberados não somente pelos neurônios sensoriais, mas também por fibras simpáticas e por células não neuronais como plaquetas, células endoteliais, fibroblastos, células de Schwann e células inflamatórias (BESSON, 1997).

A estimulação dos nociceptores periféricos faz com que a informação nociceptiva seja levada por meio das fibras aferentes até o SNC. Os longos axônios das fibras nociceptivas, que se localizam em nervos periféricos, estendem-se de seus corpos celulares, reunidos no gânglio da raiz dorsal. Após emergir de seu corpo celular, o axônio aferente primário bifurca-se para enviar prolongamentos concomitantemente à medula espinhal e aos tecidos corporais (MILLAN, 1999). As fibras aferentes primárias são classificadas de acordo com critérios funcionais e anatômicos, entre eles velocidade de condução, diâmetro e grau de mielinização (Fig. 1). Os neurônios mais mielinizados, de maior diâmetro e que apresentam maior velocidade de condução são as fibras A $\beta$ . Essas fibras respondem ao leve toque ou movimento e são importantes para informar a posição do corpo no espaço (propriocepção), elas são encontradas basicamente nos nervos que inervam a pele e em condições fisiológicas não contribuem para a sensação dolorosa. Entretanto, a estimulação desse tipo de fibra pode aliviar a sensação dolorosa, como ocorre quando ativadas por fricção da pele após alguma lesão. No entanto, ainda existem dois outros tipos de aferentes primários responsáveis pela transmissão da nocicepção da periferia à medula espinhal. As fibras de pequeno e médio diâmetro originam a maioria dos nociceptores e incluem fibras C não mielinizadas e fibras pouco mielinizadas A $\delta$ . Estas fibras são responsáveis por transmitir o estímulo nociceptivo (PLEUVRY, 1996; SHELLEY & CROSS, 1994; MILLAN, 1999; JULIUS & BASBAUM, 2001).

Tipo de fibra	 Aα e Aβ	 Aδ (I e II)	 C
Mielinização	Muita	Pouca	Ausente
Diâmetro	10μm	2 - 6μm	0.4 - 1.2μm
Velocidade de condução	30 - 100m/s	1.2 - 30m/s	0.5 - 2m/s
Temperatura	Não reconhece	Tipo I > 53°C Tipo II > 43°C	> 43°C
Tipo de sinal	Propriocepção Toque leve	Nocicepção (térmica, mecânica e química)	Nocicepção (térmica, mecânica e química)

**Figura 1:** Diferentes tipos de neurônios sensoriais primários, responsáveis pela condução do sinal nociceptivo da periferia ao SNC. Adaptado a partir de Julius & Basbaum, 2001.

Todas as fibras nociceptivas sensoriais primárias fazem conexões sinápticas com neurônios secundários na substância cinzenta do corno dorsal da medula espinhal. Os neurônios do corno dorsal, por sua vez, projetam seus axônios e transmitem a informação nociceptiva para os centros encefálicos superiores, que através de neurônios terciários enviam informação ao córtex cerebral, onde ocorre o processamento que resulta em consciência da dor (FÜRST, 1999; MILLAN, 1999; ALMEIDA *et al.*, 2004). Os principais tratos que carregam a informação nociceptiva da medula para o encéfalo são o espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico e espinohipotalâmico (CRAIG & DOSTROVSKY, 2000).

Em 1965, Ronald Melzack e Patrick Wall sugeriram a teoria do “Controle de Portão para a Dor”. Eles propuseram que no corno dorsal, os neurônios que transmitem a informação nociceptiva ao longo do trato espinotalâmico (chamados neurônios de projeção) pudessem ser estimulados tanto por fibras C (nociceptivas) como por fibras Aβ mecanossensíveis (não-nociceptivas). Este neurônio também seria normalmente inibido por um interneurônio inibitório, que é excitado por um axônio sensorial de grande calibre, inibindo a transmissão, ou inibido por axônios nociceptivos, estimulando a transmissão (MELZACK *et al.*, 1999).

Nesse sentido, o organismo também possui mecanismos intrínsecos de controle da dor, pois após a estimulação dos diferentes núcleos do tálamo, os sinais são transmitidos para diversas áreas do córtex sensorial somático, substância cinzenta periaquedutal, hipotálamo, amígdala e cerebelo. Um circuito modulador endógeno descendente conectando a substância cinzenta periaquedutal e o corno dorsal da medula é responsável pela ativação de conexões que promovem facilitação ou inibição da nocicepção. Entretanto, esse sistema não age simplesmente facilitando ou inibindo, uma vez que cada lesão induz um tipo diferente de resposta devido à plasticidade do sistema, exercendo este controle principalmente nas dores crônicas. Os sistemas de neurotransmissão mais estudados nesta conexão são: glutamatérgico, GABAérgico, neuropeptidérgico, serotoninérgico, opioidérgico e adrenérgico, entre outros (MILLAN, 2002; REN & DUBNER, 2002; VANEGAS & SCHAIBLE, 2004).

Sabe-se que os aminoácidos excitatórios, principalmente o glutamato, que é encontrado nas fibras C, apresentam um papel fundamental na transmissão da informação nociceptiva da medula espinhal até os centros superiores (MILLAN, 1999; BLEAKMAN *et al.*, 2006). O glutamato exerce suas ações através de dois grupos distintos de receptores, um formado por receptores acoplados a canais iônicos, chamados ionotrópicos e outro formado por receptores acoplados à proteína G, denominados metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos glutamatérgicos compreendem os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), cainato e α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA), que são canais iônicos permeáveis

ao cálcio, sódio e potássio (DICKESON, 1997). Dados demonstram que os receptores NMDA, são formados por diferentes subunidades e são amplamente distribuídos no Sistema Nervoso Central (SNC) (MARVIZON *et al.*, 2002; BLEAKMAN *et al.*, 2006). Os receptores cainato, assim como os NMDA, encontram-se amplamente distribuídos no SNC, incluindo corno dorsal da medula, principalmente nas fibras de pequeno e médio calibre, podendo modular a liberação de GABA em neurônios inibitórios (PALECEK *et al.*, 2004; BLEAKMAN *et al.*, 2006). Já o receptor AMPA é o primeiro a ser ativado em qualquer fenda sináptica frente à liberação de glutamato, decorrendo dele a ativação de outros receptores, como, por exemplo, o NMDA, que só se torna ativo após a ativação de AMPA, que promove a remoção do íon magnésio que obstrui seu poro (MILLAN, 1999). Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos ( $m$ GluR) dividem-se em oito subtipos classificados em três subgrupos de acordo com sua homologia e mecanismo de transdução de sinal: o grupo I ( $m$ GluR 1 e 5) promove ativação da via da fosfolipase C, o grupo II ( $m$ GluR 2 e 3) e o grupo III ( $m$ GluR 4, 6, 7 e 8) estão acoplados negativamente à adenilato ciclase (OZAWA *et al.*, 1998; GURPREET & STEPHEN, 2006).

Outro mediador nociceptivo é o óxido nítrico (NO), um importante mensageiro biológico que é sintetizado a partir da L - arginina pela sintase do óxido nítrico (NOS). Existem três isoformas de NOS: neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e induzível (iNOS), sendo as duas primeiras constitutivas e a terceira induzível por diversas formas de estímulos (principalmente inflamatórios) e capaz de produzir quantidades maiores de NO quando comparada às demais isoformas. Contrariamente às NOS constitutivas, a iNOS não depende do influxo intracelular de cálcio. O NO exerce seus efeitos intracelulares por ativar a guanilato ciclase solúvel, que por sua vez converterá GTP em GMPc, e este como segundo mensageiro poderá ativar PKG (proteína quinase G), canais iônicos e fosfodiesterases. Ozek e colaboradores (2003) afirmam que a NO é produzida pós-sinápticamente à ativação de aminoácidos excitatórios, e que inibidores da NOS são capazes de inibir indiretamente receptores NMDA. Além disso, tem-se relatado regulação recíproca entre NO e glutamato, uma vez que a nNOS é estimulada pela ativação de receptores NMDA que permitem o influxo de cálcio (GARTHWAITE & BOULTON, 1995; MOORE *et al.*, 1991).

Outro sistema ativo na inibição da nocicepção é o opióide, ele age por duas vias principais, central e periférica. Na via central os agonistas opióides, endógenos ou não, atuam sobre a substância cinzenta periaquedutal, bulbo rostroventromedial e corno dorsal da medula espinhal, ativando a via de controle descendente da dor, em parte, por ativar os canais de potássio e inibir canais de cálcio dependentes de voltagem (MILLAN, 1999). Periféricamente, tem se proposto que agonistas  $\mu$  – opióides inibem a ativação da adenilato ciclase em neurônios aferentes primários, enquanto agonistas de receptores  $\delta$  e  $\kappa$  opióides inibem a secreção de substâncias pró-inflamatórias por neurônios simpáticos (KIM *et al.*, 2006).

Pode-se citar ainda outro sistema, o sistema colinérgico, visto que está bem estabelecido que agonistas colinérgicos e inibidores da acetilcolinesterase, os chamados colinomiméticos, são eficazes em causar antinocicepção em diversos modelos animais, o que sugere potencial terapêutico para essas drogas. Essas substâncias agiriam sobre receptores nicotínicos (canais iônicos) e muscarínicos (acoplados a proteína G), os quais podem exercer ação central por ativar a substância cinzenta periaquedutal, e assim ativar a via de controle descendente da dor. Tanto na periferia, quanto no SNC sabe-se também que agonistas colinérgicos são capazes de estimular a secreção de GABA, e desta forma promover antinocicepção (JONES & DUNLOP, 2007).

A serotonina (5HT, 5-hidroxitriptamina) é uma monoamina que também está envolvida na estimulação das vias descendentes de controle da dor. Estudos têm demonstrado que a estimulação de áreas relacionadas à analgesia está associada à elevação dos níveis de serotonina (BASBAUM, 1981). Está bem estabelecido que as vias serotoninérgicas no sistema nervoso central originam-se dos núcleos da rafe, os quais representam uma rica fonte de serotonina neuronal em mamíferos (FIELDS *et al.*, 1991; MILLAN, 2002). O núcleo dorsal da rafe tem sido implicado nos efeitos regulatórios de antidepressivos nos transtornos de humor (ARTIGAS *et al.*, 1996), bem como na modulação da dor (MILLAN, 2002). E o núcleo magno da rafe é provavelmente o núcleo serotoninérgico mais importante na modulação do controle descendente da transmissão da dor (BASBAUM e FIELDS, 1984; MILLAN, 2002). Além disso, vários estudos clínicos e pré-clínicos têm demonstrado que medicamentos antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptção de 5-HT são capazes de produzir marcante analgesia tanto em humanos quanto em animais (CARTER e SULLIVAN, 2002; MILLAN, 2002).

Dentre os transtornos que comumente acometem pacientes que apresentam dor associada a quadros de hipersensibilidade (hipernocicepção) estão a hiperalgesia (resposta nociceptiva aumentada à

estímulos nocivos) e a alodínia (resposta nociceptiva à estímulos inócuos) (MILLAN, 1999). As quais podem ser causadas por anormalidades nestes sistemas de neurotransmissores acima citados.

Em termos de duração, a sensação dolorosa pode ser transitória, aguda ou crônica. Quando transitória, a ativação de nociceptores é feita na ausência de qualquer dano tecidual. Em contrapartida, na dor aguda geralmente ocorre lesão e ativação de nociceptores no sítio lesionado. Por sua vez, a dor crônica, na maioria das vezes, é gerada por lesão ou doença, podendo ser perpetuada por fatores que não os causadores (LOESER & MELZACK, 1999; WOOLF & MANNION, 1999; MENDELL & SAHENK, 2003).

Quanto à sua origem, a dor pode ser classificada em: nociceptiva, neurogênica, neuropática, psicogênica e inflamatória. A dor nociceptiva deve-se à estimulação excessiva dos nociceptores localizados na pele, vísceras e outros tecidos. A dor neurogênica, reflete dano de tecido neuronal na periferia ou no SNC. Quando há disfunção ou dano de um nervo ou grupo de nervos, resultando em quadro algico, denomina-se dor neuropática. No entanto, quando a dor não é proveniente de fonte somática identificável e pode refletir fatores psicológicos, diz-se dor psicogênica (MILLAN, 1999). Por fim, na dor inflamatória, ocorre significativo dano tecidual, com dor geralmente mais persistente e acompanhada de inflamação. Nestas circunstâncias, geralmente ocorre quadro de hipersensibilidade causado pela ativação e sensibilização dos nociceptores periféricos por mediadores químicos, produzidos pela lesão tecidual e pela inflamação (DRAY, 1997).

## DOR INFLAMATÓRIA

Quando ocorre lesão tecidual em nosso organismo, são acionados mecanismos de controle com o propósito de limitar os danos e auxiliar a regeneração. Estes mecanismos fazem parte da resposta inflamatória, caracterizada por quatro sinais cardinais: dor, rubor, calor, edema e, em alguns casos, culminando com perda de função (GALLIN *et al.*, 1982).

A inflamação envolve a participação de diversos sistemas, mediadores e células especializadas. Entre os principais sistemas podemos citar o sistema do complemento, de coagulação, de reparo e angiogênese. Dentre as células envolvidas podemos citar as células do sistema imune, como linfócitos e mastócitos, e principalmente os macrófagos, que estão envolvidos na expressão de uma gama de mediadores e radicais livres que contribuirão para o processo inflamatório (HAVSTEEN, 2002). Entre estes mediadores liberados pelos mastócitos merecem destaque as citocinas, que entre outras ações induzem a expressão de enzimas envolvidas no processo inflamatório, tais como as COXs (MASFERRER *et al.*, 1994).

A formação de prostanoídes pelas COXs é um dos responsáveis pela sensação de dor (MASFERRER *et al.*, 1994). Além das prostaglandinas, outros mediadores inflamatórios contribuem para a transmissão da nocicepção, bem como para a inflamação e o processo de recuperação. Dentre eles pode-se citar: histamina, serotonina, cininas, citocinas, neuropeptídeos, aminoácidos excitatórios, prótons, neurotrofinas, ATP, NO e opióides, entre outros; oriundos do sangue, de células do tecido lesado, células adjacentes ou de células inflamatórias (JULIUS & BASBAUM, 2001; GRIFFIS *et al.*, 2006).

No entanto, em alguns casos, o processo inflamatório deixa de ser uma defesa benéfica e se cronifica. Isso decorre de alterações plásticas que começam pela lesão inicial, mas que resultam em eventos que perpetuam o quadro inflamatório, mesmo tendo a lesão primária se resolvido. Nestas condições, a inflamação perde sua característica de proteção e torna-se doença. A grande preocupação na busca dos mecanismos que envolvem a inflamação é devido ao seu envolvimento em doenças crônicas, incluindo câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e reumatológicas (NAGRA *et al.*, 1997; MIDDLETON *et al.*, 2000; HAVSTEEN, 2002; KAMIYA *et al.*, 2003; MacMAHON *et al.*, 2005; GARCIA, 2005).

## DOR NEUROPÁTICA

Diferentemente da dor aguda, a dor neuropática não tem função biológica protetora. Mais que um sintoma, a dor neuropática é a própria doença, pois a sensação de dor é incapacitante e interminável, podendo durar inclusive por décadas após a lesão inicial. Pode ser iniciada por múltiplos fatores, tais como: dieta inadequada (excesso ou falta de vitamina B<sub>12</sub>, por exemplo), diabetes mellitus (tipo I ou tipo II), inflamações crônicas, quadros infecciosos (como na neuralgia pós herpética), amputações,

compressões nervosas, alterações no sistema nervoso autônomo, entre outras. Desta forma, a dor neuropática foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como “dor iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso” (MENDELL & SAHENK, 2003).

Os principais sintomas clínicos são: hiperalgesia, alodínia e paradoxalmente falta de sensibilidade na área afetada. Devido, principalmente, às alterações ocorridas na medula espinhal (CODERRE *et al.*, 1993; JI & WOOLF, 2001).

Os mecanismos exatos da instalação do quadro de dor neuropática ainda não são inteiramente compreendidos. Contudo, sugere-se que o desenvolvimento da dor crônica após lesão do nervo ocorra através de alterações na medula espinhal, como excitabilidade aumentada, inibição diminuída, reestruturação organizacional das células e eventualmente, mudança no fenótipo. Essas mudanças ocorrem principalmente devido a uma estimulação excessiva dos nociceptores, uma vez que eles estão com um limiar de ativação mais baixo (MacFARLANE *et al.*, 1997; COUTAUX *et al.*, 2005).

A excitabilidade aumentada ocorre em função de despolarizações repetitivas das fibras não mielinizadas do tipo C, o que resulta de prolongada descarga no corno dorsal da medula espinhal. Esse fenômeno é conhecido como “Wind up” (DAVIES & LODGE, 1987; HERRERO *et al.*, 2000) e significa um aumento progressivo no número de potenciais de ação por um estímulo que ocorre em neurônios do corno dorsal. Esses episódios repetitivos de “wind up” podem levar a potenciação a longo prazo (long term potentiation, LTP), a qual envolve um aumento prolongado na transmissão sináptica (POCKETT, 1995). Esses fenômenos irão induzir inúmeras alterações em receptores (principalmente os de glutamato e taquicinas) e segundos mensageiros celulares (cuja principal envolvida é a proteína quinase C) (OTSUKA & YOSHIOKA, 1993; HERRERO *et al.*, 2000).

Quanto à diminuição da neurotransmissão inibitória como mecanismo etiológico da dor neuropática, sabe-se que está associada principalmente, a anormalidades na neurotransmissão GABAérgica e a redução da eficácia dos opióides endógenos (ZHANG *et al.*, 1998; WOOLF, 2004).

Além dos mecanismos acima descritos, outros que merecem ser citados são: mudanças nos níveis de transcrição de algumas substâncias como citocinas, sintase do óxido nítrico e enzimas envolvidas na síntese das prostaglandinas, além da expansão das fibras A $\beta$ , que invadem o a lâmina II do corno dorsal da medula, tornando essas fibras pró-nociceptivas (RAMER *et al.*, 1999; XIAO *et al.*, 2002).

O manejo clínico da dor neuropática é complexo, uma vez que ela se mostra refratária à maioria dos medicamentos analgésicos em uso. A terapia utilizada atualmente consta de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina, anticonvulsivantes e capsaicina de uso tópico, entre outros (SAWYMOK, 2003; UEDA, 2006).

## CONCLUSÃO

A partir dos dados expostos conclui-se que a dor é uma experiência sensorial e emocional altamente complexa, que envolve sensores especializados para cada tipo de estímulo nociceptivo (nociceptores), fibras de condução específicas (fibras do tipo C e A $\delta$ ), processamento por centros neurais superiores e até mesmo um sistema de controle endógeno desta dor. Além disso, é notória a vastidão deste campo visto a enorme quantidade de sistemas de neurotransmissores envolvidos neste simples evento. Apesar da ciência ter feito grandes avanços nesta área desde que Sherrington propôs a existência de nociceptores a um século atrás, ainda existe um vasto campo a ser explorado para que sejam desenvolvidas melhores estratégias de controle para a dor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, T.F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res.*, 1000: 40-56, 2004.
- ARTIGAS, F.; ROMERO, L.; DE MONTIGNY, C.; BLIER, P. Acceleration of the effect of selected antidepressant in major depression by 5 HT<sub>1a</sub> antagonists. *Trends Neurosci.*, 19: 378 -383, 1996.
- BASBAUM, A.I. Descending control of pain transmission: possible serotonergic- enkephalinergic interactions. *Adv Exp Med Biol.* 133: 177-189, 1981.

- BASBAUM, A.I.; FIELDS, H.L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci.*, 7: 309-338, 1984.
- BESSON, J.M. The complexity of physiopharmacologic aspects of pain. *Drugs.* 53: 1-9, 1997.
- BLEAKMAN, D.; ALT, A.; NISENBAUM E.S. Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol.*, 17: 592-604, 2006.
- BURGESS, P.R.; PERL, E.R. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J. Physiol.*, 190: 541-562, 1967.
- CARTER, G.T.; SULLIVAN, M.D. Antidepressants in pain management. *Curr Opin Investig Drugs.* 3: 454 – 45.
- CHAPMAN, C.R.; GRAVRIN, J. Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet*, 353: 2233-2237, 1999.
- CODERRE, T.J.; KATZ, J.; VACCARINO, A.L.; MELZACK, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52: 259-285, 1993.
- COGGESHALL, R.E.; CARLTON, S.M. Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. *Brain Res Rev.*, 24: 28-66, 1998.
- COUTAUX, A.; ADAM, F.; WILLER, J.C.; LE BARS, D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*, 72: 359-371, 2005.
- CRAIG, A.D.; DOSTROVSKY, J.O. Medulla to thalamus. In: WALL, P.D.; MELZACK, R. (eds) *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Edinburgo. p.183-214, 1999.
- DAVIES, S.N.; LODGE, D. Evidence for involvement N-methylaspartate receptors in “wind-up” of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.*, 424: 402-406, 1987.
- DICKENSON, A. Mechanisms of central hypersensitivity: excitatory amino acids mechanisms and their control. In: BESSON, M.J., DICKENSON, A. *The pharmacology of pain*. Springer-Verlag, Berlin. p.21-41, 1997.
- DRAY, A. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol.*, 75: 704 – 712, 1997.
- FIELDS, H.L.; HEINRICHER, M.M.; MASON, P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci.*, 14: 219-245, 1991.
- FÜRST, S. Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res. Bull.*, 48:129-141, 1999.
- GALLIN, J.I.; FLETCHER, M.P.; SELIGMANN, B.E.; HOFFSTEIN, S.; CEHRS, K.; MOUNESSA, N. Human neutrophil-specific granule deficiency: a model to assess the role of neutrophil-specific granules in the evolution of the inflammatory response. *Blood*, 59: 1317-1329, 1982.
- GARCIA, T.J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl.J. Med.*, 353: 429-430, 2005.
- GARTHWAITE, J.; BOULTON, C.L. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Ann Rev Physiol.*, 57: 683-706, 1995.
- GRIFFIS, C.A.; COMPTON, P.; DOERING, L. The effect of pain on leucocyte cellular adhesion molecules. *Biol Res Nurs.*, 7: 297-312, 2006.
- GURPREET, K.D.; STEPHEN, S.G.F. Regulation of metabotropic glutamate receptor signaling, desensitization and endocytosis. *Pharmacol Therap.*, 111: 260-271, 2006.
- HAVSTEEN, B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Ther.*, 96: 67-202, 2002.
- HERRERO, J.F.; LAIRD, J.M.A.; LOPEZ-GARCIA, J.A. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol.*, 61: 169-203, 2000.
- JI, R.R.; WOOLF, C.J. Neuronal plasticity and signal transduction on nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis.*, 8: 1-10, 2001.

- JONES, P.G.; DUNLOP, J. Targeting the cholinergic system as a therapeutic strategy for the treatment of pain. *Neuropharmacology*. 53: 197-206, 2007.
- JULIUS, D.; BASBAUM, A.I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413: 203-210, 2001.
- KAMIYA, H.; NAKAMURA, J.; HAMADA, Y.; NAKASHIMA, E.; NARUSE, K.; KATO, K.; YASUDA, Y.; HOTTA, N. Polyol pathway and protein kinase C activity of rat Schwannoma cells. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 19:131-139, 2003.
- KIM, K.S.; LEE, K.W.; IM, J.Y.; YOO, J.Y.; KIM, S.W.; LEE, J.K.; NESTLER, E.J.; HAN, P.L. Adenylyl cyclase type 5 (AC5) is an essential mediator of morphine action. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 3908-3913, 2006.
- LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain: an overview. *Lancet*, 353: 1607-1609, 1999.
- MacFARLANE, B.V.; WRIGHT, A.; O'CALLAGHAN, J.; BENSON, H.A. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol. Ther.*, 75: 1-19, 1997.
- MacMAHON, S.B.; CAFFERTY, W.B.J.; MARCHAND, F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp. Neurol.*, 192: 444– 462, 2005.
- MARVIZON, J.C.; MCROBERTS, J.A.; ENNES, H.S.; SONG, B.; WANG, X.; JINTON, L.; CORNELIUSSEN, B.; MAYER, E.A. Two *N*-methyl-d-aspartate receptors in rat dorsal root ganglia with different subunit composition and localization. *J Comp Neurol.*; 446: 325–241, 2002.
- MASFERRER, J.L.; ZWEIFEL, B.S.; MANNING, P.T.; HAUSER, S.D.; LEAHY, K. M.; SMITH, W.G.; ISAKSON, P.C.; SEIBERT, K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is noninflammatory and non-ulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 3228–3232, 1994.
- MELZACK, R. Pain – an overview. *Acta Anesthesiol. Scand.*, 43: 880-884, 1999.
- MENDELL, J.R.; SAHENK, Z. Painful sensory neuropathy. *N. Engl. J. Med.*, 348: 1243-1255, 2003.
- MIDDLETON, E.Jr.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T.C. The effects of plant
- MILLAN, M.J. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.*, 66: 355-474, 2002.
- MILLAN, M.J. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.*, 57: 1-164, 1999.
- MOORE, P.K.; OLUYOMI, A.O.; BABBEDGE, R.C.; WALLACE, P.; HART, S.L. L-NG-nitro arginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Br J Pharmacol.*, 102: 198-202, 1991.
- NAGRA, R.M., BECHER, B.; TOURTELLOTTE, W.W.; ANTEL, J.P.; GOLD, D.; PALADINO, T.; SMITH, R.A.; NELSON, J.R.; REYNOLDS, W.F. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 78: 97-107, 1997.
- OTSUKA, M. & YOSHIOKA, K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol. Rev.*, 73: 229-308, 1993.
- OZAWA, S.; KAMIYA, H.; TSUZUKI, K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol.*, 54: 581-618, 1998.
- OZEK, M.; URESIN, Y. GÜNGÖR, M. Comparison of the effects of specific and non-specific inhibition on nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice. *Life Sci.*, 72: 1743-1751, 2003.
- PALECEK, J.; NEUGEBAUER, V.; CARLTON, S.M.; IYENGAR, S.; WILLIS, W.D. The effect of a kainate GluR5 receptor antagonist on responses of spinothalamic tract neurons in a model of peripheral neuropathy in primates. *Pain*, 111: 151–161, 2004.
- PASERO, C.; PAICE, J.; McCAFFERY, M. Basic mechanisms underlying the causes and effects of pain. Em: McCaffery & Pasero, C. (eds). *Pain Clinical Manual* St. Louis, MO: Mosby, pp. 15-34, 1999.
- PLEUVRY, B.J.; LAURETTI, G.R. Biochemical aspects of chronic pain and its relationship to treatment. *Pharmacol Ther.*, 71: 313-324, 1996.
- POCKETT, S. Spinal cord sympathetic plasticity and chronic pain. *Anesth Analg.*, 80: 173-179, 1995.



- RAJA, S.N.; MEYER, R.A.; RINGKAMP, M.; CAMPBELL, J.N. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall, P.D.; Melzack, R. Textbook of pain. Churchill Livingstone: Londres. 1-8, 1999.
- RAMER, M.S.; THOMPSON, S.W.; MacMAHON, S.B. Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain*, 6: 111-120, 1999.
- REN, K. & DUBNER, R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain*, 100:1-6, 2002.
- SAWYNOK, J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev.*, 55: 1-20, 2003.
- SHELLEY, A. & CROSS, M.D. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin. Proc.*, 69: 375-383, 1994.
- TJØLSEN A.; HOLE, K. Animal models of analgesia. In: Dickenson, A.; Besson, J. (eds). *The Pharmacology of pain*, Vol.130/I., Springer: Verlag, Berlin. p. 1-20, 1997.
- UEDA, H. Molecular mechanisms of neuropathic pain—phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 109: 57–77, 2006.
- VANEGAS, H.; SCHAIBLE, H.G. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev.*, 46: 295-309, 2004.
- WALL, P.D. Introduction to the fourth edition. In: WALL, P.D.; MELZACK, R. Textbook of pain. Churchill Livingstone: Londres. 1-8, 1999.
- WOOLF, C.J. Pain. *Neurobiol Dis.*, 7: 504-510, 2000.
- WOOLF, C.J.; MANNION, R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Pain*, 353: 1959-1964, 1999.
- XIAO, H.S.; HUANG, Q.H.; ZHANG, F.X.; BAO, L.; LU, Y.J.; GUO, C.; YANG, L.; HUANG, W.J.; FU, G.; XU, S.H.; CHENG, X.P.; YAN, Q.; ZHU, Z.D.; ZHANG, X.; CHEN, Z.; HAN, Z.G.; ZHANG, X. Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 99: 8360-8365, 2002.
- ZHANG, X.; BAO, L.; SHI, T.J.; JU, G.; ELDE, R.; HOKFELT, T. Down-regulation of  $\mu$ -opioid receptors in rat and monkey dorsal root ganglion neurons and spinal cord after peripheral axotomy. *Neuroscience*, 82: 223-240, 1998.