

A *Biblioteca da Dor* é uma iniciativa editorial que se propõe contribuir para um maior esclarecimento de todas as questões que a problemática da dor coloca, não apenas aos profissionais mais directamente envolvidos na sua abordagem como também àqueles que por algum motivo se possam interessar pelo assunto.

A escassez de publicações, em língua portuguesa, sobre este tema, não tem servido os propósitos de divulgação e de formação que todos os profissionais da área têm reclamado, muito especialmente apresentando características de publicação regular, com formato de fácil transporte e abordando as mais diferentes matérias relacionadas com ele.

O desafio que agora se lança, é precisamente o de provar que não faltam no nosso país autores de qualidade e com experiência suficiente para garantirem a qualidade desta obra, bem como patrocinadores que vejam nela o mesmo interesse que os profissionais e se sintam compensados pelo apoio que vierem a prestar.

Nos vários volumes que ao longo do tempo vierem a ser publicados, poderão ser encontradas respostas para as várias razões do inadequado tratamento da dor, para o desinteresse que tem caracterizado a falta de apoio ao aparecimento de novas Unidades e ao desenvolvimento das existentes, para as insuficiências de preparação de muitos dos profissionais que lidam com ela e até para alguns dos mitos e preconceitos que caracterizam a forma como a sociedade encara o problema e as respectivas soluções terapêuticas, principalmente o uso de opióides.

Na *Biblioteca da Dor*, o rigor será uma exigência e a utilidade um objectivo.

Biblioteca da Dor. Coordenador: José Manuel Caseiro

Fisiopatologia da Dor. Prof. José Manuel Castro Lopes



Fisiopatologia da Dor

Autor:

Prof. José Manuel Castro Lopes



PERMANYER PORTUGAL



O Prof. José Manuel Castro Lopes é Professor Associado com Agregação no Instituto de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, onde também dirige o Serviço de Microscopia Electrónica e tem um vastíssimo curriculum impossível de sintetizar nesta curta apresentação.

Destacáramos, por isso mesmo, a importantíssima actividade que tem desenvolvido na investigação científica, no âmbito da neurobiologia da dor, tendo dezenas de artigos científicos publicados em revistas internacionais, bem como dirigido vários projectos de investigação científica nacionais e europeus, com relevo para os que têm incidido nos fenómenos de plasticidade neuronal induzidos, no SNC, pela dor crónica.

É o presidente da Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED), dirigindo o seu órgão oficial de expressão – a Revista Dor, tesoureiro honorário da *European Federation of IASP Chapters* (EFIC) e membro do Conselho Executivo da *Federation of European Neuroscience Societies* (FENS), entre outros cargos que desempenha tanto no estrangeiro como em Portugal, onde preside à Comissão de Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Medicina da Dor da FMUP e co-coordena o Programa de Doutoramento em Biologia Básica e Aplicada da Universidade do Porto.

Foi recentemente convidado pela Comissão Europeia para exercer funções de perito avaliador de projectos de investigação europeus na área das neurociências.

***Outros títulos a publicar
na Biblioteca da DOR:***

2003

Analgésia em Obstetrícia

Dr. José Antonio Bismark

A Segunda Navegação.

**Aspectos Clínicos da Ética
na Dor Oncológica**

Professor Manuel Silvério Marques

**A Organização na Analgesia
do Pós-operatório**

Dr. José Manuel Caseiro

2004

Dor Neuropática

Dra. Maria da Luz Quintal

**Técnicas de Intervenção
no Tratamento da Dor**

Dr. F. Duarte Correia

**Multidisciplinaridade e Organização
das Unidades de Dor Crónica**

Dr. Zeferino Bastos

Opióides

Dr. Luis Medeiros

Fisiopatologia da dor

José Manuel Castro Lopes

*Professor Associado da Faculdade
de Medicina da Universidade do Porto*



PERMANYER PORTUGAL

Prefácio

Inicia-se, com este volume, um novo projecto editorial em torno da problemática da Dor: a Biblioteca da Dor.

Ser o coordenador desta ideia da Permanyer confere-me a enorme responsabilidade de escolher, não apenas os autores que irão garantir a qualidade do que se espera vir a constituir uma publicação de consulta obrigatória para os que procuram informação e reflexão, em português, na disciplina da Medicina da Dor, mas também os respectivos títulos de cada volume, que, em cada momento, deverão corresponder ao interesse dos potenciais leitores, numa tripla vertente que contemple a modernidade do tema, a diversidade dos assuntos e a prioridade de publicação.

Gostaríamos – eu, a editora e os patrocinadores - que uma grande parte desses temas, senão mesmo todos, pudesse ser do interesse geral e ao alcance da leitura de qualquer profissional de saúde, independentemente da área a que se dedique. Mas, no mínimo, é nosso propósito pensar em três grandes grupos de profissionais: nos que trabalham directamente ligados à abordagem da Dor Crónica em qualquer uma das suas perspectivas; nos que têm a responsabilidade de intervir na Dor Aguda, especialmente a pós-operatória e a do trabalho de parto que tanto envolvem os anesthesiologistas; e nos que lidam com a população ao nível dos cuidados primários, basicamente os clínicos gerais, que são os eternos esquecidos das acções formativas que se desenvolvem no âmbito da medicina hospitalar, mas que atendem a esmagadora maioria dos doentes que sofrem de dor, independentemente de poderem vir a ter acesso às unidades especializadas para o seu tratamento.

Efectivamente, a realidade actual das publicações nacionais na área da algologia é a de que se algum de nós pretender, no dia a dia, utilizar fontes de informação ou consulta simples, embora fiáveis, com metodologia de “livro de bolso” e suficientemente seleccionadas para que o seu interesse prático não se perca no imediato, debater-se-á com grandes dificuldades.

Na esperança de cumprir estes objectivos, entendemos seleccionar para primeiro tema a “Fisiopatologia da Dor”, o que nos dá um pouco a sensação de estarmos a começar pelo princípio.

Além do mais, a disponibilidade do Prof. Castro Lopes para o fazer nesta altura, era algo que não se podia desperdiçar, tratando-se de uma personalidade das ciências básicas com larga experiência no campo da investigação e do ensino e que também preside à Associação Portuguesa para o Estudo da Dor (APED).

O tema, por ser complexo, não será o que mais facilmente possa estar ao alcance da compreensão de todos, mas, para quem se propõe dedicar à abordagem da dor, é uma matéria de conhecimento indispensável que Castro Lopes aborda com grande clareza e com um sentido didático único. Nele, os leitores poderão encontrar os esclarecimentos que necessitarem sobre o processamento da dor, desde os nociceptores aos processos de transmissão, integração e modulação.

Espero, sinceramente, que esta iniciativa consiga atingir os objectivos a que se propõe e que tentaremos avaliar ao longo do tempo, através do nível de agrado dos leitores.

José Manuel Caseiro

Índice

1. Introdução	1
2. Nociceptores	2
2.1. Estrutura e função dos nociceptores	2
2.2. Dor nociceptiva	4
2.3. Hiperalgesia primária	7
2.4. Dor neuropática periférica	9
3. Área sensitiva primária	13
3.1. Estrutura geral	13
3.2. Terminais centrais dos nociceptores	13
3.3. Neurónios espinhais	15
4. Sensibilização central	18
5. Transmissão supraespinal	25
5.1. Principais vias ascendentes	25
5.2. Tálamo	27
5.3. Córtex	28
6. Modulação descendente	30
7. Dor neuropática central	32

Os homens devem saber que é do cérebro e só do cérebro que nascem os nossos prazeres, alegrias, risos e gestos, tal como as nossas tristezas, dores, desgostos e lágrimas. Através dele, em particular, nós pensamos, vemos, ouvimos e distinguimos o bonito do feio, o mal do bem, o agradável do desagradável... Quando o cérebro está anormalmente húmido move-se por necessidade, e quando se move nem a visão nem a audição estão quietas, mas nós vemos ora uma coisa ora outra e a língua fala de acordo com as coisas que vemos e ouvimos em qualquer ocasião. Mas sempre que o cérebro está quieto, um homem pode pensar correctamente.

Texto atribuído a Hipócrates, século V aC¹

1. Introdução

Uma pesquisa bibliográfica na Medline® demonstrou que nos últimos dez anos foram publicados mais de 110.000 artigos sobre dor, o que representa mais de 40 novos artigos por cada dia de trabalho! É difícil determinar qual a proporção destes trabalhos dedicada à fisiopatologia da dor, mas é inegável que o progresso das modernas técnicas de neurofisiologia, biologia molecular e imagiologia possibilitaram numerosos e fundamentais avanços do conhecimento nos últimos anos. Ora se a fisiopatologia da dor já era um tema vasto, dada a complexidade dos mecanismos envolvidos no que respeita à anatomia e fisiologia ditas “clássicas”, condensar o que se sabe hoje sobre os seus mecanismos em cerca de quarenta páginas de texto e ilustrações é uma tarefa virtualmente impossível. Este livro é pois, assumidamente, uma obra incompleta. Então porquê escrevê-lo, que é o mesmo que perguntar, valerá a pena lê-lo? Do ponto de vista do autor a resposta é, obviamente, afirmativa. Trata-se de um texto que poderá constituir um ponto de partida para todos os que se interessam pela problemática da dor e não querem, ou não podem por motivos vários, “mergulhar” em livros ou extensos trabalhos de revisão que têm sido publicados em inglês sobre este assunto. Por outro lado, os leitores interessados em aprofundar os seus conhecimentos em qualquer dos temas tratados neste texto poderão consultar a bibliografia referenciada. A este propósito refira-se que se procurou restringi-la, sempre que possível, a trabalhos de revisão que dessem uma visão abrangente do tema, reservando a citação a artigos originais apenas para alguns aspectos pontuais mais específicos.

É fundamental fomentar o ensino da fisiopatologia, semiologia e terapêutica da dor a todos os profissionais envolvidos na prestação de cuidados de saúde. A dor continua a constituir uma das principais causas de procura daqueles profissionais por parte da população em geral, e o seu tratamento inadequado, para além dos enormes custos socioeconómicos que acarreta, constitui um sofrimento eticamente inadmissível, numa época em que mais de 90% dos quadros algícos podem ser controlados eficazmente com os meios terapêuticos à nossa disposição. Esta obra deve pois ser considerada apenas como uma introdução ao fascinante mundo da fisiopatologia da dor, na perspectiva de que quanto melhor a conhecermos mais habilitados estaremos para utilizar todas as ferramentas terapêuticas, e assim proporcionar cuidados de saúde de melhor qualidade, cientificamente fundamentados, eticamente irrepreensíveis e certamente mais humanizados.

2. Nociceptores

De acordo com a definição adoptada pela *International Association for the Study of Pain*¹⁰⁴, a dor é uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas também um componente emocional, e que se associa a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão. Daqui ressalta que pode haver dor sem um estímulo periférico ou sem lesão aparente, que alguns autores designam por dor psicogénica, e que não cabe no âmbito deste livro. No entanto, na grande maioria dos casos a dor resulta da activação de neurónios aferentes primários específicos, os nociceptores, ou da lesão ou disfunção desses nociceptores ou do sistema nervoso central. A dor causada por uma (excessiva) estimulação dos nociceptores localizados na pele, vísceras e outros órgãos designa-se dor nociceptiva, enquanto a que resulta de uma disfunção ou lesão do sistema nervoso central ou periférico é a chamada dor neuropática, também referida como dor central caso a lesão se verifique no sistema nervoso central¹⁰⁴.

2.1. Estrutura e função dos nociceptores

Os nociceptores são os neurónios do sistema nervoso periférico responsáveis pela detecção e transmissão dos estímulos dolorosos. Como qualquer neurónio aferente primário, possuem um pericário ou corpo celular, localizado nos gânglios das raízes dorsais da medula espinhal (GRD), do qual parte um prolongamento que se bifurca, originando um processo central que se dirige e termina no corno dorsal da medula espinhal, e um prolongamento periférico que percorre os nervos sensitivos e vai terminar nos diversos órgãos periféricos, constituindo a fibra sensitiva (Fig. 1). As terminações periféricas das fibras sensíveis a estímulos inócuos estão frequentemente envoltas em estruturas não neuronais, que com elas formam os corpúsculos sensitivos, mas as fibras responsáveis pela transmissão dos impulsos dolorosos terminam sem qualquer tipo de especialização aparente, as chamadas terminações nervosas livres (Fig. 1).

De acordo com o diâmetro, mielinização e velocidade de condução das fibras sensitivas cutâneas, estas dividem-se em três grupos¹⁵⁵: A β , A δ e C (Tabela 1).

Em condições fisiológicas, qualquer destes tipos de fibras podem transmitir informação inócua, mas apenas as fibras C e A δ transmitem informação nociceptiva. Quando um estímulo nociceptivo é aplicado à pele, os nociceptores A δ são responsáveis pela dor aguda imediata, a qual é seguida por uma dor mais difusa provocada pela activação dos

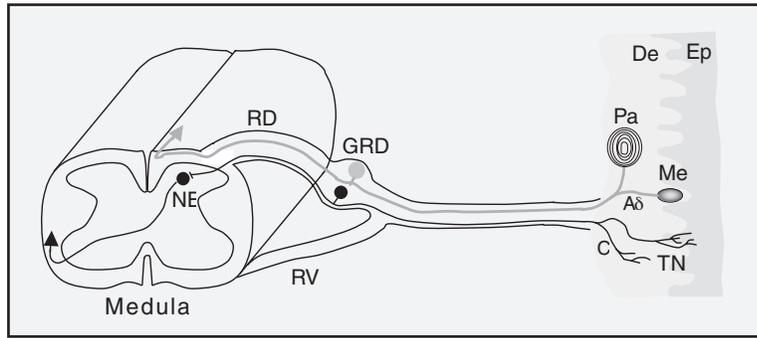


Figura 1. Esquema representando a medula espinhal, com as suas raízes ventral (RV) e dorsal (RD). Nesta, o gânglio da raiz dorsal GRD aloja os corpos celulares dos neurónios aferentes primários. Estão representados um neurónio sensível a estímulos inócuos (●) e outro sensível a estímulo nóxico (●). Os prolongamentos periféricos dos neurónios constituem as fibras sensitivas e dirigem-se à derme (De) e epiderme (Ep). Os neurónios inócuos possuem fibras mielinizadas (A β) que terminam em corpúsculos sensitivos como os de Vater-Pacini (Pa) ou Meissner (Me). As fibras dos neurónios nociceptivos são amielínicas (C) (ou mielinicas finas, não representadas) e terminam sem especialização aparente nas chamadas terminações nervosas livres (TNL). Os prolongamentos centrais dos aferentes primários penetram na medula espinhal pelas raízes dorsais, e enquanto os A β ascendem nos cordões dorsais para ir terminar nos núcleos *gracilis* e *cuneatus* do bulbo raquidiano (contudo, ver 3.1), os nociceptivos terminam no corno dorsal da medula espinhal, estabelecendo sinapses com neurónios espinhais (NE) cujos axónios cruzam a linha média e ascendem na substância branca contralateral para vários núcleos supraespinhais.

Tabela 1. Classificação das fibras sensitivas cutâneas e respectiva proporção relativa

Tipo de fibra	Diâmetro	Mielinização	Velocidade de condução	%
A β	>10 μm	Grossa	30-100 m/s	20
A δ	2-6 μm	Fina	12-30 m/s	10
C	0,4-1,2 μm	Ausente	0,5-2 m/s	70

nociceptores C de condução mais lenta⁸. Em condições não fisiológicas, nomeadamente na presença de inflamação tecidual ou após lesão dos nervos periféricos, podem ocorrer alterações neuroquímicas e anatómicas dos neurónios A β , que podem provocar dor mediada por estes aferentes primários (ver 2.2).

Quanto à neuroquímica, os nociceptores são igualmente divididos em três grupos^{8,161} (Fig. 2). Todos eles possuem glutamato, o neurotransmissor excitatório mais abundante no sistema nervoso. Porém, um grupo de nociceptores C peptidérgicos possui também neuropeptídeos, como a substância P (SP) ou o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), e dependem do factor de crescimento neuronal (NGF) para o seu desenvolvimento e sobrevivência. Os nociceptores C não peptidérgicos não possuem peptídeos, dependem do factor neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), e podem ser identificados pela presença de isolectinas específicas, receptores purinérgicos ou determinadas enzimas. Por fim, os nociceptores A δ dependem da neurotrofina-3, e em parte do BDNF, e são facilmente identificáveis

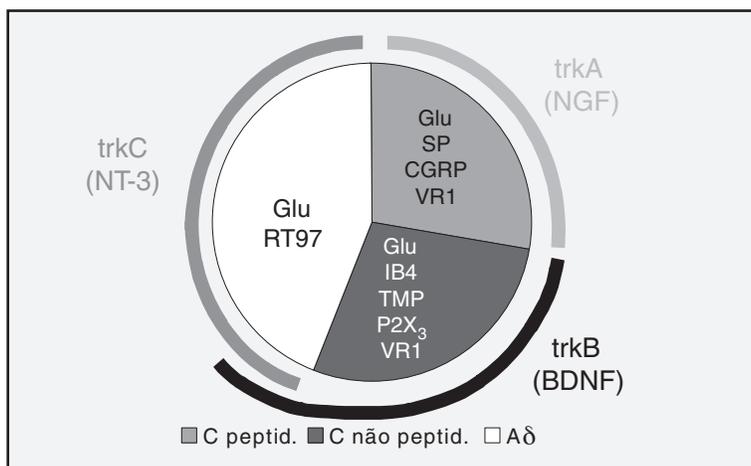


Figura 2. Gráfico demonstrando as 3 populações de nociceptores de acordo com as suas características neuroquímicas: tipo C peptidérgicos (C peptid.), tipo C não peptidérgicos (C não peptid.) e A δ . Glu – glutamato; IB4 – isolectina B4; P2X₃ – subtipo de receptor do ATP; NT-3 – neurotrofina 3; RT97 – anticorpo contra neurofilamentos específicos; TMP – tiaminofosfatase; trkA – receptor do NGF; trkB – receptor do BDNF; trkC – receptor da NT-3; VR1 – receptor vanilóide tipo 1.

pela presença de determinados neurofilamentos específicos, como os identificados pelo anticorpo RT97. Os nociceptores sintetizam outras moléculas que podem contribuir para a transmissão ou modulação da informação nociceptiva para os neurónios do corno dorsal da medula espinal, tais como prostaglandinas, ATP e óxido nítrico (NO)¹⁶¹.

2.2. Dor nociceptiva

Os estímulos que provocam a activação dos nociceptores designam-se nociceptivos ou nóxicos, e podem classificar-se em mecânicos, térmicos ou químicos. A principal função dos nociceptores é transformar a energia patente nos estímulos nociceptivos em impulsos nervosos, ou seja, potenciais de acção, e conduzi-los até à medula espinal. Aquele processo de conversão energética designa-se por transdução, e depende em grande parte de propriedades específicas de canais iónicos e receptores presentes na membrana das terminações periféricas dos nociceptores. Existem várias classificações dos nociceptores de acordo com a modalidade de estímulo a que são sensíveis. A tabela 2 apresenta uma classificação consensual.

A grande maioria dos nociceptores C designam-se por polimodais por serem sensíveis a estímulos térmicos, mecânicos e químicos. No entanto, alguns nociceptores C são sensíveis apenas a estímulos térmicos ou mecânicos, ou a estes dois tipos de estímulos⁸. Quanto aos nociceptores A δ , existem dois grupos principais. Os de tipo I são activados predominantemente por estímulos mecânicos em condições fisiológicas, mas podem responder a estímulos térmicos ou químicos de longa duração, ou após sensibilização¹⁴³. Os nociceptores A δ tipo II respondem predominantemente a estímulos térmicos e são insensíveis a estímulos mecânicos¹⁴⁵.

Tabela 2. Classificação dos nociceptores cutâneos

Tipo de fibra	Estímulo	Designação
C	Mecânicos, térmicos e químicos	Nociceptores polimodais
C	Térmicos e químicos	Nociceptores mecano-insensíveis
C	Térmicos	Termonociceptores
C	Químicos	Quimionociceptores
Aδ	Mecânicos (térmicos e químicos)	Nociceptores Aδ tipo I
Aδ	Térmicos (químicos)	Nociceptores Aδ tipo II
C	Nenhum (químicos e mecânicos)	Nociceptores silenciosos

Vários estudos concluíram que cerca de 10-20% das fibras C da pele, articulações e vísceras, não respondem a qualquer tipo de estímulo em condições fisiológicas^{25,100}. São os chamados nociceptores silenciosos. No entanto, quando estes nociceptores são sensibilizados por mediadores químicos presentes nos tecidos inflamados, passam a responder a diversos estímulos, podendo mesmo tornar-se espontaneamente activos^{121,126}. Estes nociceptores foram particularmente bem estudados nas articulações artríticas^{124,125}, pensando-se que sejam responsáveis por uma grande parte da sintomatologia dolorosa que acompanha a patologia articular inflamatória.

Os nociceptores não só podem codificar o tipo de estímulo, como também a sua intensidade e localização. A localização depende da distribuição somatotópica dos terminais dos nociceptores no corno dorsal da medula espinhal (ver 3.2), e a intensidade do estímulo faz variar o número e a frequência dos potenciais de acção produzidos nos nociceptores^{63,144}, isto é, quanto maior a intensidade do estímulo maior é o número e/ou a frequência dos potenciais. Saliente-se a este propósito que estudos microneurográficos realizados no homem demonstraram que um único potencial de acção num nociceptor habitualmente não provoca dor⁷⁵, sendo necessário ocorrerem vários potenciais de acção sucessivos, e/ou a activação de vários nociceptores em simultâneo, um fenómeno conhecido por somação espacial e temporal¹⁴⁷.

Os mecanismos pelos quais um determinado estímulo dá origem a potenciais de acção nas terminações periféricas dos nociceptores, levando à conseqüente transmissão de impulsos nervosos até à medula espinhal, ainda não estão totalmente elucidados. No caso dos estímulos mecânicos três hipóteses são possíveis: 1) acção sobre canais iónicos sensíveis à distensão; 2) acção sobre proteínas membranares sensíveis a estímulos mecânicos, que activam sistemas de segundos mensageiros intracelulares, que vão por sua vez influenciar a actividade de canais iónicos, nomeadamente baixando o limiar da sua activação, e/ou aumentando o seu tempo de abertura, e/ou diminuindo o tempo de inactivação; 3) activação pelo estímulo mecânico de células não neuronais, que por sua vez libertarão substâncias pró-inflamatórias que irão actuar sobre os nociceptores.

No caso dos estímulos térmicos nociceptivos, a intensidade do limiar de activação dos nociceptores varia de estudo para estudo²⁶.

Sabe-se que o aumento da temperatura acima dos 43 °C provoca a abertura de canais iónicos permeáveis a catiões incluindo o receptor vanilóide VR1, e a corrente iónica resultante provoca a despolarização do nociceptor e o aparecimento de potenciais de acção²⁶. Além disso, a estimulação térmica pode igualmente activar os nociceptores indirectamente através da libertação de mediadores da reacção inflamatória (ver adiante).

As substâncias químicas com propriedades algogénicas podem dividir-se em dois grupos: as exógenas ou irritantes, como a capsaicina ou o formol, muito utilizados em experimentação animal, e as endógenas, muitas das quais estão envolvidas na reacção inflamatória.

As substâncias exógenas ou irritantes podem actuar sobre receptores específicos, como no caso da capsaicina, que actua sobre os receptores vanilóides¹³⁷, ou mais frequentemente alterar de forma inespecífica as propriedades da membrana e/ou do metabolismo celular, provocando despolarização da membrana e o aparecimento de potenciais de acção. Refira-se que os receptores vanilóides também são activados por estímulos térmicos, permitindo a entrada de Ca^{2+} no terminal sensitivo, e a sua dessensibilização provoca analgesia local¹³⁷.

Sempre que há uma lesão tecidular provocada por um estímulo nóxico, são libertadas para o meio extracelular substâncias algogénicas de proveniência diversa que podem activar os nociceptores¹⁵⁷ (Tabela 3). Esta acção pode resultar da activação de receptores específicos dos nociceptores, ou da modulação da acção de outras substâncias que são igualmente libertadas no decurso da reacção inflamatória. Note-se que uma substância algogénica pode ter origem em várias células e activar vários receptores, e uma mesma célula pode produzir e libertar várias substâncias algogénicas diferentes (Tabela 3).

Algumas destas substâncias podem activar os nociceptores através de receptores ionotrópicos que promovem directamente a abertura de canais iónicos e a consequente despolarização da membrana dos nociceptores. É o caso do glutamato^{15,35}, ATP¹³ ou protões¹⁰. Outras, como as prostaglandinas ou a bradicinina, actuam sobre receptores metabotrópicos que vão activar sistemas de transdução intracelulares, levando a modificações na concentração de moléculas como o AMP cíclico, o diacilglicerol, o trifosfato de inositol ou o Ca^{2+} . Estas substâncias vão, por sua vez, modular o funcionamento de canais iónicos ou receptores, nomeadamente através da sua fosforilação por intermédio da activação de enzimas intracelulares¹⁵⁷. Outras ainda, como o óxido nítrico, atravessam facilmente as membranas celulares e vão exercer o seu efeito directamente sobre o metabolismo do terminal periférico dos nociceptores. Saliente-se que os próprios nociceptores, quando activados, podem libertar para o meio extracelular, através de colaterais activados antidromicamente (reflexo axonal), peptídeos, como a SP ou o CGRP, e aminoácidos excitatórios, como o glutamato ou o aspartato, que contribuem directa ou indirectamente para a activação dos nociceptores vizinhos¹⁵⁷.

Tabela 3. Substâncias algogénicas endógenas, sua proveniência, e alguns dos seus receptores específicos já identificados em nociceptores

Substâncias	Origem	Receptores
Prostaglandinas	Fibroblastos; células de Schwann; SN simpático	EP ₂ ; EP ₃ ; EP ₄
ATP	Células necróticas; endotélio; SN simpático	P _{2x2} ; P _{2x3}
Protões	Macrófagos; células necróticas	ASIC; VR ₁
Óxido nítrico	Macrófagos; endotélio	
NGF	Fibroblastos; células de Schwann	TRK-A
Serotonina	Mastócitos; plaquetas	5HT _{2A} ; 3; 4; 7
Histamina	Mastócitos	H ₁ ; H ₂
Citoquinas	Macrófagos; fibroblastos	
Bradicinina	Sangue	B ₂ ; (B ₁)
Noradrenalina	SN simpático	α ₂
Substância P	Nociceptores	NK ₁
CGRP	Nociceptores	CGRP ₁ ; CGRP ₂
Glutamato	Nociceptores	AMPA; NMDA

2.3. Hiperalgésia primária

Para além de activarem os nociceptores originando uma dor aguda, muitas das substâncias acima descritas têm uma acção relevante para o desencadear da chamada hiperalgésia primária associada à lesão tecidual. Este fenómeno, que ocorre na zona da lesão, manifesta-se por dor espontânea e aumento da sensibilidade aos estímulos de qualquer tipo, e deve ser distinguido da hiperalgésia secundária, a qual ocorre à periferia da lesão. Tanto a hiperalgésia primária como a secundária estão invariavelmente associadas a alodínia, a qual se manifesta essencialmente em resposta a estímulos mecânicos no caso da hiperalgésia secundária. A este propósito, convém distinguir estes dois termos que são frequentemente confundidos. Enquanto a hiperalgésia é, por definição, o aumento da percepção da dor provocada por um estímulo nóxico, a alodínia é a percepção de dor provocada por um estímulo que habitualmente é inócuo¹⁰⁴.

Vários estudos demonstraram que a hiperalgésia secundária depende fundamentalmente de mecanismos de sensibilização que ocorrem no corno dorsal da medula espinhal, descritos adiante (ver 4). Pelo contrário, na génese da hiperalgésia primária estão mecanismos periféricos, que conduzem à sensibilização dos nociceptores e à activação dos nociceptores silenciosos. As substâncias algogénicas podem, pois, ter uma acção excitatória directa, responsável pela sensação de dor aguda, e uma acção menos imediata e mais prolongada sobre a excitabilidade da membrana dos nociceptores, que resulta na sua sensibilização. Esta corresponde a um estado de hiperexcitabilidade celular que leva ao aumento da resposta dos nociceptores a substâncias químicas ou estímulos nóxicos, e que se traduz no aparecimento de hiperalgésia e/ou alodínia.

Enquanto a acção excitatória se produz habitualmente através da abertura de canais iónicos, que levam à rápida despolarização da membrana dos terminais periféricos dos nociceptores, a sensibilização resulta da activação de mecanismos intracelulares que provocam a redução do limiar de activação dos nociceptores, facilitando assim a ocorrência de potenciais de acção em resposta a estímulos subsequentes de menor intensidade. Alguns nociceptores podem mesmo apresentar actividade espontânea, independente de qualquer estimulação, a qual provocará a dor espontânea característica dos estados inflamatórios.

Estes dois fenómenos, excitação e sensibilização, estão frequentemente associados, podendo mesmo ser desencadeados em simultâneo pela mesma substância algogénica. É o caso da serotonina¹⁰⁷, que através da activação dos receptores 5-HT₃ provoca a despolarização da membrana dos nociceptores, devido à abertura imediata de canais de sódio, e por outro lado activa a fosfolipase C, a qual provoca um aumento da concentração intracelular de diacilglicerol, trifosfato de inositol, e Ca²⁺. Estes metabolitos vão provocar um aumento prolongado da excitabilidade dos nociceptores, através da activação de cinases proteicas (PKs) e subsequente fosforilação de canais iónicos e/ou receptores (ver 4), que conduzem à sua sensibilização. Saliente-se que outras substâncias algogénicas, como a bradicinina⁴⁶ ou a SP⁸⁸, também sensibilizam os nociceptores através da activação da fosfolipase C.

Têm sido descritos vários outros mecanismos de sensibilização dos nociceptores. A activação da adenilciclase pelos estímulos térmicos⁷⁷ ou por substâncias algogénicas, como a serotonina¹¹¹, leva ao aumento da concentração intracelular de AMP cíclico e activação de PKs que fosforilam canais de potássio⁵⁰. Outro mecanismo envolve a activação da sintase do óxido nítrico (NOS), e consequente aumento da concentração intracelular de óxido nítrico (NO), que leva à produção de GMP cíclico e à activação da PKG².

Os nociceptores podem também apresentar alterações fenotípicas que facilitam a transmissão dos impulsos nociceptivos. A inflamação tecidual leva ao aumento da concentração de SP, CGRP, NO e glutamato nos nociceptores^{42,44}. Um aumento dos receptores B1 da bradicinina foi igualmente descrito¹¹⁷. Muitas destas alterações fenotípicas estarão dependentes do NGF⁹⁹, que também pode sensibilizar os nociceptores por outros mecanismos⁸³. Refira-se ainda que as alterações fenotípicas não se restringem aos nociceptores. Aferentes primários A β , que normalmente não contêm SP, passam a sintetizar e libertar aquela substância em modelos de dor inflamatória¹¹² ou neuropática¹¹³.

Algumas substâncias algogénicas sensibilizam os nociceptores de forma indirecta. É o caso das citoquinas, nomeadamente a interleucina-1B ou o factor de necrose tumoral α (TNF α), libertados pelos macrófagos e outras células durante a reacção inflamatória, que promovem a síntese e libertação de substâncias algogénicas, como as prostaglandinas, o NO e o NGF^{122,152,159}. Por outro lado, substâncias como a bradicinina ou a SP podem actuar quer directamente sobre os nociceptores, quer sobre outras células como os mastócitos, provo-

cando a sua desgranulação e conseqüente libertação de substâncias algogénicas⁸⁹. As prostaglandinas e a serotonina também activam de forma indirecta um subtipo de canais de sódio sensíveis à voltagem, designados SNS/PN3, que existem exclusivamente em nociceptores⁵⁶.

A activação dos nociceptores silenciosos é outro dos fenómenos que contribuem para a hiperalgesia primária. Embora os mecanismos envolvidos não estejam totalmente esclarecidos, pensa-se que estejam relacionados com a acção de substâncias algogénicas como as prostaglandinas ou a bradicinina^{64,106}.

Algumas substâncias presentes nos tecidos inflamados têm acção antiálgica. É o caso dos opióides produzidos e libertados por células do sistema imunitário, que vão actuar sobre receptores específicos (μ , δ e κ) presentes nos nociceptores¹³⁴. Estes receptores são responsáveis pelo efeito analgésico da administração local de opióides. Por outro lado, a interleucina-10 tem uma acção antiálgica indirecta, pois ao inibir a cicloxigenase tipo 2 vai provocar uma diminuição da síntese de prostaglandinas no tecido inflamado¹⁰⁵. Curiosamente, a adenosina induz hiperalgesia através da activação dos seus receptores A_2 ¹³⁸, mas também pode provocar hipoalgesia através da activação dos receptores A_1 e conseqüente diminuição da actividade da adenilciclase.

2.4. Dor neuropática periférica

A dor neuropática é, por definição, uma dor que resulta de lesão ou disfunção do sistema nervoso central (ver 7) ou periférico¹⁰⁴.

São vários os mecanismos que podem contribuir para o aparecimento de sintomatologia dolorosa associada a neuropatias periféricas (Tabela 4). Um dos mais estudados relaciona-se com o aparecimento de focos ectópicos geradores de impulsos nervosos. Em condições fisiológicas, os potenciais de acção que percorrem os neurónios aferentes primários têm origem apenas nos terminais periféricos desses neurónios. Para o efeito, dispõem localmente dos receptores e canais iónicos qualitativamente e quantitativamente apropriados (ver 2.1), sendo de salientar, pela sua importância funcional na génese dos potenciais de acção, os canais de sódio dependentes da voltagem (VDNC). Estes canais iónicos, como a esmagadora maioria das proteínas neuronais, são sintetizados no pericário do neurónio e transportados para os terminais periféricos. Quando ocorre uma lesão da fibra nervosa, por exemplo uma secção traumática de um nervo periférico, seja ela de causa accidental ou no decurso de uma intervenção cirúrgica, o segmento distal das fibras nervosas degenera, enquanto a parte proximal, aquela que se mantém em contacto com o corpo celular, vai proliferar distalmente e formar uma massa de fibras nervosas pouco organizada designada por neuroma. Assim, os receptores e canais iónicos sintetizados no pericário, nomeadamente os VDNC, vão começar a acumular-se no neuroma^{40,49}, tornando-o particularmente sensível a estímulos externos, bem como à estimulação pelo sistema nervoso simpático (ver adiante). O neuroma pode mesmo tornar-se fonte de potenciais de acção espontâneos⁹⁶, tal como o pericário⁷⁰, onde se verifica também um aumento dos VDNC^{34,150}.

Tabela 4. Principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na dor associada a neuropatias periféricas

Periféricos	Centrais	Genéticos
Impulsos ectópicos Interações efáticas e não-efáticas Sensibilização dos nociceptores Alterações do sistema nervoso simpático Modificações do fenótipo neuroquímico Inflamação dos troncos nervosos	Sensibilização central Redução da modulação inibitória Reorganização anatômica	Factores desconhecidos

Estas alterações nos pericários poderão contribuir para que nalguns casos a anestesia local do neuroma não bloqueie totalmente a sintomatologia dolorosa associada a estas lesões.

Mas não é necessário haver interrupção total da fibra nervosa para aparecerem focos ectópicos. As fibras nervosas mielínicas possuem uma concentração muito diminuta de VDNC nas zonas recobertas pela mielina, devido a uma acção inibidora local dependente da própria mielina¹⁵⁴. Aqueles canais localizam-se preferencialmente nos nós de Ranvier, locais, indispensáveis para a condução saltatória do impulso nervoso, onde a fibra não está recoberta pela mielina. Porém, quando uma lesão neuropática provoca uma desmielinização dos neurónios sensitivos, vai haver uma acumulação dos VDNC nas zonas desmielinizadas, que podem tornar-se fonte de impulsos ectópicos¹²⁰.

Em condições fisiológicas, a transmissão de um potencial de acção ao longo de uma fibra nervosa não tem efeitos significativos sobre as fibras vizinhas pertencentes ao mesmo nervo, dado que as fibras estão isoladas electricamente umas das outras. Esta propriedade fica a dever-se fundamentalmente à existência da bainha de mielina e à disposição aleatória dos nós de Ranvier, bem como ao facto de as próprias fibras amielínicas estarem alojadas em reentrâncias das células de Schwann. Porém, as lesões neuropáticas provocam frequentemente alterações desta organização histológica, que podem condicionar o surgimento de interações efáticas entre as fibras, isto é, as alterações da concentração de sódio e potássio, que se verificam no meio extracelular aquando da passagem do potencial de acção numa fibra, podem provocar a despolarização das fibras vizinhas e o conseqüente desencadear de potenciais de acção nessas fibras^{3,127}. Deste modo, a activação de fibras não nociceptivas por estímulos inócuos pode conduzir à activação das fibras nociceptivas através de interações efáticas, e conseqüentemente o estímulo inócuo poderá ser percebido como doloroso (alodínia).

Podem também ocorrer interações não-efáticas entre as fibras nervosas na sequência de uma lesão neuropática. Neste caso, é a

activação síncrona e rítmica de um grande número de fibras, por exemplo devido à presença de um foco ectópico, que leva a que as fibras vizinhas sejam simultaneamente activadas, por mecanismos ainda pouco esclarecidos, aumentando assim o número de impulsos nervosos que chegam à medula espinhal⁸⁷. Esta activação pode ocorrer também nos GRD, dado que o isolamento dos pericários está alterado em algumas neuropatias¹²⁹.

A sensibilização dos nociceptores é outro dos fenómenos que pode contribuir para a fisiopatologia da dor neuropática. O NGF, produzido e libertado em quantidades muito diminutas pelas células não neuronais, nomeadamente fibroblastos e células de Schwann, é fundamental para a sobrevivência de uma grande população de nociceptores (ver 2.1). Porém, o mesmo NGF pode sensibilizar os nociceptores quando existe em excesso, tal como se verifica em lesões inflamatórias, e assim contribuir para a dor nociceptiva⁸³. No caso de algumas lesões neuropáticas, mesmo que não haja um componente inflamatório, pode ocorrer sensibilização dos nociceptores não lesados devido a um excesso relativo de NGF, que não é captado pelas fibras sensitivas degeneradas. Por outro lado, o aparecimento de focos ectópicos em fibras sensitivas que mantêm terminais periféricos, leva à libertação de SP e CGRP daqueles terminais, devido à condução antidrómica (do local onde surge para a periferia) do impulso ectópico. Tanto a SP como o CGRP podem activar e sensibilizar os nociceptores presentes na vizinhança daqueles terminais (ver 2.2).

O sistema nervoso simpático tem um papel importante na fisiopatologia de determinadas neuropatias dolorosas⁷⁶. Em condições normais, o sistema nervoso simpático não exerce qualquer efeito directo sobre os terminais periféricos dos nociceptores. Porém, verificou-se que os neuromas são particularmente ricos em receptores α -2-adrenérgicos, e recebem uma abundante enervação por fibras simpáticas pós-ganglionares¹¹⁶. Os pericários dos neurónios sensitivos tornam-se também ricos naquele tipo de receptores nalgumas neuropatias²⁹, observado-se igualmente uma proliferação de fibras simpáticas pós-ganglionares nos GRD, que rodeiam os pericários dos neurónios sensitivos^{30,98}. Assim, estes neurónios ficam particularmente sensíveis não só à actividade do sistema nervoso simpático, como também às próprias aminas circulantes⁷⁶. Em concordância com estas observações, a simpaticectomia alivia a sintomatologia dolorosa observada em modelos experimentais de dor neuropática⁷³.

Observaram-se diversas alterações fenotípicas dos nociceptores nas neuropatias periféricas. Para além da referida alteração da expressão dos VDNC³⁴, verificou-se uma diminuição da concentração de SP e CGRP^{67,110}, e o aumento da galanina, colecistocinina e polipeptídeo intestinal vasoactivo (VIP). Pensa-se que estas alterações estejam relacionadas com a diminuição ou interrupção do transporte de NGF dos terminais periféricos para os pericários⁹⁹. Os neurónios A β , transmissores de informação inócua, também apresentam alterações fenotípicas, como a síntese de substância SP e CGRP¹¹³, que em condições fisiológicas não possuem, e o aumento da concentração intracelular de VIP e NO⁶⁷.

A secção de nervos periféricos leva à atrofia dos terminais centrais de nociceptores que terminam na lâmina II da medula espinhal¹⁹. Paralelamente, as fibras inócuas A β , que normalmente terminam nas lâminas III e IV (ver 3.2), proliferam e invadem as lâminas mais superficiais indo estabelecer sinapses com neurónios nociceptivos localizados na lâmina II¹⁶⁰. Assim, após secção traumática dos nervos periféricos, a activação das fibras A β por estímulos inócuos pode provocar a activação de neurónios nociceptivos, tanto mais quanto aquelas fibras passam a exprimir SP e CGRP, contribuindo assim para a alodínia.

A reacção inflamatória que ocorre nos troncos nervosos em algumas neuropatias pode também contribuir para a fisiopatologia da dor neuropática¹⁴¹. O processo inflamatório local, que habitualmente envolve o perinervo e o endonervo, leva à produção e libertação de substâncias algogénicas pelos polimorfonucleares, macrófagos e células de Schwann^{141,149}. Estas substâncias podem activar os *nervi nervorum* (nervos que enervam os troncos nervosos), provocando uma dor referida ao tronco nervoso, ou condicionar o aparecimento de impulsos nervosos ectópicos, causando neste caso uma dor referida ao território enervado. Observaram-se infiltrados inflamatórios em nervos e GRD de doentes com nevralgias pós-herpéticas¹⁵³.

As neuropatias periféricas acompanham-se também de alterações de sensibilização do sistema nervoso central que contribuem significativamente para a fisiopatologia da sintomatologia dolorosa, as quais serão descritas no capítulo 4.

Finalmente, existem provavelmente factores genéticos a condicionar o aparecimento de dor associada a neuropatias. Embora esses factores sejam ainda pouco conhecidos, é de referir um conjunto muito interessante de estudos que demonstraram que o aparecimento de comportamentos indicativos da presença de sintomatologia dolorosa, numa determinada estirpe de animais de experiência que eram submetidos a um modelo experimental de neuropatia periférica, estava associado a um gene autossómico recessivo³⁹.

3. Área sensitiva primária

3.1. Estrutura geral

O corno dorsal da medula espinhal, e o seu homólogo bulbar representado pelo núcleo espinhal do nervo trigémio, constituem a área sensitiva primária. Nela terminam os prolongamentos centrais dos neurónios aferentes primários, que transmitem a informação sensitiva proveniente da periferia, estabelecendo sinapses com interneurónios locais, que modulam aquela informação, e com os neurónios espinhais de projecção, que a transmitem para os níveis superiores do sistema nervoso central¹⁵⁵. É também nesta área que terminam muitas fibras descendentes, provenientes de neurónios localizados em várias zonas do sistema somatossensitivo, que, à semelhança dos interneurónios espinhais, modulam a transmissão espinofugal da informação sensitiva¹⁰⁸. O reconhecimento da importância da área sensitiva primária no processamento e transmissão da informação nociceptiva foi assinalado de forma notável pela famosa teoria do *gate control*, proposta por Ronald Melzack e Patrick Wall¹⁰³ (Fig. 4). Desde então, assistiu-se a enormes progressos no conhecimento da organização anatómica e funcional desta área, que têm vindo a comprovar o seu papel fundamental na fisiopatologia da dor.

A substância cinzenta da medula espinhal divide-se em dez lâminas (Fig. 3), de acordo com as suas características citoarquitónicas¹⁵⁵. As lâminas I-VI constituem o corno dorsal (a lâmina VI existe bem diferenciada apenas nos alargamentos cervical e lombar da medula espinhal), as lâminas VII a IX a zona intermédia e o corno ventral, e a lâmina X é a zona que rodeia o canal central. A lâmina I também é conhecida por zona marginal, a lâmina II por substância gelatinosa, e as lâminas III e IV correspondem ao núcleo próprio da medula espinhal. Verificou-se posteriormente que os vários tipos de aferentes primários não se distribuem de forma uniforme pelas lâminas do corno dorsal, havendo uma certa segregação funcional, a qual também se observa em relação aos tipos de neurónios presentes nas diferentes lâminas (Figs. 3; ver 3.2 e 3.3).

3.2. Terminais centrais dos nociceptores

Os prolongamentos centrais dos neurónios aferentes primários correm nas raízes dorsais da medula espinhal, existindo uma segregação das fibras sensitivas finas, incluindo as nociceptivas, que se associam num fascículo lateral, das fibras grossas posicionadas medialmente¹⁵⁵. Ao entrar na face dorsal da medula espinhal, as fibras dividem-se em ramos ascendentes e descendentes. Enquanto maioria das fibras grossas, responsáveis pela informação inócua, ascendem pelo cordão dorsal até aos núcleos *gracilis* ou *cuneatus* situados no bolbo raquidiano, as

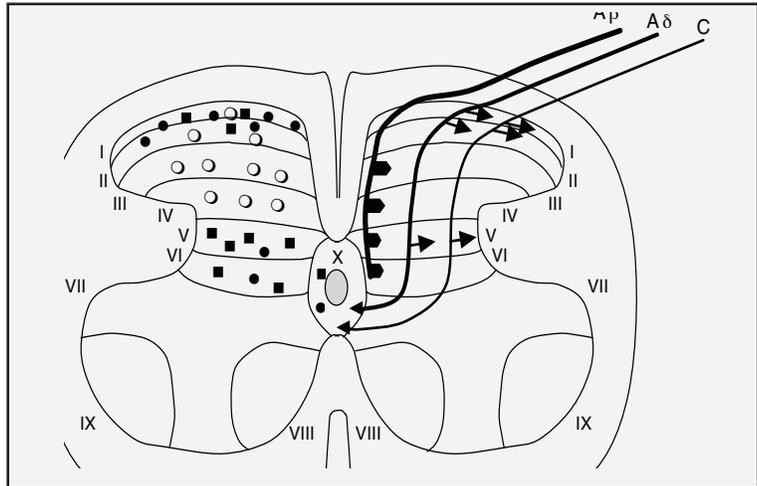


Figura 3. Representação esquemática da divisão citoarquitônica da substância cinzenta da medula espinal em 10 lâminas. À esquerda observa-se a distribuição laminar dos 3 tipos funcionais de neurônios espinais (○ – inócuos; ● – nociceptivos específicos; ■) como descrito em 3.3. À direita, a distribuição laminar dos terminais centrais dos aferentes primários tipo Aβ, Aδ e C (ver 3.2).

fibras finas cursam no funículo dorsolateral (tracto de Lissauer) e terminam apenas alguns segmentos acima ou abaixo daquele em que penetraram na medula espinal¹⁵⁵. Ramos colaterais das fibras sensitivas grossas penetram na substância cinzenta, particularmente na sua zona medial, indo terminar predominantemente nas lâminas III e IV e em menor grau nas lâminas V e VI. As fibras finas penetram directamente na lâmina I onde terminam, bem como nas lâminas II, V e X (Fig. 3).

A maioria das fibras C nociceptivas provenientes da pele terminam na lâmina I e II, havendo algumas que terminam nas lâminas V e X¹⁵⁵ (Fig. 3). Verificou-se que os terminais centrais dos nociceptores C peptidérgicos terminam predominantemente nas lâminas I e parte externa da lâmina II (IIo), e os não-peptidérgicos na parte interna da lâmina II¹³¹. As fibras cutâneas Aδ nociceptivas terminam maioritariamente na lâmina I, havendo também terminais destas fibras nas lâminas II, V e X (Fig. 3). Por outro lado, as fibras nociceptivas provenientes das articulações, músculos e vísceras terminam tanto na lâmina I como nas lâminas V e VI, e também na lâmina X no caso dos aferentes viscerais¹⁵⁵. De notar que esta segregação não é absoluta, e existe um elevado grau de convergência de terminais de fibras provenientes de vários órgãos, como a pele, os músculos e as vísceras, que contribuirá para a chamada dor referida.

Para além da segregação dorsoventral, os terminais das fibras nociceptivas têm também uma distribuição somatotópica rostrocaudal e mediolateral, bem demonstrada nas lâminas mais superficiais do corno dorsal, nas quais as fibras provenientes da região dorsal do corpo terminam lateralmente, enquanto as provenientes das regiões ventrais terminam medialmente¹⁵⁵. Deste modo, à semelhança do que acontece no córtex sensitivo ou motor, existe na medula espinal uma representação somatotópica do corpo, a qual se estende paralelamente à superfície dorsal da medula espinal.

Embora a esmagadora maioria dos terminais centrais dos nociceptores se localizem no corno dorsal ipsilateral ao respectivo corpo celular, uma pequena proporção termina no lado contralateral¹⁵⁵, dando assim suporte anatómico a algumas alterações medulares que são observadas bilateralmente após uma estimulação unilateral. Os neurónios proprioespinais com axónios que atravessam a linha média (ver 3.3), bem como circuitos recorrentes envolvendo estruturas supraespinhais (ver 6), podem igualmente contribuir para as alterações bilaterais.

3.3. Neurónios espinhais

Os neurónios do corno dorsal da medula espinhal podem classificar-se, de acordo com o destino do respectivo axónio, em interneurónios, neurónios proprioespinais ou neurónios de projecção.

Os interneurónios são a maioria e possuem axónios que se ramificam na vizinhança do corpo celular, estabelecendo sinapses com outros interneurónios ou com neurónios proprioespinais ou de projecção. Estes interneurónios podem ter uma acção excitatória ou inibitória, e desempenham um papel fundamental na modulação local da transmissão da informação nociceptiva¹⁵⁵.

Os neurónios proprioespinais fazem a ligação entre segmentos espinhais, pelo que os seus axónios se dispõem predominantemente no sentido rostrocaudal. A persistência de alguma percepção sensitiva, após interrupção total das fibras ascendentes por cordotomia, tem sido atribuída a conexões estabelecidas por estes neurónios proprioespinais. Alguns outros neurónios proprioespinais estabelecem ligações com o corno dorsal contralateral¹⁵⁵.

Por último, os neurónios de projecção possuem axónios longos que ascendem nos feixes de substância branca da medula espinhal e transmitem a informação sensitiva do corno dorsal da medula espinhal para níveis superiores do neuroeixo, nomeadamente para o tronco cerebral e tálamo (ver 5). Para além de activarem estruturas responsáveis pelos vários componentes da dor, activam também centros moduladores que, por seu lado, enviam axónios de volta para a medula espinhal, onde vão exercer uma acção inibidora ou facilitadora da transmissão da informação nociceptiva (ver 6). Os neurónios de projecção são uma minoria e localizam-se predominantemente nas lâminas I, V e X, enquanto os outros tipos de neurónios ocorrem em qualquer das lâminas do corno dorsal¹⁵⁵.

Uma classificação funcional dos neurónios espinhais tem sido igualmente muito utilizada¹⁵⁵. Nela, os neurónios são divididos em três grupos: não-nociceptivos, nociceptivos específicos e de largo espectro dinâmico (WDR: *wide-dynamic range*), por vezes também designados por multirreceptivos. Este último termo deve ser evitado, por poder confundir-se com os neurónios convergentes que recebem estímulos nociceptivos de diversos órgãos, como a pele e as vísceras (ver 3.2).

Os neurónios não-nociceptivos são aqueles que respondem maximamente a estímulos inócuos. Podem ser activados também por estímulos

nóxicos da mesma modalidade, mas a sua resposta não é diferente da observada após estímulos inócuos. Localizam-se preferencialmente nas lâminas II-IV, mas também existem alguns na lâmina I¹⁵⁵ (Fig. 3). Os neurónios nociceptivos específicos são activados por estímulos nóxicos e não por estímulos inócuos. Encontram-se em maior número nas lâminas I e II, e menos frequentemente nas lâminas V e VI¹⁵⁵ (Fig. 3). Por fim, os neurónios WDR respondem a estímulos inócuos, mas também a estímulos nóxicos, e ao contrário do que sucede com os neurónios não-nociceptivos, a resposta é tanto maior quanto maior for a intensidade do estímulo. São, pois, neurónios com características funcionais adequadas à codificação da intensidade do estímulo. Ocorrem em maior número na lâmina V, mas também podem ser encontrados nas lâminas I, II, IV, VI e X¹⁵⁵ (Fig. 3).

Admite-se que tanto os interneurónios como os neurónios proprioespinais ou de projecção possam ter qualquer das características funcionais acima descritas.

No que respeita ao seu conteúdo em neurotransmissores e/ou neuromoduladores, os interneurónios excitatórios possuem fundamentalmente aminoácidos excitatórios, nomeadamente glutamato e aspartato^{140,155}, que actuam sobre receptores ionotrópicos e metabotrópicos (ver 4). Podem ainda conter peptídeos com acção pró-nociceptiva, como a SP, neurtensina, colecistocinina ou VIP, e libertar outras substâncias excitatórias como o ATP, o NO ou as prostaglandinas.

Os interneurónios inibitórios podem classificar-se, de acordo com o neurotransmissor que possuem, em GABAérgicos, opioidérgicos, colinérgicos ou glicinérgicos^{140,155}. Saliente-se, no entanto, que o GABA (ácido γ -aminobutírico) está frequentemente presente em qualquer dos tipos de interneurónios inibitórios. A sua acção exerce-se sobre receptores de dois tipos, GABA_A e GABA_B, que ocorrem quer nos neurónios espinhais, onde o GABA exerce uma acção dita pós-sináptica, quer nos terminais centrais dos aferentes primários, onde promovem a chamada inibição pré-sináptica, por redução da libertação do neurotransmissor contido naqueles terminais⁶². Os interneurónios opioidérgicos contêm encefalinas e dinorfina, que vão actuar sobre receptores μ , δ e κ , que podem igualmente ter uma localização pré- ou pós-sináptica. O mesmo sucede com os receptores muscarínicos, onde actua a acetilcolina libertada pelos interneurónios inibitórios colinérgicos, enquanto os receptores tipo A da glicina têm localização predominantemente pós-sináptica^{32,140,155}. Curiosamente, os interneurónios espinhais que possuem a enzima produtora do NO contêm igualmente GABA¹³². Dado que o NO tem uma acção pró-nociceptiva¹⁰¹, e o GABA antinociceptiva⁶², o mesmo interneurónio poderá exercer uma acção facilitatória, provavelmente pré-sináptica¹⁰¹, e uma acção inibitória sobre a transmissão da informação nociceptiva.

Tanto os interneurónios excitatórios como os inibitórios são activados directamente pelos aferentes primários tipo C, Ad e A β , ou seja, por estímulos nóxicos ou inócuos. No caso dos interneurónios excitatórios, a sua activação poderá levar à activação indirecta (polissináp-

tica) nos neurónios de projecção, propioespinhais ou de outros interneurónios, ou mesmo conduzir a alterações excitatórias dos próprios terminais centrais dos aferentes primários (activação pré-sináptica). A activação dos interneurónios inibitórios, seja pelos aferentes primários, por interneurónios excitatórios ou por fibras descendentes provenientes de níveis superiores do neuroeixo, vai inibir a transmissão da informação nociceptiva, actuando igualmente directamente sobre os neurónios de projecção ou sobre os terminais centrais dos nociceptores¹⁵⁵. A teoria do *gate control* acima mencionada,¹⁰³ é suportada por esta organização anatomofuncional, na qual os nociceptores activam neurónios espinhais de projecção e inibem interneurónios inibitórios que são activados por fibras inócuas. Estes interneurónios, por sua vez, vão inibir os terminais centrais dos nociceptores e os neurónios de projecção, (Fig. 4). O conjunto estaria sob a influência de estruturas supraespinhais. Presume-se, igualmente, que a activação de interneurónios inibitórios por aferentes primários não-nociceptivos seja um dos mecanismos de acção da estimulação eléctrica transcutânea (TENS). Por outro lado, quando há uma perda destes interneurónios, devido, por exemplo, a uma lesão isquémica medular, aparecem fenómenos de alodínia e hiperalgesia que indiciam a existência de um tónus inibitório em condições fisiológicas (ver 4).

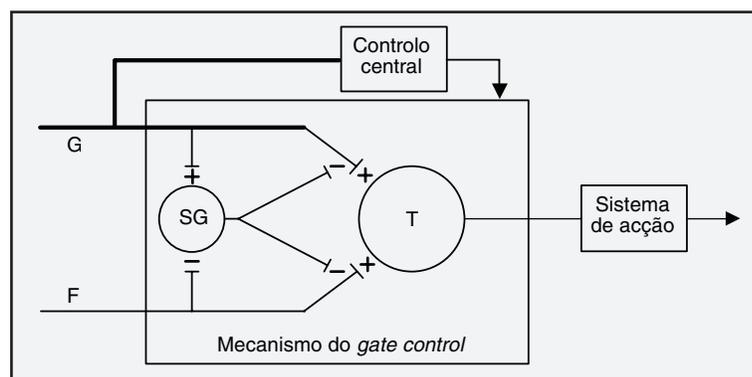


Figura 4. Mecanismo do *gate control* proposto por Melzack e Wall¹⁰³. G – fibras grossas transmissoras de informação inócua; F – fibras finas transmissoras de informação nociceptiva; SG – interneurónio inibitório da substância gelatinosa; T – neurónio de projecção.

O conteúdo neuroquímico dos neurónios propioespinhais e dos neurónios de projecção está menos estudado, mas como a sua acção é fundamentalmente excitatória e pode ser bloqueada por substâncias antagonistas dos receptores do glutamato, é geralmente aceite que este aminoácido excitatório constitui o seu principal neurotransmissor.

4. Sensibilização central

Algumas das alterações funcionais que se observam na prática clínica após uma estimulação nóxica podem ser explicadas por mecanismos que envolvem apenas os neurónios aferentes primários. É o caso da dor espontânea e da hiperalgesia primária induzidas pela sensibilização dos nociceptores (ver 2.3). Há, no entanto, outros fenómenos, como a hiperalgesia secundária, que dependem de mecanismos centrais que aumentam a excitabilidade do sistema nociceptivo¹⁵⁸. Estes mecanismos centrais, que também contribuem para a hiperalgesia primária e para a dor espontânea, estão particularmente bem estudados na área sensitiva primária, e são os responsáveis pela sensibilização dos neurónios daquela zona, a que se chama habitualmente sensibilização central, por oposição à sensibilização periférica que ocorre nos neurónios aferentes primários. É necessário distinguir os fenómenos de sensibilização central que ocorrem imediatamente após uma estimulação nóxica aguda, mas que dela dependem exclusivamente e terminam pouco depois do fim da estimulação, não induzindo qualquer tipo de alteração duradoura ou permanente na capacidade funcional dos neurónios¹⁴², dos fenómenos de sensibilização central, desencadeados por uma estimulação nóxica mais prolongada, ou de alta frequência, que conduzem a alterações neuronais que perduram para além do período de estimulação e se tornam praticamente independentes da própria estimulação. Enquanto os primeiros têm uma função adaptativa, ao facilitar o aparecimento de respostas reflexas e comportamentos protectores, que promovem o afastamento do estímulo nóxico e assim impedem o agravamento das lesões, os segundos estão relacionados com o aparecimento de dor crónica e podem conduzir a alterações permanentes do sistema nociceptivo sem aparente finalidade fisiológica. Têm, pois, sido objecto de intenso estudo, na perspectiva de que se forem conhecidos em detalhe os mecanismos de plasticidade neuronal que lhes dão origem, mais facilmente se poderá intervir sobre eles e assim evitar as alterações que conduzem ao aparecimento da dor crónica.

Devido sobretudo a razões de índole técnica, a sensibilização dos neurónios do corno dorsal da medula espinhal tem sido estudada com especial profundidade nos neurónios WDR da lâmina V que projectam para núcleos supraespinhais. No entanto, provavelmente muitos dos fenómenos e mecanismos descritos nestes neurónios também se aplicam aos neurónios de projecção nociceptivos específicos, ou aos neurónios propioespinhais e aos interneurónios.

A activação repetida dos nociceptores tipo C, seja por lesão tecidual, inflamação, estimulação química ou eléctrica, conduz a um

estado de hiperexcitabilidade dos neurónios WDR, que se caracteriza pelo aumento da resposta aos estímulos, aumento dos campos receptivos, redução do limiar de activação e aumento da sua actividade espontânea⁶. Estas alterações têm uma correlação óbvia com aquilo que se observa frequentemente na prática clínica, nomeadamente a hiperalgesia primária (aumento da resposta aos estímulos), secundária (aumento dos campos receptivos), alodínia (redução do limiar de activação) e dor espontânea (aumento da actividade espontânea) (Fig. 5).

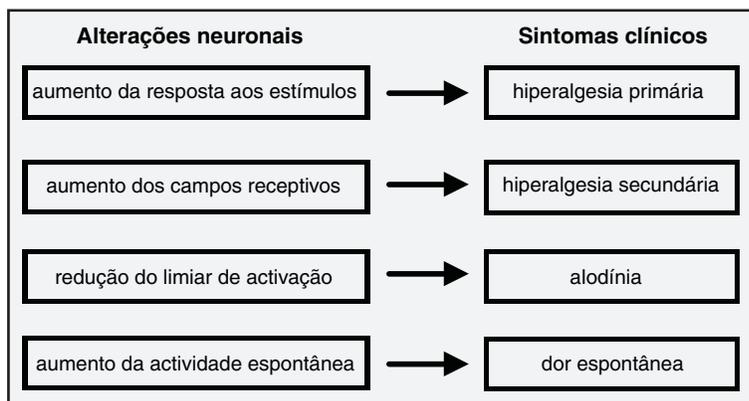


Figura 5. Relação entre as alterações funcionais dos neurónios WDR espinhais e a sintomatologia dolorosa.

Uma das características deste estado de hiperexcitabilidade é o seu prolongamento no tempo para além da estimulação que lhe deu origem. Neste aspecto, a sensibilização central assemelha-se a um fenómeno de facilitação da transmissão sináptica descrita em diversas regiões do sistema nervoso central, incluindo o corno dorsal da medula espinhal¹³⁵, e que se designa por potenciação a longo prazo (*long term potentiation* – LTP). A LTP consiste no aumento da eficácia de uma sinapse excitatória após uma estimulação de curta duração e alta frequência dessa sinapse, e será muito provavelmente um dos mecanismos envolvidos na sensibilização central, com os quais partilha muitas das alterações neuroquímicas adiante descritas⁶. Saliente-se que é possível induzir LTP com estímulos cutâneos térmicos, mecânicos ou químicos¹²³. O *windup* é outro fenómeno de sensibilização central, que consiste no aumento da resposta dos neurónios WDR da medula espinhal, quando se aplica um estímulo repetitivamente, mas a baixa frequência e com intensidade constante e suficiente para activar as fibras C⁶.

A sensibilização central, e a LTP ou o *windup* dependem da activação dos receptores do glutamato de tipo NMDA (assim designados pelo facto de o seu agonista preferencial ser o N-metil-D-aspartato), e do conseqüente aumento da concentração intracelular de Ca²⁺ e activação de PKs que vão fosforilar determinados receptores e/ou canais iónicos⁶. É necessário referir que os receptores do glutamato se dividem em dois grandes grupos¹¹⁵: os receptores ionotrópicos, que possuem na sua estrutura canais iónicos permeáveis a catiões como o Na⁺ ou o Ca²⁺, e os receptores metabotrópicos, que estão associados a sistemas de segundos mensageiros intracelula-

res, afectando directamente o metabolismo celular e, indirectamente, a excitabilidade neuronal. Cada um destes tipos de receptores é constituído por vários subtipos. No caso dos receptores ionotrópicos assumem particular importância funcional os receptores tipo AMPA (cujo agonista preferencial é o ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropiónico) e NMDA. A activação dos receptores AMPA pelo glutamato permite a entrada rápida no neurónio de Na^+ , e de Ca^{2+} em muito menor quantidade, ao passo que os receptores NMDA são particularmente permeáveis ao Ca^{2+} ¹¹⁵. No entanto, os receptores NMDA possuem uma característica muito particular, que consiste no bloqueio do seu canal iónico pelo ião magnésio (Mg^+), sempre que o neurónio está em repouso, isto é, quando a sua membrana não está despolarizada, impedindo deste modo a passagem de Ca^{2+} .

Quando uma fibra C é activada por um estímulo nócico, liberta-se glutamato na sinapse entre o seu terminal central e o neurónio espinal (Fig. 6). O glutamato liga-se aos receptores AMPA e NMDA presentes no neurónio espinal, mas enquanto a ligação aos receptores NMDA não provoca qualquer efeito, devido ao bloqueio pelo Mg^+ , a ligação aos receptores AMPA provoca a rápida entrada de Na^+ e conseqüente despolarização da membrana do neurónio espinal, com o eventual aparecimento de um potencial de acção (Fig. 6). Esta transmissão sináptica rápida (na ordem dos milissegundos), termina com a inactivação dos receptores AMPA e a abertura de canais de potássio sensíveis à voltagem (VGKC), com a conseqüente repolarização da membrana, e ocorre em virtualmente todas as sinapses glutamatérgicas¹¹⁵.

Porém, a despolarização transitória da membrana provoca a abertura de canais de Ca^{2+} controlados pelo potencial eléctrico da membrana, os chamados canais de cálcio dependentes da voltagem (VGCC), e se houver uma despolarização repetitiva da membrana, em conseqüência

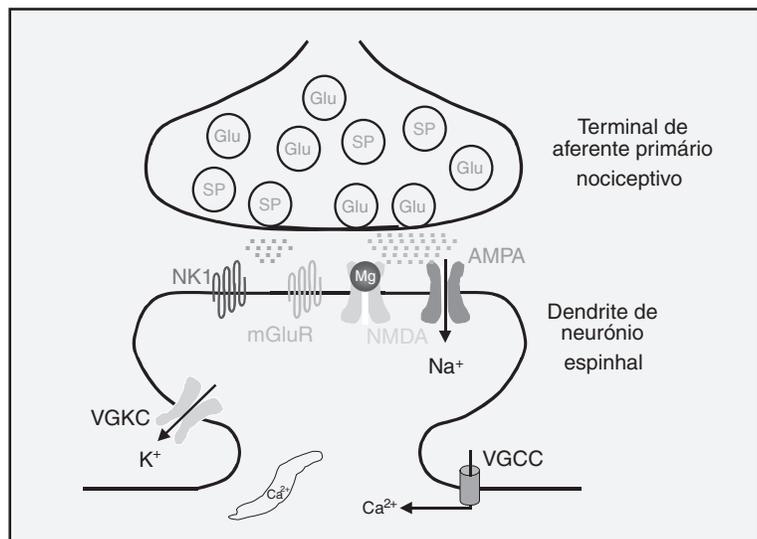


Figura 6. Esquema da transmissão sináptica rápida. Glu – glutamato. Restantes abreviaturas e descrição no texto.

de uma estimulação repetitiva das fibras C, tal como acontece na LTP ou no *windup*, a membrana neuronal tende a ficar despolarizada devido ao aumento da concentração intracelular de Na^+ e Ca^{2+} (Fig. 7). Deste modo, os canais iónicos dos receptores NMDA deixam de estar bloqueados pelo Mg^+ , e a sua activação pelo glutamato libertado pelos terminais centrais das fibras C permite a entrada de grandes quantidades de Ca^{2+} , que vai activar diversas enzimas fundamentais para as alterações da excitabilidade neuronal, conforme descrito adiante (Fig. 7).

A substância P, que é libertada em simultâneo com o glutamato dos terminais centrais de uma grande proporção dos nociceptores (ver 2), tem também um papel fundamental na activação dos receptores NMDA. De facto, os receptores preferenciais da substância P, designados NK_1 , são receptores metabotrópicos¹¹⁸. A sua activação conduz à activação da fosfolipase C e conseqüente produção de diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP_3). O IP_3 promove o aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} , através da sua saída do retículo endoplasmático, e o DAG activa a PKC¹¹⁸, que vai provocar a fosforilação dos receptores NMDA (Fig. 7), tornando-os deste modo resistentes ao bloqueio pelo Mg^+ ²⁸. De notar que os receptores metabotrópicos do glutamato do tipo I (mGluR_1), que tal como os receptores NK_1 estão presentes em elevado número na zona superficial do corno dorsal da medula espinhal³², possuem exactamente o mesmo mecanismo de acção intracelular dependente da activação da fosfolipase C¹¹⁵, pelo que também contribuem para a activação dos receptores NMDA.

Assim, se compreende que, tanto os antagonistas dos receptores NMDA como os antagonistas dos receptores NK_1 ou os antagonistas dos receptores mGluR_1 , inibam o aparecimento de hiperalgesia e outros fenómenos associados à sensibilização central, e não tenham efeito muito relevante sobre a transmissão dos impulsos nociceptivos simples⁴².

O aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} é um passo crucial no estabelecimento da hiperexcitabilidade neuronal associada à sensibilização central. Este aumento depende, como atrás descrito, da activação dos receptores NMDA, mas também da abertura dos VGCC e da mobilização do Ca^{2+} armazenado no retículo endoplasmático¹¹⁵. A principal consequência do aumento do Ca^{2+} intracelular é a activação de várias enzimas, entre as quais algumas PKs (Fig. 7).

As PKs constituem um grupo de enzimas intracelulares, cuja função é a fosforilação de proteínas específicas, modificando desta forma o seu estado funcional. Estas proteínas podem ser canais iónicos, receptores membranares, outras enzimas, factores de transcrição de genes, etc. A contribuição de algumas cinases para a hiperexcitabilidade neuronal associada à sensibilização central está claramente demonstrada. Uma delas é a PKC, que, tal como acima referido, pode ser activada pelos receptores NK_1 e mGluR_1 , e/ou pela elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} . São inúmeros os efeitos da activação da PKC, mas, no contexto da sensibilização central, os mais relevantes são: 1) fosforilação dos receptores NMDA inibindo o bloqueio pelo Mg^+ ²⁸ (Fig. 7); 2) fosforilação de canais de potássio sensíveis à

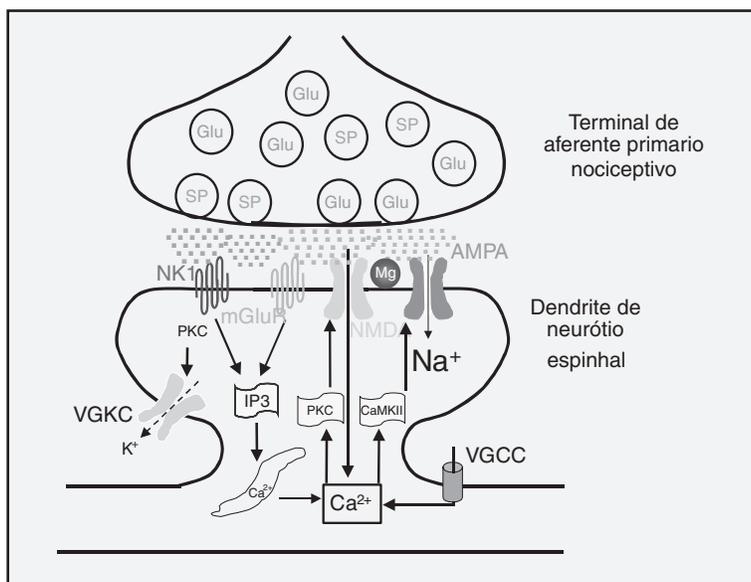


Figura 7. Esquema representando alguns dos mecanismos intracelulares que conduzem à hiperecitabilidade pós-sináptica responsável pela potenciação da sinapse quando há uma estimulação repetitiva ou de alta frequência.

voltagem, responsáveis pela repolarização da membrana, prolongando assim a despolarização da membrana e permitindo a activação dos receptores NMDA (Fig. 7); 3) translocação para a membrana de receptores AMPA armazenados intracelularmente, aumentando o número de receptores presentes nas sinapses¹²⁸. Refira-se, a este propósito, que se observou um aumento do número de receptores AMPA na medula espinhal em modelos experimentais de dor crónica⁶⁶. Uma outra PKs activada pelo aumento do Ca^{2+} intracelular é a cinase dependente do complexo cálcio-calmodulina de tipo II (CaMKII) (Fig. 7). Esta enzima fosforila os receptores AMPA, aumentando a sua condutância⁷. Em resumo, estas modificações funcionais dos receptores, bem como o aumento do número de receptores AMPA, fazem com que qualquer activação subsequente das fibras C tenha um maior efeito sobre os neurónios espinhais, pela potenciação da acção pós-sináptica do glutamato.

A activação da sintase do NO (NOS), e o conseqüente aumento da produção e libertação de NO, é outra conseqüência do aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} . Foi descrito um aumento da NOS na medula espinhal, tanto em modelos de dor inflamatória com de dor neuropática, e os inibidores daquela enzima possuem propriedades analgésicas^{78,101,133}. O NO é uma substância muito lipossolúvel, pelo que atravessa facilmente as membranas citoplasmáticas, o que lhe confere a propriedade de poder actuar sobre os neurónios vizinhos, independentemente da transmissão sináptica. Uma das principais acções do NO é o aumento da concentração intracelular de cGMP, tal como se observa em modelos de dor inflamatória⁵³, e a subsequente activação da PKG¹⁵². A PKG contribui para a sensibilização central através da

fosforilação e consequente inibição dos receptores inibitórios GABA_A^{81,84}. A activação da PKA pelos receptores do CGRP¹⁵⁶ provoca igualmente desinibição pela fosforilação dos receptores GABA_A.

A importância das PKs na sensibilização central está bem patente nos estudos que demonstram que a sua inibição atenua a hiperalgesia e a alodínia que se observa em modelos experimentais de dor^{31,130}. Curiosamente, murganhos (ratinhos) transgénicos que não possuíam o gene da PKC γ , uma isoforma da PKC presente em neurónios da lâmina IIo da medula espinhal e que está aumentada em modelos de dor inflamatória⁹⁴, não apresentavam qualquer alteração da reacção a estímulos nócicos agudos, mas tinham uma redução marcada da alodínia induzida por um modelo experimental de dor neuropática⁹². Pelo contrário, murganhos com deleção do gene de uma subunidade reguladora da PKA mantinham as alterações características da dor neuropática⁹³, também não apresentavam alterações da resposta a estímulos nócicos agudos, mas tinham uma diminuição da resposta a estímulos nociceptivos inflamatórios⁹¹.

O aumento da concentração intracelular de Ca²⁺ pode ainda levar à activação de alguns genes, através de várias vias de sinalização intracelular. É o caso dos genes designados por *immediate-early genes*, como o *c-fos*, o qual tem sido muito utilizado como marcador da activação dos neurónios da medula espinhal pelos estímulos nócicos²⁷. Note-se, a este propósito, que substâncias analgésicas, entre as quais os opióides e os analgésicos antiinflamatórios não esteróides, inibem a indução do *c-fos* pelos estímulos nócicos²⁷. Embora a função do *c-fos* nos neurónios nociceptivos não esteja completamente esclarecida, existem estudos que o implicam na activação de outros genes, nomeadamente do gene da dinorfina²⁷.

A redução da actividade nos interneurónios inibitórios também pode contribuir para a sensibilização central, nomeadamente no caso de lesões neuropáticas. A secção de nervos periféricos provoca uma diminuição do número de células imunorreactivas ao GABA e dos níveis de GABA no corno dorsal da medula espinhal²¹, e uma redução dos receptores GABA_B²⁰. Do mesmo modo, lesões isquémicas da medula espinhal causam uma diminuição do número de interneurónios GABAérgicos e sensibilização dos neurónios WDR, a qual é revertida pelo baclofeno, um agonista dos receptores GABA_B⁶⁵. Esta observação indicia a existência de uma actividade tónica inibitória exercida pelos interneurónios GABAérgicos da medula espinhal em condições fisiológicas. Curiosamente, no caso da dor crónica de origem inflamatória observou-se um aumento dos níveis de GABA^{22,23}, bem como da enzima responsável pela síntese deste neurotransmissor²⁴, pelo que neste caso a acção do GABA tenderá a contrariar o aparecimento da sensibilização central.

Existem vários trabalhos que demonstram fenómenos de sensibilização em estruturas supraespinhais, nomeadamente no tálamo e no córtex⁵⁷. Verificou-se, por exemplo, que os neurónios do complexo ventrobasal do tálamo, que desempenham um papel fundamental no

processamento do componente discriminativo sensorial da dor (6.2), exibem alterações da sua actividade espontânea e das respostas à estimulação periférica, tanto em modelos de dor inflamatória crónica^{58,79} como em modelos de dor neuropática⁵⁹. Também aqui, os receptores NMDA desempenham um papel fundamental na sensibilização dos neurónios talâmicos em situações experimentais de dor crónica⁷⁴. Alterações das respostas neuronais e reorganização somatotópica dos campos receptivos foram igualmente encontradas no córtex somatossensitivo primário utilizando os mesmos modelos experimentais^{60,79}. Além disso, a estimulação térmica nociceptiva repetida da pele provoca um aumento da resposta de neurónios WDR no córtex somatossensitivo primário (SI), um fenómeno semelhante ao *windup* observado na medula espinhal⁷¹. A sensibilização de neurónios que participam no componente afectivo cognitivo da dor tem sido menos estudada. No entanto, foi igualmente encontrado um aumento da actividade espontânea e das respostas dos neurónios do núcleo parabraquial (PBN; ver 6.1) em animais monoartríticos⁹⁵.

Tal como na periferia a sensibilização conduz à activação de nociceptores silenciosos, a sensibilização central poderá envolver a activação de sinapses silenciosas, isto é, sinapses que habitualmente não transmitem os impulsos nervosos mas que, por mecanismos vários, tornam-se activas em situações de hiperexcitabilidade neuronal⁹⁰. Este tipo de sinapses foi já descrito na medula espinhal⁸⁵.

5. Transmissão supraespinal

5.1. Principais vias ascendentes

Os neurónios espinhais de projecção transmitem a informação nociceptiva para diversos núcleos supraespinais através de várias vias, que classicamente se englobam em dois grupos⁹ (Fig. 8): 1) a via ascendente lateral, relacionada com o componente sensorial e discriminativo da dor, isto é, com a detecção e percepção da localização, intensidade, duração e modalidade do estímulo nociceptivo; 2) a via ascendente medial, envolvida nos aspectos cognitivos e afectivos da dor, ou seja, a relação entre a dor e a memória, os estados emocionais, a capacidade de tolerância à dor, a racionalização e interpretação afectiva da dor. Contudo, aceita-se actualmente que as duas vias não são activadas isoladamente, e estão interligadas a diversos níveis de modo a interactuarem recíproca e interactivamente⁹ (Fig. 8). Do mesmo modo, a visão cartesiana de um “centro da dor” foi substituída pelo conceito matricial, segundo o qual a experiência dolorosa resulta da activação sinérgica de um conjunto de estruturas corticais e subcorticais dispostas em rede^{16,102}.

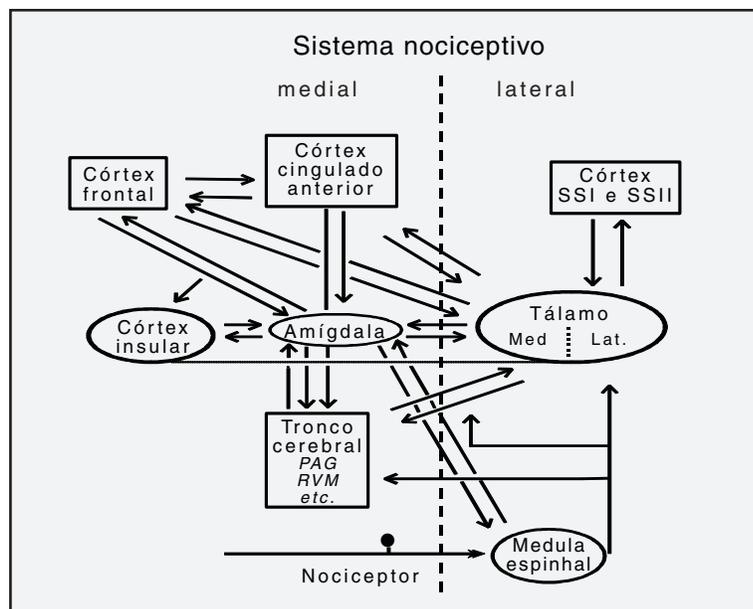


Figura 8. Divisão “clássica” do sistema nociceptivo, seus principais componentes e conexões.

As principais vias de projecção supraespinal monossináptica são os feixes espinotalâmico, espinomesencefálico, espinoparabraquial, espinoreticular e espinohipotálamico (Tabela 5).

O feixe espinotalâmico subdivide-se em dois componentes: um componente lateral que ascende no funículo ventrolateral e termina nos núcleos do complexo ventrobasal do tálamo, e um componente medial que corre no funículo dorsolateral contralateral e termina em núcleos mediais do tálamo, como os núcleos ventromedial posterior (VMPo), ventroposterior inferior (VPI) ou medial dorsal (MDvc). Enquanto o componente lateral está relacionado com os aspectos discriminativossensoriais da dor, o componente medial está associado aos aspectos afectivocognitivos. De salientar que este feixe dá colaterais que terminam na substância cinzenta periaqueductal e outras estruturas reticulares do mesencéfalo que estão envolvidas na modulação descendente (ver 6).

O feixe espinomesencefálico dirige-se especificamente aos núcleos mesencefálicos que participam na modulação descendente (ver 6) e na integração das respostas cardiovasculares, autonómicas e motivacio-

Tabela 5. Principais vias espinofugais nociceptivas

Feixe	Via ascendente principal	Alvo supraespinal	Função
Espinotalâmico	VLF contralateral DLF contralateral	VPL/VPM VMPo/VPI/MDvc Modulação descendente	Discriminativossensorial Afectivocognitivo
Espinomesencefálico	VLF DLF Predominantemente contralateral	Mesencéfalo, PAG SCL e PBN	Afectivocognitivo Modulação descendente Integração autonómica
Espinoparabraquial	DLF Predominantemente contralateral	PBN -> amígdala ou PBN -> hipotálamo	Afectivocognitivo Integração autonómica Integração endócrina
NRL, NRD,	Modulação descendente Predominantemente contralateral	Espinoreticular tálamo medial	Principalmente VLF Afectivocognitivo
Espinohipotálamico	VLF Predominantemente contralateral	Hipotálamo bilateral, tálamo, amígdala	Integração endócrina e autonómica, sono, termorregulação
Espinocervical	DLF Ipsilateral, contralateral a partir do LCN	VPL/VMPo PAG, SCL	Discriminativossensorial Afectivocognitivo Modulação descendente
Feixe pós-sináptico dos cordões dorsais	DF Ipsilateral, contralateral a partir dos DCN	VPL/VMPo SCL	Discriminativossensorial Afectivocognitivo

DCN – núcleos dos cordões dorsais (*gracilis* e *cuneatus*); DF – funículo dorsal da medula espinal; DLF – funículo dorsolateral da medula espinal; LCN – núcleo cervical lateral; MDvc – porção ventral da zona mediodorsal do tálamo; NRD – núcleo reticular dorsal do bulbo; NRL – núcleo reticular lateral do bulbo; PAG – substância cinzenta periaqueductal; PBN – núcleo parabraquial; SCL – colículo superior; VLF – funículo ventrolateral da medula espinal; VMPo – núcleo ventromedial posterior do tálamo; VPI – núcleo ventroposterior inferior do tálamo; VPL – núcleo ventroposterolateral do tálamo; VPM – núcleo ventroposteromedial do tálamo

nais desencadeadas pela dor, como, por exemplo, a PAG, o colículo superior ou o núcleo parabraquial (PBN). O PBN recebe um feixe específico, que se pode subdividir em dois componentes: o feixe espinobraquioamigdalino e o feixe espinobraquiohipotalâmico, conforme a informação nociceptiva seja transmitida, via PBN, à amígdala ou ao hipotálamo, respectivamente⁹.

O feixe espinorreticular termina em núcleos da substância reticular bulbar envolvidos na modulação descendente (ver 6), como os núcleos reticulares lateral e dorsal, mas também em núcleos mediais do tálamo envolvidos no componente afectivocognitivo da dor^{9,33}.

Apesar do feixe espinohipotalâmico cursar predominantemente no funículo ventrolateral contralateral, as fibras não só terminam no hipotálamo contralateral como dão colaterais que atravessam a linha média e vão terminar no hipotálamo ipsilateral, tálamo e estruturas límbicas como a amígdala, pelo que esta é uma via funcionalmente bilateral⁵⁵.

Alguna informação nociceptiva ascende conjuntamente com a informação inócua em vias polissinápticas. É o caso da via espinocervical, que termina no núcleo espinhal cervical ao nível de C₁-C₃, e daqui projecta para diversos núcleos talâmicos, através do feixe cervicotalâmico, ou mesencefálicos, como a PAG ou o colículo superior, através do feixe cervicomesencefálico. Outra via polissináptica é a que passa pelos núcleos bulbares do cordão dorsal, *gracilis* e *cuneatus*, cujos neurónios projectam, através do lemnisco medial, a informação predominantemente inócua mas alguma nociceptiva, principalmente para núcleos talâmicos^{9,33}.

Convém notar que muitos neurónios espinhais enviam projecções para mais do que um alvo, pois os respectivos axónios vão enviando colaterais para diversos núcleos ao longo do seu trajecto ascendente. Por outro lado, muitos dos alvos supraespinhais dos neurónios nociceptivos estão interligados entre si, muitas vezes reciprocamente, através de neurónios que distribuem a informação nociceptiva por uma vasta rede neuronal que envolve múltiplas estruturas com diversas funções⁹ (Figs. 8 e 9).

5.2. Tálamo

Embora a informação nociceptiva atinja muitos alvos supraespinhais, o tálamo continua a ser considerado como uma estrutura fundamental para a percepção da dor¹⁴. A combinação de estudos anatómicos, electrofisiológicos, psicofísicos e imagiológicos indicia que os diversos núcleos talâmicos desempenham funções diversas e complementares no processamento da informação nociceptiva.

O complexo ventrobasal do tálamo, constituído pelos núcleos ventroposteromedial e ventroposterolateral (VPM/VPL) está predominantemente envolvido no componente discriminativossensorial da dor. De facto, esta região recebe a maioria das aferências provenientes do componente lateral do feixe espinotalâmico, que conduzem a informação originada nos neurónios WDR da medula espinhal, os quais codi-

ficam a localização e intensidade do estímulo. À semelhança dos neurónios WDR, muitos neurónios do VPM/VPL têm campos receptivos pequenos e a intensidade da sua resposta está correlacionada positivamente com a intensidade do estímulo¹⁴. Além disso, estes neurónios têm como alvo principal o córtex somatossensitivo primário, como descrito adiante, o qual também está envolvido nos aspectos discriminativossensoriais da dor.

Os núcleos mais mediais do tálamo, incluindo o núcleo ventromedial posterior (VMpo) e a porção ventral da zona mediodorsal do tálamo (MDvc), recebem predominantemente informação de neurónios nociceptivos específicos localizados na lâmina I da medula espinhal, através do componente medial do feixe espinotalâmico¹⁴. Os neurónios destes núcleos, tal como os do núcleo ventroposterior inferior (VPI), têm campos receptivos difusos, frequentemente bilaterais, e projectam para o córtex somatossensitivo secundário, córtex cingulado anterior e outras áreas do sistema límbico^{5,14}. Estes núcleos talâmicos estarão, pois, particularmente envolvidos nos componentes emocional e cognitivo da dor.

Os neurotransmissores libertados pelos axónios dos neurónios espinotalâmicos, responsáveis pela activação dos neurónios talâmicos, ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, é seguro que o glutamato desempenha um papel fundamental na activação daqueles neurónios, através da activação de receptores ionotrópicos (AMPA e NMDA) e metabotrópicos⁴⁸. Existe também no tálamo, em particular no seu núcleo reticular, um importante número de interneurónios GABAérgicos inibitórios, que modulam a transmissão da informação nociceptiva¹¹⁹. Quanto aos neurónios de projecção talâmicos, pensa-se que utilizem o glutamato para activar os seus neurónios-alvo^{14,48}.

5.3. Córtex

Os estímulos nociceptivos activam neurónios em várias zonas corticais⁹ (Tabela 6).

Tabela 6. Principais áreas corticais activadas pelos estímulos nociceptivos

Zona cortical	Aferências nociceptivas	Função
SI Discriminativossensorial	VPM/VPL	
SII	VPL, VPI, VMpo e ITN	Afectivocognitivo
Ínsula	SI, cingulo anterior	Afectivocognitivo
Cingulo anterior	VMpo, MDvc, VPI	Afectivocognitivo
Pré-frontal medial	Cingulo, SI	Afectivocognitivo

ITN – núcleos intralaminares do tálamo; MDvc – porção ventral da zona mediodorsal do tálamo; SI – área somatossensitiva primária do córtex; SII – área somatossensitiva secundária do córtex; VMpo – núcleo ventromedial posterior do tálamo; VPI – núcleo ventroposterior inferior do tálamo; VPL – núcleo ventroposterolateral do tálamo; VPM – núcleo ventroposteromedial do tálamo

A área somatossensitiva primária (SI) tem sido considerada como o centro de percepção da dor. Recebe aferências dos núcleos talâmicos envolvidos no componente discriminativo sensorial da dor (VPM/VPL), possui neurónios NS e WDR, os últimos com capacidade de codificar a intensidade dos estímulos, e campos receptivos pequenos e localizados contralateralmente⁴³. Contudo, a lesão de SI no homem reduz a capacidade de discriminar a intensidade e a localização da dor, mas não atenua de forma marcada a dor clínica^{38,72}, o que está de acordo com a moderna noção de que a dor resulta da activação de uma vasta rede neuronal que envolve diversas estruturas corticais e subcorticais^{16,102}. Assim, apesar da importância indiscutível da área SI na percepção da dor, segundo alguns autores, a típica via que liga a área sensitiva primária da medula espinhal a SI, através do feixe espinotalâmico e dos núcleos VPM/VPL, poderá não ser a mais relevante para a dor observada na prática clínica⁵.

Estudos imagiológicos mais recentes vieram demonstrar que os estímulos nociceptivos activam diversas outras zonas corticais para além do córtex somatossensitivo primário e secundário (SII)^{4,18,36}. Uma dessas zonas constantemente activada pelos estímulos nociceptivos é a porção anterior do córtex cingulado³⁶, que recebe aferências dos núcleos talâmicos mediais⁶⁸ (Fig. 8). Esta área estará, pois, envolvida no componente afectivocognitivo da dor^{17,45}. Os seus neurónios possuem campos receptivos que frequentemente englobam todo o corpo, ou metade dele¹⁴⁸, e a lesão desta área cortical pode reduzir a dor crónica, tanto em modelos experimentais¹⁴⁶ como no homem⁶¹. Outras duas áreas envolvidas no componente cognitivoemocional são o córtex insular e o córtex pré-frontal medial^{16,69}, os quais provavelmente são activados indirectamente através de SI e do córtex cingulado anterior.

As diversas áreas corticais activadas pelos estímulos nociceptivos estão profusamente interligadas, quer directamente quer através de circuitos recorrentes envolvendo o tálamo ou estruturas do sistema límbico (Fig. 8). Estas conexões estendem-se ao hemisfério contralateral, e dão suporte anatómico ao facto de estímulos unilaterais provocarem frequentemente uma activação bilateral na maioria das zonas corticais^{16,37,97,136}. Para além destas conexões, e de projecções bilaterais provenientes de estruturas infracorticais, os fenómenos de plasticidade neuronal poderão também contribuir para esta observação, já que a estimulação intensa e prolongada é mais frequentemente acompanhada de activação bilateral⁴¹.

6. Modulação descendente

A área sensitiva primária da medula espinhal recebe um grande número de fibras provenientes de vários núcleos do tronco cerebral e de outras estruturas supraespinhais, as quais produzem efeitos inibitórios ou facilitatórios sobre a transmissão da informação nociceptiva, globalmente designados por modulação descendente.

A modulação descendente pode manifestar-se através de uma acção sobre os terminais dos nociceptores (mecanismo pré-sináptico), facilitando ou inibindo a libertação de neurotransmissores, ou sobre os neurónios espinhais (mecanismo pós-sináptico), sejam eles interneurónios ou neurónios de projecção¹⁰⁸. A activação dos núcleos supraespinhais que originam a modulação descendente pode efectuar-se através de mecanismos diversos. Assim, os próprios neurónios espinhais nociceptivos estabelecem sinapses com neurónios pertencentes ao núcleos supraespinhais modulatórios, formando-se, deste modo, um circuito recíproco que possibilita o estabelecimento de acções de retroalimentação (*feedback*), quer positivas quer negativas⁸⁶. Outros núcleos, onde se processa a integração da informação sensorial e vegetativa, podem ser activados por variações de parâmetros autonómicos, nomeadamente por alterações da pressão arterial. Estudos experimentais demonstraram que o aumento da pressão arterial activa os neurónios do bolbo raquidiano ventrolateral, o qual inibe a transmissão espinhal da informação nociceptiva¹³⁹. Admite-se que estes dados estejam relacionados com resultados de estudos clínicos que demonstram que o limiar à dor está geralmente elevado em indivíduos hipertensos⁵⁴. As variações do limiar à dor, induzidas por diversos factores emocionais ou cognitivos, envolvem a activação de núcleos supraespinhais que participam na modulação descendente⁴⁷.

Existem vários núcleos supraespinhais que exercem uma modulação descendente inibitória (Fig. 8). Os mais estudados são a substância cinzenta periaqueductal (PAG) e o grande núcleo do rafe (NRM) com a formação reticular adjacente (colectivamente designados RVM, do inglês *rostromedial medulla*)¹⁰⁸. Observou-se um aumento da actividade descendente inibitória, com ponto de partida no NRM, num modelo de dor crónica inflamatória⁴⁷. Estruturas localizadas em níveis mais altos do neuroeixo, como a amígdala ou o córtex límbico, também participam na modulação descendente inibitória¹⁰⁸ (Fig. 9).

Os núcleos envolvidos na modulação descendente facilitatória parecem ter uma localização mais restrita no bolbo raquidiano. O RVM tem uma acção bifásica na modulação dolorosa. Com o aumento da intensidade de estimulação local, assiste-se a uma passagem de efeitos hiperalgésicos para acções analgésicas⁵¹. Por outro lado, o núcleo reticular gigantocelular inibe

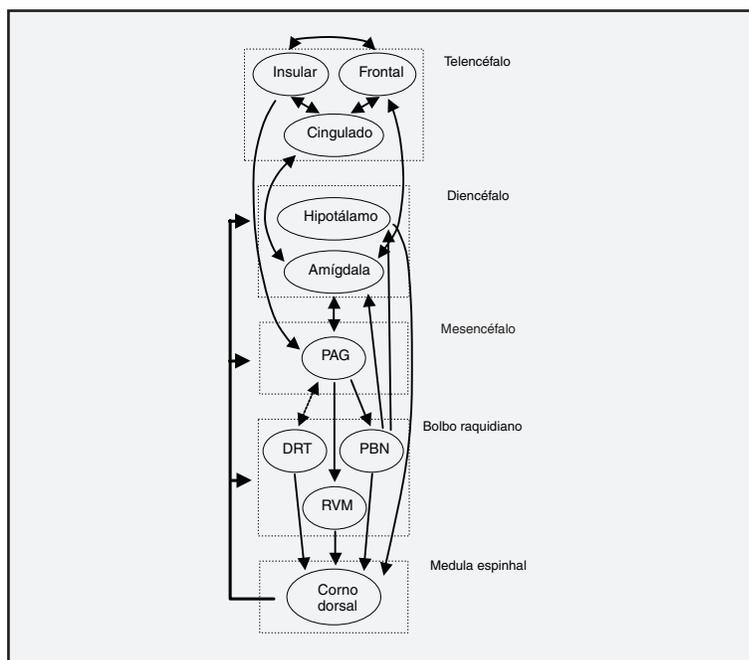


Figura 9. Conexões dos principais núcleos supraespinhais envolvidos directa ou indirectamente na modulação descendente.

os neurónios WDR da lâmina V e excita os neurónios nociceptivos da lâmina I¹⁰⁹. Um outro núcleo do bolbo raquidiano, o núcleo reticular dorsal, tem efeitos pró-nociceptivos dado que induz hiperalgesia e activa os neurónios nociceptivos espinhais⁸⁶. Este mesmo núcleo está envolvido no DNIC (ver abaixo).

Diversos estudos demonstraram a existência de uma inibição descendente difusa (*diffuse noxious inhibitory control* – DNIC). O DNIC consiste na inibição de neurónios WDR espinhais após a aplicação de um estímulo nociceptivo em áreas do corpo localizadas fora dos campos receptivos dos neurónios inibidos⁸⁰. Admite-se que através do DNIC o estímulo nódico iniba a percepção nociceptiva da área circundante, aumentando o “contraste” entre a zona estimulada e a zona adjacente, reforçando assim a percepção do estímulo nódico⁸⁶. Por outro lado, o DNIC poderá estar na base de técnicas ancestrais como a acupunctura ou a contraírritação, que consistia na aplicação dum estímulo doloroso numa área do corpo para diminuir a dor noutra zona corporal. A participação dos núcleos de modulação descendente no DNIC não se encontra totalmente elucidada, mas ficou demonstrada a participação do núcleo reticular dorsal¹².

De entre os neurotransmissores envolvidos na modulação descendente destacam-se a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, que podem exercer acções inibitórias ou excitatórias conforme o subtipo de receptores em que actuam¹⁰⁸. Convém salientar que a excitação de um neurónio espinhal através destes mecanismos descendentes pode resultar na inibição da transmissão nociceptiva se o neurónio excitado for um interneurónio inibitório. Do mesmo modo, a inibição descendente de um interneurónio inibitório pode conduzir à desinibição (facilitação) da transmissão nociceptiva.

7. Dor neuropática central

São exemplos de dor neuropática de origem central a que ocorre após lesão medular (degenerativa, traumática ou isquémica), ou a que acompanha doenças como a esclerose múltipla, a doença de Parkinson ou lesões isquémicas em consequência de acidentes vasculares cerebrais¹¹. Ao contrário do que acontece na dor neuropática periférica, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela dor neuropática central são ainda mal conhecidos. Este facto estará seguramente relacionado com a inexistência de bons modelos experimentais de dor neuropática central, contrariamente ao que sucede com a dor neuropática periférica.

A maioria dos estudos sobre a fisiopatologia da dor neuropática central apontam para a ocorrência de fenómenos de desinibição por redução da acção do GABA, o neurotransmissor inibitório mais abundante no sistema nervoso central. Conforme referido no capítulo 4, lesões isquémicas experimentais da medula espinal levam ao aparecimento de alodínia e hiperecitabilidade dos neurónios medulares, que é acompanhada por uma diminuição do número de interneurónios inibitórios GABAérgicos e revertida pela aplicação de baclofeno, um agonista dos receptores GABA_B⁶⁵. Por outro lado, a administração de antagonistas dos receptores GABA_A no complexo ventrobasal do tálamo¹¹⁴, ou no córtex somatossensitivo⁵², provoca comportamentos indicativos de dor em animais de experiência. Em doentes com dor central, foram observados padrões de actividade neuronal talâmica epileptiforme, semelhante à que se observa experimentalmente após bloqueio da acção do GABA⁸². A eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento da dor central aponta igualmente para a existência de alterações da excitabilidade neuronal, sejam elas por redução da acção inibitória do GABA ou por aumento da acção excitatória de neurotransmissores como o glutamato. Por fim, estão descritos casos de dor central em resultado de lesões do tracto espinotalâmico¹¹. Na origem desta dor podem estar alterações das fibras nervosas semelhantes às observadas nas lesões do sistema nervoso periférico (ver 2.3).

Bibliografia

1. Tradução parcial de citação. Em: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). Principles of Neural Science. 3ª ed. Elsevier 1991.
2. Aley KO, McCarter G, Levine JD. NO signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci* 1998;18:7008-14.
3. Amir R, Devor M. Axonal cross-excitation in nerve end neuromas: comparison of A- and C-fibers. *J Neurophysiol* 1992;68:1160-6.
4. Apkarian AV. Functional imaging of pain: new insights regarding the role of the cerebral cortex in human pain perception. *Neuroscience* 1995;7:279-93.
5. Apkarian AV. Thalamic anatomy and physiology of pain perception: connectivity, somato-visceral convergence and spatio-temporal dynamics of nociceptive information coding. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:93-118.
6. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 1998;54:349-65.
7. Barria A, Muller D, Derkach V, Griffith LC, Soderling TR. Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science* 1997;276:2042-5.
8. Belmonte C, Cervero F. Neurobiology of nociceptors. Oxford University Press 1996.
9. Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H. *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995.
10. Bevan SJ, Geppetti P. Protons: small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves. *Trends Neurosci* 1994;17:509-12.
11. Boivie J, Östeberg A. Central pain syndromes. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:239-52.
12. Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D. Studies of brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls in the rat: the rostral ventromedial medulla. *J Physiol* 1993;463:667-87.
13. Burnstock G, Wood JN. Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:526-32.
14. Bushnell MC. Thalamic processing of sensory-discriminative and affective-motivational dimensions of pain. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:63-78.
15. Carlton SM, Hargrett GL, Coggeshall RE. Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin. *Neurosci Lett* 1995;197:25-8.
16. Casey KL, Minoshima S. The forebrain network for pain: an emerging issue. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:213-28.
17. Casey KL, Ledoux J, Gabriel M, et al. The sensory-limbic model of pain memory: connections from thalamus to the limbic system mediate the learned component of the affective dimension of pain. *Pain Forum* 1997;6:22-43.
18. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain and deep cold pain. *Neurophysiol* 1996;76:571-81.
19. Castro-Lopes JM, Coimbra A, Grant G, Arvidsson J. Ultrastructural changes of central scalloped (C1) primary afferent endings of synaptic glomeruli in the substantia gelatinosa rolandi of the rat after peripheral neurectomy. *J Neurocytol* 1990;19:329-37.
20. Castro-Lopes JM, Malcangio M, Pan B, Bowery NG. Complex changes of GABA_A and GABA_B receptor binding in the spinal cord dorsal horn following peripheral inflammation or neurectomy. *Brain Res* 1995;679:289-97.
21. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res* 1993;620:287-91.
22. Castro-Lopes JM, Tavares I, Tölle TR, Coimbra A. Carrageenan-induced inflammation of the hind foot provokes a rise of GABA-immunoreactive cells in the rat spinal cord that is prevented by peripheral neurectomy or neonatal capsaicin treatment. *Pain* 1994;56:193-201.
23. Castro-Lopes JM, Tavares I, Tölle TR, Coito A, Coimbra A. Increase in GABAergic cells and GABA levels in the spinal cord in unilateral inflammation of the hindlimb in the rat. *Eur J Neurosci* 1992;4:296-301.
24. Castro-Lopes JM, Tölle TR, Pan B, Ziegglängsberger W. Expression of GAD mRNA in spinal cord neurons of normal and monoarthritic rats. *Mol Brain Res* 1994;26:169-76.
25. Cervero F. Visceral Pain: mechanisms of peripheral and central sensitization. *Ann Med* 1994;27:235-9.
26. Cesare P, McNaughton P. Peripheral pain mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7:493-9.
27. Chapman V, Besson JM. Pharmacological studies of nociceptive systems using the c-fos immunohistochemical technique: an indicator of noxiously activated spinal neurons. Em: Dickenson A, Besson JM (eds). *The Pharmacology of Pain*. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 130. Berlin: Springer-Verlag 1997:235-80.
28. Chen L, Huang LYM. Protein kinase C reduces ²block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992;356:521-3.
29. Cho HJ, Kim DS, Lee NH, et al. Changes in the α_2 -adrenergic receptor subtypes gene expression in rat dorsal root ganglion in an experimental model of neuropathic pain. *Neuroreport* 1997;8:3119-22.
30. Chung K, Lee BH, Yoon YW, Chung JM. Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *J Comp Neurol* 1996;376:241-52.
31. Coderre TJ, Yashpal K. Intracellular messengers contributing to persistent nociception and hyperalgesia induce by L-glutamate and substance P in the rat formalin pain model. *Eur J Neurosci* 1984;6:1328-34.
32. Coggeshall RE, Carlton SM. Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. *Brain Res Rev* 1997;24:28-66.
33. Craig AD, Dostrowski JO. Medulla to thalamus. Em: *Textbook of Pain*. 4ª ed. Wall P, Melzack R (eds). Londres: Churchill Livingstone 1999:183-214.
34. Cummins TR, Waxman SG. Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small sensory neurons after nerve injury. *J Neurosci* 1997;17:3503-14.
35. Davidson EM, Coggeshall RE, Carlton SM. Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in the rat formalin test. *Neuroreport* 1997;8:941-6.
36. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain and attention related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997;77:3370-3370.
37. Derbyshire SWG, Jones AKP, Gyulaji F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997;73:431-45.
38. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.
39. Devor M, Raber P. Heritability of symptoms in an experimental model of neuropathic pain. *Pain* 1990;42:51-67.
40. Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K. Na⁺-channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci* 1993;13:1976-92.
41. Di Piero V, Fiacco F, Tombari D, Pantano P. Tonic pain: a SPECT study in normal subjects and cluster headache patients. *Pain* 1997;70:185-91.
42. Dickenson A, Besson J-M. *The Pharmacology of Pain*. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 130. Berlin: Springer-Verlag 1997.
43. Dong WK, Chudler EH. Cortical nociceptive mechanisms. A review of neurophysiological and behavioral evidence in the primate. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:183-96.
44. Donnerer J, Schuligoi R, Stein C. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor *in vivo*. *Neuroscience* 1992;49:693-8.
45. Dostrowski JO, Hutchison WD, Davis KD, Lozano A. Potential role of orbital and cingulate cortices in nociception. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:171-82.

46. Dray A, Perkins MN. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci* 1993;19:99-104.
47. Dubner R, Ren K. Endogenous mechanisms of sensory modulation. *Pain* 1999;Suppl 6:45-54.
48. Eaton SA, Salt TE. The role of excitatory amino acid receptors in thalamic nociception. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:131-42.
49. England JD, Happel LT, Kline DG, et al. Sodium channel accumulation in humans with painful neuromas. *Neurology* 1996;47:272-6.
50. England S, Bevan S, Docherty RJ. PGE₂ modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurons via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J Physiol* 1996;495:429-40.
51. Fields H, Basbaum A. Central nervous system mechanisms of pain modulation. Em: Wall P, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. 4th ed. London: Churchill Livingstone 1999:206-17.
52. Forti M, Biella G, Caccia S, De Curtis M. Persistent excitability changes in the piriform cortex of the isolated guinea-pig brain after transient exposure to bicuculline. *Eur J Neurosci* 1997;9:435-51.
53. Garry MG, Richardson JD, Hargreaves KM. Carrageenan-induced inflammation alters the content of I-cGMP and I-cAMP in the dorsal horn of the spinal cord. *Brain Res* 1994;646:135-9.
54. Ghione S, Rosa C, Mezzasalma L, Panattoni E. Arterial hypertension is associated with hypoalgesia in humans. *Hypertension* 1988;12:491-7.
55. Giesler GJ. The spino-hypothalamic tract. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:49-62.
56. Gold MS, Reichling DB, Shuster MJ, Levine JD. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺-current in nociceptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1108-12.
57. Guilbaud G, Benoist JM. Thalamic and cortical processing in rat models of clinical pain. Em: Besson JM, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:79-92.
58. Guilbaud G, Benoist JM, Eschaler A, Kayser V, Gautron M, Attal N. Evidence for central phenomena participating in the changes of responses of ventrobasal thalamic neurons in arthritic rats. *Brain Res* 1989;484:383-8.
59. Guilbaud G, Benoist JM, Jazat F, Gautron M. Neuronal responsiveness in the thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1990;64:1537-54.
60. Guilbaud G, Benoist JM, Levant A, Gautron M, Willer JC. Primary somatosensory cortex in rats with pain-related behaviors due to a peripheral mononeuropathy after moderate ligation of one sciatic nerve: neuronal responsiveness to somatic stimulation. *Exp Brain Res* 1992;92:227-45.
61. Gybels JM, Sweet WH. Neurosurgical treatment of persistent pain. *Physiological and pathological mechanisms of human pain*. Em: Pain and Headache. Vol 11. Basel: Karger 1989:442.
62. Hamond DL. Inhibitory neurotransmitters and nociception: role of GABA and glycine. Em: Dickenson A, Besson JM (eds). *The Pharmacology of Pain*. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 130. Berlin: Springer-Verlag 1997:361-84.
63. Handwerker HO, Kobal G. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 1993;73:639-71.
64. Handwerker HO, Kilo S, Reeh PW. Unresponsive afferent nerve fibres in the sural nerve of the rat. *J Physiol (Lond)* 1991;435:229-42.
65. Hao JX, Xu XJ, Aldskogius H, Seiger A, Wiesenfeld-Hallin Z. Baclofen reverses the hypersensitivity of dorsal horn wide dynamic range neurons to mechanical stimulation after transient spinal cord ischaemia - implications for a tonic GABAergic control of myelinated fiber input. *J Neurophysiol* 1992;68:392-6.
66. Harris JA, Corsi M, Quartaroli M, Arban R, Bentivoglio M. Upregulation of spinal glutamate receptors in chronic pain. *Neuroscience* 1996;74:7-12.
67. Hökfelt T, Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. *Trends Neurosci* 1994;17:22-30.
68. Hsu M-M, Shyu B-C. Electrophysiological study of the connection between medial thalamus and anterior cingulate cortex in the rat. *Neuroreport* 1997;8:2701-7.
69. Jones AKP, Derbyshire SWG. Cortical and thalamic imaging in normal volunteers and patients with chronic pain. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:229-38.
70. Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992;138:225-8.
71. Kenshalo DR Jr, Isensee O. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1983;50:1479-96.
72. Kenshalo DR Jr, Willis WD. The role of the cerebral cortex in pain sensation. Em: Peters A (ed). *Cerebral Cortex*. Nova Torque: Plenum Press 1991:153-212.
73. Kim SH, Chung JM. Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1991;134:131-4.
74. Kolhekar R, Murphy S, Gebhart GF. Thalamic NMDA receptors modulate inflammation-produced hyperalgesia in the rat. *Pain* 1997;71:31-40.
75. Koltzenburg M, Handwerker HO. Differential ability of human cutaneous nociceptors to signal mechanical pain and to produce vasodilatation. *J Neurosci* 1994;14:1756-65.
76. Koltzenburg M. The changing sensitivity in the life of the nociceptor. *Pain* 1999;Suppl 6: 93-102.
77. Kress M, Rödl J, Reeh PW. Stable analogues of cyclic AMP but not cyclic GMP sensitize unmyelinated primary afferents in rat skin to heat stimulation but not inflammatory mediators, *in vitro*. *Neuroscience* 1996;74:609-17.
78. Lam HHD, Hanley DF, Trapp BD, et al. Induction of spinal cord neuronal nitric oxide synthase (NOS) after formalin injection in the rat hind paw. *Neurosci Lett* 1996;210:201-4.
79. Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sm I cortex of the arthritic rat. *Brain Res* 1983;273:183-7.
80. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6:283-304.
81. Leidenheimer NJ. Effect of PKG activation on recombinant GABA_A receptors. *Mol Brain Res* 1996;42:131-4.
82. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR. Characteristics of the bursting pattern of action that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 1989;496:357-60.
83. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci* 1993;16:353-8.
84. Lin Q, Peng YB, Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by spinal glycine and GABA is reduced during central sensitization. *J Neurophysiol* 1996;76:1005-14.
85. Li P, Zhuo M. Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord. *Nature* 1998;393:695-7.
86. Lima D, Almeida A. The medullary dorsal reticular nucleus as a pronociceptive centre of the pain control system. *Progress Neurobiology* 2002;66:81-108.
87. Lisney SJW, Devor M. Afterdischarge and interactions among fibers in damaged peripheral nerve in rat. *Brain Res* 1987;415:122-36.
88. Maggi CA, Schwartz TW. The dual nature of the tachykinin NK₁ receptor. *Trends Pharmac Sci* 1997;18:351-5.
89. Maggi CA. The pharmacology of the efferent function of sensory nerves. *J Auton Pharmac* 1991;11:173-208.
90. Malenka RC, Nicoll RA. Silent synapses speak up. *Neuron* 1997;19:473-6.
91. Malmberg AB, Brandon EP, Idzerda RL, Liu H, Mcknight GS, Basbaum AI. Diminished inflammation and nociceptive pain with preservation of neuropathic pain in mice with a targeted mutation of the type I regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci* 1997;17:7462-70.
92. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC gamma. *Science* 1997;278:279-83.
93. Malmberg AB, Basbaum AI. Partial injury to the sciatic nerve in the mouse: neuropathic pain behavior and dorsal horn plasticity. *Pain* 1998;76:215-22.
94. Martin WJ, Liu H, Wang H, Malmberg AB, Basbaum AI. Inflammation-induced upregulation of protein kinase C immunoreactivity in rat spinal cord correlates with enhanced nociceptive processing. *Neuroscience* 1999;88:1267-74.
95. Matsumoto N, Bester H, Menéndez L, Besson J-M, Bernard JF. Changes in the responsiveness of parabrachial neurons in the arthritic rat: an electrophysiological study. *J Neurophysiol* 1996;76:4113-26.
96. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na⁺-channels. *J Neurosci* 1994;72:349-50.

97. May A, Kaube H, Büchel C, et al. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998;74:61-6.
98. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993;363:543-6.
99. McMahon SB, Bennett DLH. Growth factors and pain. Em: Dickenson A, Besson J-M (eds). *The Pharmacology of Pain. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 130. Berlin: Springer-Verlag 1997:135-66.
100. McMahon SB, Koltzemburg M. Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. *Trends Neurosci* 1990;13:199-201.
101. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993;52:127-36.
102. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999;Suppl 6:121-6.
103. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
104. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. IASP Press 1994.
105. Mertz PM, DeWitt DL, Stetler-Stevenson WG, Wahl LM. Interleukin-10 suppression of monocyte prostaglandin H synthase-2. *J Biol Chem* 1994;269:21322-9.
106. Meyer RA, Davis KD, Cohen RH, Treede RD, Campbell JN. Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. *Brain Res* 1991;561:252-61.
107. Millan MJ. Serotonin (5-HT) and pain: a reappraisal of its role in the light of receptor multiplicity. *Semin Neurosci* 1995;7:409-19.
108. Millan MJ. Descending control of pain. *Progr Neurobiol* 2002;66:355-474.
109. Monhemius R, Li HS, Roberts MHT. Descending influences differentially modulate superficial lamina I and deep multireceptive dorsal horn neurons in the rat. *J Physiol* 1997;505:43.
110. Nahin RL, Ren K, De Leon M, Ruda M. Primary sensory neurons exhibit altered gene expression in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 1994;58:95-108.
111. Neufeld AH, Ledgard SE, Jumblatt MM, Klyce SD. Serotonin-stimulated cyclic AMP synthesis in the rabbit corneal epithelium. *Inv Ophthalmol Visual Sci* 1982;23:193-8.
112. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996;384:360-4.
113. Noguchi K, Dubner R, De Leon M, Senba E, Ruda MA. Axotomy induced preprotachykinin gene expression in a subpopulation of dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci Res* 1994;37:596-603.
114. Oliveras JL, Montagne-Clavel J. The GABA_A receptor antagonist picrotoxin induces a "pain-like" behavior when administered into the thalamic reticular nucleus of the behaving rat: a possible model for "central" pain? *Neurosci Lett* 1994;179:21-4.
115. Osawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in mammalian central nervous system. *Progr Neurobiol* 1998;54:581-618.
116. Perl ER. A re-evaluation of mechanisms leading to sympathetically related pain. Em: Fields HL, Liebeskind JC (eds). *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical and Critical Issues*. IASP Press 1994:129-50.
117. Petersen M, Von Banchet GS, Heppelmann B, Koltzemburg M. Nerve growth factor regulates the expression of bradykinin binding sites on adult sensory neurons via the neurotrophin receptor p75. *Neuroscience* 1998;83:161-8.
118. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK₁ receptor. Part I: ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides* 1997;31:537-63.
119. Ralston HJ, Ohara PT, Meng XW, Ralston DD. The organization of spinothalamic tract circuitry in the macaque and the role of GABA information processing. Em: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds). *Forebrain Areas Involved in Pain Processing*. Paris: John Libbey Eurotext 1995:1-13.
120. Rasminsky M. Ectopic excitation, ephaptic excitation and autoexcitation in peripheral nerve fibers of mutant mice. Em: Culp W, Ochoa J (eds). *Abnormal nerves and muscles as impulse generators*. Oxford University Press 1982.
121. Reeh PW, Bayer J, Kocher L, Handwerker HO. Sensitization of nociceptive cutaneous nerve fibers from the rat tail by noxious mechanical stimulation. *Exp Brain Res* 1987;65:505-12.
122. Safieh-Garabedian B, Kanaan SA, Haddad JJ, Abou-Jaoud P, Jabbur SJ, Saadé NE. Involvement of interleukin-1_α nerve growth factor and prostaglandin E₂ in endotoxin-induced localized inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1997;121:1619-26.
123. Sandkühler J, Liu XG. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 1998;10:2476-80.
124. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993;55:5-54.
125. Schaible HG, Schmidt RF. Timecourse of mechanosensitive changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol* 1988;60:2180-95.
126. Schmidt R, Schmehl M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker HO. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1995;15:333-41.
127. Seltzer Z, Devor M. Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. *Neurology* 1979;29:1061-4.
128. Shi S-H, Hayashi Y, Petralia RS, et al. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science* 1999;284:1811-6.
129. Shinder V, Devor M. Structural basis of neuron-to-neuron cross-excitation in dorsal root ganglia. *J Neurocytol* 1994;23:15-531.
130. Sluka KA, Willis WD. Effects of G-protein and protein kinase inhibitors on the behavioural responses of rats to intradermal injection of capsaicin. *Pain* 1997;71:165-78.
131. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 1998;20:629-32.
132. Spike RC, Todd AJ, Johnston HM. Coexistence of NADPH diaphorase with GABA, glycine and acetylcholine in rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1993;335:320-33.
133. Stanfa LC, Misra C, Dickenson AH. Amplification of spinal nociceptive transmission depends on the generation of nitric oxide in normal and carrageenan rats. *Brain Res* 1996;737:92-8.
134. Stein C, Yassouridis A. Peripheral morphine analgesia. *Pain* 1997;71:119-21.
135. Svendsen F, Tjølsen A, Hole K. LTP of spinal Ab and C-fiber evoked responses after electrical sciatic nerve stimulation. *Neuroreport* 1997;8:3427-30.
136. Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 1997;78:450-60.
137. Szallasi A, Blumberg P. Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target. *Pain* 1996;68:195-208.
138. Taiwo YO, Levine JD. Direct cutaneous hyperalgesia induced by adenosine. *Neuroscience* 1990;38:757-62.
139. Tavares I, Lima D. The caudal ventrolateral medulla as a major modulator of pain transmission in the spinal cord. *J Pain* 2003;25:265-73.
140. Todd AJ, Spike RC. The localization of classical transmitters and neuropeptides within neurons in laminae I-III of the mammalian spinal dorsal horn. *Progr Neurobiol* 1993;41:609-46.
141. Tracey DJ, Walker JS. Pain due to nerve damage: are inflammatory mediators involved? *Inflamm Res* 1995;44:407-11.
142. Traub RJ. The spinal contribution to the induction of central sensitization. *Brain Res* 1997;778:34-42.
143. Treede RD, Magerl W. Modern concepts of pain and hyperalgesia: beyond the polymodal C-nociceptor. *News Physiol Sci* 1995;10:216-28.
144. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progr Neurobiol* 1992;38:397-421.
145. Treede R-D, Campbell JN, Meyer RA. Myelinated mechanically-insensitive afferents from monkey hairy skin: heat response properties. *J Neurophysiol* 1998;11:1082-93.
146. Vaccarino AL, Melzack R. Analgesia produced by injection of lidocaine into the anterior cingulum bundle of the rat. *Pain* 1989;39:213-9.
147. Vierck CJ, Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL. Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode. *J Neurophysiol* 1997;78:992-1002.
148. Vogt BA, Sikes RW, Vogt LJ. Anterior cingulate cortex and the medial pain system. Em: Vogt BA, Gabriel M (eds). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Basel: Birkhauser 1993:512-36.
149. Wagner R, Myers RR. Schwann cells produce tumor necrosis factor α expression in injured and non-injured nerves. *Neuroscience* 1996;73:625-9.
150. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve-injured rats. *Pain* 1983;17:321-39.

151. Wang X, Robinson P. Cyclic GMP-dependent protein kinase and cellular signaling in the nervous system. *J Neurochem* 1997;68:443-56.
152. Watkins LR, Goehler LE, Relton J, Brewer MT, Maier SF. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia. *Brain Res* 1995;692:244-50.
153. Watson CP, Deck JH, Morshead C, Van Der Kooy D, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 1991;44:105-17.
154. Waxman SG, Ritchie JM. Organization of ion channels in the myelinated nerve fiber. *Science* 1985;228:1502-7.
155. Willis WD, Coggeshall RE. Sensory mechanisms of the spinal cord. 2^a ed. Plenum Press 1991.
156. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology and therapeutic potential. *Endocrine Rev* 1996;17:533-85.
157. Wood JN, Docherty RJ. Chemical activators of sensory neurons. *A Rev Physiol* 1997;59:457-82.
158. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686-8.
159. Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B, Poole S. Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor x. *Br J Pharmac* 1997;121:417-24.
160. Woolf CJ, Shortland P, Reynolds ML. Central regenerative sprouting: the reorganization of the central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral nerve section or crush. *J Comp Neurol* 1995;360:121-34.
161. Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Novel modulators in nociception. Em: Dickenson A, Besson JM (eds). *The pharmacology of pain. Handbook of Experimental Pharmacology. Vol 130.* Berlin: Springer-Verlag 1997:211-34.



© 2003 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92 - 7.º E

1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN: 972-733-133-5

Impressão: Comgrafic, S.A.

ISBN: 972-733-134-3

Dep. Legal: B-37.050/03

Ref.: 264AP021

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados nesta revista são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.