



FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FILIPE RIBEIRO AIRES PINTO

***Os Mecanismos Fisiopatológicos de Modulação da Dor Crónica***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA CATARINA VALE GOMES

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

FEVEREIRO/2019

# **Os mecanismos fisiopatológicos de modulação da dor crónica**

## **Artigo de Revisão**

Filipe Ribeiro Aires Pinto<sup>1</sup>

Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes<sup>2</sup>

Anabela Mota Pinto<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Professora Auxiliar Convidada da Unidade Curricular de Farmacologia e Unidade Curricular de Fisiopatologia - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

<sup>3</sup> Professora Catedrática da Unidade Curricular de Fisiopatologia - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Diretora do Instituto de Patologia Geral

Polo III - Polo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

<sup>3</sup> (apinto@uc.pt)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Fisiopatologia

## Resumo

A dor crónica é reconhecida como um problema de saúde pública com consequências físicas e psicológicas importantes para o doente, afastando-o muitas vezes da sua vida social e profissional e com um impacto negativo a nível socioeconómico. É entendida como uma dor persistente ou recorrente, com uma duração superior a 3-6 meses, que perdeu a sua função primordial de sinal de alerta para o organismo. Deve ser analisada, não apenas no seu plano nociceptivo e neurofisiológico, mas como uma condição influenciada por fatores sociais, emocionais, cognitivos, ambientais e comportamentais.

A possibilidade de a dor aguda passar a dor crónica ocorre por mecanismos fisiopatológicos difíceis de distinguir, envolvendo a ativação de diversas vias de sinalização. Para que o recetor periférico da dor – nociceptor - transmita essa informação ao sistema nervoso central (SNC) são necessários vários mecanismos e etapas - a geração de um potencial de ação, a transmissão desse potencial de ação ao SNC, a ativação de neurónios secundários que transmitam informação ao tálamo e por fim neurónios de terceira ordem que transmitam a informação ao córtex cerebral onde o estímulo nociceptivo é interpretado como dor.

A duração e a intensidade do estímulo inicial conduzem à sensibilização periférica e posteriormente à sensibilização central que aumentam de forma sinérgica a perceção da dor. Estes dois conceitos estão na base do fenómeno de cronicidade da dor. O estímulo periférico inicial pode diminuir os limiares de ativação dos neurónios aferentes primários, aumentando o seu grau de resposta. Estas alterações consistentes são o estímulo inicial para o conceito de sensibilização periférica, e podem resultar em alodinia e em hiperalgesia. Estes processos podem estender-se para além da área inicial, constituindo uma forma de neuroplasticidade denominada de sensibilização central e conduzem à sensibilização central e dor crónica.

A dor crónica deve ser encarada, não como apenas um sintoma, mas uma patologia independente com etiologia e consequências próprias.

Este trabalho revê e compila os mecanismos de modulação que estão subjacentes ao desenvolvimento e manutenção de estados de dor crónica, abordando também os diferentes tipos de dor. No futuro, a identificação e compreensão correta destes mecanismos aliada à descoberta de novos alvos terapêuticos permitirá uma melhor abordagem e gestão, individualizada, dos doentes com dor crónica, impactando positivamente a sua qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Fisiologia; Patologia; Nociceção; Dor Crónica; Sensibilização do Sistema Nervoso Central; Hiperalgesia

## **Abstract**

Chronic pain is recognized as a public health challenge with important physical and psychological consequences for the patients, often distancing them from their social and professional life and having a negative socioeconomic impact. It is broadly defined as persistent or recurrent pain, lasting more than 3 to 6 months, which has lost its primary function as a warning signal to the body. It should be analyzed, not only in its nociceptive and neurophysiological plane, but as a condition influenced by social, emotional, cognitive, environmental and behavioral factors.

The possibility of acute pain transitioning to chronic pain occurs by pathophysiological mechanisms which are difficult to identify, involving the activation of several signaling pathways. The transmission of this information from the peripheral receptor of pain, i.e. the nociceptor, to the central nervous system (CNS) requires several mechanisms and steps. These include 1) the generation of an action potential, 2) the transmission of this action potential to the CNS, 3) the activation of secondary neurons which transmit information to the thalamus and lastly 4) the activation of third-order neurons which transmit the information to the cerebral cortex, where the nociceptive stimulus is interpreted as pain. The duration and intensity of the initial stimulus lead to peripheral sensitization and subsequently to central sensitization which synergistically increase the perception of pain. These two concepts underlie the phenomenon of pain chronicity. The initial peripheral stimulus may decrease the activation thresholds of the primary afferent neurons, thus increasing their degree of response. These consistent changes are the initial stimulus to initiate peripheral sensitization and may result in allodynia and hyperalgesia. These processes may extend beyond the initial area, resulting in a form of neuroplasticity called central sensitization, and leading to central sensitization and chronic pain.

Chronic pain should be seen not only as a symptom, but as an independent pathology, with its own etiology and consequences.

This piece of research reviews and compiles the modulation mechanisms that underlie the development and maintenance of chronic pain states, whilst also addressing the different types of pain. In the future, the identification and correct understanding of these mechanisms, combined with the discovery of new therapeutic targets, will allow for a better approach and individualized management of patients with chronic pain, positively impacting their life quality.

**Keywords:** Physiology; Pathology; Nociception; Chronic Pain; Central Nervous System Sensitization; Hyperalgesia

## Índice

Índice de figuras .....	5
Índice de tabelas .....	5
Lista de Abreviaturas.....	6
1 Introdução.....	8
2 Métodos.....	10
3 Anatomofisiologia da dor .....	11
3.1 Os recetores da dor e os aferentes primários .....	11
3.2 Vias ascendentes .....	17
3.3 A modulação endógena da dor.....	18
3.3.1 Modulação segmentar .....	18
3.3.2 Modulação suprasegmentar .....	19
4 Mecanismos de sensibilização .....	26
4.1 Sensibilização Periférica.....	26
4.2 Sensibilização Central .....	29
5 Tipos de dor crónica .....	32
5.1 Dor Inflamatória.....	33
5.2 Dor Neuropática.....	34
5.3 Lombalgia.....	37
5.4 Dor oncológica.....	39
6 Conclusão.....	43
Agradecimentos .....	44
Referências bibliográficas .....	45

## **Índice de figuras**

Figura 1 - Diversidade de nociceptores existentes.....	13
Figura 2 - Conexões entre as fibras aferentes primárias e a medula espinhal. ....	16
Figura 3 - A percepção da dor .....	18
Figura 4 - Mecanismos de modulação endógena da dor.....	19
Figura 5 - Conexões do sistema RVM/PAG .....	20
Figura 6 - Mediadores envolvidos no processo de sensibilização periférica.....	28
Figura 7 - Processos envolvidos na sensibilização central.....	32
Figura 8 - Tipos de dor crónica .....	33
Figura 9 - Causas de lombalgia crónica e tipos de dor associados .....	38

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Características das fibras aferentes primárias .....	12
Tabela 2 - Canais iónicos que medeiam o processo de transdução do estímulo nódico e suas características .....	15
Tabela 3 - Propriedades dos Tratos Espinotalâmico e Espinhoreticular .....	17
Tabela 4 - Características das células presentes na RVM .....	21
Tabela 5 - Prostaglandina E <sub>2</sub> e o desenvolvimento da dor .....	25
Tabela 6 - Alterações decorrentes do processo de sensibilização periférica.....	26
Tabela 7 - Mecanismos subjacentes ao processo de sensibilização central .....	29
Tabela 8 - Mecanismos implicados na dor neuropática.....	34
Tabela 9 - Sinais de alerta em doentes com lombalgia .....	37

## Lista de Abreviaturas

2-AG	2-arachidonyl glycerol
5-HT	Serotonina
AEA	Anandamide
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazolepropionic acid
AR	Artrite reumatóide
ASICs	Acid-sensing ion channels
ATF-3	Activating transcription factor 3
ATP	Adenosina trifosfato
BDNF	Brain derived growth factor
CBs	Endocannabinóides
CCK	Neuropeptídeo colecistoquinina
CGRP	Péptido relacionado com o gene da calcitonina
COX	Ciclo-oxigenase
CXCL1	Fractalquina
DRG	Dorsal root ganglion
DAGL $\alpha$	Diacylglycerol lipase alpha
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GIRK	G protein-coupled inwardly rectifying K <sup>+</sup>
IASP	International association for the study of pain
IL	Interleucina
K2P	Two pore potassium channels
KA	Kainate receptors
KCC2	Co-transportador de Cl <sup>-</sup> e K <sup>+</sup>
LPA	Ácido lisofosfatídico
MAGL	Monoacylglycerol lipase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
ME	Medula espinhal
MIAs	Mechanically insensitive afferents
Mg <sup>2+</sup>	Ião magnésio
mRNA	Messenger ribonucleic acid
Na <sub>v</sub>	Canais de sódio sensíveis à voltagem
NAPE-PLD	N-acyl phosphatidylethanol - amine phospholipase D
NE	Norepinefrina
NGF	Nerve Growth Factor

NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Oxido nítrico
NT-3	Neurotrophin-3
OA	Osteoartrite
ONOO <sup>-</sup>	Peroxinitrito
P2	Recetores purinérgicos
PAG	Periaqueductal gray
PARs	Proteinase activated receptors
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PGE <sub>2</sub> -G	Prostaglandina-like pro-nociceptiva
PKC	Proteína cinase C
PLC	Fosfolipase C
PLD	Potenciação de longa duração
POMC	Proopiomelanocortina
RTK	Two pore potassium channels
RVM	Medula rostroventromedial
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SP	Substância P
Src	Non-receptor protein-tyrosine kinase
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis factor alpha
TNL	Terminações nervosas livres
TrkB	Tyrosine receptor kinase B
TRP	Transient receptor potential
TRPA1	Transient receptor potential ankyrin 1
TRPM8	Melastatin-like transiente receptor potential 8
TRPV1	Transient receptor potential cation channel V1
VIP	Vasoactive intestinal peptide
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\delta$	Delta
$\kappa$	Capa
$\mu$	Mu



## 1 Introdução

A International Association for the Study of Pain (IASP) define dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de lesão semelhante”. Embora esta definição seja aceite universalmente, a dor é difícil de definir devido à subjetividade que lhe é imputada pelos seus componentes sensitivo, emocional, cognitivo e social. (1,2)

A dor aguda é essencial para a sobrevivência, uma vez que desencadeia um reflexo de evicção em relação ao fator desencadeante. Constitui um sintoma com boa relação causa-efeito e que, geralmente, termina com o desaparecimento da causa primária. Pelo contrário, a dor crónica, de acordo com a definição da IASP, tem uma duração superior a 3 meses, persistindo para além do período de recuperação. Perde-se o efeito protetor e de sobrevivência, não sendo considerada apenas um sintoma, mas uma patologia. (3,4) A transição da dor aguda para crónica não está totalmente esclarecida. Envolve alterações ao nível da medula espinhal (ME) e do cérebro, a diversos níveis. Os sintomas podem manifestar-se como dor espontânea ou como alodinia (uma forma de hipersensibilidade nociceptiva que se caracteriza por dor em resposta a um estímulo que normalmente seria inócuo) e hiperalgesia (resposta exagerada a um estímulo doloroso), em combinação com estados emocionais e afetivos negativos e um desejo persistente de eliminar a dor. (3,5) É muitas vezes acompanhada de alterações com grande impacto na qualidade de vida dos doentes, daqui resultando insónias, distúrbios alimentares, alteração da função cognitiva, incapacidade de lidar com o stress e depressão. (6)

É importante ter em conta que a dor é modulada por diversos fatores nomeadamente os genes, o género, a interpretação cognitiva, o contexto emocional e motivacional de cada doente, bem como os contextos social, cultural e religioso. (3) Os preditores mais consistentes associados à transição de dor aguda para crónica são fatores sociodemográficos e psicológicos. Entre os fatores sociodemográficos destacam-se o género feminino, a idade avançada e níveis socioeconómicos mais baixos. Em relação aos psicológicos, sabe-se que a doença mental se encontra associada a um aumento da prevalência de dor crónica, bem como más estratégias de *coping*. (7,8) Em doentes diagnosticados com depressão major, estudos neuro-imagiológicos demonstraram alterações a nível da atividade cerebral do córtex pré-frontal bem como disfunção ao nível da regulação das emoções por estimulação dolorosa. Esta observação reforça o papel importante da depressão e ansiedade na dor crónica e demonstra como influenciam a experiência dolorosa. (8)

Estima-se que a dor crónica afete 1/6 da população mundial, incluindo 1/5 a nível europeu. O aumento da sua prevalência e a dificuldade que subsiste ao nível da

avaliação e tratamento contribuem para que seja um grave problema de saúde física e mental, constituindo também um enorme peso financeiro na sociedade. (3,6)

As terapêuticas para a dor crônica são menos eficientes que as disponíveis para a dor aguda, apenas promovendo um alívio significativo da dor em menos de 50% dos doentes. (9) A medicação analgésica atual apresenta limitações significativas e efeitos adversos incluindo tolerância, dependência, disfunção gastrointestinal, disfunção cognitiva e uma estreita janela terapêutica, tornando imperativa a busca por novas soluções.(10) Têm sido conduzidos estudos de desenvolvimento de novas terapêuticas baseados na premissa de que os fármacos não opioides podem atuar a nível espinal e supraespinal em diversos pontos de regulação envolvidos na transmissão e percepção da dor. O objetivo é que estes fármacos possam ser administrados de forma crônica, permanecendo bem tolerados, seguros e sem risco de dependência. (6)

Segundo Hipócrates, o alívio da dor é um ato divino. Como tal, será compensador tanto para o doente como para o médico. Para que seja possível desenvolver novas e melhoradas estratégias de prevenção e terapêutica é necessário o estudo aprofundado dos complexos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao processo de dor. A correta identificação destes mecanismos permitirá o desenvolvimento de novos e mais eficazes alvos terapêuticos. (3)

## **2 Métodos**

Para a elaboração deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica e posterior análise crítica de artigos científicos e publicações focados na temática “Dor Crónica”, com destaque para os mecanismos de modulação da mesma.

A fonte de pesquisa foi a PUBMED, utilizando as combinações “chronic pain modulation” e “chronic pain mechanisms”. Como critérios de inclusão foram definidos os seguintes: data de publicação entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018; publicações em português e inglês; relativos à espécie humana; e com acessibilidade totalmente gratuita.

Deste modo, após a identificação de 1254 artigos, foram selecionados 99 apenas pelo título. Após a leitura dos resumos foram excluídos 69, sendo os restantes 30 artigos, a base para a realização deste trabalho.

Foram ainda efetuadas pesquisas específicas de forma a aprofundar determinados temas, através da base de dados *Science direct*, correspondendo aos 14 artigos remanescentes.

### 3 Anatomofisiologia da dor

#### 3.1 Os recetores da dor e os aferentes primários

A nocicepção é o processo através do qual estímulos térmicos, mecânicos, químicos, entre outros são detetados por estruturas macromoleculares presentes nas fibras nervosas periféricas, os nociceptores, e transmitidos ao cérebro.

Os nociceptores são terminações nervosas livres (TNL) distribuídas pela pele, músculos, articulações e vísceras, que respondem seletivamente a estímulos nódicos ou potencialmente lesivos. Os seus corpos celulares localizam-se na DRG (do inglês *dorsal root ganglion*), no que toca à condução da dor proveniente do tronco e membros, e no gânglio trigeminal, nas vias nociceptivas da região da cabeça. Possuem ainda ramos axonais, periféricos e centrais, que inervam o seu órgão-alvo e a ME, respetivamente. (11,12)

É possível distinguir diferentes classes de fibras aferentes primárias (Tabela 1), as fibras A $\delta$ , as fibras C e as fibras A $\beta$  que se projetam ao nível do corno dorsal da medula espinhal. As fibras A $\beta$  constituem um tipo de TNL não nociceptivas.

As fibras A $\delta$  são mielinizadas, de condução rápida, com diâmetro médio, responsáveis por mediar a primeira dor aguda, rápida e bem localizada. A sua ativação desencadeia um reflexo espinhal de retirada da porção corporal afetada pelo estímulo. Por sua vez, as fibras C não mielinizadas, de condução lenta, apresentam menor diâmetro conduzindo uma dor secundária, lenta e mal localizada, tipo queimadura. Possuem os maiores limiares de ativação e por isso detetam seletivamente estímulos nociceptivos ou dolorosos. (1,11,13)

A perceção de dor ocorre quando a estimulação dos nociceptores tem uma intensidade adequada à ativação das fibras A $\delta$ , resultando numa experiência dolorosa subjetiva, tipo picada. À medida que o estímulo se vai intensificando, as fibras C são recrutadas, alterando as características da dor. É agora uma dor intensa, tipo queimadura, que permanece para além da influência do estímulo. (14)

**Tabela 1 - Características das fibras aferentes primárias.** Adaptado de Basbaum AI, et al. *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. NIH Public Access. 2010;139(2):267-84; Garland E. *Pain Processing the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathway*. *Prim Care - Clin Off Pract [Internet]*. 2012;39(3):561–71. (11,15)

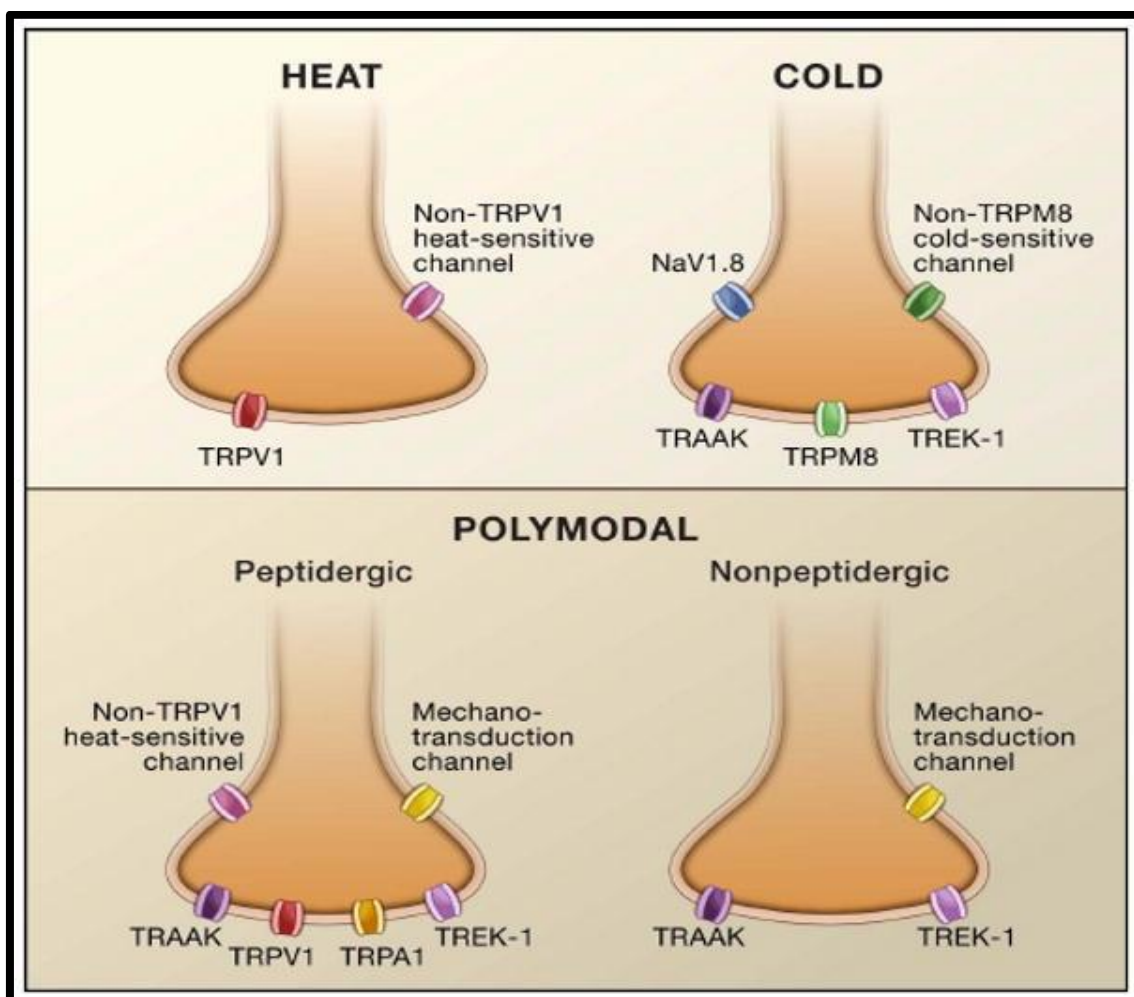
Tipos de Fibras	A $\delta$	C	A $\beta$
<b>Presença de mielina</b>	Moderadamente mielinizadas	Desmielinizadas	Altamente mielinizadas
<b>Diâmetro</b>	2-5 $\mu$ m	< 2 $\mu$ m	5-15 $\mu$ m
<b>Velocidade de condução</b>	5-15 m/s	0.5-2 m/s	30 -80 m/s
	Tipo I – resposta a estímulos mecânicos e químicos. Apresentam elevado limiar de ativação para a temperatura (superior a 50°C). Tipo II – limiar de ativação muito elevado para estímulos mecânicos.	Resposta a estímulos mecânicos e térmicos. Peptidérgicas - libertam SP e CGRP; Não-peptidérgicas; Maior associação com a dor crónica.	Resposta a estímulos mecânicos inócuos
<b>Informação veiculada</b>	Dor rápida, tipo picada, bem localizada	Dor lenta, tipo moedora, difusa,	Propriocepção, tato e vibração
<b>Projeção na medula espinhal</b>	Lâminas I e V	Laminas I e II (substância gelatinosa)	Lâminas III, IV e V

Estão identificadas sub-populações de nociceptores, peptidérgicos e não peptidérgicos, tendo por base a sua capacidade em expressar neuropeptídeos, nomeadamente substância P (SP) e o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). (12)

Os nociceptores são heterogéneos em termos funcionais, anatómicos e fisiológicos. Na sua maioria são polimodais, o que significa que respondem a diferentes estímulos. Aqueles que respondem a estímulos mecânicos e térmicos são designados por fibras C-MC (do inglês *mechano-cold*) e os que não respondem a estímulos mecânicos são os MIAs (do inglês *mechanically insensitive afferents*). (11,12) Os MIAs correspondem a cerca de 15-20% dos aferentes cutâneos das fibras C. O facto de terem a capacidade de adquirir sensibilidade a estímulos mecânicos após lesão tecidual faz com que estejam envolvidos no processo de desenvolvimento e manutenção de estados de hiperalgesia/hipersensibilidade. (12)

Existem uma variedade de subtipos de nociceptores que expressam moléculas de transdução únicas e detetam uma ou mais modalidades de estímulos (Figura 1). Os nociceptores podem ser distinguidos de acordo com a diferente e variada expressão de canais iônicos que conferem sensibilidade ao calor (TRPV1 – do inglês *Transient receptor potential cation channel V1*), ao frio (TRPM8 – do inglês *melastatin-like transiente receptor potential 8*), à acidez do meio (ASICs - do inglês *acid-sensing ion channels*) e a vários químicos irritantes (TRPA1 – do inglês *Transient receptor potential ankyrin 1*). (11)

A ativação de um determinado nociceptor vai depender do local de aplicação do estímulo e da modalidade do mesmo. (12)



**Figura 1 - Diversidade de nociceptores existentes.** Reproduzida com autorização de Basbaum AI, et al. *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. NIH Public Access. 2010;139(2):267-84. (11)

Uma vez recebido o estímulo nódico, pelos nociceptores, ocorre a sua conversão em atividade elétrica, para poder ser transmitido. Os potenciais de ação gerados, ativam uma variedade de canais iônicos sensíveis à voltagem, nomeadamente os canais de

sódio ( $\text{Na}_v$ ). (11) Através de técnicas de imunocitoquímica foram identificadas três isoformas dos canais de sódio,  $\text{Na}_v1.7$ , 1.8 e 1.9, que são expressadas seletivamente nas vias de condução da dor ao nível do sistema nervoso periférico. Sabe-se que os canais de sódio são os principais responsáveis por gerarem a propagação axonal do potencial de ação, estando naturalmente envolvidos na condução da informação dos nociceptores do sistema nervoso periférico (SNP) até ao sistema nervoso central (SNC). (16)

As variedades de canais iónicos presentes nas terminações nervosas sensitivas medeiam a transdução do estímulo (Tabela 2). Estímulos térmicos são mediados pelos canais TRP (do inglês *transient receptor potential*), nomeadamente TRPV1 e TRPV2. Protões são detetados pelos ASICs e também pelo TRPV1. TRPM8 confere sensibilidade ao calor, enquanto que o canal  $\text{Na}_v1.8$  é necessário para a dor associada ao calor. Piezo 1 e 2 atuam como mecano-transdutores. A ativação destes canais iónicos leva à criação de um potencial de ação, que é amplificado por algumas isoformas dos canais de sódio, como o  $\text{Na}_v1.8$  e 1.9. Por fim, a ativação de outros canais de sódio, nomeadamente o  $\text{Na}_v1.7$  desencadeia um potencial de ação que leva a informação nociceptiva do SNP ao SNC. Uma perda de função do gene humano  $\text{Na}_v1.7$  leva a uma completa insensibilidade à dor. Pelo contrário, um ganho de função causa doenças congénitas associadas a quadros de dor, como a eritromelalgia. Nesta patologia, bloqueadores dos canais de sódio mostraram-se eficazes no alívio da dor. (17)

Os potenciais de ação são transmitidos pelas fibras nervosas aferentes, pelas raízes posteriores, projetando-se ao nível do corno dorsal da medula espinhal, onde ocorre sinapse com os neurónios de segunda ordem. No corno dorsal distinguem-se três populações diferentes de neurónios de segunda ordem:

- neurónios específicos, respondem seletivamente a estímulos dolorosos e encontram-se nas lâminas II e III;
- neurónios de largo espectro dinâmico, respondem a uma variedade de estímulos e localizam-se nas lâminas V e VI;
- neurónios que respondem apenas a estímulos inócuos. (18)

No SNC ocorre a libertação de uma variedade de neurotransmissores e neuropeptídeos, que podem aumentar a sensibilidade à dor ou reduzir/inibir a perceção da mesma. O glutamato é o principal neurotransmissor expresso por fibras não-peptidérgicas, sendo essencial para a sinalização da dor. (13,19)

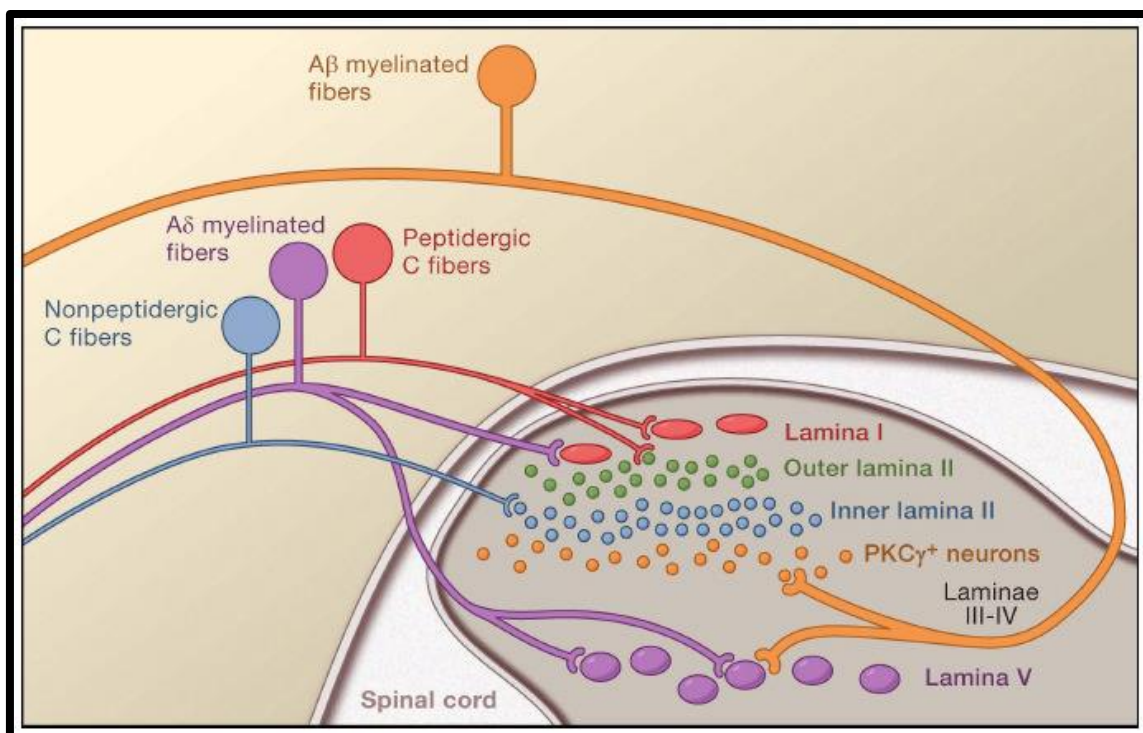
**Tabela 2 - Canais iônicos que medeiam o processo de transdução do estímulo nódico e suas características.** Adaptado de Basbaum AI, et al. *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. NIH Public Access. 2010;139(2):267-84.; Antonio S. *The Role Of Sodium Channels In Chronic Pain*. 2013;46(2):155–65.; Gangadharan V, et al. *Pain hypersensitivity mechanisms at a glance*. *Dis Model Mech* [Internet]. 2013;6(4):889–95.; Westlund KN. *Pain Pathways: Peripheral, Spinal, Ascending, and Descending Pathways* [Internet]. Fifth Edit. *Practical Management of Pain: Fifth Edition*. Elsevier Inc.; 2013. 87-98 p. (11,16,17,20)

	TRPV1
TRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transdutor endógeno de estímulos térmicos dolorosos (temperaturas superiores a 43°C);</li> <li>• Presentes nas fibras C;</li> <li>• Recetor polimodal ativado por várias substâncias como a capsaicina (componente picante presente nas malaguetas); protões, lípidos.</li> <li>• A capsaicina inibe as fibras C ao interagir com o TRPV1, promovendo o alívio da dor;</li> <li>• A sua ativação é potenciada por agentes pró-algésicos e pró-inflamatórios.</li> </ul>
	TRPV2
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expressos numa sub-população de fibras A<math>\delta</math>, com elevado limiar de ativação para estímulos térmicos (temperaturas superiores a 52°C).</li> </ul>
TRPA1	Ativado na presença de baixas temperaturas (inferiores a 15° C) e do mentol; Desempenha um papel importante em respostas inflamatórias a agentes endógenos e toxinas ambientais voláteis, pelo que a sua contribuição na inflamação das vias áreas, comum na asma, tem bastante interesse.
ASICs	Canais iônicos sensíveis a ácido, atuando como recetores de protões extracelulares produzidos durante o processo de isquémia; Transdutores de estímulos mecânicos; Diferentes subtipos de ASICs respondem a diferentes variações de pH; O subtipo ASIC3 é expresso especificamente por nociceptores e encontra-se nas fibras que inervam os músculos esquelético e cardíaco. Nestes tecidos, o metabolismo anaeróbio leva à produção e acumulação de ácido láctico e protões, que ativam os nociceptores gerando dor músculo-esquelética ou cardíaca.
Na <sub>v</sub>	Moléculas responsáveis pela propagação do potencial de ação gerado, entre o SNP e SNC, através da transdução dos estímulos dolorosos em impulsos elétricos; As isoformas 1.7, 1.8 e 1.9 estão presentes nos gânglios sensitivos periféricos, incluindo a DRG e o gânglio trigeminal; A isoforma 1.7 é expressa nas fibras C e em terminações nervosas livres da pele, polpa dentária e córnea. A sua síntese é induzida por estados inflamatórios, conferindo aos nociceptores um menor limiar de ativação por estímulos não dolorosos. Contribui, em parte, para os fenómenos de alodinia e hiperalgesia.
TRPM8	Canal sensível ao frio e ao mentol; Apresenta um limiar de ativação para temperaturas de 25°C.



A substância cinzenta da medula espinhal encontra-se subdividida em dez lâminas, de acordo com Rexed. Esta divisão foi efetuada com base na arquitetura citológica e propriedades morfológicas das células. A substância cinzenta do corno dorsal inclui as lâminas de I a VI. Algumas células presentes em lâminas mais profundas, nomeadamente VII e X, conduzem informação nociceptiva para o tronco cerebral. As lâminas VII, VIII, IX e X estão envolvidas no desempenho de funções somáticas e autonómicas motoras. (20)

As fibras A $\delta$  projetam ao nível das lâminas I e V, enquanto que as fibras C se vão projetar nas lâminas I e II (substância gelatinosa), mais superficialmente. A maioria das fibras peptidérgicas C projetam ao nível da lâmina I e porção mais dorsal da lâmina II. Pelo contrário, as não peptidérgicas terminam na porção média da lâmina II (Figura 2). (11,19)



**Figura 2 - Conexões entre as fibras aferentes primárias e a medula espinhal.** As fibras peptidérgicas C (vermelho) e as fibras A $\delta$  (roxo) projetam superficialmente, ao nível da lâmina I. As fibras não peptidérgicas C (azul) fazem sinapse com interneurónios, ao nível da lâmina II. Pelo contrário, estímulos inócuos veiculados pelas fibras A $\beta$  mielinizadas terminam ao nível dos neurónios PKC $\gamma$  (interneurónios excitatórios que expressam a isoforma gama da proteína cinase C) na porção ventral da lâmina II. Neurónios da lâmina V recebem projeções de fibras A $\beta$  e A $\delta$ . Reproduzida com autorização de Basbaum AI, et al. *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. NIH Public Access. 2010;139(2):267-84. (11).

O estudo efetuado por Malmberg et al., *Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC gamma.*, sugere que a porção mais ventral da lâmina II se caracteriza pela presença de interneurónios excitatórios que expressam a

isoforma gama da proteína cinase C (PKC), associada a lesões que provocam dor persistente.(11)

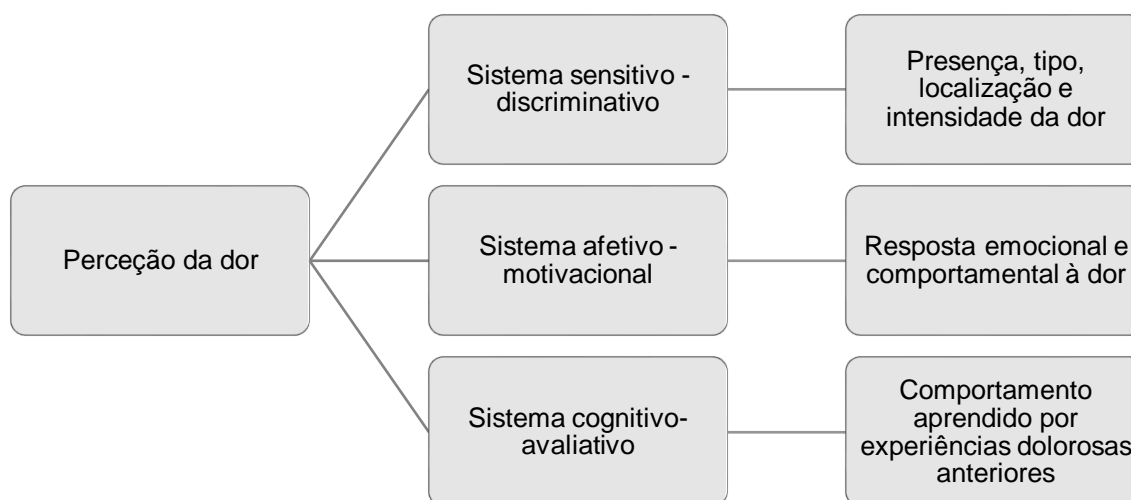
### 3.2 Vias ascendentes

Os neurónios de segunda ordem vão constituir a origem de múltiplas vias ascendentes, nomeadamente através dos tratos espinhotalâmico e espinhoreticular (Tabela 3), que transmitem as mensagens dolorosas até ao tálamo e tronco cerebral, respetivamente. O primeiro tem uma função sensório-discriminativa na experiência da dor, que se traduz por localizar o estímulo e processar a sua intensidade, enquanto que o segundo se relaciona com uma dor mal localizada. (11)

**Tabela 3 - Propriedades dos Tratos Espinhotalâmico e Espinhoreticular.** Adaptado de Garland E. *Pain Processing the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathway. Prim Care - Clin Off Pract [Internet]. 2012;39(3):561–71.*; Cheng HT. *Spinal cord mechanisms of chronic pain and clinical implications. Curr Pain Headache Rep. 2010;14(3):213–20.*; Westlund KN. *Pain Pathways: Peripheral, Spinal, Ascending, and Descending Pathways [Internet]. Fifth Edit. Practical Management of Pain: Fifth Edition. Elsevier Inc.; 2013. 87-98 p. (6,10,11)*

	Formado pelos axónios dos neurónios presentes nas lâminas I e V (onde projetam as fibras A $\delta$ );
Trato	Feixe medial/ Paleoespinhotalâmico:
Espinhotalâmico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• veicula impulsos rápidos, relativo à dor aguda;</li> <li>• transmite a informação até ao hipotálamo, amígdala e tálamo medial;</li> <li>• apresenta conexões com estruturas límbicas como o córtex cingular anterior, envolvidos na ativação de respostas afetiva, motivacional e autonómica à dor</li> </ul>
	Feixe Lateral/ Neoespinhotalâmico
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• veicula impulsos mais lentos, relativo a uma dor persistente ou crónica</li> </ul>
	Transmite informação específica, acerca da localização, qualidade e intensidade do estímulo nociceptivo, até ao núcleo ventral postero-lateral do tálamo;
	Projeta ao nível dos córtex somato-sensitivo primário e secundário.
	Filogeneticamente mais antigo;
Trato	Projeta ao nível do tálamo e hipotálamo através dos núcleos da formação reticular do tronco cerebral;
Espinhoreticular	Algumas fibras com projeção difusa por todo o córtex cerebral;
	Envolvido na perceção da dor difusa.

O tálamo é a estrutura chave para o processamento da informação somato-sensitiva. Os axónios provenientes do trato espinhotalâmico terminam nos respetivos núcleos talâmicos e destes projetam-se no córtex somato-sensitivo primário, secundário, insula, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal. Estas áreas desempenham papéis importantes no mecanismo de percepção da dor. A percepção da dor (Figura 4) refere-se ao processo de descodificação/interpretação das aferências que chegam ao cérebro e que dão origem a uma experiência sensitiva específica e individual. (18)



**Figura 3 - A percepção da dor.** A transmissão dos estímulos termina ao nível de diversas estruturas, nomeadamente na formação reticular, sistema límbico e córtex cerebral, onde ocorre a percepção e consciencialização da dor. Engloba o sistema sensitivo-discriminativo (mediado pelo córtex somato-sensitivo), o sistema afetivo-motivacional (mediado pela formação reticular, sistema límbico e tronco cerebral) e o sistema cognitivo-avaliativo (mediado pelo córtex cerebral). Adaptado de Ellison DL. *Physiology of Pain*. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2017;29(4):397–406. Garland E. *Pain Processing the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathway*. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2012;39(3):561–71.(1,14)

### 3.3 A modulação endógena da dor

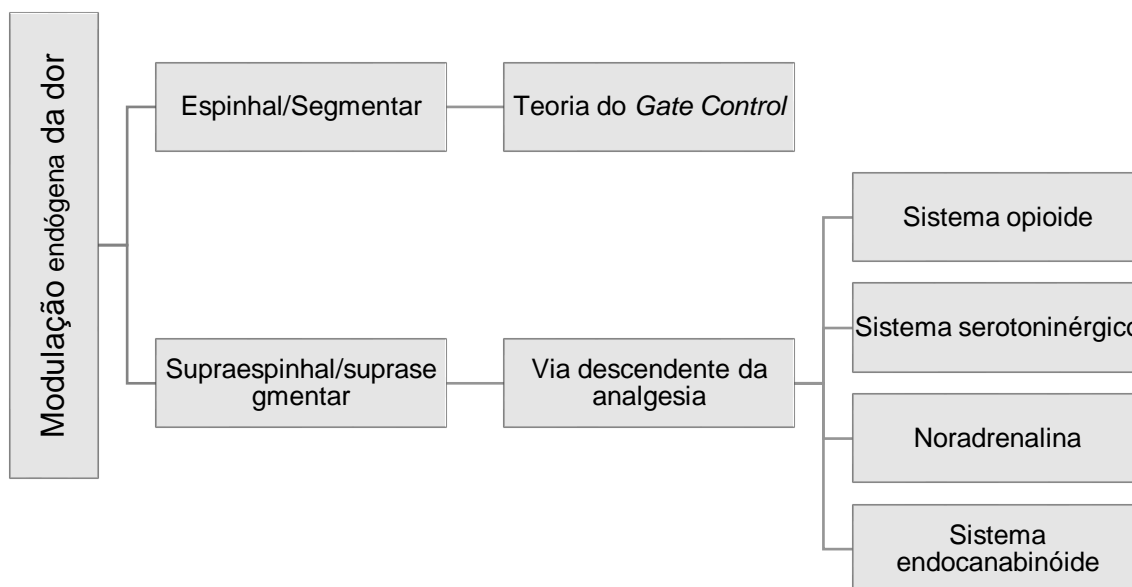
A modulação inibitória de estímulos nociceptivos ocorre a nível espinal/segmentar e supraespinal/suprasegmentar (Figura 5).

#### 3.3.1 Modulação segmentar

No que toca à modulação segmentar, Melzack e Wall propuseram a teoria *do Gate Control*, em 1965. Esta baseia-se no princípio de que existe uma complexa rede de interneurónios na substância gelatinosa (lâmina II) que modulam a transmissão da informação. A substância gelatinosa é constituída por interneurónios que sintetizam

neurotransmissores inibitórios ou excitatórios, como o glutamato e o GABA (ácido gama-aminobutírico), respetivamente. Este circuito de interneurónios controla o equilíbrio entre estímulos veiculados pelas fibras aferentes nociceptivas (A $\delta$  e C) e não nociceptivas (A $\beta$ ), determinando o estado do “portão”. Quando a informação nociceptiva atinge um limiar que excede a inibição, “abre o portão”, ativa as vias que levam à experiência da dor e comportamentos relacionados. Para além da ativação do 2º neurónio, ao nível do corno dorsal da medula espinhal, como todos os aferentes são excitatórios ocorre a inibição dos interneurónios inibitórios, aumentando a perceção da dor.

As fibras A $\beta$  têm um grande diâmetro, são altamente mielinizadas, transmitem informação táctil e não são ativadas pela dor. Por este motivo, quando este equilíbrio é favorável à sua ativação há estimulação de interneurónios que suprimem a transmissão das fibras C e bloqueiam a dor, parcial ou totalmente. (2,13,18)



**Figura 4 - Mecanismos de modulação endógena da dor**

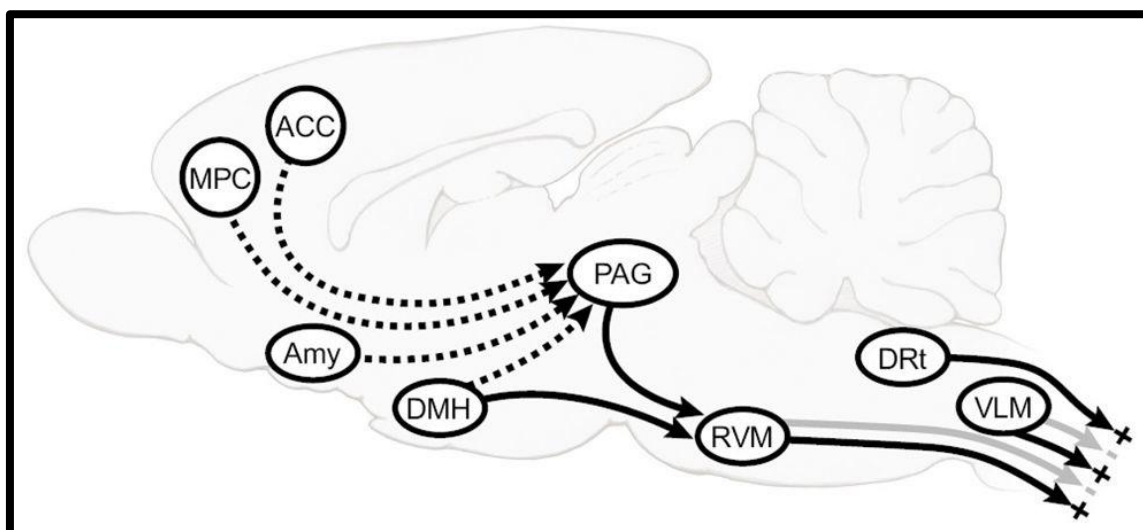
### 3.3.2 Modulação suprasegmentar

Em relação à modulação suprasegmentar, existem duas áreas fundamentais do tronco cerebral envolvidas na diminuição da dor: a PAG (do inglês *periaqueductal gray*) e a RVM (do inglês *rostral ventromedial medulla*)

Embora o sistema PAG/RVM tenha sido inicialmente desenvolvido como explicativo da ação inibitória do SNC sobre os sinais nociceptivos ao nível da ME, percebeu-se posteriormente que possuía a capacidade de facilitar a nocicepção. Reynolds verificou que através da aplicação direta de estimulação elétrica na PAG era possível induzir

analgésia de tal ordem que foi efetuada uma laparotomia num rato completamente consciente. (14,22)

A PAG influencia a modulação descendente da dor através das suas conexões recíprocas com a RVM, integrando retroinibição de diferentes estruturas como o córtex cingulado anterior, o córtex pré-frontal, o córtex insular e amígdala (Figura 6). As interações entre o córtex pré-frontal e amígdala conferem uma modulação emocional e afetiva das funções cognitivas em estados de dor, estando implicadas em tarefas como tomadas de decisão e avaliação de risco/benefício. A amígdala desempenha um papel fundamental nas respostas emocionais, stress e ansiedade e contribui para a integração da dor e consequentes respostas de medo e ansiedade. Os neurónios do núcleo central da amígdala são excitados por estímulos nociceptivos ao nível da articulação do joelho e aumentam a sua resposta face a inflamação periférica ou visceral. A sensibilização destes neurónios, mediada por recetores do glutamato, representa uma alteração de neuroplasticidade que promove estados de dor crónica.(22)



**Figura 5 - Conexões do sistema RVM/PAG.** Ação excitatória e inibitória exercida pelo sistema RVM/PAG. Existe uma interação com diversas estruturas, nomeadamente o córtex cingulado anterior (ACC), a amígdala (Amy), córtex pré-frontal (MPC) e núcleos hipotalâmicos (DMH). Reproduzida com autorização de Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. *Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. Brain Res Rev [Internet]. 2010;60(1):214–25. (23).*

As vias inibitórias descendentes comunicam com o corno dorsal da medula espinhal através de sinais químicos, incluindo opioides endógenos, serotonina (5-HT), e norepinefrina (NE).

A RVM inclui o *nucleus magnus* da rafe serotoninérgico, o núcleo reticular gigantocelular – pars alfa e o núcleo paragiganto-celular lateral, todos projetando diretamente na ME. A estimulação ou a inativação não seletiva dos neurónios da RVM

pode suprimir ou aumentar a nociceção. A estimulação elétrica pode produzir diferentes respostas, de promoção ou inibição, consoante o limiar de ativação alcançado. Por sua vez, a aplicação focal de opioides na RVM induz analgesia, enquanto que o neuropeptídeo colecistoquinina (CCK) produz hiperalgesia. (23)

De acordo com estudos de Fields et. al, em 1983, com base nas propriedades fisiológicas de resposta dos neurónios da RVM, foi possível identificar três classes distintas (Tabela 4).

**Tabela 4 - Características das células presentes na RVM.** Adaptado de *Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. Brain Res Rev [Internet]. 2010;60(1):214–25. (23)*

<b>“On Cells”</b>	<b>“Off Cells”</b>	<b>“Neutral Cells”</b>
Aumentam a sua atividade em resposta a um estímulo nociceptivo, antes do desencadeamento de um reflexo espinhal; Sem atividade espontânea.	Desencadeiam uma resposta inibitória a um estímulo nociceptivo, antes do desencadeamento de um reflexo espinhal; Atividade espontânea;	Desencadeiam respostas variáveis ou não respondem a estímulos nociceptivos.

Conclui-se que a RVM exerce um efeito bidirecional na modulação da dor, através das “on” e “off” cells. Estas células são recrutadas por diferentes estruturas superiores, com um papel importante no medo, sensação de doença e stress psicológico inibindo ou facilitando a dor. (22–24)

A administração de opioides (sistémicos ou diretamente na PAG) resultou num aumento de atividade das “off cells” através da sua desinibição. Pelo contrário, as “on cells” são a única população de células na RVM diretamente inibidas pelos opioides, o que sugere que expressam recetores  $\mu$  (mu). Estas células são ativadas pela CCK através do recetor CCK2. Estudos neuroanatômicos mostraram a co-localização de recetores CCK2 e recetores opiodes  $\mu$  em neurónios RVM, que se pensa corresponderem a “on cells”, facilitadoras da dor. (22)

Um desequilíbrio entre as vias descendentes inibitórias e excitatórias pode estar na origem de estados patológicos de dor. (24) De notar que, a via descendente facilitadora, encarada como um mecanismo endógeno de modulação da dor, serve o propósito de proteção biológica para evitar lesões durante estados de dor aguda. No entanto, uma ativação contínua deste sistema contribui para a manutenção de estados de hiperalgesia e alodinia após lesão tecidular ou nervosa. (16,17)

### 3.3.2.1 Sistema serotoninérgico

Sabe-se que mais de um terço das projeções descendentes a partir da RVM são serotoninérgicas, formando o trato bulboespinal que através do funículo dorsolateral alcança o corno dorsal da medula espinal. Pelo contrário, os neurónios serotoninérgicos dos núcleos da rafe originam projeções ascendentes difusas para estruturas límbicas, estando implicados na etiologia e tratamento de alterações do humor e esquizofrenia. (24,25)

O grupo de estudos de Besson foi o primeiro a inferir que a analgesia induzida pela electroestimulação da RVM se fazia acompanhar de uma libertação de 5-HT na medula espinal. A administração intra-tecal de 5HT promoveu antinocicepção aquando da indução de estímulos nociceptivos agudos. (25)

A 5-HT pode ser excitatória ou inibitória, dependendo o seu efeito do subtipo de recetor ativado. São conhecidas sete classes de recetores 5HT, identificados de 5-HT<sub>1</sub> a 5-HT<sub>7</sub>, que apresentam quinze subtipos. A ativação de 5-HT<sub>1A</sub>, HT<sub>1B</sub>, HT<sub>1D</sub>, HT<sub>7</sub> implica antinocicepção, enquanto que ativação dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>3</sub> tende a promover a nocicepção. O estado de antinocicepção induzido por microinjeção de morfina na RVM foi bloqueado por um antagonista dos recetores 5-HT<sub>7</sub>, enquanto que a hiperalgisia promovida pela administração de CCK na RVM foi bloqueada por um antagonista dos recetores 5-HT<sub>3</sub>. Em outros estudos, agonistas sistémicos dos recetores 5-HT<sub>7</sub> apresentaram um efeito contra a hiperalgisia, enquanto que antagonistas dos mesmos recetores promoveram um aumento da dor. Em conjunto, estas observações indicam o papel importante bidirecional da serotonina na modulação da dor. (22,24)

### 3.3.2.2 Sistema noradrenérgico

É conhecido o papel antinociceptivo da noradrenalina através da sua atuação ao nível dos adrenorecetores espinhais  $\alpha_2$ . Embora nem a PAG nem a RVM possuam neurónios noradrenérgicos, ambas comunicam com importantes estruturas noradrenérgicas. A fonte espinal de noradrenalina são axónios descendentes com origem nas áreas noradrenérgicas do tronco cerebral, nomeadamente o locus coeruleus (A6), e os núcleos A5 e A7. Daqui partem os axónios noradrenérgicos diretamente para a ME, onde inibem a resposta pré- e pós-sináptica de neurónios espinhais transmissores da dor. A ativação de adrenorecetores espinhais  $\alpha_2$  provoca a inibição da transmissão do estímulo nociceptivo ao nível da ME, através da inibição da libertação de neurotransmissores excitatórios, com origem nos terminais dos aferentes primários. Por outro lado, estudos recentes demonstraram que a ativação de recetores  $\alpha_1$  provoca despolarização de interneurónios GABA, aumentando a inibição, por este mecanismo.

Um aumento da eficácia noradrenérgica ao nível da ME em resposta a estados de lesão ou inflamação reforça o mecanismo base de sucesso clínico da administração de inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, em casos de neuropatia diabética, fibromialgia e osteoartrite.(24)

### 3.3.2.3 Sistema opioide

Os opioides endógenos são expressos por vias descendentes com origem na PAG através da ativação de recetores opioides nas terminações pré- e pós-sinápticas nos neurónios do corno dorsal. (26,27)

Os recetores opioides são expressos por neurónios centrais e periféricos, bem como por células neuroendócrinas, do sistema imunitário e ectodérmicas. (26,27)

São considerados, atualmente, três grupos principais de recetores opioides no SNC,  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ) e  $\delta$  ( $\delta$ ). Todos têm a capacidade de modular canais de cálcio, pré e pós sinápticos, diminuindo o influxo do mesmo e atenuando a excitabilidade neuronal e/ou diminuindo a libertação de neuropeptídeos pronociceptivos. Para além disso, a ativação dos recetores opioides promove a abertura dos canais GIRK (do inglês *G protein-coupled inwardly rectifying K+*), impedindo a excitabilidade dos neurónios e/ou a propagação de potenciais de ação. Por fim, o seu efeito inibitório ao nível dos canais de  $\text{Na}^+$ , TRVP1 e ASICs nos neurónios da DRG resulta na diminuição de transmissão do estímulo nociceptivo, reduzindo a perceção da dor. (26,27)

Estados patológicos de dor estão associados a diversas alterações adaptativas ao nível dos sistemas nervoso, endócrino e imunitário. Demonstrou-se que a aplicação local ou sistémica de agonistas dos recetores opioides promove um maior efeito analgésico em tecidos sujeitos a inflamação, do que em tecidos não inflamados, formulando a teoria de que a inflamação tecidual periférica pode induzir a expressão de diferentes recetores e do seu mRNA (do inglês *messenger ribonucleic acid*) nos neurónios da DRG. (26,27)

Os ligandos endógenos, que ativam estes recetores, derivam de proteínas precursoras, nomeadamente, a proopiomelanocortina (POMC), que origina a  $\beta$ -endorfina; a proencefalina, que origina a met e leu encefalinas; e a prodinorfina, que origina as dinorfinas. A  $\beta$ -endorfina e as encefalinas são agentes antinociceptivos que atuam ao nível dos recetores  $\mu$  e  $\delta$ . Enquanto que dinorfinas podem ter efeitos pro- e antinociceptivos via recetores NMDA (do inglês *N-methyl-D-aspartate*) do glutamato e recetores opioides  $\kappa$ , respetivamente. (27)

Peptídeos opioides extracelulares são suscetíveis de inativação enzimática rápida por encefalinases (aminopeptidase N e endopeptidase neutra), expressas ao nível do SNC, SNP e leucócitos. A prevenção da degradação destes opioides extracelulares pelas



encefalinas, a nível central e periférico, produziu efeitos analgésicos. Esta estratégia evita concentrações não fisiológicas de agonistas exógenos ao nível dos recetores, diminuindo o risco de desregulação, tolerância e dessensibilização dos mesmos, bem como de efeitos excitatórios paroxísticos a este nível. (26,27)

#### **3.3.2.4 Sistema endocanabinóide**

O sistema endocanabinóide é composto pelos recetores CB1 e CB2, pelos ligandos endógenos AEA (do inglês *anandamide*) e 2-AG (do inglês *2-arachidonyl glycerol*) e pela respetiva maquinaria enzimática de síntese ([NAPE – PLD] – do inglês *N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D* e [DAGL $\alpha$ ] – do inglês *diacylglycerol lípase  $\alpha$* ) e de degradação (FAAH – do inglês *fatty acid amide hydrolase* e MAGL – do inglês *monoacylglycerol lipase*). (28)

Os recetores dos canabinóides, CB1 e CB2, são expressos ao longo das estruturas neuroanatômicas nociceptivas do SNC e SNP. Os recetores CB1 são encontrados na PAG, no cornu dorsal da ME e nos neurónios do gânglio dorsal, enquanto que os recetores CB2 estão localizados nas células do sistema imunitário, da microglia e nos queratinócitos. Estes recetores estão acoplados a proteínas G, ligando-se aos endocanabinóides (CBs) e atuando por inibição sináptica retrógrada, diminuindo as concentrações de cálcio pré-sináptico e ativando canais de potássio, reduzindo a libertação de neurotransmissores, como o glutamato. Um aumento do cálcio intracelular nos neurónios pós-sinápticos estimula a produção de AEA e 2-AG e conseqüentemente a ativação de recetores CB1. Estão também envolvidos na modulação supraespinhal descendente inibitória, via a PAG e a RVM. (29,30)

Os CBs são rapidamente sintetizados de novo a partir de precursores lipídicos da membrana pós-sináptica. São predominantemente produzidos nas células da microglia em estados de neuro-inflamação, onde o 2-AG promove o seu recrutamento através da ativação dos recetores CB2. A síntese de novo de recetores CB2 ocorre nas células centrais da microglia após lesão nervosa periférica. Os agonistas CB2 são eficazes na modulação da resposta inflamatória, possuindo efeitos antinociceptivos em casos de nocicepção aguda, hiperalgesia inflamatória e mostrando benefícios no tratamento de doenças crónicas, como neuropatia periférica provocada pela diabetes mellitus. (29)

O sistema endocanabinóide é um sistema major de controlo endógeno da dor, funcionando em paralelo com o sistema opioide e desempenhando um papel crucial no desenvolvimento e resolução de estados de dor. Os seus componentes localizam-se não só ao nível dos neurónios excitatórios, bem como ao nível dos inibitórios, das células imunitárias periféricas e das células gliais do SNC. Deste facto resulta uma ação antinociceptiva ou pro-nociceptiva dependendo do local de expressão e do estado

fisiológico subjacente. (10) São conhecidas as propriedades antinociceptivas em situações de dor aguda bem como a capacidade de supressão da hiperalgesia e alodinia em estados de dor neuropática, nomeadamente através do recetor CB1. No entanto, o principal problema da sua utilização como alvo terapêutico é a diversidade de efeitos adversos associados à ativação global dos recetores CB1. (22,24)

A via do ácido araquidónico produz prostanoídes que potenciam a bradicinina a sensibilizar as fibras C. A COX-2 (*ciclo-oxigenase-2*) tem a capacidade de metabolizar a AEA e a 2-AG em compostos prostanoídes que potenciam este efeito de sensibilização. Em estados inflamatórios, nos quais há um aumento da COX-2, não só ocorre a perda do efeito antinociceptivo dos CBs, como os seus metabolitos produzem um efeito pro-nociceptivo. A COX-2 oxida o 2-AG formando uma prostaglandina-*like* pro-nociceptiva, PGE<sub>2</sub>-G. Os inibidores da COX-2 em baixas doses não têm grande eficácia no seu bloqueio, mas têm a capacidade de bloquear a conversão de 2-AG em PGE<sub>2</sub>-G. (29). Aliado à expressão da COX-2 estão os efeitos da prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ao nível do SNC (Tabela 5).

**Tabela 5 - Prostaglandina E2 e o desenvolvimento da dor.** Adaptado de Voscopoulos C, et al. *When does acute pain become chronic? Br J Anaesth [Internet]. 2010;105: i69–85 (29)*

Produto da via da ciclo-oxigenase 2
Liga os subtipos EP1 e EP3 dos recetores das prostaglandinas nos neurónios sensitivos
Ativa as proteínas cinases A e C
Provoca diminuição do limiar de ativação dos neurónios sensitivos
Aumenta a excitabilidade neuronal

Num estudo recente com inibidores da COX-1 (*ciclo-oxigenase-1*), inibidores da COX-2 e inibidores não seletivos da COX-1 e 2, todos foram responsáveis por atenuar a hiperexcitabilidade do SNC antes e durante o desenvolvimento de inflamação. No entanto, apenas os inibidores da COX-2 foram capazes de reverter o estado de hiperexcitabilidade estabelecido e impedir a formação da PGE<sub>2</sub>-G. Concluiu-se que a inibição da COX-2 a nível espinal não só diminuiu a produção de prostaglandinas, mas também impediu a degradação de CBs. (29)

A FAAH é a principal via de degradação dos CBs, pelo que esta inibição enzimática poderá trazer benefícios no tratamento da dor crónica. (29)

O desenvolvimento de terapêuticas tendo como alvo este sistema aliado à inibição da COX-2, antagonismo do TRPV1, ou em combinação com opioides ou AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) têm grande potencial de produzir um perfil que combina uma elevada eficácia, minimizando os efeitos secundários provocados pelos

canabinomiméticos. Estes são conhecidos pelos seus efeitos deletérios ao nível da memória, cognição e humor, bem como desenvolvimento de tolerância e dependência. (10)

Em suma, os canabinóides são eficazes analgésicos em situações de dor aguda, dor inflamatória e dor neuropática. Como têm a capacidade de atuar tanto a nível periférico como central, poderão desempenhar um papel importante na inibição da sensibilização central modulando a inflamação existente.

## 4 Mecanismos de sensibilização

Uma grande parte das lesões agudas resolvem-se sem o desenvolvimento de estados de dor persistentes, o que sugere que os processos de sensibilização dos nociceptores são tipicamente reversíveis. No entanto, muitos estados de dor crónica estão associados a alterações tecidulares patológicas e a uma aparente sensibilização irreversível. (12)

### 4.1 Sensibilização Periférica

A sensibilização periférica resulta de alterações locais associadas à inflamação (Tabela 6).

**Tabela 6 - Alterações decorrentes do processo de sensibilização periférica.** Adaptado de Garland E. *Pain Processing the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathway.* *Prim Care - Clin Off Pract [Internet].* 2012;39(3):561–71.; de Oliveira CMB, et al. *Citocinas e Dor.* *Rev Bras Anesthesiol [Internet].* 2011;61(2):255–65.; Miller RJ, et al. *Cytokine and Chemokine Regulation of Sensory Neuron Function.* 2009;194(194). (14,31,32)

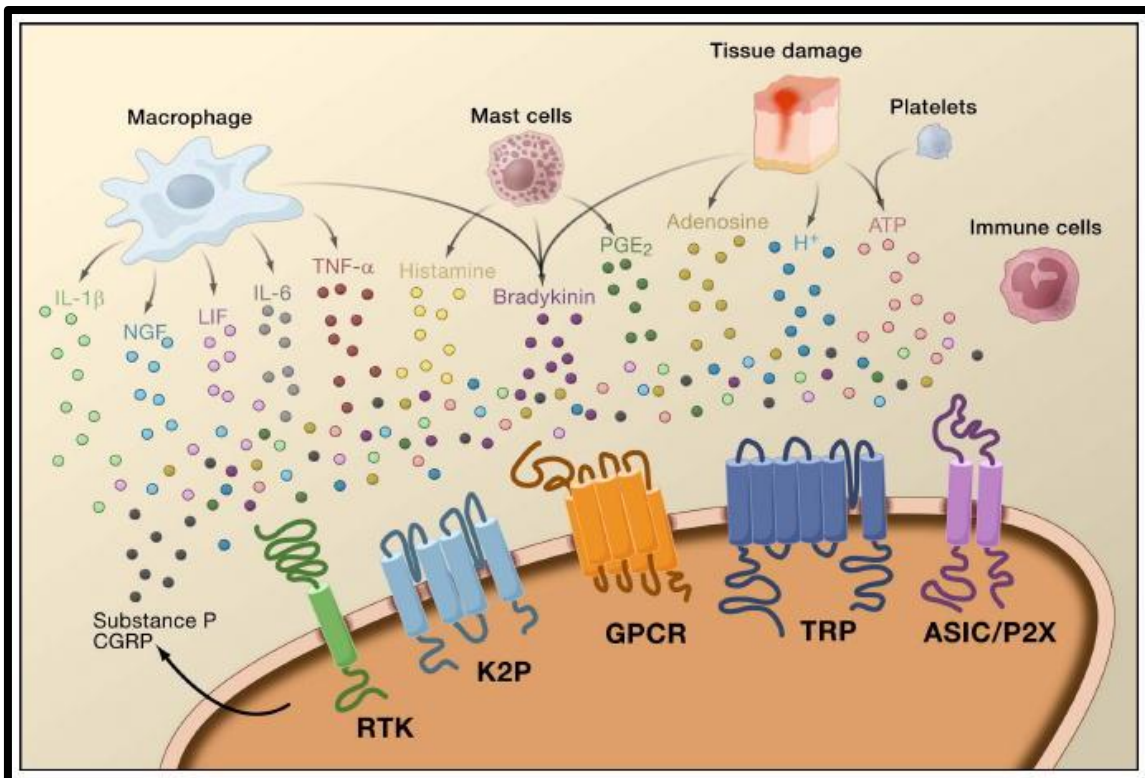
Alterações neuroquímicas a nível local – inflamação neurogénica
Alterações na expressão fenotípica dos nociceptores
Ativação aumentada das fibras C e A $\delta$
Hiperexcitabilidade crónica
Processamento anormal de estímulos dolorosos e exacerbação dos fenómenos da dor
Diminuição do limiar de ativação e aumento da magnitude da resposta a um estímulo doloroso
Estímulos previamente inócuos tornam-se eficazes e pode desenvolver-se atividade espontânea

A lesão tecidular é acompanhada pela acumulação de componentes endógenos libertados pela ativação dos nociceptores e de células locais ou que se infiltram na zona afetada, nomeadamente mastócitos, basófilos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e fibroblastos. Esta “sopa inflamatória” de moléculas sinalizadoras (Figura 7) inclui serotonina, histamina, glutamato, ATP (adenosina trifosfato), adenosina,

SP, CGRP, bradicinina, eucosainóides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, endocanabinóides, NGF (do inglês *Nerve Growth Factor*), TNF- $\alpha$  (do inglês *Tumor Necrosis factor alpha*), interleucinas, proteases extracelulares e protões. Os componentes vão atuar diretamente nos nociceptores, ligando-se a um ou vários recetores de superfície celular, nomeadamente CGRP, canais TRP, ASIC, K2P (do inglês *two pore potassium channels*) e RTK (do inglês *receptor tyrosine kinases*). É gerado um microambiente que rodeia os nociceptores e os estimula continuamente, diminuindo o seu limiar de ativação e/ou aumentando a magnitude da resposta nas terminações periféricas das fibras nervosas sensitivas. Como consequência, ocorre a transmissão de sinais aferentes até ao corno dorsal da ME e a formação de um processo de inflamação neurogénica. Este caracteriza-se pela libertação de neurotransmissores, como a SP, que induzem vasodilatação, libertação de proteínas e fluidos para o espaço extracelular junto da terminação do nociceptor, e estimulam células do sistema imunitário que contribuem para este microambiente inflamatório. (5,18,21)

Como resposta à inflamação, a atividade das proteínas que controlam a excitabilidade dos nociceptores é modulada ao nível da transcrição e tradução. São recrutadas múltiplas enzimas, incluindo a fosfolipase C (PLC) e proteínas cinase (PK), com capacidade de fosforilar moléculas transdutoras e amplificadoras, como o TRPV1 e Na<sub>v</sub>1.8, e aumentar a sua expressão levando a um aumento agudo e a longo prazo da excitabilidade dos nociceptores. (17)

As primeiras citocinas responsáveis pelo estado inflamatório hipernociceptivo são a IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , capazes de exercer efeitos diretos sobre os neurónios sensitivos desencadeando a síntese em cascata de outros mediadores, nomeadamente citocinas, quimiocinas, prostanóides, neurotrofinas, óxido nítrico, cininas, lípidos, ATP, e componentes da via do complemento. Por sua vez, estes mediadores atuam ao nível das células gliais do sistema nervoso central, promovendo novamente a libertação de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, o que resulta numa rede complexa de ativação interdependente. O TNF- $\alpha$  induz a produção de SP em gânglios simpáticos e reduz o limiar de ativação das fibras nervosas periféricas do tipo C contribuindo para o processo de alodinia mecânica.



**Figura 6 - Mediadores envolvidos no processo de sensibilização periférica.** Reproduzida com autorização de Basbaum AI, et al. *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. NIH Public Access. 2010;139(2):267-84. (11)

A IL-1 $\beta$  estimula a liberação de SP e CGRP. O TNF-  $\alpha$ , a IL-1 $\beta$  e a IL-6 são potentes indutores da COX-2 e da PGE<sub>2</sub>, tanto a nível local como a nível da medula espinhal, aumentando a sensibilidade dos neurónios a estímulos dolorosos, sejam químicos, térmicos ou mecânicos. De salientar o papel da bradicinina que tem a capacidade de induzir a secreção de TNF-  $\alpha$  e IL-1 $\beta$  a partir de macrófagos, amplificando o processo de nocicepção. (31,32)

O NGF constitui um componente importante da “sopa inflamatória”, atuando diretamente sobre as fibras C peptidérgicas e produzindo uma profunda hipersensibilidade a estímulos térmicos e mecânicos. Nos tecidos inflamados, o NGF promove a proliferação, desgranulação e liberação de mediadores inflamatórios dos macrófagos. No sistema nervoso, o NGF atua tanto a nível central como periférico, através da alteração da expressão génica e regulação de receptores e canais iónicos, induzindo hiperalgesia térmica e mecânica. Pode ainda provocar sensibilização periférica pela ativação da 5-lipoxigenase, que converte o ácido araquidónico em leucotrienos, que tornam os aferentes nociceptivos mais sensíveis a estímulos térmicos e mecânicos. (11,31)

A abordagem mais comum para reduzir o estado inflamatório é a inibição da síntese ou acumulação dos componentes pró-inflamatórios através dos AINEs. Estes reduzem

a inflamação e hiperalgesia inibindo as cicloxigenases envolvidas na síntese de prostaglandinas. Uma segunda abordagem consiste no bloqueio dos efeitos dos agentes inflamatórios ao nível dos nociceptores, como por exemplo bloqueio do NGF e do TNF- $\alpha$  por anticorpos neutralizadores. (11)

#### 4.2 Sensibilização Central

O processo de sensibilização central foi definido por Woolf, em 1983, como um processo através do qual um estado de hiperexcitabilidade se estabelece no SNC, levando a um processamento aumentado dos estímulos dolorosos. Este processo é responsável pelas alterações espaciais, temporais e de limiar de ativação da dor (Tabela 7) revelando a contribuição fundamental do SNC para a origem da hipersensibilidade à dor. (11)

**Tabela 7 - Mecanismos subjacentes ao processo de sensibilização central**

Alteração da neurotransmissão glutamatérgica
Perda do controlo tónico inibitório
Interações glio-neuronais

Sabe-se, hoje em dia, que a sensibilização central engloba duas fases temporais, cada uma com mecanismos específicos:

- Fosforilação-dependente, que resulta das alterações rápidas nos recetores do glutamato e nas propriedades dos canais iónicos;
- Transcrição-dependente, na qual ocorre a síntese de novas proteínas responsáveis pela longa duração da sensibilização central, observada em várias condições patológicas. (33)

A indução e manutenção de sensibilização central atividade-dependente está relacionada com os recetores NMDA, o que demonstra um papel crucial do glutamato e dos seus recetores. Os recetores NMDA medeiam diversas funções biológicas, como dor crónica, memória e fenómenos de *wind up* (a estimulação repetida dos neurónios de largo espectro dinâmico induz um aumento da sua resposta evocada e descarga subsequente, após cada estimulação) em diferentes áreas do SNC. Em condições normais encontram-se bloqueados por iões magnésio ( $Mg^{2+}$ ). (2,19)

Após estimulação intensa ou lesão persistente, a ativação dos nociceptores C e A $\delta$  promove a libertação dos mais diversos neurotransmissores, nomeadamente glutamato, SP, CGRP, bradicinina, BDNF (do inglês *brain derived growth factor*) e ATP (nos neurónios da lâmina I do corno dorsal da medula espinhal). Estes geram correntes

excitatórias pós-sinápticas nos neurónios do corno dorsal de segunda ordem, ativando recetores ionotrópicos pós-sinápticos do glutamato, AMPA (do inglês  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazolepropionic acid*) e KA (do inglês *kainate receptors*). (17,19) A contínua libertação de neurotransmissores e ativação destes recetores contribui para despolarizar os neurónios pós-sinápticos ativando os recetores NMDA quiescentes. Ocorre a remoção do bloqueio exercido pelo  $Mg^{2+}$ , os recetores NMDA são ativados, o que permite o influxo de sódio e cálcio, e o efluxo de potássio ao nível celular. O influxo de cálcio permite a ativação de múltiplas cinases de proteínas, MAPK (do inglês *mitogen-activated protein kinase*), PKC e Src (do inglês *non-receptor protein-tyrosine kinase*), que fosforilam outras subunidades dos recetores NMDA, prolongando a abertura dos canais e a despolarização membranar. Esta cascata de eventos aumenta a excitabilidade dos neurónios e facilita a transmissão das mensagens dolorosas ao cérebro. (11,19,33)

O aumento do cálcio intracelular para além de um certo limiar parece ser o desencadeador chave para iniciar a sensibilização central atividade-dependente. O seu influxo tem a capacidade de fortalecer as conexões sinápticas entre os nociceptores e neurónios do corno dorsal, exacerbando as respostas a estímulos dolorosos, e gerando hiperalgesia. (33)

Para além de contribuir para o aumento dos estímulos ao nível do local da lesão, a sensibilização central contribui para o fenómeno no qual estímulos inócuos nas áreas em torno do local da lesão provocam dor. Esta hiperalgesia secundária envolve facilitação heterosináptica (a atividade num grupo de sinapses, alvo do estímulo, aumenta a atividade num outro grupo de sinapses, que não foram inicialmente ativadas), em que as fibras  $A\beta$ , que, normalmente, transmitem informação tátil e não são ativadas pela dor, se tornam sensíveis a estímulos nócicos, passando a conduzir os estímulos nociceptivos, processo que resulta em alodinia mecânica. (11,33)

Em circunstâncias fisiológicas, interneurónios inibitórios libertam, continuamente, GABA e/ou glicina para diminuir a excitabilidade dos neurónios presentes na lâmina I e modular a transmissão da dor. No entanto, nos casos de lesão, esta inibição pode ser perdida, resultando em estados de hiperalgesia, através do aumento da despolarização e ativação dos neurónios de projeção. (11,19)

A lesão nervosa periférica desregula profundamente o co-transportador de  $Cl^-$  e  $K^+$ , KCC2, que é essencial para a manutenção dos gradientes de  $Cl^-$  e  $K^+$  ao longo da membrana plasmática. A desregulação do KCC2, presente nos neurónios da lâmina I, resulta numa alteração do gradiente de cloro diminuindo o efeito inibitório pós-sináptico do GABA, permitindo o aumento da transmissão da dor. (11,17)

A ação dos recetores da glicina também se encontra comprometida em estados de dor crónica. A libertação de prostaglandinas, nomeadamente a PGE<sub>2</sub>, durante estados crónicos inflamatórios, que atuam nos recetores EP2, presentes nos interneurónios excitatórios e nos neurónios superficiais do corno dorsal, deterioram o recetor da glicina, GlyR $\alpha$ 3, fazendo com que estes interneurónios não respondam aos seus efeitos inibitórios. (11,17) É comum na prática clínica a utilização dos fármacos GABAérgicos para o tratamento da dor crónica. Benzodiazepinas, agonistas dos recetores GABA A e GABA B, e baclofeno apresentam propriedades analgésicas, bem como agonistas  $\alpha$ <sub>2</sub>. Os inibidores da COX-1 e COX-2 são importantes na inibição de produção de PGE<sub>2</sub>, podendo constituir uma forma de prevenir a ação ao nível do recetor da glicina e preservar a inibição glicinérgica. (19)

Por último, tanto as células da microglia como os astrócitos contribuem para o processo de sensibilização central. As células da microglia funcionam como os macrófagos do SNC, estando distribuídas ao longo da substância cinzenta da medula espinhal. (11)

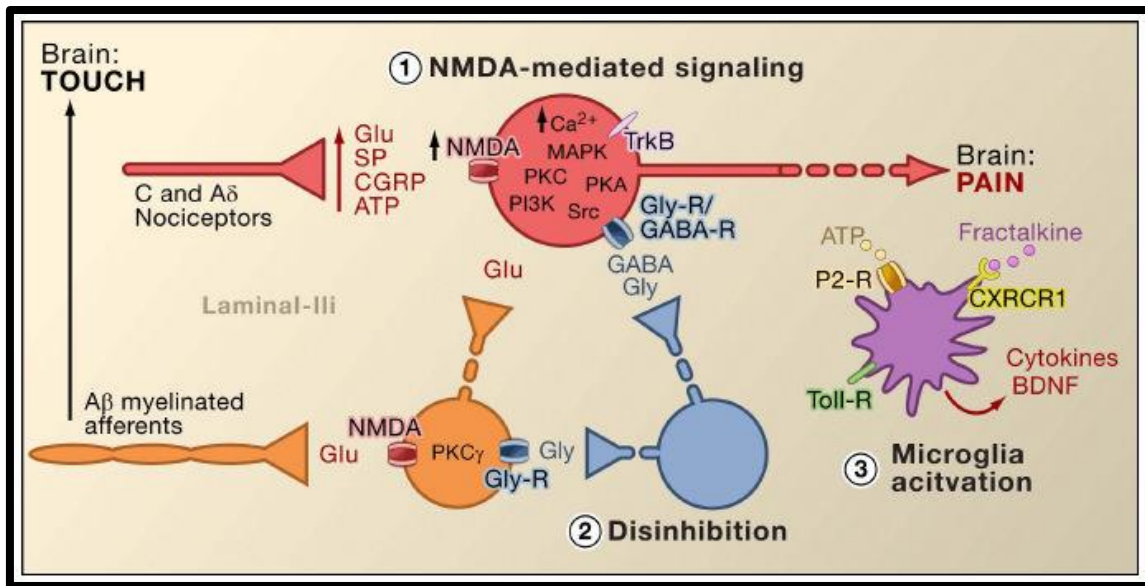
A lesão nervosa periférica promove a libertação de ATP e da quimiocina, fractalquina (CXCL1), que estimulam as células da micróglia. O ATP atua ao nível de diferentes subtipos de recetores purinérgicos, P2, sendo de salientar P2X4, P2X7, P2Y12. A fractalquina em condições normais pode ser encontrada nos aferentes primários e nos neurónios da ME. No entanto, o seu recetor, CX3CR1, é expresso nas células da microglia e encontra-se sobre-regulado nos casos de lesão nervosa periférica, constituindo uma via de sensibilização central. Ao promoverem a ativação destes recetores, induzem a via de sinalização p38 MAPK na microglia, que estará na base da síntese e libertação de diversos mediadores moleculares, nomeadamente BDNF, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL6 e catepsina S, que alteram a função neuronal. O BDNF, através da ativação de recetores TrkB (do inglês *tyrosine receptor kinase B*), presentes nos neurónios da lamina I, promove o aumento da excitabilidade e resposta dolorosa a estímulos nócicos e inócuos (isto é, hiperalgesia e alodinia). (11,17)

O bloqueio do recetor CX3CR1, por meio de um anticorpo neutralizante previne o desenvolvimento e manutenção de dor persistente induzida por lesão. (11)

O contributo do astrócitos no processo de sensibilização central ainda não está totalmente esclarecido, embora sejam ativados após a lesão. Ao contrário da microglia, a ativação dos astrócitos é tardia e persiste por um período mais longo, estando mais relacionados com a manutenção da sensibilização central e dor persistente. (11)

Uma melhor conceptualização dos processos envolvidos no desenvolvimento da sensibilização central pode ser obtida analisando a figura 7.





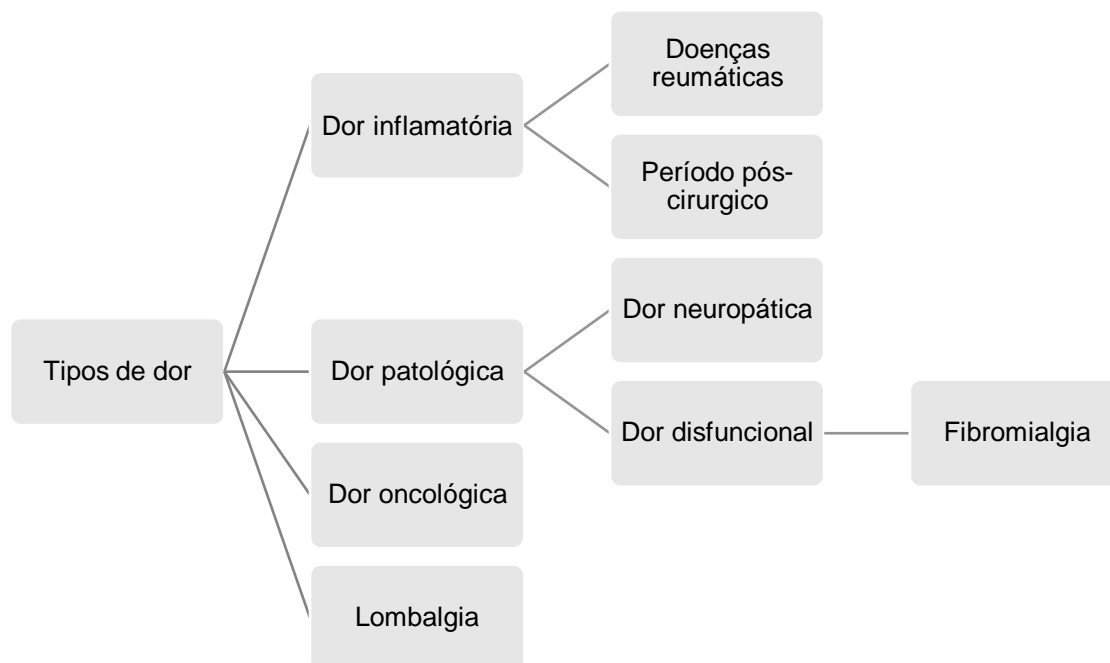
**Figura 7 - Processos envolvidos na sensibilização central.** Reproduzida com autorização de Basbaum AI, et al. *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. NIH Public Access. 2010;139(2):267-84. (11).

Como consequência das alterações decorrentes da sensibilização central os neurónios desenvolvem ou aumentam a atividade espontânea, o que resulta na diminuição do limiar de ativação por estímulos periféricos e no aumento da magnitude da resposta a um estímulo. Ocorre a conversão de neurónios nociceptivos específicos em neurónios de largo espectro dinâmico que respondem a estímulos dolorosos e inócuos, aumento progressivo nas respostas desencadeadas por uma série de estímulos inócuos repetidos (*wind up temporal*), alterações que duram para além do estímulo inicial.(33) A sensibilização central está na base do desenvolvimento de dor inflamatória, neuropática, enxaqueca e síndrome do colon irritável. Está envolvida na produção de respostas anormais a estímulos nóxicos e inócuos e desenvolvimento de dor para além da área afetada. Pensa-se que também desempenhe um papel fundamental na sensibilidade anormal e generalizada à dor, nos casos de fibromialgia. (33)

## 5 Tipos de dor crónica

Para além da distinção entre dor aguda e dor crónica, é possível distinguirmos a dor com base na sua causa, processos fisiopatológicos e local de origem (Figura 8). Em termos fisiopatológicos uma das possíveis formas de a classificarmos pode ser a seguinte: dor inflamatória, dor patológica, entre as quais se destacam a dor neuropática e fibromialgia, e a dor oncológica. É importante ter em conta que esta divisão não tem em considerações as variações interindividuais e o componente subjetivo da dor. Pode

predominar um tipo de dor, mas estarem presentes características de outro tipo, sendo muitas vezes difícil distinguir. (3,34)



**Figura 8 - Tipos de dor crônica.** Adaptado de Elman I, et al. *Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. Neuron [Internet]. 2016;89(1):11–36.*; Vardeh D, et al. *Towards a mechanism-based approach to pain diagnosis. J Pain. 2016;17(9):50–69.* (3,34)

## 5.1 Dor Inflamatória

A dor inflamatória está muitas vezes associada a doenças reumáticas e ao período pós-cirúrgico. As fibras de pequeno diâmetro (A $\delta$  e C) predominam ao nível das articulações, sendo que a dor decorre da sua sensibilização. A inflamação articular pode ter origem na destruição da articulação, como na osteoartrite (OA), ou em processos autoimunes, como na artrite reumatoide (AR). Independentemente da causa, esta inflamação traduz-se clinicamente por edema, rubor, calor, dor e perda funcional. (30,35) Numerosos mediadores inflamatórios estão envolvidos no desenvolvimento e manutenção da inflamação articular, dos quais se destacam:

- Prostaglandinas;
- Citocinas;
- Neuropeptídeos;
- Proteinases.

A PGE<sub>2</sub> desempenha o papel mais importante ao nível da sensibilização periférica dos nociceptores, promovendo a sensibilização periférica e o aumento da ativação das correntes de sódio. A expressão de citocinas encontra-se aumentada em estados

inflamatórios, verificando-se o aumento dos níveis circulantes de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, que podem sensibilizar diretamente os nociceptores ou estimular a libertação de prostaglandinas. O TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  aumentam a expressão dos canais TRPV1 nos neurónios do DRG. (36)

A SP, o CGRP e o VIP (do inglês *vasoactive intestinal peptide*) são capazes de aumentar o fluxo sanguíneo local, promover o extravasamento das proteínas e o recrutamento leucocitário e sensibilizar nociceptores.

As proteínases ativam um grupo específico de recetores, PARs (do inglês *proteinase activated receptors*). De salientar que os subtipos 1,2 e 4 promovem sensibilização periférica e libertação de SP e CGRP. (36)

O processo inflamatório promove a libertação de moléculas antinociceptivas, neuropeptídeos analgésicos e endocanabinoides, que diminuem a dor a nível articular. O sistema endocanabinoide articular desempenha um papel importante no controlo da inflamação e da dor. (36)

## 5.2 Dor Neuropática

A dor neuropática é um tipo de dor crónica causada por uma lesão primária ou disfunção ao nível do sistema nervoso. (1) Os mecanismos que lhe estão subjacentes são complexos e envolvem fenómenos periféricos e centrais (Tabela 8). A dor neuropática pode ser classificada como periférica (causada por lesões nervosas periféricas como a neuropatia diabética) e central (causada por lesão ou disfunção da ME ou cerebral como a nevralgia pós-herpética, o síndrome do membro fantasma, trauma cerebral, etc.) (1)

**Tabela 8 - Mecanismos implicados na dor neuropática.** Adaptado de Voscopoulos C, et al. *When does acute pain become chronic? Br J Anaesth [Internet]. 2010;105: i69–85 (29)*

Alteração da sensibilidade neuronal
Impulsos/atividade espontânea por regeneração de fibras nervosas periféricas
Alterações ao nível da DRG e do trato espinotalâmico por lesão nervosa periférica
Perda dos mecanismos de inibição da dor
Atuação dos neurotransmissores excitatórios no corno dorsal da ME
Perda dos mecanismos inibitórios descendentes
Hiperexcitabilidade dos interneurónios espinhais por fibras A $\beta$
Ativação das células da glia
Alterações estruturais e funcionais ao nível do processamento cerebral

Uma vez ocorrida a lesão, a inflamação e o processo de reparação estabelecem-se, promovendo um estado de hiperexcitabilidade denominado sensibilização periférica. Nos casos em que se mantém a nocicepção devido a estimulação continuada, as alterações ao nível dos neurónios aferentes primários podem persistir. Vários fatores podem concorrer para a sensibilização periférica. Mediadores inflamatórios, como a SP e o CGRP, aumentam a permeabilidade vascular causando edema e dispersão das substâncias produzidas ao nível da lesão, citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, bradicinina e prostaglandinas. Estas substâncias têm a capacidade de sensibilizar e ativar os nociceptores, resultando em limiares de ativação mais baixos, aumento da duração da sua resposta quando estimulados, e desenvolvimento de atividade espontânea. (37,38)

Um dos processos que contribui para o desenvolvimento de atividade espontânea é a alteração da expressão de canais de sódio iónicos ao nível do DRG e da local da lesão. É de salientar o aumento da expressão das isoformas  $Na_v1.3$  e  $Na_v1.6$  (em axónios mielinizados) e  $Na_v1.7$  e  $Na_v1.8$  (em axónios desmielinizados) que diminuem os limiares de ativação, aumentam a velocidade de ativação e a densidade da corrente, promovendo a hiperexcitabilidade neuronal. (7,29,30) Certos tipos de canais de cálcio, e em menor dimensão alguns canais de potássio, estão envolvidos na dor neuropática. Estes canais de cálcio sensíveis à voltagem são alvo primário de ação dos gabapentinóides, fármacos de primeira linha no tratamento da dor neuropática, que comprovadamente diminuem a hiperalgesia e a atividade espontânea.(37)

A dor neuropática pode ser mediada pelo sistema nervoso simpático, estando a lesão nervosa periférica associada a alterações autonómicas, comum nas síndromes complexas de dor regional. Como consequência da lesão nervosa adrenoreceptores  $\alpha$  são expressados ao nível dos neurónios aferentes primários, que ficam sujeitos aos efeitos das catecolaminas. Por outro lado, pensa-se que através do fenómeno de *sprouting*, terminais simpáticos se ramificam para a DRG contactando com os neurónios sensitivos aqui presentes. (18,38) Clinicamente traduz-se por alterações da cor e temperatura na extremidade afetada, edema ou atrofia, e dor agravada por temperaturas baixas e stress, que aumentam a atividade do sistema simpático. (37)

Existe um grau considerável de reorganização ao nível da ME. Em condições fisiológicas normais, as diferentes classes de TNL terminam em lâminas específicas do corno dorsal. A lesão nervosa induz o processo de *sprouting*, no qual a partir das fibras  $A\beta$  partem colaterais para áreas mais superficiais do corno dorsal, nomeadamente a lamina II, onde normalmente terminam as fibras C. Os neurónios de segunda ordem aqui presentes vão receber informação de mecanorreceptores, com baixo limiar de

ativação, que passa a ser interpretada como dolorosa. Este processo poderá explicar a alodinia, na medida em que o toque ligeiro é percebido como doloroso. (1,18,38)

A transmissão do estímulo, a nível do sistema nervoso central, é regulada por elementos celulares e intracelulares, dos quais se salienta:

- canais iónicos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ );
- recetores ionotrópicos e metabotrópicos glutamatérgicos e recetores GABAérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, vanilóides.
- citocinas inflamatórias com origem na ativação da microglia;
- fatores de crescimento nervoso;
- reguladores intracelulares, como as proteínas cinases e fatores de transcrição, como o fator nuclear -  $\text{kB}$

A lesão nervosa periférica contribui para o aumento da excitabilidade ao nível da ME por meio da ativação dos recetores excitatórios do glutamato. Este é libertado pelas fibras nervosas aferentes. O aumento da disponibilidade local de glutamato resulta numa ativação persistente e aumentada dos recetores ionotrópicos, NMDA e AMPA, e metabotrópicos, mGLuR, levando a diminuição dos limiares de ativação, aumento da excitabilidade neuronal e neurotoxicidade. (37)

Uma estimulação repetitiva e de elevada frequência das fibras C provoca amplificação e prolongamento da resposta gerada pelos neurónios do corno dorsal, promovendo o fenómeno de *wind-up*. Esta atividade aumentada, resulta da ativação dos recetores NMDA. A SP e o CGRP também contribuem para esta desinibição dos recetores NMDA, prolongando a despolarização neuronal e permitindo a ocorrência do *wind-up*. A atividade espinal glutamatérgica promove a ativação das vias de sinalização MAPK, PKC, Src, contribuindo para o aumento da excitabilidade e para alterações da neuroplasticidade ao nível da ME. Esta atividade dependente da sensibilização resulta no processo de *potenciação de longa duração* (PLD), que se traduz por uma maior resposta e atividade dos neurónios do corno dorsal. Estudos recentes indicam que para o processo de PLD espinal é necessária a ativação do subtipo NR2B do recetor NMDA. (1,4,29,30)

O papel da ativação da glia e das citocinas na dor neuropática tem sido extensivamente estudado. Citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  são produzidas periférica e centralmente como resposta à lesão nervosa. As células da microglia constituem menos de 20% das células gliais espinais, mas apresentam grande capacidade de proliferação ao nível da DRG e da ME após lesão nervosa. Após a sua ativação, estimulam a libertação de citocinas, quimiocinas e substâncias citotóxicas como o óxido nítrico e radicais livres. Esta “sopa inflamatória” com origem a nível sináptico rapidamente se espalha para locais mais distantes. A libertação contínua

de citocinas, pelos astrócitos e pela microglia, induz uma série de respostas celulares nomeadamente uma sobre-expressão de recetores de glucocorticoides e glutamato, promovendo a excitabilidade neuronal e alterações da neuroplasticidade. (37)

Ao nível da medula espinhal verifica-se uma perda dos mecanismos inibitórios endógenos devido a uma produção e libertação disfuncional do neurotransmissor GABA e apoptose de interneurónios espinhais inibitórios. A perda do controlo inibitório provoca alodinia táctil e hiperalgesia. Ao nível da DRG há uma diminuição da expressão dos recetores opioides  $\mu$ . (37)

A nível supraespinhal verifica-se uma diminuição da inibição noradrenérgica e uma inversão do papel da modulação descendente serotoninérgica no sentido de facilitar a dor. (37)

### 5.3 Lombalgia

A dor lombar crónica é definida como uma dor com duração superior a 3 meses, e é uma das condições médicas não-letais com maior impacto na sociedade. Estima-se que até 80% dos adultos irão, eventualmente, experienciar algum tipo de dor lombar. A maioria dos episódios são autolimitados e requerem apenas terapêutica sintomática. No entanto, vários fatores de risco potenciam o desenvolvimento de lombalgia crónica, nomeadamente a idade, o estatuto socioeconómico, fatores psicossociais, a atividade ocupacional e a obesidade. (40–42)

O exame objetivo, embora fundamental, raramente permite por si só determinar a causa do problema. O recurso a exames imagiológicos pode ser importante, embora na maioria dos casos não seja necessário. (42) De notar que, em doentes com este tipo de queixas é imperativo estar atento a sinais de alerta (Tabela 9) que podem indiciar a existência de uma patologia de maior gravidade, subjacente à dor.

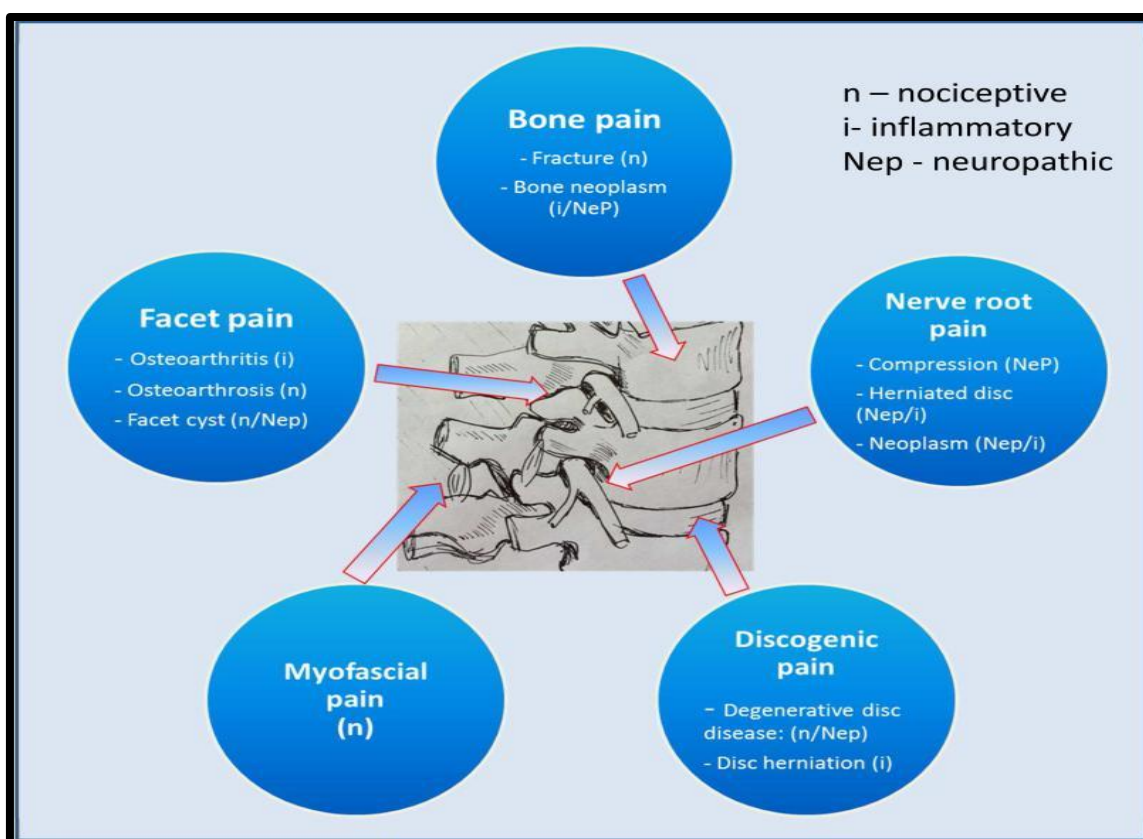
**Tabela 9 - Sinais de alerta em doentes com lombalgia.** Adaptado Patrick N, et Al. *Acute and chronic low back pain. Med Clin North Am [Internet]. 2014;98(4):777–89. (42)*

Idade de início superior a 50 anos
Sintomas sistémicos: febre, arrepios, suores noturnos, fadiga, anorexia e perda ponderal.
Antecedentes neoplásicos
Dor de características não mecânicas, bem localizada, que piora em repouso (dor noturna)
Infeção bacteriana recente ou ativa, nomeadamente ao nível da pele ou do trato urinário
Uso prolongado de corticoterapia
Osteoporose

A região lombar é constituída por diversas estruturas, potenciais sede de dor (Figura 9), incluindo os discos e as facetas articulares, as raízes nervosas, os ligamentos e os músculos. Permanece um grande desafio identificar a contribuição específica de cada uma destas estruturas. É possível demonstrar alterações a nível muscular, ligamentar ou das articulações, no entanto, a severidade destas alterações estruturais tem fraca correlação com as manifestações clínicas, que na maioria dos casos não estão diretamente relacionadas com os achados radiológicos. (41)

As diferentes causas de lombalgia desencadeiam diferentes mecanismos, pelo que estão identificados mecanismos nociceptivos, inflamatórios e neuropáticos. Destaca-se:

- A ativação de mecanorreceptores de elevado limiar de ativação, pelo aumento das forças mecânicas;
- O aumento dos níveis circulantes de células e citocinas inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) que provocam ativação e sensibilização dos nociceptores com posterior diminuição do limiar de ativação e aumento da resposta;
- A inflamação periférica induz alterações ao nível dos nociceptores e do SNC;
- A presença de características de dor neuropática, em certos casos;
- A ativação da microglia no tálamo e gyrus pré- e pós-central.



**Figura 9 - Causas de lombalgia crônica e tipos de dor associados.** Reproduzida com autorização de Vardeh D, et al. Towards a mechanism-based approach to pain diagnosis. J Pain. 2016;17(9):50–69. (34)

Em condições normais, as duas facetas articulares suportam cerca de 1/3 da carga total de um determinado nível espinhal, estando a restante carga distribuída pelo disco intervertebral. A destruição da normal arquitetura das articulações e consequente degenerescência dos discos intervertebrais aumenta a carga exercida a este nível, permitindo a ativação de mecanorreceptores. Raramente este mecanismo é causa isolada de dor crónica. (34)

Os processos inflamatórios podem ser decorrentes de patologia ao nível das facetas articulares, com inflamação da sinovial. Devido à proximidade das facetas articulares com a raízes nervosas dorsais e com a DRG, a inflamação local pode estender-se, afetando diretamente os neurónios e axónios, causando dor com distribuição radicular. O resultado é o desenvolvimento de hipersensibilidade à dor no local da inflamação (hiperalgesia primária). A IL-1 $\beta$  pode induzir a COX-2 ao nível neuronal e a produção de metaloproteinases nos fibroblastos sinoviais, enzimas responsáveis pela degradação de cartilagem. O aumento marcado da COX-2 em neurónios da ME, após inflamação periférica, induzida pela IL-1 $\beta$ , está relacionado com o desenvolvimento de hiperalgesia mecânica ao nível da área anatómica inflamada. Em contrapartida, o aumento da COX-2 no local da inflamação contribui para o desenvolvimento de hiperalgesia térmica. Os inibidores da COX-2 com boa penetração da barreira hematoencefálica (celecoxib) podem ter um papel importante e eficaz em estados inflamatórios de hipersensibilidade mecânica devido à indução central de COX-2. (34)

A presença de dor espontânea e disestesias após lesão nervosa (características de dor neuropática) ocorrem no contexto de atividade ectópica de neurónios sensitivos e da própria DRG. Este processo é causado por alterações ao nível da expressão, distribuição, e fosforilação dos canais iónicos membranares (modulação de canais de sódio Na<sub>v</sub>1.7, 1.8, e 1.9, resultando em hiperexcitabilidade). (34)

Através de métodos imagiológicos e da utilização do radioligando 11C-PBR28, é possível demonstrar a ativação da microglia em alguns doentes com dor lombar crónica. Este biomarcador, que mostra ativação da microglia e reatividade dos astrócitos, pode ser um importante complemento diagnóstico, para identificar o grupo específico de doentes cuja dor está relacionada com células imunes do SNC, que podem beneficiar de terapêutica dirigida a estes alvos. (34)

#### **5.4 Dor oncológica**

Os avanços nos métodos de diagnóstico e tratamento do cancro resultaram no aumento da esperança média de vida destes doentes, sendo que o desenvolvimento e manutenção de estados de dor compromete seriamente a qualidade de vida. A



prevalência da dor oncológica é superior a 50% para todos os tipos de cancro. A dor causada por metástases ósseas é a fonte mais comum de dor oncológica moderada a severa, e cerca de 75% dos doentes com cancros em estádios avançados experienciam dor óssea. (35,43)

A dor óssea induzida por cancro apresenta características neuroquímicas únicas, quando comparada com outros tipos de dor crónica. O sucesso da terapêutica analgésica depende de um melhor esclarecimento dos mecanismos etiológicos da dor oncológica. (35) Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes são periféricos e centrais, com alteração dos impulsos a nível ósseo e do tecido envolvente resultando num estado de hiperexcitabilidade dos neurónios do corno dorsal da ME. (43)

A nível periférico, destacam-se:

- Mediadores inflamatórios;
- Neurotrofinas;
- Canais iónicos TRPV1 e ASICs;
- Stress oxidativo.

A etiologia permanece desconhecida, no entanto a hipótese que prevalece tem por base a produção e secreção de mediadores que sensibilizam e ativam os neurónios aferentes primários ao nível do microambiente tumoral. O processo de carcinogénese envolve o recrutamento de neurónios, linfócitos, células endoteliais e fibroblastos para este microambiente, que segregam posteriormente mediadores inflamatórios moduladores da dor. Ao nível do microambiente tumoral são libertadas citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e TGF- $\beta$ ) e quimiocinas que permitem a ativação dos nociceptores e a sua sensibilização a nível ósseo. As citocinas contribuem para os processos de hiperalgesia, ativação das células da glia e crescimento tumoral. (35)

As neurotrofinas, como o NGF, o BDNF e a NT-3 (do inglês *neurotrophin-3*), são proteínas que regulam a sobrevivência, desenvolvimento e funcionamento de neurónios sensitivos e simpáticos, essenciais à geração e manutenção da dor. Em condições fisiológicas as neurotrofinas são expressadas em quantidades baixas na maioria dos tecidos, ocorrendo uma sobre-expressão em estados inflamatórios ou de lesão, particularmente do NGF. Uma vez ligado ao seu recetor Trk, o NGF tem a capacidade de aumentar a expressão de substâncias, como a SP e o CGRP, a bradicinina, o P2X3, o TRPV1, aumentando a atividade nociceptiva. O NGF pode ser expressado por células tumorais, inflamatórias e imunitárias, contribuindo para o desenvolvimento da dor. (35)

O osso é innervado por uma rede de neurónios sensitivos e simpáticos. A proliferação das células neoplásicas a nível ósseo induz o *sprouting* e reorganização das fibras nervosas ao nível do perióstio, permitindo que fibras simpáticas desencadeiem estímulos nociceptivos, ativando as fibras sensitivas em redor. Esta desorganização

implica um aumento da densidade de fibras nervosas e formação de estruturas neuroma-like. (43) O *sprouting* e as estruturas neuroma-like estão associados à expressão e libertação de NGF por parte das células neoplásicas. (43)

Terapêuticas com anticorpos específicos anti-NGF bloqueiam o *sprouting* e atenuam a dor, sem afetar o crescimento tumoral ou a destruição óssea, o que demonstra o papel importante do NGF ao nível da dor. (43)

As fibras sensitivas do osso mineralizado e da medula óssea, em condições fisiológicas e neoplásicas, expressam TRPV1 e ASICs, pelo que a sua ativação persistente contribui para o desenvolvimento de estados dolorosos. (35) O ácido lisofosfatídico (LPA) desempenha um papel importante na sensibilização do TRPV1. É libertado não só por plaquetas, após lesão tecidual, bem como por células neoplásicas, tendo sido demonstrado que facilita a metastização óssea estimulando a secreção de IL-6 e IL-8. O subtipo ASIC-3 apresenta características únicas que contribuem para o desenvolvimento da dor, induzida pela acidez do meio. Ao nível dos neurónios da DRG o NGF, a serotonina, a IL-1 e a bradicinina contribuem para a sobre-regulação do ASIC-3, o que provoca estados de hiperexcitabilidade. (35)

O stress oxidativo é um componente presente, de forma constante, em estados tumorais, desempenhando um papel importante no desenvolvimento da dor crónica. A sua ação pro-nociceptiva tem por base:

- a produção de glutamato pelas células neoplásicas, que atua ao nível dos recetores AMPA e NMDA nos terminais periféricos das fibras aferentes primárias, contribuindo para estados persistentes de nociceção.
- espécies reativas de oxigénio que alteram a resposta das fibras aferentes primárias ao glutamato. Em estados patológicos, ocorre a produção de óxido nítrico (NO) e peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), que atuam ao nível dos neurónios aferentes primários, presentes no microambiente tumoral, aumentando a sensibilidade e afinidade dos seus recetores NMDA ao glutamato. (35)

Outros fatores relacionados com dano tecidual e inflamatório têm sido estudados como potenciais alvos terapêuticos. Os recetores purinérgicos, P2X e P2Y, e especialmente os recetores ATP têm recebido muita atenção em relação a dor crónica. O ATP é encontrado em todas as células, pelo que qualquer lesão tecidual ou nervosa aumenta a sua libertação. O recetor P2X3 é seletivamente expressado ao nível das fibras nociceptivas de pequeno diâmetro estando envolvido no desenvolvimento de hiperalgesia mecânica. (43)

A nível central, Mantyh propôs um padrão neuroquímico espinhal nos casos de dor óssea induzida por cancro, que inclui: (44)

- Hipertrofia dos astrócitos;
- Internalização do recetor da SP;
- Expressão de c-Fos (proto-oncogene);
- Aumento dos níveis de dinorfina, um peptídeo pro-hiperalgesia.

Verificam-se alterações ao nível da expressão de c-FOS e dinorfina especialmente em lâminas mais profundas do corno dorsal acompanhadas de hipertrofia astrocitária e sobre-regulação de ATF3 (do inglês activating transcription factor 3) e galanina, marcadores de lesão nervosa, no DRG. (43)

Em modelos de dor óssea induzida por cancro foi demonstrado que os neurónios da ME apresentam respostas aumentadas a estímulos, refletindo uma hiperexcitabilidade generalizada. Denota-se alteração do quociente entre neurónios específicos e neurónios de largo espectro dinâmico, no sentido do aumento destes últimos. Ao nível das lâminas superficiais esta alteração traduz-se numa resposta aumentada a estímulos periféricos com baixo limiar de ativação, enquanto que nas lâminas mais profundas se nota um aumento das respostas a estímulos térmicos e elétricos. (43)

Os neurónios espinhais demonstram um aumento da excitabilidade, mediada pelos recetores NMDA do glutamato. A sua ativação promove fenómenos de *wind up*, estando na base do desenvolvimento de sensibilização central. Consequentemente apresentam limiares de ativação diminuídos e atividade espontânea, bem como maior intensidade de resposta aos estímulos, fenómenos que estão na base da alodinia, hiperalgesia e dor espontânea descrita nos doentes. (43)

## 6 Conclusão

Nas últimas décadas verificaram-se progressos na identificação e compreensão dos complexos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da dor. Tanto em condições fisiológicas, como um mecanismo evolutivo de proteção e sobrevivência, como em condições patológicas, nas quais a dor não é apenas um sintoma.

Apesar de todos os avanços, a dor crónica contínua a ser um desafio ao nível da prática clínica. O estudo aprofundado dos mecanismos tem como objetivo principal a identificação de novos alvos terapêuticos, no entanto não se verificam grandes avanços efetivos ao nível da terapêutica e gestão dos doentes.

A abordagem ao doente é muitas vezes efetuada de forma padronizada, valorizando acima de tudo a intensidade da dor, sem ter em conta as diferenças existentes entre os tipos de dor, que influenciam e condicionam a terapêutica a utilizar. Esta não deve ser encarada apenas como um sintoma, deve antes ser tida em conta como uma patologia com características próprias que para além dos mecanismos celulares e moleculares característicos está dependente da experiência individual de cada um.

É necessário e fundamental a educação e sensibilização da comunidade médica para o problema da dor crónica, tendo em conta a sua elevada prevalência, para que não seja desvalorizada, devendo sim ser tratada atempadamente e por uma equipa especializada e multidisciplinar. É necessário capacitar o profissional de saúde para o reconhecimento de que o conceito de dor, especificamente dor crónica, é muito abrangente e de difícil gestão a curto e longo prazo.

A investigação científica deve ser estimulada de forma a que seja possível a descoberta de novos alvos terapêuticos. É importante o desenvolvimento de novos fármacos eficazes, com menos efeitos adversos e principalmente modificadores da doença, com melhoria na qualidade de vida dos doentes. É fundamental ter em consideração terapêuticas seguras e adaptadas ao indivíduo.

Coloca-se a dúvida se o modelo atual de abordagem ao doente, nomeadamente história clínica, exame objetivo e meios complementares de diagnóstico será suficiente. Uma vez que a maioria dos estados de dor crónica são de etiologia multifatorial, estando presentes características de vários tipos de dor, o controlo efetivo da dor requer que sejam identificados os mecanismos subjacentes para que a terapêutica seja o mais direcionada possível. Da mesma forma que foi desenvolvida uma escala terapêutica da dor, poderia ser importante desenvolver uma escala de diagnóstico nos mesmos moldes tendo em conta os diferentes tipos de dor, a identificação dos mecanismos subjacentes a cada um destes tipos e a posterior atuação com base nos alvos celulares e moleculares identificados.

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto, orientadora, e à Professora Doutora Catarina Vale Gomes, co-orientadora, pela disponibilidade e contributos técnico e científico que permitiram a realização deste trabalho.

Aos meus pais, por me proporcionarem tudo o que experienciei nestes últimos 6 anos.

## Referências bibliográficas

1. Ellison DL. Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2017;29(4):397–406. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.08.001>
2. Dowlati E. Spinal cord anatomy, pain, and spinal cord stimulation mechanisms. *Semin Spine Surg* [Internet]. 2017;29(3):136–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semss.2017.05.002>
3. Elman I, Borsook D. Common Brain Mechanisms of Chronic Pain and Addiction. *Neuron* [Internet]. 2016;89(1):11–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.027>
4. Bonezzi C, Demartini L, Buonocore M. Chronic pain: Not only a matter of time. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(6):704–11.
5. Presentations C, Factors P. Pathological pain and the neuroimmune interface. 2016;1(1):1–12.
6. Biphenyls CP. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. 2015;91(2):165–71.
7. Tompkins DA, Hobelmann JG, Compton P. Providing chronic pain management in the “Fifth Vital Sign” Era: Historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. *Drug Alcohol Depend.* 2017;173(Suppl 1):S11–21.
8. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013;111(1):13–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet123>
9. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. 2013;12(5):577–85.
10. Carlyle WC, McClain JB, Tzafiri AR, Bailey L, Brett G, Markham PM, et al. The Cannabinoid System and Pain. 2015;162(3):561–7.
11. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *NIH Public Access.* 2010;139(2):267–84.
12. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. 2016;16(11):1248–57.
13. D’Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* [Internet]. 2008;101(1):8–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen088>
14. Garland E. Pain Processing the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathway. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2012;39(3):561–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438523/>
15. Volume-21. Descending Inhibitory Systems. 2005;81:1–14. Available from: <papers2://publication/uuid/FB481C6D-137F-4881-8A25-98FE0EFC9978>

16. Antonio S. The Role Of Sodium Channels In Chronic Pain. 2013;46(2):155–65.
17. Gangadharan V, Kuner R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Dis Model Mech* [Internet]. 2013;6(4):889–95. Available from: <http://dmm.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dmm.011502>
18. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surg (United Kingdom)* [Internet]. 2016;34(2):55–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.11.005>
19. Cheng HT. Spinal cord mechanisms of chronic pain and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(3):213–20.
20. Westlund KN. Pain Pathways: Peripheral, Spinal, Ascending, and Descending Pathways [Internet]. Fifth Edit. *Practical Management of Pain: Fifth Edition*. Elsevier Inc.; 2013. 87-98 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-08340-9.00008-6>
21. Sengul G, Watson C. Ascending and Descending Pathways in the Spinal Cord [Internet]. Fourth Edi. *The Rat Nervous System: Fourth Edition*. Elsevier Inc.; 2014. 115-130 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374245-2.00008-5>
22. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Review series Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3779–87.
23. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* [Internet]. 2010;60(1):214–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894733/pdf/nihms210152.pdf>
24. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143–51.
25. Wei F, Gu M, Chu YX. New tricks for an old slug: descending serotonergic system in pain. *Sheng Li Xue Bao* [Internet]. 2012;64(5):520–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090493>
26. Barnard EA, Simon J. Opioid receptors. *New Compr Biochem*. 1993;24(C):297–323.
27. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system [Internet]. 1st ed. *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V.; 2018. 1-57 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.002>
28. Starowicz K, Przewlocka B. Modulation of neuropathic-pain-related behaviour by the spinal endocannabinoid/ endovanilloid system. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2012;367(1607):3286–99.
29. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*

- [Internet]. 2010;105:i69–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq323>
30. Sagar DR, Burston JJ, Woodhams SG, Chapman V. Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2012;367(1607):3300–11.
  31. de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e Dor. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2011;61(2):255–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094\(11\)70029-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094(11)70029-0)
  32. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA. Cytokine and Chemokine Regulation of Sensory Neuron Function. 2009;194(194). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-79090-7>
  33. Latremoliere A, Woolf C. Central Sensitization: a generator of pain hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain.* 2010;10(9):895–926.
  34. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Towards a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain.* 2016;17(9):50–69.
  35. Wakabayashi H, Hiraga T, Yoneda T. [Mechanism of cancer-induced bone pain]. *Clin Calcium.* 2006;16(4):11–605.
  36. Krustev E, Rioux D, McDougall JJ. Mechanisms and Mediators That Drive Arthritis Pain. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(4):216–24.
  37. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ.* 2014;348:1–12.
  38. Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2012;22(2):81–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.05.005>
  39. Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain* [Internet]. 2011;4(1):31. Available from: <http://www.molecularbrain.com/content/4/1/31>
  40. Apkarian, A.V., Balik, M.N., Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol.* 2009;87(2):81–97.
  41. Oliveira L, Costa P, Sluka KA, Liebano RE, Science R, City I. Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic nonspecific low back pain: a case–control study. 2016;233(8):2391–9.
  42. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am* [Internet]. 2014;98(4):777–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.03.005>
  43. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: Mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1647–54.
  44. Nelson EE, Guyer AE. The neurobiology of cancer pain. 2012;1(3):233–45.