

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS

MECANISMOS DA DOR NEUROPÁTICA
(Revisão de literatura)

Camila França de Paula Orlando
Orientador: Adilson Donizeti Damasceno

GOIÂNIA
2011

CAMILA FRANÇA DE PAULA ORLANDO

MECANISMOS DA DOR NEUROPÁTICA
(Revisão de literatura)

Seminário apresentado junto à
Disciplina Seminários Aplicados
do Programa de Pós-Graduação
em Ciência Animal da Escola de
Veterinária e Zootecnia da
Universidade Federal de Goiás.
Nível: Doutorado

Área de concentração:
Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:
Técnicas Cirúrgicas e Anestésicas, Patologia Clínica
Cirúrgica e Cirurgia Experimental

Orientador:

Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno

Comitê de orientação:

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno

Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva

GOIÂNIA

2011

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Fisiologia da dor	3
2.2 Dor neuropática	8
2.3 Condições que podem levar a dor neuropática	15
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
REFERÊNCIAS	19

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 Esquema ilustrativo da “Teoria do Portão da Dor”. A retransmissão sináptica das informações nociceptivas, no corno dorsal da medula espinhal, é realizada pelos neurônios de projeção (para a coluna dorsal e trato espinotalâmico) e controlada pela atividade de um interneurônio inibitório _____ 7
- FIGURA 2 Mecanismos inflamatórios associados com a degeneração Walleriana. CGRP, substância P, bradicininas e o óxido nítrico são produzidos após lesão no nervo e induzem hiperemia, invasão de linfócitos T e monócitos. As quimiocinas CCL2 e CCL3 atraem e guiam os monócitos para o local da lesão. Macrófagos e mastócitos liberam prostaglandinas, citocinas, interleucinas, TNF e LIF _____ 10

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
ATP	Adenosina trifosfato
BDNF	Fator de crescimento derivado do cérebro
CCL2	Quimiocina ligante 2
CCL3	Quimiocina ligante 3
CDME	Corno dorsal da medula espinhal
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
FIC	Cistite Intersticial Felina
GABA	Ácido γ aminobutírico
GAL	Galanina
GRD	Gânglio dorsal da medula
IL-1	Interleucina 1
IL-18	Interleucina 18
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
LIF	Fator de inibição da leucemia
Nav1.3	Proteína do canal de sódio tipo 3
Nav1.8	Proteína do canal de sódio tipo 8
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
PAG	Substância cinzenta periaquedutal
RNA	Ácido ribonucléico
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SOM	Somatostatina
TNF	Fator de necrose tumoral
VR1	Receptor vanilóide 1

1 INTRODUÇÃO

Como podemos definir a dor, reconhecê-la e manejá-la de forma eficaz nos animais? Importantes avanços têm sido feitos desde 1987 com o Relatório sobre o Reconhecimento e Alívio da Dor e da Angústia Animal. Mas o que significa dor? Uma questão acerca de algo tão comum no cotidiano das pessoas deveria ser fácil de responder. No entanto, explicar o que é dor para alguém que é incapaz de sentir dor não é uma tarefa tão simples assim (ROBERTSON, 2002).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2001), em pacientes acometidos de câncer em progressão a dor é uma das mais freqüentes razões de incapacidade e sofrimento e que, em algum momento da evolução da doença, 80% dos pacientes experimentarão a dor. A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006) em um estudo colaborativo revelou que entre 5,3% e 33% dos indivíduos residentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento possui dor persistente. O estudo ainda revelou que a dor persistente foi associada com depressão, o que afetou a qualidade de vida e reduziu o nível da atividade diária dos doentes.

Diante do impacto que a dor provoca é importante que se saiba conceitualmente o que significa a dor. A palavra dor é derivada do latim *dolore* e segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor é definida como sendo uma “experiência sensorial e emocional de caráter desagradável provocada por lesão tissular, ou atribuída a tal”. Fisiologicamente funciona como sinal de alerta desencadeando reações de defesa e preservação, tendo importante função de defesa (OLIVEIRA, 2001). Porém, a dor não é somente uma sensação desagradável, mas uma complexa modalidade sensorial essencial para sobrevivência (PATEL, 2010).

A dor pode ser classificada de acordo com a duração e com a patogênese. De acordo com a duração pode ser aguda e crônica. A dor aguda é de caráter fisiológico, sendo deflagrada por lesão corporal e tem função de alerta e defesa contribuindo para a preservação da vida (OLIVEIRA, 2001). Possui início súbito relacionado a afecções traumáticas, infecciosas ou inflamatórias. Espera-se que desapareça após intervenção na causa como a cura da lesão, imobilização ou em resposta a medicamentos. Outros sinais associados à dor são de natureza

neurovegetativa como aumento da pressão arterial, taquicardia, taquipnéia, agitação psicomotora e ansiedade (BRASIL, 2001).

A dor crônica não é apenas o prolongamento da dor aguda, pois enquanto a dor aguda provoca uma resposta simpática, a dor crônica permite uma adaptação a esta situação. Não é bem delimitada no tempo e espaço e persiste em condições patológicas crônicas de forma contínua ou recorrente. Normalmente, resulta em respostas emocionais de ansiedade e depressão (BRASIL, 2001). Pode-se dizer que a dor aguda é útil, “fisiológica” e cumpre uma função de preservação, enquanto a dor crônica, “patológica”, ao contrário, é inútil e incapacitante (OLIVEIRA, 2001)

De acordo com a patogênese, a dor pode ser principalmente nociceptiva e neuropática. A dor nociceptiva ocorre por ativação fisiológica de receptores ou da via dolorosa e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares (BENNET et al., 2006). A dor neuropática é definida como uma dor que ocorre em áreas ou órgãos envolvidos em lesões ou doenças neurológicas (BACKONJA, 2003). Mais recentemente, em função da possível concomitância de ambos os tipos de dor, e das dificuldades diagnósticas, alguns autores recomendam o uso do termo “dor predominantemente neuropática” ou “dor predominantemente nociceptiva”, dependendo do padrão clínico de apresentação (BENNET et al., 2006).

Diante da importância do assunto e de sua extensão, esta revisão se limitará a descrever os mecanismos da dor neuropática. E para que se entendam estes mecanismos será realizada uma breve revisão sobre a fisiologia da dor antes do início da discussão sobre dor neuropática.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiologia da dor

Os nervos periféricos podem ser considerados como uma extensão do Sistema nervoso central (SNC), consistindo de fibras nervosas sensoriais, motoras e autônomas. São condutores elétricos sobre os quais as informações sensoriais e motoras são transmitidas. Os terminais nervosos das fibras nervosas sensoriais reconhecem e transformam vários estímulos ambientais em sinais elétricos (potenciais de ação) que são transmitidos ao corno dorsal do SNC, onde são alterados e retransmitidos ao tronco cerebral e ao cérebro que interpreta e produz a sensação de dor (MUIR III, 2009). Estes terminais nervosos são terminações livres, não mielinizadas chamados de nociceptores (PATEL, 2010)

A classificação de um nociceptor é baseada na classificação da fibra nervosa e na sua extremidade terminal. Existem dois tipos de fibras nervosas: uma de pequeno diâmetro, não mielinizada que conduz o impulso nervoso de forma lenta (7,2 km/h) chamada de fibras C, e outra de diâmetro maior, levemente mielinizada e que conduz impulsos nervosos de forma rápida (72 km/h) chamadas de fibras A δ . Os nociceptores das fibras-C respondem a vários estímulos como térmico, mecânico e estímulos químicos. Já os nociceptores das fibras-A δ são de dois tipos e respondem a estímulos mecânicos e mecanotérmicos (PATEL, 2010).

A sensação de dor é composta por duas categorias: uma dor primária, rápida, forte e aguda e depois uma dor secundária, lenta e contínua. Esse padrão de dor é explicado pela diferença da velocidade de propagação do impulso nervoso nos dois tipos de fibras nervosas descritas anteriormente. O impulso nervoso de rápida condução dos nociceptores das fibras-A δ produz a sensação da dor primária, enquanto os nociceptores das fibras-C produzem a sensação da dor secundária (BEAR et al., 2008; PATEL, 2010).

O corno dorsal da medula espinhal (CDME), local onde os neurônios fazem suas sinapses, é subdividido em camadas (lâminas) distintas de acordo com as características citológicas de seus neurônios. A maioria dos neurônios da lâmina I responde exclusivamente a estímulos nocivos. A lâmina II é formada quase que exclusivamente por interneurônios excitatórios e inibitórios, alguns dos quais respondem somente a aferências nociceptiva. As lâminas III e IV contêm neurônios

que recebem aferências de fibras A β , respondendo predominantemente a estímulos não-nocivos. A lâmina V recebe aferências de fibras A β , A δ , C e também de estruturas viscerais (PURVES et al., 2005).

A transmissão sináptica entre as fibras aferentes primárias e neurônios do CDME é mediada por neurotransmissores, aminoácidos excitatórios, aminoácidos e receptores inibitórios e receptores excitatórios (MUIR III, 2009) (Quadro 1).

QUADRO 1 – Relação dos principais neurotransmissores, aminoácidos e receptores envolvidos na transmissão sináptica entre as fibras aferentes primárias e neurônios do corno dorsal da medula espinhal.

Neurotransmissores	Aminoácidos excitatórios	Aminoácidos e receptores inibitórios	Receptores excitatórios
Substância P	Glutamato	Ácido γ aminobutírico (GABA)	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA)
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)	Aspartato	Glicina	N-metil-D-aspartato (NMDA)
Somatostatina (SOM)			
Neuropeptídeo Y			
Galanina (GAL)			
Óxido nítrico (NO)			
Prostaglandinas			
Adenosina trifosfato (ATP)			
Opióides endógenos			
Monoaminas (serotonina e norepinefrina)			

Quando se produz uma lesão em um tecido, ocorre liberação local e difusa de íons K⁺ e H⁺, ATP, prostaglandinas, bradicininas e fatores de crescimento dos nervos, ativando assim os nociceptores periféricos. A resposta inflamatória

produzida ativa os mastócitos, linfócitos, neutrófilos os quais liberam substâncias vasoativas como histamina e substância P, que sensibilizam ainda mais os nociceptores resultando em uma hiperalgesia primária. Os linfócitos, neutrófilos e macrófagos liberam citocinas (IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral α) formando uma “sopa de mediadores” amplificando a resposta de dor. Todos estes eventos são denominados de sensibilização periférica (CRUCIANI & NIETO, 2006; MUIR III, 2009).

Após a hiperalgesia primária, desencadeia-se a hiperalgesia secundária. Esta ocorre em um tecido não lesionado em torno do local da lesão, devido à sensibilização central. A sensibilização central se inicia por um estímulo doloroso crônico que ativa as fibras C, provocando a liberação de glutamato, substância P e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em terminais nervosos centrais. Isto resulta na ativação de receptores do AMPA, NMDA, tirosinoquinases, que aumentam a atividade de um grupo de moléculas sinalizadoras que alteram a expressão de genes, resultando em mudanças neuroquímicas (neuroplasticidade) na medula espinhal, o que faz com que todos os estímulos resultem em dor (MOALEM & TRACEY, 2006; MUIR III, 2009).

A informação sobre a dor é conduzida da medula espinhal ao encéfalo por meio de vias ascendentes da dor. As fibras A δ e C entram na medula espinhal pela raiz dorsal dos nervos espinhais e fazem suas sinapses nas lâminas específicas (PURVES et al., 2005, BEAR et al., 2008). As informações nociceptivas recebidas pelos neurônios sensoriais periféricos seguem por neurônios do trato ascendente, que ativam o sistema tálamo-cortical, produzindo a consciência da sensação de dor (SCHAIBLE & RICHTER, 2004).

2.1.1 Sistema de modulação da dor

Ao ocorrer a transmissão sináptica entre os neurotransmissores e seus receptores, estímulos neurais são produzidos, entretanto, a percepção da dor é variável. Isso acontece porque existe um mecanismo de modulação dos estímulos sensoriais tanto aferentes como eferentes. Esse mecanismo endógeno de modulação da dor é importante, pois propicia aumento da sobrevivência em todas as espécies (PATEL, 2010).

Em 1911, Head e Holmes postularam a existência de um sistema modulatório de dor descendente, que foi retomada com a elaboração da teoria da comporta por Melzack e Wall (1965) (PACCOLA, 2008). Segundo esta teoria, as fibras A β de baixo limiar e fibras C de alto limiar modulam a atividade de interneurônios inibitórios localizados na medula espinhal. Os interneurônios inibitórios normalmente reduzem os estímulos eferentes de neurônios de projeção espontaneamente ativos, os quais retransmitem informações sensoriais ao cérebro. A ativação de fibras A β de baixo limiar, as quais normalmente transmitem estímulos não-dolorosos, aumenta os efeitos inibitórios de interneurônios sobre os neurônios de projeção, reduzindo com isso a transmissão de estímulos dolorosos ao cérebro (HUDSPITH et al., 2006) (Figura 1).

Existem vários transmissores e receptores em vários locais dentro do sistema inibitório descendente, sendo que a parte final da via inibitória é no CDME. Substâncias que possuem a função de modular a transmissão nociceptiva foram identificadas nos neurônios do CDME. Dentre as substâncias, destacam-se os aminoácidos inibitórios (GABA, glicina), as monoaminas (noradrenalina, dopamina e serotonina), acetilcolina, histamina e os peptídeos opióides endógenos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas) (MURASE et al., 1989; LAMONT et al., 2000). A serotonina e a noradrenalina contribuem para o efeito antinociceptivo da via espinhal e supra espinhal inibindo a dor (LEVENTHAL et al., 2006).

Outra área importante na modulação da dor é na substância cinzenta periaquedutal (*periaqueductal gray* – PAG). A PAG recebe aferências de diferentes origens, tais como hipotálamo, córtex frontal e insular, amígdala, núcleo parafascicular do tálamo, núcleo cuneiforme, *locus ceruleus*, formação reticular e CDME e apresenta neurônios que contêm opióides endógenos, substância P e GABA (VANEGAS & SCHAIBLE, 2004).

Os opióides endógenos podem ser liberados após estímulos dolorosos, agindo em vários receptores opióides (μ , δ , κ) de modo a suprimir as respostas nociceptivas na periferia, na medula espinhal e no cérebro. Um dos efeitos dos opióides é inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios locais, incluindo o glutamato e a substância P. Essa liberação é inibida por meio do bloqueio do influxo de cálcio extracelular, necessário para liberação das vesículas contendo o glutamato e a substância P (MUIR III, 2009).

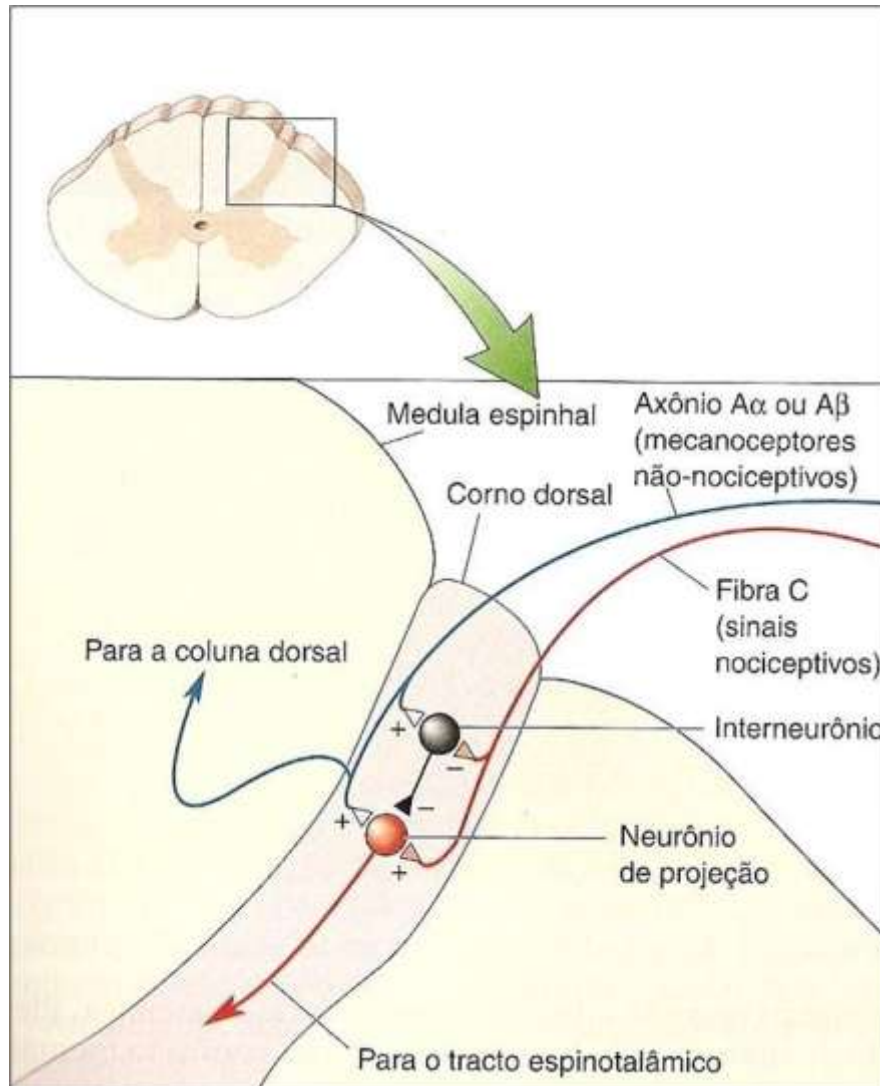


FIGURA 1-Esquema ilustrativo da “Teoria do Portão da Dor”. A retransmissão sináptica das informações nociceptivas, no corno dorsal da medula espinhal, é realizada pelos neurônios de projeção (para a coluna dorsal e trato espinotalâmico) e controlada pela atividade de um interneurônio inibitório.

Fonte: BEAR et al. (2008)

De forma geral, a modulação da dor é um processo fisiológico importante que utiliza uma rede de comunicação do SNC envolve liberação de peptídeos opióides, aminas biogênicas e outros transmissores. A expressão de diversos padrões de experiência nociceptiva revela a plasticidade do sistema nervoso e a sabedoria do organismo em tentar preservar a homeostase em um ambiente nocivo (RIEDEL & NEECK, 2001).

2.2 Dor neuropática

Originalmente, a dor neuropática foi utilizada para descrever apenas a dor proveniente de neuropatias periféricas e a dor central para lesões do sistema nervoso central (SCADDING, 2003). No entanto, definiu-se que a dor neuropática é uma dor crônica causada por uma consequência direta de lesão, ou disfunção, dos axônios ou corpo dos neurônios que cause interrupção da bainha de mielina tanto no sistema nervoso periférico quanto no central (BACKONJA, 2003).

Têm-se descrito muitos tipos de dor neuropática e não se tem uma classificação que satisfaça totalmente. A mais frequentemente utilizada é a que se baseia na localização da geração da dor, tendo-se descrito dois tipos: dor de origem central e de origem periférica. Na dor de origem central, pode-se citar o acidente cardiovascular e a esclerose múltipla. Na dor de origem periférica observa-se como exemplo, a neuropatia diabética e a induzida por agentes quimioterápicos (CRUCIANI & NIETO, 2006).

Um estudo avaliando aleatoriamente 6000 adultos procedentes de postos de saúde do Reino Unido observou-se uma prevalência de dor crônica de origem predominantemente neuropática de 8,2% (TORRANCE, 2005). No entanto, a prevalência de dor neuropática provavelmente aumentará no futuro, devido ao aumento da sobrevivência de pacientes com doenças crônicas (câncer, infecções pelo vírus da imunodeficiência humana e diabetes) e ao envelhecimento populacional, já que a dor neuropática é mais freqüente no idoso, portador de enfermidades como a herpes zoster e diabetes (SCHESTATSKY, 2008).

Na medicina, a dor neuropática é comum na rotina clínica e causa prejuízos na qualidade de vida dos pacientes. As maiorias dos casos se enquadram em quatro grandes classes: 1- Lesão nervosa periférica focal e multifocal (traumática, isquêmica ou inflamatória); 2- Polineuropatias periféricas generalizada (tóxicas, metabólicas, hereditárias ou inflamatória); 3- Lesões do SNC (acidente vascular cerebral, esclerose múltipla e lesão da coluna vertebral); 4- Complexos distúrbios neuropáticos (Complexo da síndrome da dor regional – CSDR) (BARON, 2006)

Na medicina veterinária, o maior foco para avaliação de lesão neurológica é após cirurgias ou traumas e se resume no déficit da função motora e sensitiva. No entanto, danos ou doenças dos axônios e da bainha de mielina prejudicam sua

habilidade de conduzir impulsos nervosos, causando hipoestesia (sensação reduzida ao estímulo de dor) e dormência, juntamente com o déficit da função motora. No entanto, lesões nestes nervos podem também causar dor (MATHEWS, 2008).

Os pacientes humanos com dor neuropática apresentam queixas múltiplas e complexas. Não há descritores verbais específicos para caracterizar a dor sendo que na maioria dos casos utiliza-se o recurso da analogia (“é como se fosse um...”). As principais queixas se dividem em dores espontâneas (aquelas que aparecem sem nenhum estímulo detectável) e dores evocadas (respostas anormais ao estímulo) (SCHESTATSKY, 2008).

As dores espontâneas são descritas como parestesias e disestesias. A parestesia é uma sensação anormal não desagradável, como os formigamentos e os agulhamentos. Já a disestesia é uma sensação desagradável, normalmente de “queima” provocado provavelmente por descargas ectópicas em qualquer tipo de fibra nervosa. As dores evocadas são chamadas de hiperalgesia e alodinia. A hiperalgesia, também chamada de hiperpatia, é a resposta exagerada a um estímulo doloroso e a alodinia é uma dor produzida por um estímulo que normalmente não causa dor, como por exemplo um leve toque na pele (WOOLF & MAX, 2001; WOOLF, 2004).

Esta diferença na qualidade e no padrão de alteração da sensibilidade dolorosa ocorre devida uma reorganização da transmissão sensorial dentro do sistema nervoso após lesão do nervo. Tais mudanças incluem alterações na expressão de neurotransmissores, neuromoduladores, receptores, canais de íons e proteínas estruturais (MATHEWS, 2008).

2.2.1 Sensibilização periférica na dor neuropática

No sistema nervoso periférico, após a ocorrência de um evento causador de lesão direta do nervo, ocorre primeiramente uma resposta inflamatória. A lesão no nervo resulta, além da inflamação, na degeneração Walleriana. Esses eventos induzem a ativação e migração de macrófagos e células de Schwann para o nervo e gânglio da raiz dorsal. O recrutamento e ativação destes macrófagos fazem com que as metaloproteases sejam ativadas interrompendo a barreira hemato-encefálica. Na seqüência, mediadores vasoativos como o peptídeo relacionado ao gene da

calcitonina (*calcitonin gene-related peptide* - CGRP), substância P, bradicininas e óxido nítrico são liberados no local da lesão causando hiperemia e inchaço, promovendo a invasão de monócitos e linfócitos T. Os monócitos são atraídos para o local da lesão pelas quimiocinas CCL2 (quimiocina ligante 2) e CCL3 (quimiocina ligante 3). Os macrófagos e mastócitos liberam prostaglandinas e citocinas IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF (fator de necrose tumoral) e o fator de inibição da leucemia (LIF) (Figura 2). Todos estes fatores induzem a ativação das fibras nociceptivas (SCHOLZ & WOOLF, 2007).

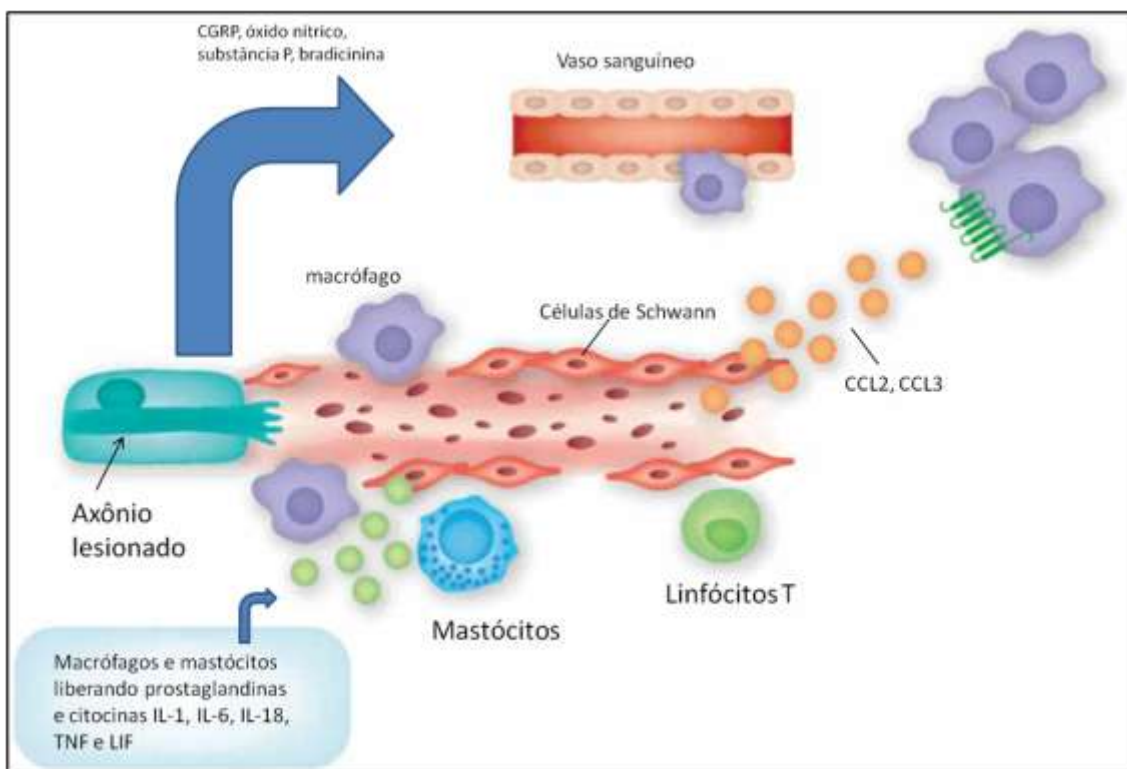


FIGURA 2- Representação esquemática dos mecanismos inflamatórios associados com a degeneração Walleriana. CGRP, substância P, bradicininas e o óxido nítrico são produzidos após lesão no nervo e induzem hiperemia, invasão de linfócitos T e monócitos. As quimiocinas CCL2 e CCL3 atraem e guiam os monócitos para o local da lesão. Macrófagos e mastócitos liberam prostaglandinas, citocinas, interleucinas, TNF e LIF.

Fonte: adaptado de SCHOLZ & WOOLF (2007).

As fibras A β , normalmente envolvidas na transmissão de impulsos não nocivos, são as que apresentam maior quantidade de impulsos ectópicos na vigência de lesão em nervo periférico. Estas fibras enviam respostas exageradas para a medula espinhal e, associados à sensibilização central, contribuem para o

desenvolvimento da dor espontânea, da hiperalgesia e da alodinia (SCHAIBLE & RICHTER, 2004). Esses impulsos ectópicos podem persistir por longos períodos de tempo e acredita-se que possam desempenhar um papel importante na iniciação e manutenção da dor neuropática (STACEY, 2005)

As descargas contínuas nas fibras C podem produzir sensações de queimação intermitente, enquanto que descargas espontâneas em fibras A β ou A δ podem produzir disestesias cortante ou parestesias (AMIR, 2002). Além disso, um neuroma pode se formar no local da lesão. Descargas anormais ectópicas a partir de um neuroma parecem ser causadas por alterações intracelulares de diferentes subtipos de canais de sódio (MATZNER & DEVOR, 1994; BLACK et al., 2008). Isto leva ao aumento da frequência de disparo, possivelmente resultando em não apenas dor espontânea, mas também a sensibilização central (STACEY, 2005).

Após lesão no nervo, além da inflamação descrita anteriormente, eventos envolvendo canais de sódio também são relatados. O aumento da atividade ectópica espontânea é acompanhado por um aumento da expressão do RNA mensageiro de genes que codificam canais de sódio, como o Nav1.3 (proteína do canal de sódio tipo 3) e Nav1.8 (proteína do canal de sódio tipo 8), nos neurônios aferentes primários. O Nav1.3 é um canal de sódio que, após lesão nervosa, se acumula ao redor de neurônios sensoriais e desempenha papel significativo no aumento da excitabilidade neuronal, contribuindo assim para a dor neuropática (WOOD et al., 2004). LAI et al (2003) concluíram em seu estudo que o Nav1.8 é o canal que predominantemente está envolvido na abertura dos canais de sódio em condições fisiopatológicas da dor, e que a localização deste canal sugere que intervenções farmacológicas podem ajudar na terapia de neuropatias.

Esses canais de sódio não só acumulam no local da lesão do nervo periférico, mas também ao redor e dentro do gânglio da raiz dorsal (GRD) intacta. Assim os disparos ectópicos ocorrem no GRD quando atingem seu limiar (AMIR, 2002).

As desordens nos canais de sódio também foram relatadas como causa de dor neuropática. Um estudo utilizando microneurografia indicou atividade ectópica em fibras aferentes nociceptivas sem sinais de lesão direta no nervo, mas com sinais de anormalidades nos canais de sódio (ORSTAVIK & JORUM, 2010). Além dos canais de sódio, vários outros canais iônicos, sofrem alterações após lesão no nervo, como por exemplo, os canais de potássio. Um estudo em ratos testou o papel

dos canais de cálcio e potássio na transmissão sensorial na medula espinhal e concluíram que os canais de potássio ao serem bloqueados provocaram um aumento no estímulo nociceptivo. Estes resultados demonstram que esses canais têm importante papel no controle dos estímulos sensoriais para a medula espinhal (BAHIA et al., 2005).

Danos aos nervos periféricos também induzem a regulação de várias proteínas na membrana dos axônios aferentes primários. A capsaicina, por exemplo, é uma proteína expressa predominantemente pelas fibras aferentes nociceptivas, e possui receptores vaniloides (VR1) específicos nas terminações nervosas dos neurônios nociceptivos. Fisiologicamente, o VR1 é ativado por estímulos térmicos nocivos (>43°C), tornando-se o mediador da hiperalgesia térmica (CATERINA et al., 2000). Em estudo com ratos diabéticos, após lesão parcial do nervo periférico observou-se uma situação diferente: a lesão desencadeou uma baixa regulação do receptor VR1 nas fibras lesionadas, mas grande regulação em receptores nas fibras A e C intactas no CDME. Essa persistência de receptores VR1 em nervos próximos a lesão e em gânglios da raiz dorsal intactos pode ser crucial para o desenvolvimento ou manutenção da dor neuropática (HUDSON, 2001). Em pacientes com neuralgia pós-herpética, a aplicação tópica de capsaicina na pele aumenta a sensação de dor, indicando sensibilidade anormal de VR1 na área afetada da pele, devido a expressão de novos receptores (PETERSEN et al., 2000). Há, portanto, evidências crescentes de que fibras não lesionadas que se misturam com fibras em degeneração podem participar da sinalização da dor expressando canais de sódio durante inflamação (WASNER et al., 2005) e como esses neurônios estão ainda conectados com seus órgãos alvo eles podem ter um papel crucial na geração da dor neuropática (BARON, 2006).

2.2.2 Sensibilização central

Como consequência da hiperexcitabilidade dos nociceptores periféricos mudanças secundárias ocorrem no CDME. O aumento da atividade neuronal propaga essa hiperexcitabilidade para os segmentos espinhais. Este evento é chamado de sensibilização central. Quando a sensibilidade central é estabelecida normalmente, estímulos inócuos táteis são capazes de ativar na medula espinhal sinais dolorosos a partir de neurônios de baixo limiar como as fibras A δ e A β .

Acredita-se ser esse o mecanismo responsável pelo fenômeno clínico da Alodinia. (SIDALL & COUSINS, 1997, BRIDGES et al., 2001).

Experiências em animais têm-se concentrado no CDME como sendo o local de sensibilização central. Em roedores, no entanto, os neurônios são sensibilizados também no tálamo e no córtex somatossensorial após lesão parcial de nervo periférico (GUILBAUD et al., 1992).

2.2.3 Atividade simpática na dor neuropática

Sob condições fisiológicas, as terminações nervosas aferentes primárias não são sensíveis às catecolaminas, portanto, o sistema simpático não causa dor. No entanto, lesões de nervos periféricos induzem uma hipersensibilidade noradrenérgica fazendo com que contribua para estimular uma dor neuropática (SCHAIBLE & RICHTER, 2004).

Sugere-se que o mecanismo da ativação simpática é determinado pelo aumento da resposta dos nervos lesionados à adrenalina circulante ou a norepinefrina liberada das terminações simpáticas pós-ganglionares (DEVOR & SELTZER, 1999). Após uma lesão de nervo periférico, receptores α 1-adrenérgicos são expressos nas terminações das fibras adjacentes às lesionadas. Essas fibras então desenvolvem sensibilidade a norepinefrina (PACCOLA, 2008).

Estudos em ratos, após dano no nervo ciático, demonstraram que axônios noradrenérgicos cresceram nos gânglios da raiz dorsal provocando estimulação simpática repetida (McMACHLAN et al., 1993). Em humanos, a noradrenalina aplicada perto de um neuroma ativou as fibras A δ e C produzindo potenciais de ação espontâneos (TEIXEIRA, 2001). Além disso, a estimulação elétrica da cadeia simpática causa liberação de noradrenalina endógena aumentando a descarga elétrica em fibras sensoriais não degeneradas após lesão e mediadas por receptores α -2-adrenérgicos (SATO & PERL, 1991).

2.2.4 Mecanismo de resposta imune a dor neuropática

Mecanismos inflamatórios e imunológicos no SNP e SNC desempenham um papel fundamental na dor neuropática. Como resposta ao dano no sistema nervoso, células imunes são ativadas e ocorre a infiltração de células inflamatórias

que produzem e secretam ainda mais células imunes, sensibilizando neurônios aferentes primários contribuindo para a hipersensibilidade à dor. Além disso, os macrófagos ativados no local da lesão do nervo produzem substâncias pró-inflamatórias, como o TNF- α e IL-1 β , que são conhecidas por produzir a dor em animais de laboratório quando administrado por via endovenosa ou aplicado diretamente ao nervo (MOALEM & TRACEY, 2006). Em um estudo com pacientes humanos acometidos de hérnia de disco foram encontrados níveis elevados de IL-6 e TNF- α no plasma associados com dor moderada a intensa (KRAYCHETE et al., 2009).

A micróglia também exerce um importante papel na medula espinhal em relação à dor neuropática. Após lesão periférica e central, a micróglia no SNC é ativada promovendo fagocitose de restos celulares nervosos e formando aglomerados densos de corpos celulares em volta do CDME. Após ativação, a micróglia participa do processamento de sinais pela comunicação com os neurônios, células do sistema imunológico e células da glia. Esses eventos liberam moléculas bioativas tais como citocinas, quimiocinas e fatores neurotróficos os quais modulam a excitabilidade de neurônios (BRUCE-KELLER, 1999; KEMPERMANN, 2003; SCHOLZ & WOOLF, 2007; KELLER et al., 2007; MILLIGAN & WATKINS, 2009).

2.2.5 Via inibitória descendente

Em animais com lesão neuropática, a via inibitória descendente torna-se ineficaz ou com a eficácia diminuída (MAYER et al., 1995; ZIMMERMANN, 2001). A sensibilidade reduzida observada na administração intratecal ou intravenosa de morfina indicou uma diminuição da função dos receptores de opióides. Em pacientes humanos com dor crônica não oncológica observou-se a necessidade de doses mais elevadas de morfina para tratar doentes com dor neuropática em comparação com os pacientes que tinham somente dor nociceptiva (LARA JUNIOR, 2006).

A inibição descendente diminuída faz com que a probabilidade de um neurônio do CDME emitir impulsos de forma mais enérgica aumente. A noradrenalina e os inibidores da recaptção de serotonina podem atenuar esse problema, pois, aumentando os níveis de noradrenalina e serotonina pós-sináptica a via inibitória descendente da dor é ativada resultando na atenuação da hiperexcitabilidade neuronal e alívio da dor (REN & DUBNER, 2002).

A lesão do nervo pode também atrapalhar a inibição mediada pelo GABA nos neurônios que atuam na transmissão da dor na medula espinhal (MOORE et al., 2002, WOOLF, 2004). A perda dessa atividade pode estar dentro dos interneurônios que são os responsáveis por liberarem o “freio” na sensibilização central dos neurônios do corno dorsal. A perda deste processo inibitório pode contribuir para a dor espontânea, hiperalgesia e alodinia (MATHEWS, 2008). Foi demonstrado que, após lesão nervosa periférica, houve apoptose trans-sináptica mediada pelo glutamato, provocando a perda de interneurônios gabaérgicos, se assemelhando a uma condição neurovegetativa crônica, contribuindo para a dor neuropática (SCHOLZ et al., 2005). As lesões que afetam os sistemas opioidérgicos e monoaminérgicos também levam a exacerbação da dor por desinibição (BARON et al., 2010).

2.3 Condições que podem levar a dor neuropática em cães e gatos

Diversas condições podem fazer com que cães e gatos adquiram dor neuropática, incluindo trauma acidental e cirúrgico, hérnia inguinal, fraturas pélvicas, amputações (dor fantasma), cistite intersticial felina, lesões na medula espinhal, hérnia de disco intervertebral, neuropatias diabéticas, tumores no sistema nervoso central entre outras. Em procedimentos cirúrgicos, deve-se ter cuidado ao lidar com o tecido neural. Geralmente, o tecido neural pode ser inadvertidamente incorporado às suturas no procedimento cirúrgico levando a dor neuropática de difícil diagnóstico e tratamento. Se a manipulação excessiva, tração ou transecção do nervo é necessária, a aplicação de lidocaína associada à bupivacaína pelo menos cinco minutos antes da manipulação é recomendada (MATHEWS, 2008).

A correção de hérnia inguinal é um procedimento relativamente comum na medicina veterinária e durante o procedimento cirúrgico pode ocorrer lesões em diversos nervos periféricos. Em um estudo prospectivo com 315 pacientes humanos submetidos à correção de hernial inguinal, a avaliação ocorreu aos seis, 12, e 24 meses e os parâmetros avaliados foram a presença de dor, dormência, parestesia e recorrências. Em um ano, 62,9% dos pacientes tinham dor inguinal e 11,9% tiveram dor moderada a grave. Em dois anos de cirurgia 276 pacientes foram avaliados sendo que 53,6% tinham dor inguinal e 10,6% continuavam a apresentar dor moderada a grave. A dor neuropática observada neste estudo foi devida à lesões

dos nervos ilioinguinal ou genitofemoral no momento da cirurgia ou posteriormente pela invasão de tecido cicatricial (CUNNINGHAM, 1996). Estes mesmos achados em pacientes humanos podem ser observados em pacientes veterinários e um exame de acompanhamento destes pacientes se torna benéfico para evitar a dor neuropática.

As fraturas de pelve e sua reparação podem resultar em lesão do nervo femoral e cauda equina. A cauda equina está dentro do canal lombossacral e é composta pelas raízes nervosas da sétima lombar (L7), sacrais e as coccídeas. Uma lesão dessas raízes provoca déficits na função dos nervos ciático, pudendo, pélvico, perineal e caudal retal. Nesses casos, a disfunção motora é prontamente reconhecida nessas lesões em pacientes veterinários. No entanto, a disfunção sensorial, como hipoestesia sutil ou hiperestesia são difíceis de avaliar. Quando presente pode sugerir a presença de dor neuropática persistente ou intermitente (MATHEWS, 2008).

A dor do membro fantasma é uma síndrome conhecida em pacientes humanos, mas também pode ocorrer em animais. A causa pode ser atribuída à sensibilização periférica como resultado da atividade espontânea de terminações nervosas em regeneração ou de neuromas que dá origem a alterações nas células do gânglio da raiz dorsal, na sensibilização central ou na reorganização cortical (NIKOLAJSEN & JENSEN, 2001). A dor no membro fantasma é raramente relatada em medicina veterinária (OHAGAN, 2006). Sinais clínicos como a mastigação do coto, choros intermitentes sem causas, grandes saltos para longe podem indicar um comportamento atribuído a dor fantasma (MATHEWS, 2008).

A dor neuropática também pode ser de origem visceral como na cistite intersticial felina (FIC). A FIC é um problema bem conhecido em gatos e é um exemplo de inflamação visceral, resultando em dor neurogênica. A cistite é causada por uma lesão epitelial que como consequência leva a irritação e sintomas de inflamação decorrentes do efeito nocivo dos constituintes da urina na parede da bexiga (LAVELLE et al., 2000). Os gatos com cistite diminuem a excreção de glicosaminoglicanos que possui a função de proteção da membrana da bexiga (PEREIRA & CARVALHO, 2009). Com a proteção reduzida do epitélio da bexiga, pode haver o contato da urina com terminações nervosas da bexiga, resultando em uma inflamação neurogênica (MATHEWS, 2008) e por consequência dor neuropática.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitos Médicos Veterinários mensuram o seu sucesso do tratamento de uma enfermidade pelo prolongamento da vida do paciente, isto é, focam a quantidade de vida em vez da qualidade de vida, uma vez que é difícil de ser avaliada e quantificada com exatidão. A partir deste ponto de vista, o controle da dor tornou-se cada vez mais irrelevante na medicina científica.

O maior exemplo desta situação é descrita na história da Medicina. O controle da dor em pacientes com câncer não é obtido em 80% dos casos, contudo em 90% destes, a dor poderia ser adequadamente controlada. Outra situação que exemplifica a pouca importância ao tratamento da dor, é que até os anos 80, os cirurgiões neonatais norte-americanos realizavam cirurgias cardíacas após a administração de drogas paralíticas e ainda realizavam uma variedade de procedimentos de colonoscopia, reposicionamento de ossos fraturados e aspiração de medula com uso de agentes não-ansesésicos, não-analgésicos e amnésicos como os benzodiazepínicos de curta duração, como o diazepam e o midazolam. Se na Medicina a pouca preocupação no controle da dor foi patente na maior parte do século 20, pressupõe-se que na Medicina Veterinária ocorria de modo semelhante, pois a sociedade depositava pouco valor no controle da dor e sofrimento dos animais.

Ainda hoje se observam racionalizações ideológicas evocadas por alguns veterinários para não utilizar, por exemplo, analgésico pós-cirúrgico em animais, pois imaginam que se o animal não sentir dor após a cirurgia corre-se o risco de induzir lesão auto-infligidas na área operada. Assim, se as ações dos Médicos Veterinários visam promover a saúde e o bem-estar dos animais, então, a busca incessante pelo alívio ou controle da dor deve ser prioridade.

Diagnosticar a dor em animais, que não possuem o emprego da fala, não é uma tarefa fácil. Acredita-se que o mecanismo de dor no sistema nervoso dos cães e gatos é similar ao dos humanos. Assim, se os humanos relatam dor em condições que os animais também são expostos (condições inflamatórias cirúrgicas e traumáticas, por exemplo), há de se pressupor que pacientes animais, também a sintam.

Na dor neuropática, o problema se torna ainda maior. É difícil identificar quando os animais sentem sensações como formigamento, queimação e

agulhamento, comuns na dor neuropática. Porém, é necessário que o exame físico de um paciente neurológico deixe de ser apenas uma avaliação de marchas e reflexos. Uma boa anamnese pode fornecer informações importantes para diagnosticar se um paciente está ou não sentindo uma dor neuropática e assim entrar com um tratamento específico. Para que o tratamento seja eficaz é preciso entender os mecanismos que desencadeiam a dor e em que etapa deste processo os fármacos disponíveis no mercado podem atuar de modo a diminuir a dor neuropática.

O aumento do conhecimento dos mecanismos de geração da dor, sua tradução em sinais, um exame clínico sistemático e uma caracterização do comportamento do animal frente a lesões que envolvem o sistema nervoso, aliado a uma seleção de princípios ativos que agem sobre esses mecanismos, são os principais passos para proporcionarmos o manejo ideal da dor nos animais.

REFERÊNCIAS

1. AMIR, R.; LIU, C. N.; KOCSIS, J. D.; DEVOR, M. Oscillatory mechanism in primary sensory neurones. **Brain**, Oxford, v. 125, p. 421-435, 2002.
2. BACKONJA, M. M. Defining neuropathic pain. **Anesthesia & Analgesia**, Baltimore, v. 97, p. 785-790, 2003.
3. BAHIA, P. K.; SUZUKI, R.; BENTON, D. C. H.; JOWETT, A. J.; CHEN, M. X.; TREZISE, D. J.; DICKENSON, A. H.; MOSS, G. W. J. A functional role for small-conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 25, n. 14, p. 3489-3498, 2005.
4. BARON, R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. **Nature Clinical Practice Neurology**, New York, v. 2, n. 2, p. 95-106, 2006.
5. BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **Lancet Neurology**, London, v. 9, p. 807-819, 2010.
6. BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. O Sistema Sensorial Somático. In:_____ **Neurociências – Desvendando o sistema nervoso**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, cap. 12, 2008, p. 387 – 422.
7. BENNET, M. I.; SMITH, B. H.; TORRANCE, N.; LEE, A. J. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. **Pain**, Amsterdam, v. 122, p. 289-294, 2006.
8. BLACK, J. A.; NIKOLAJSEN, L.; KRONER, K.; JENSEN, T. S.; WAXMAN, S. G. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. **Annals of Neurology**, New York, v. 64, p. 644-653, 2008.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto nacional de câncer. **Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor**: Manual técnico. Rio de Janeiro, 2001. 124 p.
10. BRIDGES, D.; THOMPSON, S. W. N.; RICE, A. S. C. Mechanisms of neuropathic pain. **British Journal of Anaesthesia**. London, v. 87, n. 01, p. 12-26, 2001.
11. BRUCE-KELLER, A. J. Microglial-neuronal interactions in synaptic damage and recovery. **Journal of Neuroscience Research**, New York, v. 58, p. 191-201, 1999.
12. CATERINA, M. J. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. **Science**, Washington, v. 288, p. 306-313, 2000.
13. CRUCIANI, R. A.; NIETO, M. J. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. **Revista de la Sociedad Española Del Dolor**, La Coruña, v. 13, n. 5, p. 312-327, 2006.
14. CUNNINGHAM, J.; TEMPLE, W. J.; MITCHELL, P.; NIXON, J. A.; PRESHAW, R. M.; HAGEN, N. A. Cooperative hernia study- pain in the postrepair patient. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 224, n. 5, p. 598-602, 1996.
15. DEVOR, M.; SELTZER, Z. Pathophysiology of damage nerves in relation to chronic pain. In: WALL, P. D.; MELZACK, R. **Textbook of pain**. Churchill Livingstone: London, 1999, p. 129-164.
16. GUILBAUD, G., BENOIST, J. M.; LEVANTE, A.; GAUTRON, M.; WILLER, J. C. Primary somatosensory cortex in rats with pain-related behaviours due to a peripheral mononeuropathy after moderate ligation of one sciatic nerve: neuronal responsivity to somatic stimulation. **Experimental Brain Research**, Berlin, v. 92, n. 2, p. 227-245, 1992.

17. HUDSON, L. J.; BEVAN, S.; WOTHERSPOON, G.; GENTRY, C.; FOX, A.; WINTER, J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. **The European Journal of Neuroscience**, Paris, v. 13, p. 2105-2114, 2001.
18. HUDSPITH, M. J.; SIDDALL, P. J.; MUNGLANI, R. Physiology of pain. In: HEMMINGS, H. C.; HOPKINS, M. **Foundations of Anesthesia**, 2.ed. Elsevier Mosby:Philadelphia, 2006, 848p.
19. KELLER, A. F.; BEGGS, S.; SALTER, M. W.; KONINCK, Y. D. Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain. **Molecular Pain**, London, v. 3, n. 27, p. 1-11, 2007.
20. KEMPERMANN, G.; NEUMANN, H. Microglia: the enemy within? **Neuroscience**, Oxford, v. 302, p. 1689-1690, 2003.
21. KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; BACELLAR, O.; JESUS, R. S.; CARVALHO, E. M. Citocinas pró-inflamatórias em pacientes com dor neuropática submetidos a tratamento com tramadol. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p. 297-303, 2009.
22. LAI, J. HUNTER, J. C.; PORRECA, F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. **Current Opinion in Neurobiology**, London, v. 13, p. 291-297, 2003.
23. LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Management of pain. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000.
24. LARA JUNIOR, N. A. **Infusão intratecal do opióides para tratamento de dor crônica não decorrente de câncer**. 2006. 284f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

25. LAVELLE, J. P.; MEYERS, S. A.; RUIZ, W. G.; TONY BUFFINGTON, C. A.; ZEIDEL, M. L.; APODACA, G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. **American Journal Physiology - Renal Physiology**, Bethesda, v. 278, p. 540-553, 2000.
26. LEVENTHAL, L.; SMITH, V.; HORNBY, G.; ANDREE, T. H.; BRANDT, M. R.; ROGERS, K. E. Differential and synergistic effects of selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors in rodent models of pain. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 220, n. 3, p. 1178-1185, 2006).
27. MATHEWS, K. A. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, p. 1365-1414, 2008.
28. MATZNER, O.; DEVOR, M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na⁺ channels. **Journal of neurophysiology**, Washington, v. 72, n. 1, p. 349-359, 1994.
29. MAYER, D. J.; MAO, J.; PRICE, D. D. The development of morphine tolerance and dependence is associated with translocation of protein kinase C. **Pain**, Amsterdam, v. 61, p. 365-374, 1995.
30. McMACHLAN, E. M.; JANIG, W.; DEVOR, M.; MICHAELIS, M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. **Nature**, London, v. 363, n. 10, p. 543-546, 1993.
31. MILLIGAN, E. D.; WATKINS, L. R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. **Neuroscience**, Oxford, v. 10, p. 26-36, 2009.
32. MOALEM, G.; TRACEY, D. J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. **Brain Research Review**, Amsterdam, v. 52, p. 240-264, 2006.

33. MOORE, K. A.; KOHNO, T.; KARCHEWSKI, L. A.; CSHOLZ, J.; BABA, H.; WOOLF, C. J. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of gabaergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 22, n. 15, p. 6724-6731, 2002.
34. MUIR III, W. W. Dor e estresse. In: MUIR III, W. W.; GAYNOR, J. S. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2.ed. São Paulo: MedVet, cap. 2, 2009, p. 13-41.
35. MUIR III, W. W.; GAYNOR, J. S. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2ed. São Paulo: MedVet, 2009, 643p.
36. MURASE, K.; RYU, P. D.; RANDIC, M. Excitatory and inhibitory amino acids and paptide-induced responses in acutely isolated rat spinal dorsal horn neurons. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 103, n. 1, p. 56-63, 1989.
37. NIKOLAJSEN, L.; JENSEN, T. S. Phantom limb pain. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 87, n. 1, p. 107-116, 2001.
38. OHAGAN, B. J. Neuropathic pain in a cat post-amputation. **Australian veterinary Journal**, Sydney, v. 84, n. 3, p. 83-87, 2006.
39. OLIVEIRA, L. F. **Atualização em mecanismos e Fisiopatologia da dor**. In: **Primer simposio virtual de dolor, medicina paliativa y avances em farmacologia del dolor**, 2001, La Plata:Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de La Plata. Disponível em: <http://www.simposio-dolor.com.ar/contenidos/archivos/sdc001p.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2011.
40. ORSTAVIK, K.; JORUM, E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 470, p. 180-184, 2010.
41. PACCOLA, C. C. **Avaliação de possíveis mecanismos envolvidos no efeito antinociceptivo do C-terminal da S100A9 murina sobre a dor neuropática**

- experimental.** 2008. 185f. Dissertação (Mestre em Ciências) Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo.
42. PATEL, N. B. Physiology of pain. In: KOPF, A.; PATEL, N. B. **Guide to pain management in low-resource settings.** Amsterdam: Internacional Association for the Study of Pain, 2010. cap. 3, p.13-18.
43. PEREIRA, M. L.; CARVALHO, M. B. Papel dos glicosaminoglicanos no urotélio de felinos: revisão de literatura. **Ensaio e Ciência – Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, Valinhos, v. 8, n. 1, p. 125-132, 2009.
44. PETERSEN, K. L. FIELDS, H. L.; BRENNUM, J. SANDRONI, P. ROWBOTHAM, M. C. Capsaicina evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. **Pain**, Amsterdam, v. 88, p. 125-133, 2000.
45. PURVES, D.; AUGUSTINE, G.J.; FITZPATRICK, D.; KATZ, L. C.; LAMANTIA, A. S.; MCNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. Dor. In: _____ **Neurosciência.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed, cap.10, 2005, 209-221p.
46. REN, K; DUBNER, R. Descending modulation in persistent pain: an update. **Pain**, Amsterdam, v.100, p. 1-6, 2002.
47. RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociceptions, pain, antinociception: current concepts. **r Rheumatologie**, Darmstadt, v. 60, p. 404-415, 2001.
48. ROBERTSON, S. A. What is pain?. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 221, n. 2, p. 202-205, 2002.
49. SATO, J.; PERL, E. R. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. **Science**, Washington, v. 251, p. 1608-1610, 1991.
50. SCADDING, J. Neuropathic pain. **Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation**, Edinburgh, v. 3, n. 2, p. 8-14, 2003.

51. SCHAIBLE, H. G.; RICHTER, F. Pathophysiology of pain. **Langenbeck's Archive Surgery**, Berlin, v. 389, p. 237-243, 2004.
52. SCHESTATSKY, P. Definição, diagnostic e tratamento da dor neuropática. **Revista Hospital das Clínicas de Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 28, n. 3, p.177-187, 2008.
53. SCHOLZ, J.; BROOM, D. C.; YOUN, D. H.; MILLS, C. D.; KOHNO, T.; SUTER, M. R.; MOORE, K. A.; DECOSTERD, I.; COGGESHALL, R. E.; WOOLF, C. J. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 25, n. 32, p. 7317-7323, 2005.
54. SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. **Nature Neuroscience**, New York, v. 10, n. 11, p. 1361-1368, 2007.
55. SIDDALL, P. J.; COUSINS, M. J. Spinal pain mechanisms. **Spine**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 98-104, 1997.
56. STACEY, B. R. Management of peripheral neurophatic pain. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, Hagerstown, v. 84, n. 3, p. 4-16, 2005.
57. TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. **Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial**, Curitiba, v. 1, n. 4, p. 329-334, 2001.
58. TORRANCE, N.; SMITH, B. H.; BENNETT, M. I.; LEE, A. J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **The Journal of Pain**, Philadelphia, v. 7, n. 4, p. 281-289, 2005.
59. VANEGAS, H.; SCHAIBLE, H. G. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? **Brain Research Reviews**, Amsterdan, v. 46, p. 295-309, 2004.

60. WASNER, G.; KLEINERT, A.; BINDER, A.; SCHATTSCHEIDER, J.; BARON, R. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 252, p. 677-686, 2005.
61. WHO - World health Organization. Pain association with neurological disorders. In: _____ **Neurological disorders: public health challenges**, Geneva: WHO Press, 2006. cap.3, p. 127-139.
62. WOOD, J. N.; BOORMAN, J. P.; OKUSE, K.; BAKER, M. D. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. **Journal of Neurobiology**, Hoboken, v. 61, n. 1, p. 55-71, 2004.
63. WOOLF, C. J. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. **Life Sciences**, Oxford, v. 74, p. 2605-2610, 2004.
64. WOOLF, C. J.; MAX, M. B. Mechanisms-based pain diagnosis. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 95, p. 241-249, 2001.
65. ZIMMERMANN, M. Pathobiology of neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 429, p. 23-37, 2001.