

# Pre-emptive analgesia: da eficácia dos estudos experimentais à desilusão dos resultados clínicos

Gisela Pereira, José Castro-Lopes  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## RESUMO

A analgesia pré-emptiva consiste na administração de um regime analgésico antes do início de um estímulo nódico para prevenir o desenvolvimento de mecanismos de sensibilização central. Neste trabalho, abordam-se os mecanismos de processamento da dor e sensibilização periférica e central, provenientes da investigação laboratorial, que potenciaram a criação do conceito de analgesia pré-emptiva, bem como os resultados da sua aplicação à clínica. São, ainda, apresentadas algumas razões que podem explicar o insucesso clínico deste conceito, face à sua eficácia nos estudos laboratoriais.

Palavras chave: analgesia pré-emptiva; sensibilização central; wind-up; AINEs; analgesia epidural.

## ABSTRACT

Pre-emptive analgesia is the administration of an analgesic regimen prior to a noxious stimulus, in order to prevent the development of central sensitization mechanisms. In this article, the mechanisms of pain processing and peripheral and central sensitization, proceeding from experimental investigation and which gave way to the creation of the concept of preemptive analgesia, are analyzed. The results of its use in the clinical investigation are presented, as well as some reasons that may explain its failure, considering its efficacy in laboratorial studies.

Key words: preemptive analgesia; central sensitization; wind-up; NSAIDs; epidural analgesia.

## ÍNDICE

	PÁGINAS
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>3</b>
<b>ANALGESIA PRÉ-EMPTIVA NA INVESTIGAÇÃO BÁSICA</b>	<b>4</b>
PROCESSAMENTO FISIOLÓGICO DA DOR	4
SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA	5
SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL	9
WIND-UP	9
SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL HETEROSSINÁPTICA CLÁSSICA	11
POTENCIAÇÃO HOMOSSINÁPTICA (LONG-TERM POTENTIATION)	13
SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL DEPENDENTE DA TRANSCRIÇÃO	14
<b>ANALGESIA PRÉ-EMPTIVA NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA</b>	<b>16</b>
ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DE AINES	16
ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DE OPIÓIDES	18
ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NMDA	19
ANALGESIA EPIDURAL, CAUDAL, ESPINHAL E INTRATECAL	19
ANESTESIA LOCAL PERIFÉRICA	20
DIFERENÇAS ENTRE OS ESTUDOS DE MOINICHE ET AL E ONG ET AL	22
<b>DIFERENÇAS QUE PODEM MOTIVAR A DISCREPÂNCIA DE RESULTADOS</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>35</b>

## INTRODUÇÃO

A ideia de prevenir a instalação de dor pós-operatória vem já do início do século passado, com os estudos de George Washington-Crile sobre o choque operatório (1). Mais recentemente, estudos experimentais em animais permitiram esclarecer os mecanismos de processamento da dor e o reconhecimento de que existe, ao nível do Sistema Somatossensitivo, uma potenciação da transmissão da dor periférica que induzia fenómenos de hiperalgesia e alodinia. Daí a testar fármacos que pudessem evitar a plasticidade central foi um passo, e o resultado dos estudos em animais foram promissores, pelo que se passou a ensaios clínicos com doentes sujeitos a estímulos dolorosos programados, como cirurgias. Após alguns trabalhos iniciais em que se demonstrou que existia uma diminuição da dor pós-operatória e do consumo de analgesia a pedido, outros estudos mostraram não existirem vantagens na utilização de regimes analgésicos pré-emptivos, ou seja, iniciados antes e mantidos durante o estímulo nódico provocado pela intervenção cirúrgica.

As próprias revisões sistemáticas realizadas sobre o tema discordam sobre a utilidade da analgesia pré-emptiva, e discutem-se as razões que fazem com que uma intervenção que tem resultados indiscutíveis na investigação laboratorial mostre efeitos tão tímidos na aplicação à clínica.

Assim, pretendeu-se neste trabalho resumir os princípios da investigação laboratorial que levaram à criação do conceito de analgesia pré-emptiva, as conclusões dos ensaios clínicos realizados sobre analgesia pré-emptiva e apresentar algumas razões que podem justificar a falta de eficácia deste regime analgésico na prática clínica.

## **ANALGESIA PRÉ-EMPTIVA NA INVESTIGAÇÃO BÁSICA**

O processamento dos estímulos dolorosos que chegam à medula espinhal, concretamente aos neurónios do seu corno dorsal, não é feito sempre do mesmo modo. Existem mecanismos que permitem a modulação da dor, bem como outros mecanismos que facultam a sensibilização central, expressa a nível clínico como alodinia táctil e hiperalgesia secundária.

### **PROCESSAMENTO FISIOLÓGICO DA DOR**

Os estímulos dolorosos são captados por fibras nervosas pertencentes a neurónios sensitivos periféricos que recebem a designação de nociceptores. A informação nociceptiva é então transportada até aos cornos posterior da medula espinhal onde os nociceptores estabelecem sinapses com neurónios espinhais.

O resultado que estas sinapses produzem depende, entre outros factores, do tipo de neurotransmissor que utilizam, do tipo de receptores pós-sinápticos que activam e do balanço entre aferências excitatórias e inibitórias que chegam a cada neurónio espinhal.

O desencadeamento de potenciais de acção pós-sinápticos excitatórios nas células do corno posterior da medula espinhal dá-se, geralmente, em sinapses em que intervém o glutamato, como neurotransmissor. Naquelas em que o potencial de acção pré-sináptico é único, são activados predominantemente os receptores ionotrópicos pertencentes aos subtipos  $\alpha$ -amino-3-hidroxil-5-metil-4-hidroxazol (AMPA) e cainato, que produzem um potencial de acção de curta duração (2,3) e, conseqüentemente, uma rápida transmissão da informação nervosa. São os potenciais excitatórios que alertam o SNS para a existência de uma situação de estimulação dolorosa, fornecendo também informações sobre a duração, intensidade e localização da mesma (4).

Os potenciais de acção inibitórios são mediados por neurotransmissores inibitórios existentes em interneurónios espinhais, como a glicina e o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), que actuam, a nível pós-sináptico, nos receptores ionotrópicos da glicina e GABA<sub>A</sub>. O que estes receptores fazem é a activação de canais de cloreto que, ao permitirem o fluxo do ião para o interior do neurónio, conduzem à sua hiperpolarização. O GABA pode também actuar a nível pré-sináptico, nos receptores GABA<sub>B</sub>, que estão ligados a uma proteína G e que produzem, portanto, inibições de início mais lento e maior duração que os GABA<sub>A</sub> (5,6). Esta inibição pré-sináptica provoca uma redução da libertação de transmissores dos terminais dos nociceptores, inibindo deste modo a transmissão da informação dolorosa.

Ainda dentro dos potenciais inibitórios pós-sinápticos, existem outros receptores que intervêm no processo de hiperpolarização, nomeadamente os receptores de opiáceos  $\mu$  (que são activados, por exemplo, pela morfina e outros opióides exógenos) e  $\kappa$  (activado pela dinorfina) e receptores da adenosina, todos eles ligados a proteínas G. Estes mecanismos adicionais de hiperpolarização ajudam a reforçar a inibição pós-sináptica (7).

### **SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA**

Uma lesão tecidual provoca a produção de mediadores inflamatórios. Forma-se, então, uma mistura de substâncias que, além de promoverem a cicatrização, sensibilizam os receptores nócicos, potenciando a transmissão desse tipo de estímulos. Na mistura podemos encontrar substâncias tão variadas como neurotransmissores excitatórios, substância P, prostaglandinas, bradicinina, citocinas, óxido nítrico e histamina (8).

A detecção de estímulos potencialmente nócicos é feita por neurónios do tipo C e A $\delta$ . Vários receptores intervêm nesse processo. Um deles é o receptor vanilóide-1 (TRPV1), que é activado em resposta a estímulos térmicos moderados (9); outro é o canal semelhante ao

receptor vanilóide-1 (TRPV2), que responde a estímulos térmicos elevados (10, 11). Estes dois receptores pertencem a uma família de moléculas, os canais com receptores de potencial transitório (TRP), cuja estrutura é a de um canal transmembranar activado pelas diferenças de potencial (12) e são canais não selectivos de catiões (13). Estes receptores são também activados por protões (ou seja, em situações de pH ácido), que são produzidos em inúmeras situações, nomeadamente em situações de infecção, inflamação ou isquemia (14, 15, 16, 17), e potenciam a resposta em situações em que estes receptores são activados por temperaturas não-nóxicas (a 35°C, por exemplo) e por outras substâncias, como a capsaicina (18).

A detecção de temperaturas frias nóxicas é mais indolente e o seu mecanismo é menos conhecido, sabendo-se, contudo, que esta informação não é transportada pelas mesmas fibras que transportam a informação dolorosa para temperaturas elevadas (19), sendo sugerido que tal ocorra pela inibição de uma ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , pela inibição de correntes de  $\text{K}^+$  ou pela promoção do influxo de  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Ca}^{2+}$  (20, 21, 22).

Quanto à detecção de estímulos mecânicos, foi sugerido que tal acontecesse através de dois mecanismos distintos: por uma proteína activada mecanicamente ou por um processo mecano-químico, que envolva a produção de uma substância após o estímulo mecânico, substância essa que estimulará os terminais sensitivos primários (23). Sob esta última hipótese, tem-se sugerido que o ATP seja a tal substância, já que ele efectivamente excita os aferentes primários e ambos os tipos de neurónios nociceptores exprimem receptores ligados a proteínas G e canais iónicos activados pelo ATP (24).

A instalação de lesão e conseqüente inflamação periférica liberta, no meio extracelular, um conjunto de componentes, conhecidos como sopa inflamatória, de que fazem parte, por exemplo, protões, ATP, serotonina, lípidos, bradicina e NGF, que podem actuar directamente em canais iónicos à superfície neuronal ou em receptores metabotrópicos, induzindo a sua influência por meio de cascatas de sinalização (25).

A acidificação é uma das características da lesão tecidual e a intensidade de dor decorrente dessa lesão é correlacionável com o grau de acidez aí presente (26). Os prótons, como já referido, actuam directamente em canais não selectivos de cationes (17, 27). Esses canais são o supracitado TRPV1 e a família de canais iónicos sensíveis ao ácido (ASIC) (23).

O receptor TRPV1 é influenciado pelos prótons de duas maneiras: quando o pH é inferior a 6, os prótons, por si só, activam-no; quando está entre 6 e 8, o que corresponde à maior parte das situações de lesão tecidual, potencia o efeito de outros ligandos, como, experimentalmente, a capsaicina (18, 28). Contudo, a sensibilidade aos prótons continua a ocorrer, embora em menor grau, em ratos knock-out para o gene que codifica o TRPV1 (9), o que levou a que fossem procurados outros efectores. Foram sugeridos os canais ASIC (29), não sendo, contudo, consensual a existência de uma intervenção consistente na nocicepção periférica (30).

Foi posta a hipótese da actividade do TRPV1 ser modulada por dois mecanismos antagónicos: fosforilação, e consequente activação, mediada pela CaMKII, e desfosforilação, e dessensibilização subsequente do receptor, mediada pela calcineurina (31).

A produção de bradicinina, por sua vez, provoca a despolarização imediata dos aferentes circundantes (32). Este peptídeo actua nos receptores da bradicinina-2 (BK-2), levando à estimulação da fosfolípase-C (PLC); esta enzima usa bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2) para produzir trifosfato de inositol (IP3) que, ao actuar em reservatórios intracelulares de ião cálcio, liberta-o, potenciando a activação da cínase de proteínas C (PKC) (33). Sugere-se, ainda, que a PLC potencia a activação do TRPV1 porque remove a inibição que o PIP2 exerce sobre o receptor (34).

A PKC, por seu lado, fosforila o TRPV1, induzindo uma redução do limiar de activação pela temperatura (35). Contudo, o papel exacto da PKC neste processo não está bem esclarecido, havendo evidência de que esta enzima execute apenas a modulação do canal iónico (36).

O factor de crescimento nervoso (NGF) é outro actor no processo de sensibilização periférica, ligando-se a receptores ligados a cínases de tirosina, nomeadamente o TrkA, o que activa cínases dependentes de mitogénios (MAPK). Estas cínases activam a PLC, que desenvolve a restante cascata de sinalização (37). Pensa-se que este tipo de sinalização contribui para as alterações imediatas causadas em termos de hipersensibilidade térmica (23).

São sobejamente conhecidos os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos que os anti-inflamatórios não esteróides possuem. A inibição que produzem sobre as cicloxigenases impede-as de elaborarem várias moléculas, nomeadamente prostaglandinas. Uma em particular, a prostaglandina E2 (PGE2) está envolvida na sensibilização de neurónios nociceptores; estudos têm demonstrado que a PGE2 intervém através de canais de sódio de abertura controlada pela voltagem. Em neurónios hiperpolarizados, a PGE2 faz com que a voltagem a que estes canais abrem se desloque no sentido da hiperpolarização (ou seja, baixa o limiar de voltagem do canal), num processo mediado pela cínase de proteínas A (PKA). Isto aumenta a excitabilidade dos neurónios nociceptores e aumenta a sua taxa de despolarização (38, 39, 40).

Um outro alvo, periférico, da estimulação nóxica são as cínases activadas por mitogénios (MAPK) já acima referidas, pertencentes à via das cínases reguladas por sinais extracelulares (ERK). Num estudo, demonstrou-se que a sua expressão em neurónios de pequeno calibre (e de grande calibre, quando a intensidade do estímulo aumentou) aumentou com a aplicação de estímulos dolorosos térmicos e mecânicos. Também se observou que, aquando do bloqueio da activação dos receptores TRPV1, não se registou um aumento da expressão de ERK com estímulos nóxicos térmicos; esta expressão não foi, contudo, bloqueada com o bloqueio dos TRPV1 aquando de estimulação nóxica mecânica. Além disso, o bloqueio da cínase da MAPK e ERK (MEK) bloqueou a expressão de ERK e a hiperalgesia térmica após injeção de capsaicina (activador do TRPV1), não havendo qualquer interferência na alodinia (após estímulo



mecânico) provocada pela capsaicina (41). Outro estudo sugere que a contribuição da ERK para a hipersensibilidade dolorosa causada por inflamação periférica é efectuada pela estimulação da expressão dos genes da prodinorfina e da neurocinina-1 (NK1) (42).

### **SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL**

Aquando da ocorrência de estimulações sinápticas repetidas, por parte dos nociceptores, os neurónios do corno posterior da medula espinhal sensibilizam-se, ou seja, a transferência de informação que passa através deles é facilitada (43, 44, 45, 46), o que se deve fundamentalmente ao facto do limiar de membrana para que ocorra um potencial de acção diminuir (47). Foram apresentados vários mecanismos que descrevem como tal se passa e que, actuando conjuntamente, conduzem à sensibilização central.

Há mecanismos rápidos, que entram em funcionamento pouco tempo após a estimulação dolorosa, como são o wind-up (48), a plasticidade heterossináptica dependente da actividade ou sensibilização central heterossináptica clássica (49, 50) e a potenciação homossináptica (51, 52).

Os mecanismos de início mais lento são alterações ao nível da transcrição génica cujo efeito se prolonga por horas (53, 54).

### **WIND-UP**

Este mecanismo consiste no aumento progressivo dos potenciais de acção dos neurónios do corno posterior da medula espinhal como resposta à estimulação repetida por neurónios nociceptores do tipo C (55, 56).

A constante estimulação por parte das fibras C faz libertar vesículas de neurotransmissores densas, para além das habituais vesículas claras. As densas, além de glutamato, contêm também substância P e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), que activam receptores pós-sinápticos ligados a proteínas G (25, 50, 57, 58). Estes receptores produzem uma despolarização excitatória lenta, o que possibilita que a transmissão sináptica que chega a um neurónio ao longo de dezenas de segundos se acumule desencadeando um único potencial de acção, um fenómeno conhecido por somação temporal (59).

A estes receptores juntam-se, ainda, receptores NMDA, após a remoção da inibição causada pelo ião magnésio devido à despolarização da membrana (60, 61), que contribui para a manutenção da despolarização sustentada.

A crescente despolarização provoca o recrutamento de canais de cálcio dependentes da voltagem e o influxo de cálcio assim desencadeado activa canais não selectivos de catiões activados pelo cálcio (4).

Este mecanismo é facilmente exemplificado pela repetição de um estímulo doloroso, térmico ou mecânico, em que o intervalo entre cada estímulo é curto e a localização se mantém, provocando um aumento progressivo da dor apesar do estímulo inicial não aumentar (62).

Por ser dependente da actividade, cessa assim que o estímulo nócico termina e distingue-se, portanto, de outros mecanismos de sensibilização central, como a long-term potentiation (LTP). Embora ambos os mecanismos evidenciem um aumento da resposta (em termos de potencial de acção) à medida que se repetem os estímulos aferentes, o wind-up ocorre com frequências mais baixas e o seu efeito potenciador de resposta termina muito mais cedo que o da LTP (63).

## **SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL HETEROSSINÁPTICA CLÁSSICA**

Este mecanismo foi o primeiro descrito de entre todos os que compõem o processo de sensibilização central. Consiste no aumento da excitabilidade de neurónios nociceptivos do corno dorsal da medula espinhal após a chegada de uma sucessão de aferências nociceptivas, aumento esse que se prolonga durante algum tempo após o término da chegada de aferências (43, 56, 64, 65). O termo “heterossináptica” advém do facto de os neurónios sensibilizados passarem a poder ser despolarizados também por aferências não-nociceptivas, e não apenas nociceptivas, como verificado no wind-up.

A estimulação nociceptiva dos neurónios do corno posterior da medula, que conduz a um estado de sensibilização, é curta, comparando com outros mecanismos, e leva a um aumento da eficácia das sinapses. Isto significa que, subsequentemente, aferências que antes eram insuficientes para despolarizar os neurónios espinhais passem a conseguir fazê-lo. Foi ainda demonstrado que as aferências de neurónios de baixo limiar de activação, que não transportam estímulos nociceptivos (como é o caso dos neurónios A $\beta$ ), são incluídas no conjunto de estímulos que intervêm nas sinapses mais eficazes, ou seja, estímulos não dolorosos (como o toque na pele) passam a conseguir desencadear potenciais de acção em neurónios que transmitem informação nóxica quando precedidos por um estímulo doloroso de intensidade e duração suficiente para desencadear sensibilização central (66). A este fenómeno, observado na clínica, dá-se o nome de alodinia.

Além disso, verifica-se, em trabalhos experimentais (67) e na clínica, que após um estímulo nóxico como uma incisão cirúrgica, há diminuição do limiar de dor não só no local do estímulo nóxico (na ferida cirúrgica, por exemplo), como nas áreas circundantes (ver referência entre os resumos de artigos), o que sugere que há um processamento facilitado das aferências dolorosas também dessas zonas. Este fenómeno é denominado hiperalgesia, primária se no local da aplicação do estímulo nóxico, e secundária, na zona circundante (68).

Este mecanismo de sensibilização central deve-se à interacção de variadas cascatas de sinalização intracelular que são despoletadas pelas substâncias, neurotransmissoras e neuromoduladoras, libertadas aquando do estímulo doloroso inicial (25, 69). Essas cascatas interferem na função dos receptores, tanto ao nível da tradução do mRNA, alterando as propriedades da proteína final, como ao nível da membrana, na exposição desses receptores nos neurónios espinhais do corno dorsal e dos aferentes primários (4).

A estimulação nóxica leva à activação de cínases da serina/treonina e da tirosina que por sua vez fosforilam os receptores NMDA e AMPA do glutamato, alterando os seus tempos de abertura. Os receptores NMDA deixam de estar inibidos pelo ião magnésio devido à somação temporal de potenciais, pelo que têm disponibilidade para participar no mecanismo (25). Envolvidas na fosforilação dos receptores NMDA estão as cínases da tirosina Src, que é activada pelos receptores TrkB e EphB (70). Crê-se que a activação dos receptores AMPA e NMDA é regulada pela cínase proteica activada por mitogénios (MAPK) (42) e esta entidade, assim como os receptores NMDA, ciclase do adenilato e as cínases de proteínas A e C são necessários ao pleno desenvolvimento da sensibilização central (4, 71, 72, 73).

Outro facto importante na mudança do estado de sensibilização dos neurónios do corno posterior é o canal de potássio rectificador interno (Kir3), que possibilita a entrada de potássio para o neurónio, equilibrando outros fluxos de catiões, e é modulado pelos receptores metabotrópicos do glutamato e GABA<sub>B</sub> (74). A prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) espinhal actua nos seus receptores, situados nas membranas pré e pós-sináptica, facilitando a libertação de neurotransmissor, reduzindo a actividade dos receptores da glicina e despolarizando directamente os neurónios do corno dorsal, na presença de neurotransmissor (a PGE<sub>2</sub> não consegue despolarizar sozinha mas converte potenciais excitatórios pós-sinápticos subliminares em supraliminares) (75, 76, 77).

## POTENCIAÇÃO HOMOSSINÁPTICA (LONG-TERM POTENTIATION)

A potenciação homossináptica tem como características ser dependente da activação dos receptores NMDA para ocorrer (o bloqueio farmacológico desses receptores inactiva a potenciação), ser activada por um estímulo nociceptivo curto e de alta frequência, e permanecer durante um período bastante mais longo do que o estímulo que lhe deu origem (4, 52). Há mecanismos que actuam a nível pós-sináptico e outros a nível pré-sináptico; vamos de seguida descrever os primeiros.

Em neurónios do hipocampo, onde a long-term potentiation foi melhor estudada, inicia-se com duas ocorrências: a somação temporal de potenciais pós-sinápticos excitatórios, que conduz à supra-citada remoção da inibição dos receptores NMDA por parte do ião magnésio (78), e a potenciação da função dos receptores NMDA através da fosforilação desempenhada pela cínase de tirosina Src (79). A consequente activação dos receptores NMDA conduz a um fluxo intracelular pós-sináptico de ião cálcio, cálcio esse que activa a cínase II dependente de cálcio/calmodulina (CAMKII) e a cínase de proteínas C (PKC). Os receptores AMPA são fosforilados, levando à sua abertura num estado de alta condutância. É também aumentada a sua expressão na membrana celular neuronal (25, 80, 81).

Nestes neurónios, a expressão de CAMKII não é muito exuberante, pelo que é possível que seja a PKC a assumir o seu papel na maioria dos neurónios (4, 25), regulando também a actividade das cínases Src e CAK $\beta$ /Pyk2 (4).

Para além das enzimas já referidas, é importante a cínase de proteínas activada por mitogénios (MAPK) e a cínase que a activa, a MEK. Se a MEK for inibida, a LTP é suprimida, e sabe-se que a MAPK activada aumenta a estimulação nociceptiva subsequente (69).

A ocorrência de LTP foi já demonstrada nos neurónios do corno posterior da medula (82). Contudo, este não é o principal processo de sensibilização central dos neurónios do corno

posterior da medula, já que requer um estímulo inicial de alta frequência, que não é comum nas aferências nociceptivas (25).

Os canais AMPA podem, por si só, adjuvar o processo homossináptico de sensibilização, através de uma sua subpopulação a que falta uma subunidade (a GluR2), que faz com que o canal seja facilmente permeável ao cálcio. Este influxo permite que não seja necessária a utilização do influxo de cálcio gerado pela activação de receptores NMDA, constituindo um meio de sensibilização central homossináptica independente de receptores NMDA (4, 83). Contudo, este mecanismo provavelmente não é muito importante nos neurónios espinhais envolvidos na transmissão de dor (84)

A nível pré-sináptico, existem vários receptores, nomeadamente NMDA e BDNF, que promovem o aumento da libertação de neurotransmissores (4). O efeito do receptor NMDA é relativamente curto, enquanto o do BDNF é mais duradouro. A acção deste último é preferencialmente realizada em sinapses excitatória-excitatória e verifica-se que as fibras do tipo A expressam BDNF após a instalação de inflamação periférica, o que implica este neuromodulador no processo de tornar nóxicas aferências tácteis inócuas e com elas potenciar a sensibilização central (4, 25).

#### **SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL DEPENDENTE DA TRANSCRIÇÃO**

Este mecanismo é mais lento que os descritos anteriormente, já que envolve modificações ao nível da transcrição génica.

A activação de receptores do glutamato (NMDA e metabotrópicos), da substância P e de BDNF (libertados simultaneamente com o glutamato aquando da estimulação nóxica intensa, como referido anteriormente) causam a activação de várias cínases, entre as quais a MAPK\ERK. Esta enzima entra no núcleo e fosforila uma proteína, a proteína de ligação ao elemento de

resposta ao AMP cíclico (CREB), que promove a transcrição de alguns genes. Verifica-se que, nestas situações, há expressão aumentada dos genes *c-Fos* e *Cox-2* (genes de resposta imediata,) e *prodinorfina* (produz o precursor da dinorfina), *Nk1* (produz o receptor da substância P) e *TrkB* (que produz receptores para o BDNF) (genes de resposta retardada) (44, 42, 54, 85, 86, 87, 88). O bloqueio da activação da MAPK/ERK inactiva toda a esta cascata de acontecimentos, bloqueando a elaboração de um componente tardio da sensibilização central pós-inflamatória (42).

Outro meio de sensibilização central com alteração da expressão génica é causado pela inflamação periférica. As citocinas ali produzidas e lançadas na corrente sanguínea estimulam a produção de interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) que é, por sua vez, lançada no líquido cefalorraquidiano. A IL-1 $\beta$ , ao actuar nos seus receptores espalhados por neurónios espinhais, promove a transcrição de *Cox-2* (54), que produzirá prostaglandinas. As prostaglandinas potenciam a excitabilidade neuronal nas vias somatossensoriais (4). É importante referir que uma outra fonte de IL-1 $\beta$  na medula espinhal é a microglia activada, já que desempenha um papel de relevo no desenvolvimento da dor neuropática (89, 90). A *Cox-2* pode ser, portanto, um alvo terapêutico na prevenção da sensibilização central, já que a inibição das aferências nócicas, por si só, não previne o efeito da produção central de prostaglandinas (4). Outro possível alvo pode ser a síntese da prostaglandina E2, particularmente a sua isoforma microssómica (mPGES-1) (91, 92).

## **ANALGESIA PRÉ-EMPTIVA NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

Conhecendo os mecanismos descritos atrás, surgiu a hipótese de que prevenir a sensibilização central e plasticidade neuronal, através da administração de analgésicos antes dos estímulos noxios, faria diminuir a hiperalgesia e alodinia pós-estimulação noxiosa (93). Nascia assim o conceito de analgesia pré-emptiva. É importante ressaltar que o conceito se refere, não à mera aplicação do regime anestésico antes do estímulo noxioso, mas à prevenção da instalação de alterações no processamento central da dor, pelo que um bloqueio aferente ineficaz não pode ser considerado pré-emptivo, independentemente do momento em que é aplicado (94).

Foram desenvolvidos numerosos ensaios clínicos, em que geralmente uma cirurgia constitui o estímulo noxioso, testando vários fármacos, doses, procedimentos analgésicos, vias de administração e momentos de aplicação, e cujas conclusões são contraditórias. Duas revisões sistemáticas e uma meta-análise resumem os trabalhos realizados entre 1983 e 2004 (94, 95, 96), chegando a conclusões contraditórias.

As três consideram 5 grandes grupos de intervenções: analgesia epidural, caudal, espinhal e intratecal; anestesia local periférica; administração sistémica de antagonistas dos receptores NMDA; administração sistémica de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs); e administração sistémica de opióides.

### **ADMINISTRAÇÃO SISTÉMICA DE AINES**

Os ensaios clínicos analisados na revisão sistemática efectuada por Moiniche S (2002) mostraram que não há vantagem na utilização pré-emptiva de AINEs, em relação à mesma utilização pós-incisional. Estes ensaios foram realizados em variadas intervenções cirúrgicas: amigdalectomia, artroscopia do joelho, laqueação tubar laparoscópica, extracção do 3º molar, prótese total da anca, septoplastia nasal, histerectomia abdominal e vaginal, laparoscopia



ginecológica, pequenas cirurgias ortopédicas, laparotomia ginecológica, tratamento endodôntico, cirurgia periodontal e cirurgia oral. Foram usados, como fármacos experimentais, diclofenac por via rectal, *per os* (PO), por via intramuscular (IM) e por via endovenosa (EV), cetorolac EV, naproxeno PO, diflunisal PO, flurbiprofeno PO, ibuprofeno PO e paracetamol PO. Notam-se melhorias em alguns dos ensaios analisados, nomeadamente ao nível da dor no pós-operatório imediato, no número de participantes que necessitaram de analgesia de resgate e no tempo até essa analgesia, mas não são significativas (95).

Na revisão efectuada por Dahl J (2004), regista-se o facto de que 6 em 8 ensaios revelaram que a aplicação do regime pré-emptivo é vantajosa, nomeadamente ao nível da redução das medidas de intensidade de dor pós-operatória e do consumo de analgesia por solicitação. Neste estudo, os ensaios decorreram em intervenções ortodônticas, amigdalectomia, cirurgia da anca, biópsia mamária, cirurgia mamária, cirurgia do joelho, colecistectomia laparoscópica e intervenções ginecológicas, que usaram ibuprofeno, cetoprofeno EV, cetorolac, tenoxicam, rofecoxib, diclofenac e lornoxicam (96).

Na meta-análise realizada por Ong C (2004), os ensaios compreendiam, como intervenções cirúrgicas, cirurgia oral, artroscópica do joelho, mamária, do tornozelo, laparoscópica, ortopédica, amigdalectomia, histerectomia, toracotomia e laqueação tubar laparoscópica, tendo sido usados cetorolac EV, rofecoxib PO, cetoprofeno EV, cetorolac EV+morfina intra-articular, diclofenac por via rectal, tenoxicam EV, piroxicam PO, diclofenac IM e PO, indometacina por via rectal, naproxeno PO e diflunisal PO. Concluiu-se que aplicar um regime pré-emptivo com AINEs não melhora significativamente as medições de intensidade de dor pós-operatória (de salientar que metade dos ensaios analisados neste ponto relataram vantagens em usar o regime pré-emptivo), enquanto que o mesmo regime diminuiu significativamente o consumo de analgésicos por solicitação e melhorou significativamente o

tempo até à analgesia de resgate. No geral, este estudo conclui que a utilização de analgesia pré-emptiva com AINEs melhora significativamente os três parâmetros referidos (94).

#### **ADMINISTRAÇÃO SISTÉMICA DE OPIÓIDES**

Num dos estudos, em que se analisaram ensaios clínicos que testaram o efeito pré-emptivo de morfina, fentanil, alfentanil, sufentanil e pentazocina em histerectomias abdominais, concluiu-se que a utilização pré-emptiva de opióides não melhora o controlo da dor pós-operatória, sendo de salientar que, no parâmetro da medição da intensidade de dor (com escalas analógicas visuais), a análise estatística mostrou uma melhoria nos grupos que receberam opióides apenas pós-operatórios (95).

Um outro estudo não registou vantagens quanto ao uso pré-emptivo de opióides. Os ensaios deste estudo observaram o efeito de morfina, sufentanil e fentanil (um ensaio usou morfina intra-articular) em histerectomias abdominais, cirurgia do joelho, cirurgia abdominal e herniorrafia (96).

Um terceiro analisou ensaios que usaram morfina (num dos ensaios, foi usada em conjunto com bupivacaína como anestésico local, e noutro, foi usada por via IM), alfentanil, sufentanil, fentanil em cirurgia torácica, histerectomia e cirurgia abdominal. Mostrou que a sua análise não evidenciou que o regime pré-emptivo fosse vantajoso na melhoria das medidas de intensidade de dor pós-operatória, nem na diminuição do consumo de analgésicos por solicitação (de referir que 2 dos 4 ensaios analisados neste parâmetro mostraram que os opióides pré-emptivos usados diminuíram significativamente o consumo), nem na melhoria do tempo decorrido até à analgesia de resgate. A análise combinada dos três parâmetros mostra, portanto, que, neste estudo, a analgesia pré-emptiva com opióides não é vantajosa (94).

## **ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NMDA**

No estudo de Moiniche et al, foram analisados ensaios que usaram quetamina e dextrometorfano EV e IM em cirurgia abdominal, colescistectomia laparoscópica, histerectomia abdominal, mastectomia total e reparação ligamentar artroscópica, tendo-se concluído que não há vantagem na utilização pré-emptiva de quetamina e que os dados são insuficientes para concluir sobre a eficácia do dextrometorfano na melhoria da dor pós-operatória. Salienta-se o facto de 3 em 8 ensaios analisados mostrarem uma redução do consumo de analgésicos por solicitação (95).

No de Dahl et al não se evidenciou um impacto positivo na melhoria da dor pós-operatória, em ensaios que avaliaram a eficácia de quetamina EV e dextrometorfano IM em procedimentos ginecológicos e cirurgias abdominais (96).

No estudo de Ong et al, a analgesia pré-emptiva com antagonistas dos receptores NMDA revelou não afectar positivamente as medidas de intensidade de dor pós-operatória, o consumo de analgésicos por solicitação (de notar que 3 em 7 ensaios revelaram que esta influência era significativa em favor da analgesia pré-emptiva) nem o tempo até à analgesia de resgate (2 em 4 ensaios mostraram efeitos positivos da analgesia pré-emptiva), concluindo-se que os antagonistas dos receptores NMDA estudados não afectaram significativamente, de forma positiva, as medidas supracitadas. Aqui, os ensaios usaram quetamina EV e dextrometorfano IM como fármacos experimentais em cirurgia abdominal, ortopédica, histerectomia, mastectomia e colecistectomia laparoscópica (94).

## **ANALGESIA EPIDURAL, CAUDAL, ESPINHAL E INTRATECAL**

Em Moiniche et al analisaram-se estudos que usaram morfina, fentanil, bupivacaína e quetamina, quer isoladamente quer em combinações, em cirurgia torácica, laminectomia

lombar, torácica e abdominal superior, abdominal, gastrectomia subtotal, abdominal inferior, histerectomia abdominal, prótese total do joelho, cirurgia do cólon, funduplicatura de Nissen, cirurgia de correcção de hérnia, orquidopexia, hidroceletomia, circuncisão e cirurgia para o pé boto. Concluiu-se que a sua aplicação pré-emptiva em monodose não acarreta vantagens a nível de redução de dor pós-operatória; destaca-se, contudo, o facto de terem ocorrido reduções significativas de consumo de analgesia por solicitação em 7 dos 11 braços de investigação analisados (95).

No estudo de Dahl et al, apenas um ensaio registou diminuição de consumo intraoperatório de sufentanil, não tendo os restantes evidenciado vantagens na utilização da analgesia pré-emptiva. Aqui, os ensaios usaram ropivacaína, bupivacaína+fentanil e lidocaína+fentanil em procedimentos ginecológicos, histerectomia abdominal e cirurgia torácica (96).

A meta-análise de Ong et al mostrou uma melhoria das medidas de intensidade de dor pós-operatória, do consumo de analgésicos por solicitação e do tempo decorrido até à analgesia de resgate, concluindo, portanto, que a aplicação de analgesia pré-emptiva por via epidural tem vantagens ao nível da diminuição da dor pós-operatória. Os ensaios deste estudo usaram regimes de lidocaína+fentanil, fentanil, morfina, morfina+bupivacaína, mepivacaína, bupivacaína, bupivacaína+fentanil, quetamina+fentanil, quetamina+morfina, lidocaína e mepivacaína+morfina em cirurgia ginecológica, abdominal, ortopédica, abdominal e torácica, mamária e dos membros, toracotomia, herniorrafia, histerectomia, prótese total do joelho, gastrectomia, laminectomia lombar, artroscopia do joelho e circuncisão (94).

#### **ANESTESIA LOCAL PERIFÉRICA**

Os ensaios incluídos no estudo de Moiniche et al mostraram que as medidas de intensidade de dor pós-operatória não melhoraram, nem a analgesia por solicitação ou o tempo até à

analgésia de resgate, com o regime pré-emptivo de infiltração do local da ferida cirúrgica com anestésico local. Quanto aos ensaios que usaram bloqueios nervosos periféricos ou anestesia local intraperitoneal, os dados apontam para alguns parâmetros melhorados pela aplicação do regime pré-emptivo, mas o número de estudos incluídos é baixo, pelo que os autores não tiram conclusões acerca da eficácia desses regimes. Estes ensaios testaram bupivacaína, lidocaína e ropivacaína em laparoscopia ginecológica, correcção de hérnias, apendicectomia, biópsia mamária, cirurgia do 3º molar, laparotomia, histerectomia abdominal, prótese total do joelho, amigdalectomia, cesariana, cirurgia da mão e antebraço, toracotomia e colecistectomia laparoscópica (95).

Dahl et al não registou melhorias dos parâmetros de dor pós-operatória, tendo os ensaios que analisou usado bupivacaína, lidocaína e ropivacaína em cirurgia do joelho, herniorrafia, laparoscopia ginecológica, colecistectomia laparoscópica, amigdalectomia, cirurgia tímpano-mastoideia e histerectomia abdominal (96).

Ong et al refere que não há alterações significativas nas medidas de intensidade de dor pós-operatória (apesar de 5 em 11 ensaios referirem melhorias significativas) com a anestesia pré-emptiva local periférica, mas a mesma mostrou diminuir o consumo de analgésicos por solicitação e melhorar o tempo decorrido até à analgesia de resgate. Este estudo conclui que a anestesia pré-emptiva local periférica melhora significativamente a dor pós-operatória. Os ensaios usaram bupivacaína e lidocaína em cirurgia para o descolamento da retina, cirurgia artroscópica do joelho, cirurgia vítreo-retinal, herniorrafia, cirurgia da mão, biópsia mamária, laparoscopia, amigdalectomia, colecistectomia laparoscópica, hernioplastia, cesariana e apendicectomia (94).

O resumo das conclusões destes três estudos (94, 95 e 96) encontram-se na Tabela 1.

## **DIFERENÇAS ENTRE OS ESTUDOS DE MOINICHE ET AL E ONG ET AL**

Tendo analisado períodos temporais semelhantes, é, portanto, curioso que as conclusões retiradas pelos grupos de trabalho das revisões Moiniche et al (95) e Ong et al (94) sejam discrepantes em alguns pontos.

Este tema foi abordado no estudo de Ong et al (94), posterior ao de Moiniche (95), onde é dito, primeiramente, que o seu estudo inclui 10 ensaios clínicos mais recentes que este estudo e que, no seu estudo, não foram incluídos vários estudos, por debilidades metodológicas, estudos esses que tinham sido incluídos em Moiniche et al. (95) Em termos estatísticos, refere que os meios utilizados para comparar as medidas de intensidade de dor pós-operatória são diferentes, não tendo necessitado de convertê-las para uma escala comum de maneira a poder analisá-las.

## **DIFERENÇAS QUE PODEM MOTIVAR A DISCREPÂNCIA DE RESULTADOS**

A investigação clínica sobre a analgesia pré-emptiva baseou-se nos resultados positivos encontrados na investigação laboratorial. No entanto, várias características separam as condições em que cada tipo de ensaio é realizado.

Em primeiro lugar, os participantes são diferentes. Para além da óbvia diferença de espécies, há que ter em conta as condições em que cada um deles se encontra. Os animais de laboratório estão em perfeitas condições de saúde quando são submetidos à intervenção experimental; pelo contrário, os participantes dos estudos clínicos são, na maioria, pessoas que se submetem a intervenções cirúrgicas terapêuticas; há, portanto, uma componente patológica subjacente para a selecção para os estudos clínicos, que pode acarretar dor pré-operatória de base. Essa dor não é, na esmagadora maioria dos casos, tida em conta na elaboração e interpretação dos resultados do estudo, podendo ser um factor de confusão e ocultar resultados mais exuberantes ou até positivos. Quanto ao número, também há diferenças entre os dois tipos de estudos: nos laboratoriais há um reduzido número de participantes, o que acarreta uma menor aleatorização e menor variabilidade genética. Nos clínicos, pelo contrário, há um número elevado de participantes, provenientes de contextos genéticos distintos. Estas características conferem aos ensaios laboratoriais uma reacção ao estímulo nódico mais uniformizada do que aquela que ocorre nos estudos clínicos.

Por outro lado, nos animais de laboratório avalia-se a nocicepção, de forma indirecta, através de comportamentos de retirada, por exemplo; não se tem acesso à componente psico-social que a dor tem e que é passível de ser avaliada nos estudos clínicos. Também é importante referir que o facto de alguns fármacos, como os opióides e a quetamina, causarem efeitos laterais psicológicos, como alucinações, limita as doses que podem ser usadas. Tal não acontece nos animais de laboratório, dada a impossibilidade de aferir esses fenómenos, possibilitando a utilização de doses mais altas que as usadas para humanos. É, portanto,

possível que as doses usadas não sejam suficientes para eliminar completamente a chegada de impulsos nócicos aos neurónios espinhais, o mesmo acontecendo com os regimes de administração.

É preciso também ter em conta o tipo de intervenção testada. No laboratório, são efectuadas intervenções padronizadas, limitadas no tempo e que frequentemente testam os estímulos nócicos separadamente. Pelo contrário, nos estudos clínicos são avaliadas intervenções que deixam uma lesão permanente, adicionando o componente inflamatório à dor nociceptiva, característica do período pós-operatório. Assim sendo, a dor “clínica” é diferente da dor “laboratorial”. O estímulo que provoca a primeira prolonga-se mais que o que causa a segunda, prologando-se para lá do tempo de acção do fármaco testado; assim sendo, nos estudos clínicos há estímulo nócico quando termina a acção do analgésico em teste.

É por esse prolongamento no tempo do estímulo nócico clínico que se tem vindo a propor a utilização de uma analgesia preventiva, no lugar de uma pré-emptiva. A diferença é que o objectivo da primeira é prevenir a sensibilização do sistema nervoso central durante todo o período peri-operatório, com uma intervenção analgésica preventiva que continua após a cessação da intervenção nócica (depois da cirurgia, por exemplo).



## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Katz J. George Washington Crile, noci-association, and pre-emptive analgesia. *Pain* 1993; 53: 243-245.
- 2 – Li P, Wilding TJ, Kim SJ et al. Kainate-receptor-mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. *Nature* 1999; 397: 161-164.
- 3 – Yoshimura M, Jessel TM. Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord. *J Physiol* 430: 315-335.
- 4 – Wolf CJ, Salter MW. Plasticity and pain: role of the dorsal horn. In: MacMahon SB and Kotzemburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone; 2006, p. 91-105.
- 5 – Towers S, Princivalle A, Billington A et al. GABA<sub>B</sub> receptor protein and mRNA distribution in the rat spinal cord and dorsal root ganglia. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 3201-3210.
- 6 – Yoshimura M, Nishi S. Primary afferent-evoked glycine- and GABA-mediated ISPs in substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord in vitro. *J Physiol* 1995; 482: 29-38.
- 7 – Cheng HY, Pitcher GM, Laviolette SR et al. DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. *Cell* 2002; 108: 31-43.
- 8 – Winkelstein B. Mechanisms of central sensitization, neuroimmunology and injury biomechanics in persistent pain: implications for musculoskeletal disorders. *J Electromyogr Kinesiol* 2004; 14 (1): 87-93.
- 9 – Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ. et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000; 405: 183–187.

- 10 - Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M et al. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 1999; 398: 436–441.
- 11 – Ständer S, Schneider SW, Weishaupt C et al. Putative neuronal mechanisms of sensitive skin. *Exp Dermatol* 2009; 18: 417–423.
- 12 - Harteneck C, Plant TD, Schultz G. From worm to man: three subfamilies of TRP channels. *Trends Neurosci* 2000; 23: 159–166.
- 13 - Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the *Drosophila* *trp* locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 1989; 2: 1313–1323.
- 14 - Jacobus W, Taylor GJ, Hollis DP, Nunnally RL. Phosphorus nuclear magnetic resonance of perfused working rat hearts. *Nature* 1977; 265: 756–758.
- 15 - Stevens CR, Williams RB, Farrell AJ, Blake DR. Hypoxia and inflammatory synovitis: observations and speculation. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 124–132.
- 16 – Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO. Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vivo. *J Neurosci* 1992; 12: 86–95.
- 17 - Bevan S, Geppetti P. Protons: small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves. *Trends Neurosci* 1994; 17: 509–512.
- 18 – Tominaga M, Caterina M, Malmberg A et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998; 21: 531-543.
- 19 - M. J. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306–313.

- 20 – Reid G, Flonta M. Cold transduction by inhibition of a background potassium conductance in rat primary sensory neurones. *Neurosci Lett* 2001; 297: 171–174.
- 21 - Askwith C, Benson C, Welsh M, Snyder P. DEG/ENaC ion channels involved in sensory transduction are modulated by cold temperature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6459–6463.
- 22 - Suto K, Gotoh H. Calcium signaling in cold cells studied in cultured dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 1999; 92: 1131–1135.
- 23 – Julius D, Basbaum A. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203–210.
- 24 - Krishtal OA, Marchenko SM, Obukhov AG. Cationic channels activated by extracellular ATP in rat sensory neurons. *Neuroscience* 1988; 27: 995–1000.
- 25 - Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–1769.
- 26 - Reeh PW, Steen KH. Tissue acidosis in nociception and pain. *Prog Brain Res* 1996; 113: 143–151.
- 27 - Krishtal OA, Pidoplichko VI. A receptor for protons in the nerve cell membrane. *Neuroscience* 1980; 5: 2325–2327.
- 28 – Ryu S, Liu B, Qin F. Low pH Potentiates Both Capsaicin Binding and Channel Gating of VR1 Receptors. *J Gen Physiol* 2003; 122: 45–61.
- 29 - Waldmann R, Champigny G, Lingueglia E et al. H<sup>+</sup>-gated cation channels. *Ann NY Acad Sci* 1999; 868: 67–76.
- 30 – Price MP, Lewin GR, McIlwrathet SL et al. The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Nature* 2000; 407: 1007–1011.

- 31 - Jung J, Shin JS, Lee SY, et al. Phosphorylation of vanilloid receptor 1 by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II regulates its vanilloid binding. *J Biol Chem* 2004; 279: 7048–7054.
- 32 - Burgess GM, Mullaney I, McNeill M et al. Second messengers involved in the mechanism of action of bradykinin in sensory neurons in culture. *J Neurosci* 1989; 9: 3314–3325.
- 33 – Cruzblanca H, Koh DS, Hille B. Bradykinin inhibits M current via phospholipase C and Ca<sup>2+</sup> release from IP<sub>3</sub>-sensitive Ca<sup>2+</sup> stores in rat sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7151–7156.
- 34 – Chuang H, Prescott E, Kong H et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns<sub>(4,5)</sub>P<sub>2</sub>-mediated inhibition. *Nature* 2001; 411: 957-962.
- 35 – Najy I, Sántha P, Jancsó G, Urbán L. The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 351–369.
- 36 – Bhave G, Hu H, Glauner K et al. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100 (21):12480–12485.
- 37 - Ganju P, O'Bryan JP, Der C et al. Differential regulation of SHC proteins by nerve growth factor in sensory neurons and PC12 cells. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1995–2008.
- 38 - England S, Bevan S, Docherty RJ. PGE<sub>2</sub> modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J Physiol* 1996; 495: 429–440.
- 39 - Fitzgerald EM, Okuse K, Wood JN et al. cAMP-dependent phosphorylation of the tetrodotoxin-resistant voltage-dependent sodium channel SNS. *J Physiol* 1999; 516: 433–446.
- 40 - Gold MS, Levine JD, Correa AM. Modulation of TTX-R I<sub>Na</sub> by PKC and PKA and their role in PGE<sub>2</sub>-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. *J Neurosci* 1998; 18: 10345–10355.

- 41 – Dai Y, Iwata K, Fukuoka T et al. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in primary afferent neurons by noxious stimuli and its involvement in peripheral sensitization. *J Neurosci* 2002; 22(17): 7737–7745.
- 42 – Ji RR, Befort K, Brenner G, Woolf C. ERK MAP Kinase Activation in Superficial Spinal Cord Neurons Induces Prodynorphin and NK-1 Upregulation and Contributes to Persistent Inflammatory Pain Hypersensitivity. *J Neurosci* 2002; 22(2): 478–485.
- 43 – Cook AJ, Wolf CJ, Wall PD et al. Dynamic receptor field plasticity in the rat spinal cord dorsal horn following C primary afferent input. *Nature* 1987; 325: 151-153.
- 44 – R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15(3): 96-103.
- 45 – Nichols ML, Allen BJ, Rogers SD et al. Transmission of chronic nociception by spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 1999; 286: 1558-1561.
- 46 – Simone DA, Sorkin LS, Oh U et al. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991; 66: 228-246.
- 47 – Woolf CJ, King AE. Dynamic Alterations in the Cutaneous Mechanoreceptive Fields of Dorsal Horn Neurons in the Rat Spinal Cord. *J Neurosci* 1990; 10(8): 2717-2726.
- 48 – Mendell LM, Wall PD. Responses of dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 1965; 206: 97-99.
- 49 – Thompson SWN, King AE, Woolf CJ. Activity-dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro: summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations to produce a D-APV sensitive windup. *Eur. J. Neurosci.* 1990; 2:638-649.

- 50 – Thompson SWN, Woolf CJ, Sivilotti LG. Small caliber afferents produce a heterosynaptic facilitation of the synaptic responses evoked by primary afferent A fibres in the neonatal rat spinal cord in viro. *J Neurophysiol* 1993; 69: 2116-2128.
- 51 – Ikeda H, Heinke B, Ruschewyh R et al. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* 2003; 299: 1237-1240.
- 52 – Randić M, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993; 13 (12): 5228-5241.
- 53 – Ren K, Hylden JLK, Williams GM et al. The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioural hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. *Pain* 1992; 50: 331-344.
- 54 – Samad TA, Moore KA, Sapirstein A et al. Interleukin-1-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410: 471-475.
- 55 – Mendell LM. Modifiability of spinal synapses. *Physiol Rev* 1984; 64: 260-324.
- 56 - Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
- 57 – Dekoninck Y, Henry JL. Substance P-mediated slow excitatory potential elicited in dorsal horn neurons in vivo by noxious stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11344-11348.
- 58 – Miller BA, Woolf CJ. Glutamate-mediated slow synaptic currents in neonatal rat deep dorsal horn neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1996; 76: 1465-1476.
- 59 – Price DD, Hull CD, Buchwald NA. Intracellular responses of dorsal horn cells to cutaneous and sural nerve A and C fiber stimuli. *Exp Neurol* 1971; 33(2): 291-309.

- 60 – Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C-fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235-1238.
- 61 – Sivilotti LG, Thompson SWN, Woolf CJ. The rate of rise of the cumulative depolarization evoked by repetitive stimulation of small-caliber afferents is a predictor of action potential windup of rat spinal neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1621-1631.
- 62 - Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 1977; 3(1):57-68.
- 63 – Eide P. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 2000; 4: 5–17.
- 64 – McMahon SB, Wall PD. Receptive fields of lamina I projection cells move to incorporate a nearby region of injury. *Pain* 1983; 19: 235-247.
- 65 – Woolf CJ, Wall PD. The relative effectiveness of C primary afferent fibres of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci* 1986; 6: 1433-1443.
- 66 – Simone DA, BaumannTK, Collins JG et al. Sensitization of cat dorsal horn neurons to innocuous mechanical stimulation after intradermal injection of capsaicin. *Brain Res* 1989; 486: 185-189.
- 67 – Gottrup H, Hansen PO, Arendt-Nielsen L et al. Differential effects of systemically administered ketamine and lidocaine on dynamic and static hyperalgesia induced by intradermal capsaicin in humans. *Br J Anaesth* 2000; 84: 155-162.
- 68 - Zahn PK, Brennan TJ. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. *Anesthesiology* 1999; 90:863–872.

69 – Ji RR, Kohno T, Moore KA et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. *Trends Neurosci* 2003; 26: 696-705.

70 – Salter MW, Kalia LV. Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(4): 317-328.

71 - Malmberg AB, Brandon EP, Idzerda RL et al. Diminished inflammation and nociceptive path with preservation of neuropathic pain in mice with a targeted mutation of the type I regulatory subunit of cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci* 1997; 17: 7462-7470.

72 – Wei F, Qiu CS, Kim SJ et al. Genetic elimination of behavioural sensitization in mice lacking calmodulin-stimulated adenylyl cyclases. *Neuron* 2002; 36: 713-726.

73 – Dalva MB, Takasu MA, Lin MZ et al. EphB Receptors Interact with NMDA Receptors and Regulate Excitatory Synapse Formation. *Cell* 2000; 103: 945–956.

74 – Derjean D, Bertrand S, Le Masson G et al. Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states. *Nature Neuroscience* 2003; 6: 274-281.

75 – Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM et al. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of prostaglandin E<sub>2</sub> is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci* 2001; 21: 5847-5853.

76 – Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med* 2002; 8: 390-396.

77 – Baba H, Kohno, Moore KA, Woolf CJ. Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E<sub>2</sub>. *J Neurosci* 2001; 21(5): 1750-1756.

78 – Fink K, Göthert M, Schliker E. Veratridine and other depolarizing agents counteract the inhibitory effect of Mg<sub>2+</sub> ions on N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced norepinephrine release *in vitro*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 60: 342-353.



79 – Lu YM, Roder JC, Davidow J et al. Src activation in the induction of long-term potentiation in cA1 hippocampal neurons. *Science* 1998; 279: 1363-1368.

80 – Malinow R, Malenka W. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 103-126.

81 – Song I, Huganir RL. Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25: 578-588.

82 – Svendsen F, Tjølsen A, Hole K. AMPA and NMDA receptor-dependent spinal LTP after nociceptive tetanic stimulation. *Neuro Report* 1998; 9: 1185-1190.

83 – Gu JG, Albuquerque C, Lee CJ, Macdermott AB. Synaptic strengthening through activation of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors. *Nature* 1996; 381: 793-796.

84 – Isaac JTR, Ashby MC, McBain CJ. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron* 2007; 54: 859-871.

85 – Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 1987; 328: 632-634.

86 – McCarson KE, Krause JE. NK-1 and NK-3 type tachykinin receptor mRNA expression in the rat spinal cord dorsal horn is increased during adjuvant or formalin-induced nociception. *Journal of Nociception* 1994; 14(2): 712-720.

87 – Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I et al. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9385-9390.

88 – Messersmith DJ, Kim DJ, Iadarola MJ. Transcription factor regulation of prodynorphin gene expression following rat hindpaw inflammation. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 53: 259-269.

89 – JinSX, Zhuang ZY, Woolf CJ et al. p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23: 4017-4022.

90 – Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003; 424: 778-783.

91 – Ek M, Engblom D, Saha S et al. Pathway across the blood-brain barrier. *Nature* 200; 410: 430-431.

92 – Park JY, Pillinge MH, Abramson SB. Prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis and secretion: the role of PGE<sub>2</sub> synthases. *Clin Immunol* 2006; 119: 229-240.

93 - Wilder-Smith OH. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 505–524.

94 – Ong CKS, Lirk PL, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-773.

95 - Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-741.

96 – Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2004; 71: 13-27.

## ANEXOS

Tabela 1 – Resumo das conclusões das revisões sistemáticas Moiniche 2002, Dahl 2004 e Ong 2004 (94, 95, 96)

		<b>AINES sistémicos</b>	<b>Opióides sistémicos</b>	<b>NMDA sistémicos</b>	<b>Epidural, caudal, espinhal e intratecal</b>	<b>Anestésicos locais</b>
	<b>Dor</b>	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração
95 - Moiniche 2002	<b>Consumo analgésicos</b>	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Menor no regime pré- emptivo	Sem alteração
	<b>Dor</b>	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração
96 - Dahl 2004	<b>Consumo analgésicos</b>	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Menor no regime pré- emptivo	Sem alteração
94 - Ong 2004	<b>Dor</b>	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração	Menor no regime	Sem alterações

				pré-		
				emptivo		
	Menor no	Sem	Sem	Menor	Menor	no
	regime	alteração	alteração	no	regime pré-	
<b>Consumo</b>	pré-			regime	emptivo	
<b>analgésicos</b>	emptivo			pré-		
				emptivo		
	Menor no	Sem	Sem	Menor	Menor	no
<b>Tempo até</b>	regime	alteração	alteração	no	regime pré-	
<b>analgesia</b>	pré-			regime	emptivo	
<b>de resgate</b>	emptivo			pré-		
				emptivo		