

Influência da Naloxona e Metisergida sobre o Efeito Analgésico do Laser em Baixa Intensidade em Modelo Experimental de Dor

André Peres e Serra ¹, Hazem A Ashmawi ²

Resumo: Serra AP, Ashmawi HA – Influência da Naloxona e Metisergida sobre o Efeito Analgésico do Laser em Baixa Intensidade em Modelo Experimental de Dor.

Justificativa e objetivos: A fototerapia com laser (LPT) é um método analgésico promissor, embora seu mecanismo de ação não seja totalmente conhecido. O objetivo deste estudo foi avaliar se a ação da LPT é dependente da ativação de receptores opioides ou serotoninérgicos periféricos.

Método: Foram utilizados ratos Wistar machos. A dor produzida foi de caráter inflamatório, através da injeção de carragenina na pata posterior esquerda dos ratos. O laser utilizado foi o Photon Lase III em meio ativo InGaAlP (660 nm), fluência de 2,5 J.cm⁻². Analisou-se a hiperalgesia mecânica utilizando filamentos de von Frey. Os animais foram separados em cinco grupos: Carragenina; Laser (LPT); Luz não coerente; LPT + Naloxona e LPT + Metisergida.

Resultados: A fototerapia com laser em baixa intensidade mostrou-se um método analgésico eficaz, enquanto o emprego de fonte de luz não coerente não mostrou ter efeito analgésico. O uso de naloxona bloqueou o efeito analgésico do LPT; já o uso de metisergida não afetou a analgesia do LPT.

Conclusões: A LPT nos parâmetros utilizados apresentou efeito analgésico. A analgesia da LPT é mediada por receptores opioides periféricos. A LPT parece não interagir com receptores serotoninérgicos periféricos.

Unitermos: ANALGESIA: laser de baixa intensidade; ANIMAIS: ratos Wistar.

[Rev Bras Anestesiol 2010;60(3): 302-310] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial ou emocional desagradável, associada à lesão tecidual real ou potencial ou descrita nos termos dessa lesão ¹.

A procura por formas de controle e tratamento dos diversos tipos de dor tem sido constante. Vários métodos analgésicos são empregados na atualidade. O laser em baixa intensidade (LBI) tem sido utilizado por cirurgiões para diminuir o tempo de cicatrização e a ocorrência de comorbidades na ferida operatória, por oftalmologistas na redução da dor causada por glaucoma e para tratamento da retinopatia da prematuridade, por dermatologistas para tratamento de líquen plano, dermatites e queloides e por dentistas no tratamento da mucosite oral e dores orofaciais ²⁻⁹.

Vários mecanismos de ação têm sido propostos para explicar as propriedades terapêuticas e analgésicas do LBI. A anal-

gesia parece dever-se à emissão luminosa coerente temporal e espacialmente com emissão de ondas paralelas de mesmo comprimento, com picos e vales em sincronia ¹⁰. Efeitos como biomodulação, capacidade de estimular a divisão celular, vasodilatação por liberação de óxido nítrico, aumento de cortisol e da síntese proteica, aumento do cálcio intracelular e da atividade da superóxido dismutase também têm sido associados à analgesia do LBI ¹¹⁻¹⁶. Outro possível mecanismo de ação ocorreria por meio da ativação de cromóforos intracelulares presentes nas mitocôndrias ¹⁷. A hipótese de três mecanismos de ação do LBI também foi sugerida: a) ação fotodinâmica nas membranas celulares acompanhada por aumento dos níveis de cálcio intracelular e da estimulação celular; b) fotorreativação da cobre-zinco superóxido dismutase (SOD) e c) fotólise dos complexos metálicos do óxido nítrico (NO) com liberação desse vasodilatador, sendo essas características do laser responsáveis por seu efeitos regenerativo e vasodilatador ¹⁵.

A ação do oxigênio singleto, que estimularia a síntese de RNA e de DNA devido à alteração de moléculas fotoabsorventes, como porfirinas e flavoproteínas, também foi proposta como mecanismo de ação do LBI ¹⁰.

Os mecanismos apresentados são principalmente decorrentes de ações intracelulares do LBI. Não está claro se o LBI age diretamente na célula ou através de segundo mensageiro. Efeito anti-inflamatório gerado pelo LBI foi demonstrado ¹⁸. A mediação do efeito analgésico por receptor opioide foi estudada; entretanto, os resultados são conflitantes, tendo sido relatado efeito mediado por receptor opioide ^{18,19}, assim como independente de receptor opioide ²⁰. A influência de receptores

Recebido da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), SP

1. Anestesiologista; Pesquisador Colaborador do Departamento de Anestesiologia da FMUSP
2. Anestesiologista; Professor Colaborador do Departamento de Cirurgia da FMUSP

Submetido em 25 de fevereiro de 2009

Aprovado para publicação em 3 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. André Peres e Serra

Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Anestesiologia

Av. Dr. Arnaldo, 455

Cerqueira César

01246-903 – São Paulo, SP

E-mail: serra88@uol.com.br

serotoninérgicos na analgesia do LBI não foi relatada. Observa-se que não há consenso sobre o mecanismo de ação do LBI e este estudo teve como objetivo estudar os papéis de receptores opioides e serotoninérgicos na analgesia do LBI em modelo de dor inflamatória induzida por carragenina em pata de ratos.

MÉTODO

Foram utilizados 50 ratos Wistar machos, pesando entre 250 e 300 gramas, fornecidos pelo Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), mantidos em três animais por compartimento onde permaneceram por pelo menos 15 dias antes do início do experimento para adaptação adequada, sendo alimentados com ração balanceada comercial e água *ad libitum*, ciclo claro-escuro de 12 horas e temperatura ambiente variando de 19° a 25°C.

Para realização dos procedimentos experimentais, foram obedecidas às normas éticas para experimentos em animais acordados da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) ²¹. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP (registro de pesquisa nº 1513, projeto CAPPesq nº 0956/07). Todos os experimentos foram realizados no Laboratório de Investigação Médica 08 da Faculdade de Medicina da USP.

O tamanho da amostra foi calculado por meio do programa *Power and Sample Size Program Version 2.1.30*[®] utilizando-se os seguintes parâmetros: poder do estudo de 80% para detectar diferenças entre as médias acima de 0,33, com nível de significância de 0,05 e desvio-padrão de 0,45 unidade. Para satisfazer esses valores, foram necessários 10 ratos por grupo.

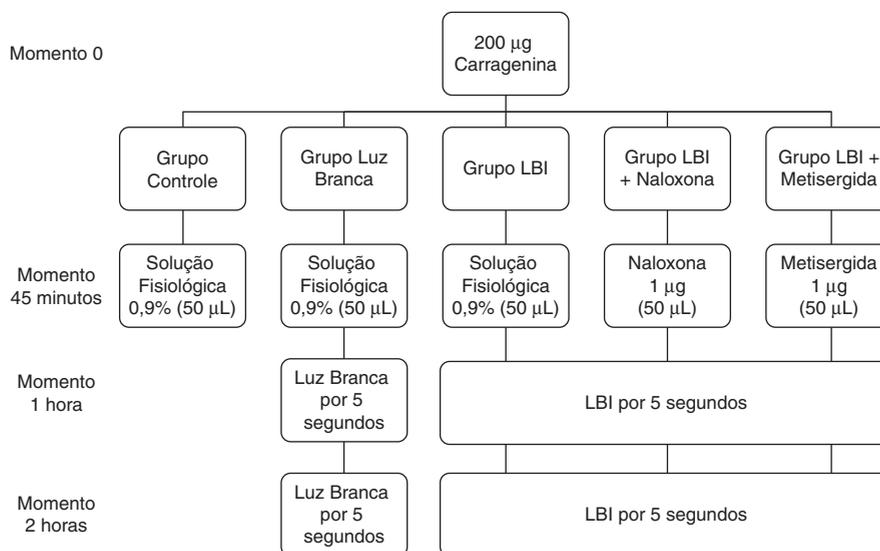
Os animais foram aleatoriamente separados em 5 grupos, com 10 ratos em cada. Cada animal recebeu injeção de 200 µg de carragenina λ (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, Estados Unidos), dissolvidos em solução fisiológica 0,9%,

volume total de 100 µL, na região plantar da pata posterior esquerda para indução da dor ²². Após período de 45 minutos da injeção da carragenina, os animais foram restringidos e receberam aplicação de solução fisiológica 0,9% em volume de 50 µL na pata posterior esquerda (Grupos Controle, Luz Branca e LBI), 1 µg/pata de naloxona (Cristália Prod. Quim. Farm., Brasil) em volume de 50 µL na pata posterior esquerda (Grupo LBI + Naloxona) e 1 µg/pata de metisergida (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, Estados Unidos) em volume de 50 µL na pata posterior esquerda (grupo LBI + Metisergida).

Após 15 minutos da aplicação de solução fisiológica 0,9%, naloxona ou metisergida, de acordo com cada grupo, os animais receberam a primeira aplicação de luz branca ou LBI. A segunda aplicação foi realizada 1 hora após a primeira, segundo informações apresentadas no Quadro 1.

O equipamento laser utilizado foi um diodo semiconductor em meio ativo InGaAlP (Photon Lase III, DMC, São Carlos, Brasil), com comprimento de onda da 660 nm, fluência de 2,5 J.cm⁻², definida a partir dos seguintes parâmetros: potência de 15 × 10⁻³ W, ponteira de 0,028 cm², a 2 mm de distância da pele da pata do rato, por 5 segundos ^{14,23}.

A avaliação da hiperalgesia mecânica induzida pela carragenina foi avaliada através da utilização de filamentos de von Frey. Os animais foram colocados sobre uma tela plástica elevada (com dimensões 21×27×15 cm) com aberturas de 12×12 mm, recobertos com caixa plástica transparente e, após período de aclimação, testados com filamentos de nylon de força previamente conhecida (Stoelting Co., Wood Dale, IL, Estados Unidos). Os filamentos foram aplicados perpendicularmente à pata do animal, através das aberturas da tela plástica, com forças crescentes, entre 10 mN e 250 mN. No caso de o animal não apresentar resposta com o filamento de 250 mN, o valor de 522 mN (o filamento seguinte) foi considerado. Realizaram-se três medidas com intervalos entre 5 e 10 minutos, e foi considerada como o valor limiar a menor das três medidas obtidas. As medidas foram realizadas nas duas patas traseiras antes da



Quadro 1 – LBI – Laser em Baixa Intensidade

administração dos antagonistas e após 1 hora, 2 horas, 3 horas e 4 horas da administração da carragenina.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o modelo generalizado linear (GLM), um tipo de teste estatístico que teve como finalidade a comparação das curvas obtidas como um todo. Outro teste utilizado foi a análise de variância (ANOVA), para comparação dos resultados em cada momento do estudo (0, 1, 2, 3 e 4 horas). Adotou-se nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$). Os testes foram realizados utilizando-se o software de análise estatística SPSS 13.0. Os resultados foram expressos por meio da média \pm erro-padrão.

Tanto as injeções da carragenina, de solução fisiológica e dos antagonistas, quanto o teste algométrico foram realizados pelo mesmo pesquisador (APS).

RESULTADOS

A Tabela I mostra os resultados obtidos pela técnica de modelo generalizado linear (GLM). Os resultados apresentados referem-se ao efeito da interação grupo e tempo, ou seja, comparando as curvas por completo, sempre entre dois grupos.

Grupo Laser – mostrou-se diferente do Grupo Controle na análise de modelo generalizado linear ($p = 0,032$). Comparando-se os resultados hora a hora, houve diferença significativa nos momentos 3 e 4 horas na comparação com o Grupo Controle (Gráfico 1).

Tabela I – Análise Descritiva Obtida pela Técnica de Modelo Generalizado Linear (GLM)

Grupo 1	Grupo 2	GL	p
Controle	LBI	4	0,032 *
Controle	Luz Branca	4	0,385
LBI + Metisergida	Controle	4	0,001 *
LBI + Metisergida	LBI	4	0,563
LBI + Naloxona	Controle	4	0,979
LBI + Naloxona	LBI	4	0,014 *

GL – graus de liberdade
* $p < 0,05$.

Grupo Luz Branca – não se mostrou diferente do Grupo Controle na análise de modelo generalizado linear, mas foi diferente do Grupo Laser. Usando-se a comparação hora a hora, a diferença entre os dois grupos ocorreu na quarta hora após a administração de carragenina. (Gráfico 1).

Grupo Laser + Naloxona – o Grupo LBI + Naloxona não se mostrou diferente do Grupo Controle, mas houve diferença significativa quando comparado com o Grupo Laser, com aumento da hiperalgesia. Comparando-se os resultados hora a hora, verificou-se que a diferença com relação ao Grupo Laser ocorreu nos momentos 3 e 4 horas. (Gráfico 1).

Grupo Laser + Metisergida – o Grupo LBI + Metisergida mostrou-se diferente do Grupo Controle na análise de modelo generalizado linear, não havendo diferença significativa quando comparado com o Grupo Laser. Comparando-se os resultados hora a hora, verificou-se que a diferença ocorreu nos momentos 2, 3 e 4 horas. (Gráfico 1).

DISCUSSÃO

Na busca por métodos analgésicos e anti-inflamatórios novos, o laser em baixa intensidade (LBI) parece ser promissor, por diminuir a dor inflamatória de forma eficaz e produzir poucos efeitos colaterais¹⁸. Os efeitos do LBI são dependentes da dose, não se obtendo a resposta esperada quando empregado em sub ou superdosagem, mas observando-se efeito analgésico eficaz quando utilizado em doses adequadas^{14,23}. Como esperado, o LBI nos parâmetros utilizados por este estudo mostrou ser analgésico eficaz, aumentando significativamente o limiar de hiperalgesia mecânica nos animais do Grupo Laser em comparação ao Grupo Controle. O Grupo Luz Branca (fonte de luz comum, não monocromática e não coerente), utilizado como um segundo controle, também não apresentou efeito analgésico.

A interação entre a analgesia do LBI e os receptores opioides ainda é sujeita a debates. O LBI aumenta a liberação periférica de opioides por meio da migração de células do sistema imune, com liberação de betaendorfina local e antagonizado por naloxona^{18,19}; por outro lado, outro trabalho utilizando modelo de dor induzida por carragenina não conseguiu

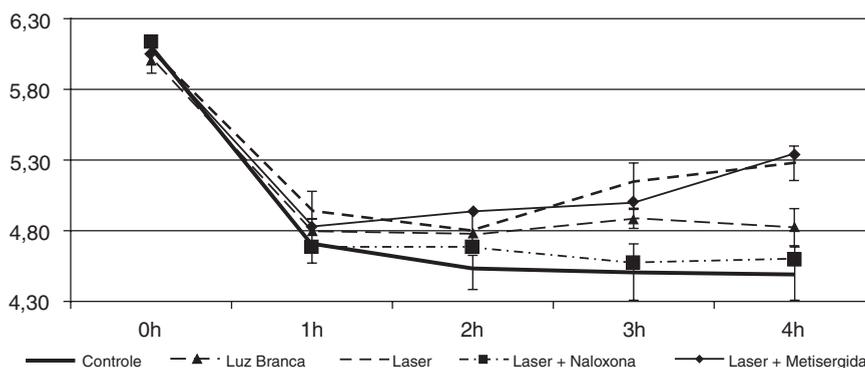


Gráfico 1 – Limiar de Retirada da Pata após o uso de Filamentos de von Frey (Log gramas-força).

demonstrar que o efeito analgésico do LBI fosse antagonizado por naloxona²⁰. Os modelos e doses de laser utilizados foram diferentes nos trabalhos, e a via de administração de naloxona também diferiu, sendo intraperitoneal^{18,19} ou intraplantar²⁰. O trabalho aqui realizado demonstrou mediação do efeito analgésico por naloxona, concordando com resultados de prévios autores^{18,19}.

A naloxona tem início de ação após 2 minutos, apresentando tempo de ação dependente da dose e da via de administração utilizadas. Possui meia-vida de 43 a 90 minutos e duração de ação de aproximadamente 1,5 hora^{24,25}. No presente estudo, a naloxona foi utilizada 15 minutos antes da primeira aplicação e 1 hora e 15 minutos antes da segunda aplicação do LBI, estando em concentração adequada durante as aplicações. Apesar de atravessar a barreira hematoencefálica, a naloxona, quando utilizada na dose de 1 µg/pata, antagoniza somente o efeito opioide periférico, sem apresentar efeito sistêmico^{26,27}.

A naloxona é um antagonista de receptor opioide inespecífico, apresentando maior afinidade sobre os receptores μ e κ e menor em receptores δ . Em função da maior afinidade pelos receptores μ e κ , é provável que o efeito analgésico do LBI seja mediado por esses dois receptores. Como a afinidade da naloxona pelos receptores δ é menor, não é possível determinar o papel desse receptor na analgesia provocada pelo LBI, sendo interessante a utilização de antagonista específico.

O papel da serotonina (5-HT) na analgesia do LBI ainda não havia sido estudado. Há diferentes tipos de receptores para serotonina (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇), presentes em diferentes tecidos, com funções variáveis. No sistema nervoso, na periferia, a serotonina tem sido associada ao efeito pró-nociceptivo^{28,29}. Entretanto, o receptor 5HT₁ parece ter ação analgésica em modelo de dor neuropática, não estando claro se o efeito analgésico é central ou periférico³⁰. O receptor 5-HT₁ tem sido apontado tanto como pró-nociceptivo como analgésico^{29,30}. Em função dessa dúvida, utilizou-se a metisergida, que é antagonista 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₇, para avaliar se a analgesia do LBI seria mediada por receptores 5-HT₁ presentes na periferia, o que não se comprovou pelos resultados obtidos, nos quais o padrão da analgesia do LBI foi mantido na presença da metisergida. Como o efeito do LBI também não foi potencializado, há indícios de que sua ação analgésica seja independente dos receptores serotoninérgicos 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₇ presentes na periferia.

Os resultados obtidos neste trabalho dão suporte de que, pelo menos parcialmente, o efeito analgésico do LBI seja mediado por receptores opioides periféricos, mas não mediado por receptores serotoninérgicos periféricos.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Especial de Laser em Odontologia da Faculdade de Odontologia da USP (LELO-FOUSP), por meio das colaboradoras Prof^a. Ana Cláudia Luiz e Profa. Dra. Alyne Simões, pelo auxílio na utilização e obtenção do equipamento de laser. Ao Sr. Gilberto, técnico de laboratório do Laboratório de Investigação Médica 08 da Faculdade de Medicina da

USP, pelo auxílio na realização dos experimentos. À DMC Equipamentos Ltda. (São Carlos, SP), pelo empréstimo do equipamento Photon Lase III utilizado em todos os experimentos do presente estudo.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Merskey, H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ et al. – Pain terms: a list with definition and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 1979;6:249-252.
- Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG et al. – Low-level laser therapy facilitates superficial wound healing in humans: a triple-blind, sham-controlled study. *J Athl Train*, 2004;39:223-229.
- Martin KR, Broadway DC – Cyclodiode laser therapy for painful, blind glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol*, 2001;85:474-476.
- Brown GC, Brown MM, Sharma S et al. – Cost-effectiveness of treatment for threshold retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 1999;104:e47.
- Trehan M, Taylor CR – Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Arch Dermatol*. 2004;140:415-420.
- Manuskiatti W, Fitzpatrick RE – Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol*. 2002;138:1149-1155.
- Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA et al. – A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*, 2007;15:1145-1154.
- Eduardo FP, Bezinelli LM, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP – Severity of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation and an Oral Laser Phototherapy Protocol: A Survey of 30 Patients. *Photomed Laser Surg*, 2008;26: To be published.
- Fikáková H, Dostálová T, Navrátil L et al. – Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular joint disorders: a placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg*, 2007;25:297-303.
- Karu TI – Low-Power Laser Therapy, em: Tuan Vo-Dinh – *Biomedical Photonics Handbook*. Danvers, CRC Press, 2003;48.
- Kujawa J, Zavodnik L, Zavodnik I et al. – Effect of low-intensity (3.75-25 J/cm²) near-infrared (810 nm) laser radiation on red blood cell ATPase activities and membrane structure. *J Clin Laser Med Surg*, 2004;22:111-117.
- Yasukawa A, Hruji H, Koyama Y et al. – The effect of low reactive-level laser therapy (LLL) with helium-neon laser on operative wound healing in a rat model. *J Vet Med Sci*, 2007;69:799-806.
- Karu TI, Pyatibrat LV, Afanasyeva NI – Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg Med*, 2005;36:307-314.
- Albertini R, Aimbire FS, Correa FI et al. – Effects of different protocol doses of low power gallium-aluminum-arsenate (Ga-Al-As) laser radiation (650 nm) on carrageenan induced rat paw oedema. *J Photochem Photobiol B*, 2004;74:101-107.
- Vladimirov YA, Osipov AN, Klebanov GI – Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. *Biochemistry (Mosc)*, 2004;69:81-90.
- Karu TI, Tiphlova O, Esenaliev R et al. – Two different mechanisms of low-intensity laser photobiological effects on *Escherichia coli*. *J Photochem Photobiol B*, 1994;24:155-161.
- Bertoloni G, Sacchetto R, Baro E et al. – Biochemical and morphological changes in *Escherichia coli* irradiated by coherent and non-coherent 632.8 nm light. *J Photochem Photobiol B*, 1993;18:191-196.
- Honmura A, Ishii A, Yanase M et al. – Analgesic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on hyperalgesia in carrageenin-induced inflammation. *Lasers Surg Med*, 1993;13:463-469.
- Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K et al. – GaAIs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med*, 2007;39:797-802.

20. Ferreira DM, Zângaro RA, Villaverde AB et al. – Analgesic effect of He-Ne (632.8 nm) low-level laser therapy on acute inflammatory pain. *Photomed Laser Surg*, 2005; 23:177-181.
21. Zimmermann M – Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, 1983;16:109-110.
22. Winter CA, Risley EA, Nuss GW – Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1962;111:544-547.
23. Laakso EL, Cabot PJ – Nociceptive scores and endorphin-containing cells reduced by low-level laser therapy (LLLT) in inflamed paws of Wistar rat. *Photomed Laser Surg*, 2005;23:32-35.
24. Ngai SH, Berkowitz BA, Yang JC et al. – Pharmacokinetics of naloxone in rat and man: basis for its potency and short duration of action. *Anesthesiology*, 1976;44:398-401.
25. Kaufman RD, Gabathuler ML, Bellville JW – Potency, duration of action and pA2 in man of intravenous naloxone measured by reversal of morphine-depressed respiration. *J Pharmacol Exp Ther*, 1981;219:156-162.
26. Napimoga MH, Souza GR, Cunha TM et al. – 15d-prostaglandin J2 inhibits inflammatory hypernociception: involvement of peripheral opioid receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008;324:313-321.
27. Gutierrez VP, Konno K, Chacur M et al. – Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. *Eur J Pharmacol*, 2008;594:84-92.
28. Abbott FV, Hong Y, Blier P – Activation of 5-HT2A receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. *Neuropharmacology*, 1996;35:99-110.
29. Doak GJ, Sawynok J – Formalin induced nociceptive behavior and edema: involvement of multiple peripheral 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuroscience*, 1997;80:939-949.
30. Colpaert FC – 5-HT(1A) receptor activation: new molecular and neuroadaptive mechanisms of pain relief. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006;7:40-47.

Resumen: Serra AP, Ashmawi HÁ – Influencia de la Naloxona y la Metisergida sobre el Efecto Analgésico del Láser en Baja Intensidad en Modelo Experimental de Dolor.

Justificativa y objetivos: La fototerapia con láser (LPT) es un método analgésico promisorio, aunque su mecanismo de acción no se conozca en su totalidad. El objetivo de este estudio fue evaluar si la acción de la LPT es dependiente de la activación de receptores opioides o serotoninérgicos periféricos.

Método: Se usaron ratones Wistar machos. El dolor generado fue de carácter inflamatorio, a través de la inyección de carragenina en la pata posterior izquierda de los ratones. El láser utilizado fue el GaAlAs (660 nm), fluencia de 2,5 J.cm⁻². Se analizó la hiperalgesia mecánica utilizando filamentos de von Frey. Los animales se dividieron en cinco grupos: Carragenina; Láser (LPT); Luz no coherente; LPT + Naloxona y LPT + Metisergida.

Resultados: La fototerapia con láser en baja intensidad demostró ser un método analgésico eficaz, mientras que el uso de la fuente de luz no coherente no demostró poseer ningún efecto analgésico. El uso de naloxona bloqueó el efecto analgésico del LPT, mientras que el uso de metisergida no afectó la analgesia del LPT.

Conclusiones: La LPT en los parámetros utilizados tuvo un efecto analgésico. La analgesia de la LPT es mediada por receptores opioides periféricos. La LPT parece que no interactúa con los receptores serotoninérgicos periféricos.