

Artigo de Revisão

Mecanismos Centrais de Transmissão e de Modulação da Dor. Atualização Terapêutica *

Wilson Andrade Carvalho TSA¹, Lino Lemônica TSA²

Carvalho WA, Lemônica L - Central Mechanisms of Transmission and Pain Modulation. A Therapeutic Review

KEY WORDS: PAIN: modulation, transmission; THERAPEUTIC: Pain

Os aferentes nociceptivos primários, representados pelas fibras A- δ e C, são fibras sensoriais de elevado limiar, projetadas da periferia para o corno dorsal da medula onde ativam grande número de neurônios internunciais de segunda ordem e neurônios de projeção da medula, alguns dos quais são ativados exclusivamente por estímulos nócicos (nociceptivos específicos) e outros por estímulos de baixa intensidade (neurônios de larga faixa dinâmica ou multirreceptivos). As fibras C não-mielinizadas terminam nas lâminas I, II e V do corno dorsal, enquanto as fibras mielinizadas A- δ terminam na lâminas I e II e também penetram mais profundamente nas lâminas V e X (Figura 1)¹.

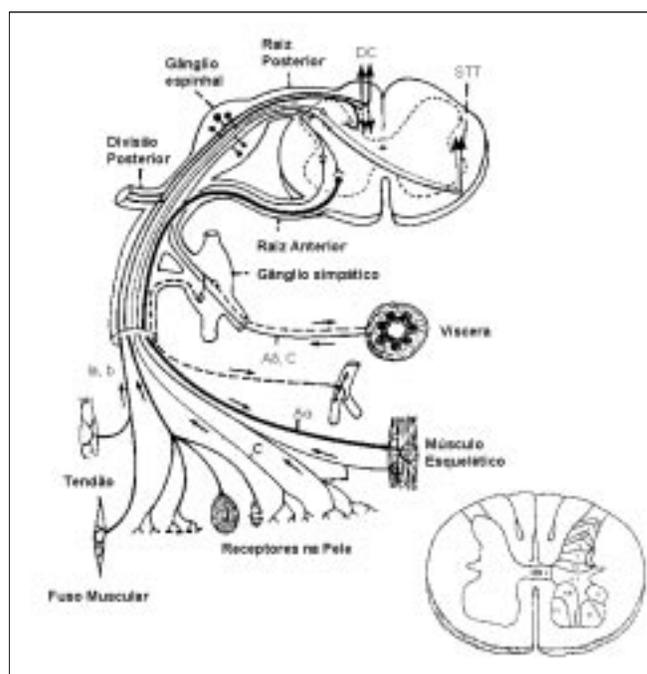


Fig 1 - Esquema simplificado de um nervo espinhal e os diferentes tipos de fibras aferentes

STT, trato espinotalâmico. (com permissão de Bonica, J.J. - Anatomic and Physiologic basis of nociception and pain, em: Bonica JJ - The Management of Pain, Vol. 1, 2nd Ed, Malvern, Lea & Febiger, 1990; 28-94).

*Estudo realizado na Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA e Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Botucatu, SP

1. Professor titular de farmacologia da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). Professor adjunto de farmacologia e toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia e da Escola de Medicina e Saúde Pública (Salvador-Bahia). Médico anestesiologista da Maternidade Climério de Oliveira da UFBA (Salvador-Bahia) e doutorando do Curso de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP

2. Professor Assistente Doutor de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), Botucatu, São Paulo

Trabalho apresentado em 20 de setembro de 1997

Aceito para publicação em 01 de dezembro de 1997

Correspondência para Dr. Wilson Andrade Carvalho
Av. Augusto Lopes Pontes, 641/301 - Costa Azul
41750-170 - Salvador, BA

© 1998, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Sabe-se atualmente que a medula, que tradicionalmente foi considerada como simples estação intermediária para os impulsos sensoriais, é formada por complexa estrutura contendo grande variedade neuronal e arranjos sinápticos, bem como considerável número de neurotransmissores e neuropeptídeos. A medula permite não somente a recepção e transmissão dos impulsos sensoriais como também um elevado grau de modulação central, envolvendo

abstração local, integração, seleção e dispersão apropriada dos impulsos sensoriais. Esta complexa forma de processamento medular é ativada através de fenômenos centrais de convergência e somação, bem como através de influências excitatórias e inibitórias, envolvendo vias neuronais periféricas, interneurônios locais, vias neuronais do tronco encefálico e supraespinhais e córtex cerebral. Após sofrer as influências de modulação do corno dorsal alguns impulsos nociceptivos passam diretamente ou através de interneurônios para as células do corno anterior e anterolateral onde estimulam neurônios somatomotores e pré-ganglionares simpáticos, provocando resposta nociceptiva segmentar autonômica reflexa. Outros impulsos nociceptivos são transmitidos para neurônios que fazem sinapse com neurônios do trato espinotalâmico e outros sistemas ascendentes que então convergem para o tronco encefálico e estruturas supraespinhais onde promovem respostas reflexas suprassgmentares e corticais (Figura 2)^{1,2}.

Diversos neurotransmissores, aminoácidos e neuropeptídeos são liberados pelos terminais dos aferentes primários no corno dorsal da medula, onde exercem importante papel na modulação da transmissão nociceptiva. Entre tais substâncias destacam-se os aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato e diversos outros neurotransmissores e neuropeptídeos, incluindo as taquicininas [substância P (SP), neurocinina A (NKA) e neurocinina B (NKB)], peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina (Calcitonin Gene-Related Peptide-CGRP), colecistocinina (CCK), somatostatina, óxido nítrico (NO), prostaglandinas (PG), galanina, encefalinas e endorfinas (Figura 2)³⁻⁶.

Um dos mecanismos centrais de grande importância na fisiopatologia da dor é o da transmissão facilitada no corno dorsal e consequentemente para as vias nociceptivas mais altas. Mendell (1996)⁷ demonstrou que os neurônios de Larga Faixa Dinâmica do corno dorsal da medula espinhal exibem uma potenciação dependente da frequência de suas respostas à

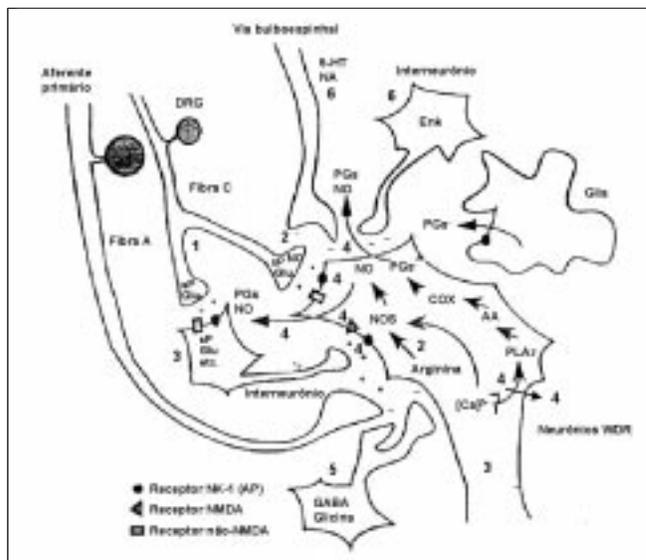


Fig 2 - Organização funcional e bioquímica do corno dorsal da medula (1) As fibras aferentes primárias C liberam os peptídeos SP e CGRP e o aminoácido excitatório glutamato. (2) As células do gânglio da raiz dorsal (DRG) contém a enzima óxido nítrico sintetase (NOS) e são capazes de sintetizar o óxido nítrico (NO). (3) Os peptídeos e o aminoácido excitatório (glutamato) agindo transsinápticamente podem promover excitação em neurônios de segunda ordem. (4) Em condições apropriadas ocorre a excitação de receptores NMDA, resultando em elevação do Ca^{++} intracelular e a ativação de cinases e enzimas fosforilantes. Ao mesmo tempo são formados e liberados o óxido nítrico (NO) e produtos da ciclooxigenase (COX), como as prostaglandinas (PG). Estes produtos movem-se para o espaço extracelular facilitando a liberação de transmissores dos terminais de aferentes primários e não-primários. (5) Parece que os efeitos excitatórios de aferentes mais grossos estão sob o controle modulatório do GABA/glicina e a remoção dos mesmos pode resultar em alodinia. (6) Interneurônios contendo encefalina (Enk), noradrenalina (NA) e serotonina (5HT), exercem reflexamente um controle modulatório e agem pressinápticamente (Modificado com permissão de Yaksh TL, Malmberg AB-Central Pharmacology of Nociceptive Transmission, em: Wall PA, Melzack R - Textbook of Pain, 3rd Ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994; 165-187)

repetida estimulação das fibras aferentes C, fenômeno referido como de facilitação central. Assim, a somação temporal lenta de estímulos induzidos por aferente nociceptivo C leva a uma sensibilização central dos neurônios nociceptivos do corno dorsal que se manifesta por uma redução do limiar de estimulação, com consequente elevação na frequência de descargas espontâneas destes neurônios no recrutamento de outros circuitos sinápticos com expansão de seu campo receptivo e em exagerada resposta a estímulos somatosensoriais, mecânicos e térmicos. A somação temporal de potenciais sinápticos

ticos lentos promove alteração nos sistemas de segundo mensageiro e fosforilação de receptores. Este mecanismo neuronal pode se manifestar no paciente como alodínia e hiperalgesia. Este fenômeno de facilitação central se deve à interação de dois mediadores liberados pelos terminais da fibra C na medula, principalmente o glutamato, que age nos receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) e a substância P que age nos receptores NK-1 de neurocinina. O bloqueio dos potenciais lentos na medula, seja através de antagonistas do receptor NMDA ou de antagonistas de neurocinina, previne o estabelecimento da sensibilização central (Figura 3) ^{4,8-11}.

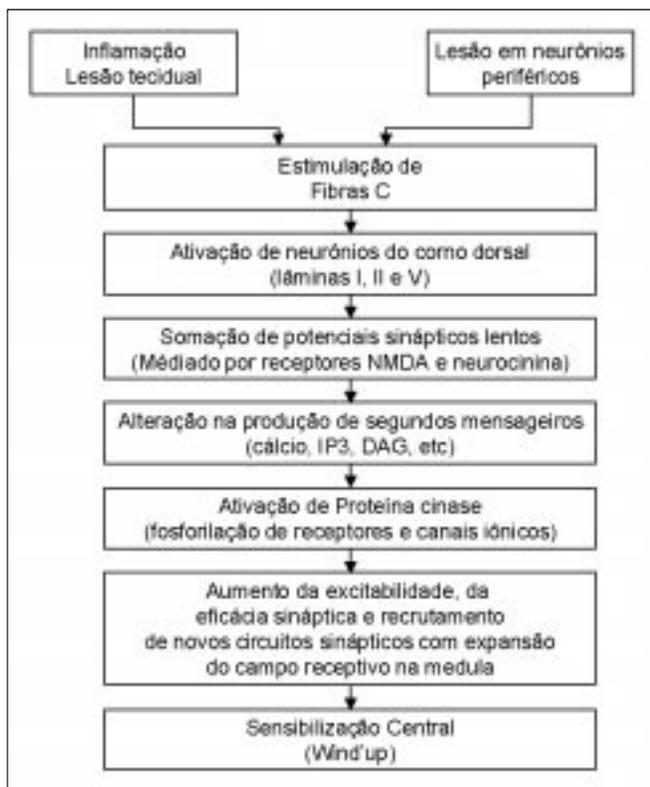


Fig 3 - Modelo simplificado da patogênese da sensibilização central seguida de estimulação de fibras aferentes C através de processos inflamatórios ou dano em neurônios periféricos (Adaptado com modificação de Woolf CF - The Dorsal Horn: State-dependent sensory processing and the generation of pain, em: wall PD, Melzack R - Textbook of Pain, 3rd Ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994; 101-112)

O objetivo desta revisão é descrever os principais mecanismos fisiopatológicos da transmissão central da nocicepção e como o conhecimento dos diversos sistemas bioquímicos de

neurotransmissão central está sendo atualmente utilizado com a finalidade de desenvolvimento de novos analgésicos.

ÇÃO ANALGÉSICA E ANTINFLAMATÓRIA DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DAS TAQUICININAS

As taquicinininas representam uma família de neuropeptídes que inclui a substância P (SP), neurocinina A (NKA) e neurocinina B (NKB), que atuam predominantemente nos receptores denominados de NK-1, NK-2 e NK-3. Os receptores da neurocinina estão acoplados à proteína G e podem ativar a fosfolipase C.

A substância P é liberada, juntamente com a NKA, na medula espinhal após estimulação nóxica. A substância P produz uma despolarização de longa duração nos neurônios do corno dorsal, contribuindo para a transmissão facilitada conseqüente a estimulação continuada de neurônios nociceptivos periféricos. Além do fenômeno de facilitação central a substância P tem várias outras funções centrais e periféricas, contribuindo para a inflamação, ativação de células imunes, atividade de células musculares lisas e secretórias em diferentes órgãos e a enxaqueca no SNC.

Na enxaqueca ocorre liberação de substância P e CGRP promovendo vasodilatação, extravasamento de plasma e estimulação da liberação de bradicinina e de outros mediadores inflamatórios. O CGRP é liberado por fibras nociceptivas no corno dorsal produzindo uma resposta despolarizante lenta nos neurônios do corno dorsal, potencializando o efeito despolarizante da substância P. Os antagonistas do receptor NK-1 inibem o extravasamento plasmático nos vasos da duramáter induzido por estimulação de neurônios sensoriais e acredita-se que possam ser bastante úteis no tratamento das cefaléias vasculares.

Na dor aguda parece que a neurocinina A (NKA), agindo nos receptores NK-2, tenha um papel mais relevante que a substância P que age

preferencialmente nos receptores NK-1. Nos modelos de dor patológica, particularmente aqueles envolvendo hiperalgisia inflamatória, os receptores NK-1 tornam-se extremamente importantes. Os receptores NK-1 sofrem regulação crescente durante condições hiperalgésicas e a liberação de taquicinininas pelos aferentes primários, notadamente de substância P, também aumentam. Antagonistas específicos dos receptores NK-1 e NK-2 foram recentemente desenvolvidos e testados em modelos experimentais de dor e inflamação, visando uma futura aplicação terapêutica destes compostos.

Os antagonistas do receptor NK-1 apresentam ação antinociceptiva em diversos modelos de inflamação nos quais se desenvolve a hiperalgisia, como na artrite. O composto CP96345 é um antagonista dos receptores NK-1 bastante estudado e possui importante efeito bloqueador dos canais de cálcio, resultando em efeitos colaterais cardiovasculares. Os compostos mais recentemente projetados possuem ação mais seletiva e são geralmente desprovidos destes efeitos colaterais ^{12,13}.

ACÇÃO ANALGÉSICA DOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA

A sensibilização central é produzida por estimulação repetida de fibras aferentes C, o que resulta na liberação central de substância P (sP), neurocinina A, glutamato e aspartato. Uma vez liberado, o glutamato pode agir nos receptores AMPA, NMDA e metabotrópico. Evidências experimentais sugerem o envolvimento do receptor NMDA na sensibilização central e na hiperalgisia secundária ^{3,14}. Os antagonistas dos receptores NMDA, como o AP-5 e dizocilpina (MK801), previnem o fenômeno de facilitação central na medula espinhal e acredita-se que possam ter um importante papel na hiperalgisia inflamatória. Quando administrados pela via intratecal apresentam atividade analgésica em vários modelos animais.

Acredita-se que os novos antagonistas do receptor NMDA possam ter varias indicações clínicas, incluindo dano cerebral isquêmico, trauma craneoencefálico, epilepsia e analgesia. O seu uso como analgésico é ainda limitado devido aos efeitos colaterais dos produtos disponíveis, particularmente efeitos psicotomiméticos e alterações motoras. A cetamina, conhecida por seus efeitos dissociativos, de forma similar a dizocilpina, bloqueia os canais iônicos associados com o receptor NMDA e é bastante eficiente como analgésico. A memantina, um agente antiviral e antiparkinsoniano derivado da amantadina, também possui atividade bloqueadora dos receptores NMDA e tem demonstrado atividade antinociceptiva em teste de formalina, em ratos. Em princípio, parece que os antagonistas do receptor NMDA podem se constituir no futuro em novos agentes com bom potencial analgésico ^{13,15}.

Foi constatado que a indução de artrite aguda em animais experimentais promove aumento da liberação de glutamato e aspartato no corno dorsal da medula. A administração central através de microdiálise de 6-ciano-7-dinitroquinoxalina-2,3-diona (CNQX), antagonista não-NMDA, em ratos, reduz significativamente a intensidade da inflamação periférica e artrite em articulação de joelho, enquanto o ácido di-2-amino-7-fosfonoheptanóico (AP7), antagonista do receptor NMDA, não revelou nenhum efeito no processo inflamatório, porém impediu o desenvolvimento de hiperalgisia ¹⁶.

Embora o fenômeno de facilitação central e de plasticidade sináptica não estejam completamente compreendidos, alguns eventos celulares associados com a ativação do receptor NMDA parecem de grande importância na fisiopatologia da dor crônica. Vimos anteriormente que a estimulação de aferentes primários promovem a liberação de aspartato, glutamato e substância P (sP) dentro do corno dorsal. A ativação no corno dorsal dos receptores da neurocinina-1 (NK-1) pela substância P, liberada pela estimulação de aferentes primários, produz uma lenta e prolongada despolarização e eleva

o influxo de Ca^{++} extracelular através dos canais de cálcio voltagem-dependentes. Por outro lado, a ação do aspartato e glutamato nos receptores NMDA e metabotrópico poderia produzir influxo de cálcio através dos canais de cálcio. O aumento do Ca^{++} intracelular ativa uma cascata de eventos neuronais que inclui a estimulação de fosfolipases e a conseqüente produção de diacilglicerol (DAG), eicosanoides, 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3), ativação de proteína-cinase C (PKC) e da óxido nítrico sintetase (NOS). A PKC ativada fosforila o receptor NMDA e induz alterações persistentes na membrana celular afetando a permeabilidade da membrana por prolongados períodos. A elevação do Ca^{++} intracelular produzido pelo influxo de cálcio através dos canais de cálcio voltagem-dependentes, operados pelo receptor NMDA ou pela liberação de Ca^{++} dos estoques intracelulares, resulta em indução da expressão de genes imediatamente induzidos, como c-fos e c-jun. Estes agem como terceiro mensageiro, influenciando diretamente no controle transcricional de genes que codificam uma grande variedade de neuropeptídios, incluindo as encefalinas, dinorfina e taquicininas na medula espinhal, influenciando, desta forma, na *memória* da resposta nociceptiva e de outras funções celulares. Além disso, a ativação do receptor NMDA resulta no aumento da produção de óxido nítrico, pela ativação da NOS, que se difunde, ativando a guanilato ciclase e produzindo GMP cíclico^{10,11,17,18}.

Estudos recentes sugerem a importância de outros mecanismos centrais na ação analgésica dos anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) em adição a seu efeito inibitório central e periférico sobre a ciclooxigenase. Dentre estes podemos destacar alguns de maior importância, como por exemplo, todos os AINE, com exceção do ibuprofeno, revertem a hiperalgesia térmica mediada pela ativação dos receptores NMDA, AMPA e NK-1. A indometacina e o ácido acetil-salicílico podem abolir a indução de genes imediatamente induzidos, c-fos e c-jun, via ativação do receptor NMDA na medula espinhal^{18,19}.

SOMATOSTATINA E COLECISTOCININA NA MODULAÇÃO DA DOR

A somatostatina é um tetradecapeptídeo presente em cerca de 5% a 10% das células do gânglio da raiz dorsal da medula, principalmente nas lâminas I e II. Seu principal sítio de ocorrência no encéfalo é na amígdala. A somatostatina e seus análogos estruturais, octeotida e vapreotida, produzem analgesia em diversos modelos animais e tem demonstrado atividade também no homem, quando administrados por via venosa, peridural ou intratecal. O mecanismo de ação da somatostatina ainda não foi estabelecido, embora apresente afinidade pelo receptor opióide. A somatostatina é encontrada em pequenas células do gânglio da raiz dorsal e terminais de aferentes na substância gelatinosa da medula espinhal. Estimulação térmica noxica promove liberação de somatostatina no corno dorsal e a aplicação deste peptídeo resulta em hiperpolarização neuronal e redução da estimulação espontânea, sugerindo uma ação inibitória no corno dorsal. Entretanto, a aplicação espinhal da somatostatina pode desenvolver disfunção motora e paralisia, efeitos não observados com os análogos sintéticos. A importância destes peptídios como analgésicos precisa ainda ser estabelecida. Alguns estudos demonstraram bons resultados com o uso da somatostatina no tratamento da enxaqueca.

A colecistocinina (CCK) é um octapeptídeo encontrado em diversos aferentes no corno dorsal das lâminas I e II da medula espinhal e parece agir indiretamente pela interação com o sistema opióide endógeno, inibindo-o. Pode também ser encontrada em outras áreas encefálicas como no núcleo amigdalóide medial e na substância cinzenta periaquedutal (PAG). Parece que a CCK controla o nível de efetividade dos opióides, não somente na medula, como também em regiões supramedulares. O peptídeo sofre regulação crescente em fibras aferentes, seguida de lesão no nervo. A administração intratecal de CCK antagoniza os efeitos analgésicos dos opióides através dos receptores μ (μ).

O contrário ocorre com os antagonistas da CCK, como L365260 e CI988, que intensificam o efeito analgésico dos opióides. Esta elevação da atividade analgésica é bastante evidente nos animais normais, porém em condições de inflamação crônica os antagonistas da CCK não apresentam este efeito. Acredita-se que nestas condições ocorra uma inibição da liberação de CCK endógena. Em condições normais a CCK não produz hiperalgisia, entretanto, sob condições de estresse, quando se estabelece a ativação do sistema opióide endógeno, a CCK produz hiperalgisia. Diversos estados de dor neuropática estão associados com hiperalgisia e alodinia que são relativamente resistentes a opióides. Sugere-se que isto se deva a um aumento na liberação de CCK, uma vez que os antagonistas de CCK aumentam o efeito da morfina em modelo animal de hiperalgisia neuropática^{13,20}.

Foi postulada a existência de dois tipos de receptor para a CCK, o receptor CCK_A e o CCK_B. Os antagonistas L365260 e CI988 são seletivos para o receptor CCK_B, enquanto a devazepida e a proglumida são antagonistas do receptor CCK_A. Estas drogas encontram-se em investigação para uso clínico e poderão ser bastante úteis em associação com opióides, sem causar intensificação da depressão respiratória e de outros efeitos colaterais. A proglumida isoladamente não possui atividade analgésica, mas quando associada potencializa a atividade analgésica da morfina²¹.

ATIVIDADE DE ANALGÉSICOS NA VIA DE FORMAÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO E DO GMP CÍCLICO

A síntese do óxido nítrico ocorre a partir do aminoácido L-arginina. A óxido nítrico sintetase (NOS) cliva o nitrogênio guanidínico terminal da L-arginina, produzindo o óxido nítrico (NO). O óxido nítrico, uma vez formado, ativará a guanilato ciclase através da ligação com o ferro do grupo heme da enzima, resultando na

formação de guanosina 3', 5'-monofosfato cíclico (GMP cíclico ou GMPc), a partir da guanosina trifosfato (GTP), que atuará como segundo mensageiro. A NOS, enzima responsável pela síntese do NO, de forma similar à cicloxigenase, é encontrada em duas formas ou isoformas. Nas células endoteliais temos a NOS que é produzida constitutivamente, ou seja, pela ação de estímulos orgânicos normais (eNOS) e uma outra, de menor controle orgânico, a óxido nítrico sintetase imunológica (iNOS), que é induzida por mediadores inflamatórios e lipopolissacarídeos. O GMPc formado atua como segundo mensageiro na ativação de uma proteína-cinase que fosforila proteínas intracelulares e regula a abertura de canais iônicos. Assim influencia diretamente diversas respostas fisiológicas, tais como vasodilatação, secreção intestinal, ação antiagregante, fosfotransdução retiniana, envolvimento na patogênese do choque, da cirrose, inflamação e no fenômeno de regulação dos nociceptores. O GMP cíclico formado é metabolizado pela fosfodiesterase interrompendo o ciclo²²⁻²⁵.

O NO é importante para comunicação intercelular em tecidos periféricos e no SNC, incluindo as vias nociceptivas. Acredita-se que a dilatação seletiva dos vasos sanguíneos cerebrais pelo NO possa estar envolvida na fisiopatologia da enxaqueca. Diversos estudos tem evidenciado alguma participação do NO durante a transmissão nociceptiva prolongada, notadamente medular, sugerindo importante papel do NO na dor crônica e neuropática^{26,27}.

No SNC, a liberação de NO encontra-se relacionada com a plasticidade sináptica, potenciação a longo prazo no hipocampo e depressão a longo prazo no cerebelo, fenômenos ligados ao mecanismo de memória e processo de aprendizagem. Evidências experimentais mais recentes sugerem que estas ações centrais do NO são mediadas pela estimulação glutamatérgica envolvendo os receptores NMDA. Esta ação requer um co-fator para a atividade da NOS que foi definida como sendo a calmodulina. O passo inicial envolve a estimulação dos receptores

NMDA pelo glutamato ou outro agonista glutamatérgico promovendo a abertura dos canais de cálcio, com conseqüente ligação do Ca^{++} à calmodulina, que então ativar a NO sintetase e liberação de NO, que por seu turno promoverá uma elevação nos níveis de GMPc intracelular. Mais recentemente Xu e col (1996)²⁸ demonstraram que a acetilcolina promove a síntese de óxido nítrico na medula espinal. Portanto, as vias ligadas ao receptor NMDA e ao receptor colinérgico muscarínico ativam a óxido nítrico sintetase aumentando a produção de GMPc^{26,27,29}. Porém, existe na literatura uma certa contradição sobre o verdadeiro papel do óxido nítrico na nocicepção. Em estudos experimentais Meller & Gebhart (1993)¹⁷ constataram que a hiperalgisia térmica requer a ativação de receptores NMDA na medula e é mediada pela produção de óxido nítrico, enquanto a hiperalgisia mecânica requer a coativação dos receptores AMPA e metabotrópico e é mediada por produtos da cicloxigenase. Observaram ainda que a administração intratecal de L-NAME, um inibidor da NOS, ou a inibição da guanilato ciclase pelo azul de metileno atenuam a hiperalgisia térmica mediada pelos receptores NMDA. Por outro lado, Ferreira (1993,1995)^{30,31} constatou que os agentes capazes de promover hiperalgisia o fazem através da elevação dos níveis intracelulares de AMP cíclico/cálcio, resultando na ativação de uma proteína cinase intracelular com fosforilação de proteínas e ativação de sistemas efetores ligados à proteína G ou de canais iônicos, enquanto que a estimulação do sistema L-arginina/NO/GMPc, por outro lado, promove a regulação decrescente dos nociceptores e analgesia. De acordo com Ferreira (1995)³¹ a regulação funcional dos nociceptores depende do equilíbrio entre a produção de AMPc/GMPc. Foi ainda constatado por este autor que durante a inflamação experimental induzida por carragenina, a produção local de L-arginina induz antinocicepção que pode ser bloqueada por inibidores da NOS, como o L-NMMA (NG-monometil-L-arginina). Ainda, os agentes que promovem liberação de óxido

nítrico antagonizam a hiperalgisia induzida pelo estímulo inflamatório e um inibidor da fosfodiesterase, enzima que inativa o GMPc, é capaz de potencializar a ação analgésica destes compostos. Foi também proposto por Duarte e col (1990)³² que os efeitos analgésicos periféricos da acetilcolina possam ser mediados pela produção de óxido nítrico.

Espera-se que em futuro bastante breve possa ser melhor esclarecido o verdadeiro papel do NO na nocicepção, notadamente com a aplicação dos diversos agentes com ação em diferentes sítios de seu ciclo.

MODULAÇÃO SUPRAMEDULAR E SISTEMA DESCENDENTE DE MODULAÇÃO DA DOR

Descobertas recentes sugerem haver mecanismos inibitórios da transmissão do estímulo nociceptivo, não somente em segmentos medulares, como também em nível supraespinal, constituindo o sistema analgésico endógeno. O conhecimento bioquímico destas vias inibitórias descendentes tem propiciado o surgimento de importantes fármacos, alguns já em uso e outros em fase de ensaios clínicos ou pré-clínicos.

Os modelos descritos para o sistema inibitório descendente da dor consistem principalmente de quatro partes interligadas do SNC: a) sistemas corticais e diencefálicos; b) substância cinzenta periaquedutal (PAG) e periventricular que são ricas em encefalinas e receptores opióides, que podem ser ativados tanto por estimulação elétrica como por microinjeções de pequenas quantidades de opióides; c) partes do bulbo rostroventral, especialmente o núcleo magno da rafe (NMR) e núcleos adjacentes que recebem impulsos excitatórios da PAG, e que por sua vez, enviam fibras serotoninérgicas e noradrenérgicas, via funículo dorsolateral, que se projetam para o corno dorsal da medula e bulbo; d) o corno dorsal bulbar e medular que recebe terminais de axônios do NMR e núcleos adjacen-

tes. Estas fibras descendentes são serotoninérgicas e terminam entre as células de transmissão nociceptiva nas lâminas I, II e V, onde inibem seletivamente neurônios nociceptivos, incluindo interneurônios e os tratos ascendentes

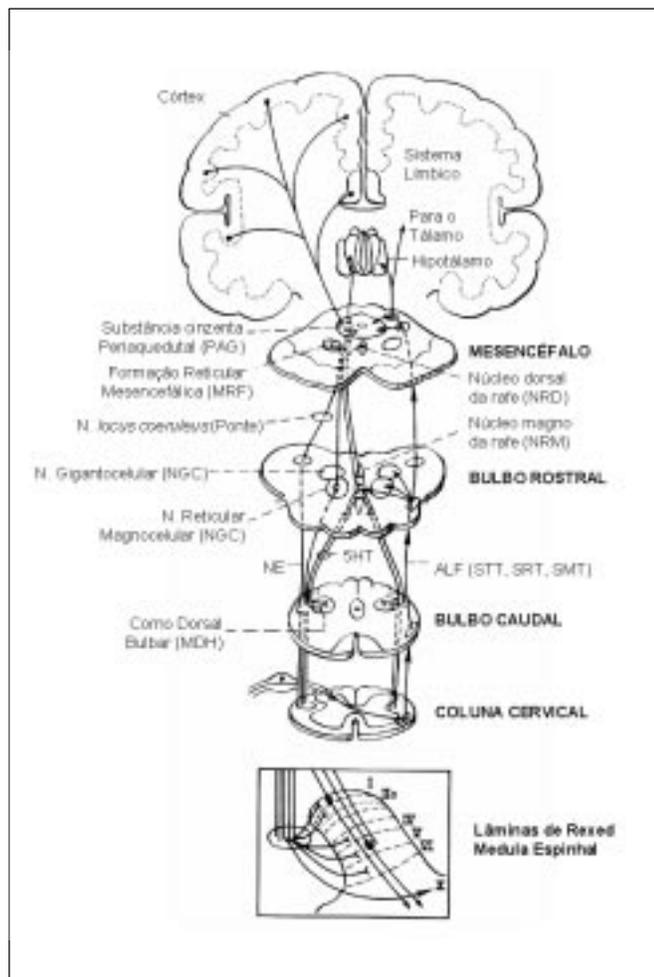


Fig 4 - Sistema inibitório descendente endógeno de controle da dor. O fascículo anterolateral ascendente (ALF) composto dos tratos espinotalâmico (STT), espinoreticular (SRT) e espinomesencefálico (SMT), enviam estímulos ascendentes para o núcleo magno da rafe (NRM), para o núcleo magnoceleular (NMC), para o núcleo reticular gigantocelular (NGG) e para a substância cinzenta periaquedutal (PAG), via núcleo cuneiforme. O ALF também envia estímulos neuronais para a formação reticular do bulbo e ponte, para o núcleo dorsal da rafe (NRD) e para a formação reticular mesencefálica (MRF). A PAG recebe importante ativação de estruturas rostrais como do córtex frontal e insular e de outras partes cerebrais envolvidas na cognição, bem como do sistema límbico tálamo e hipotálamo. O locus coeruleus na ponte é a fonte mais importante de neurônios noradrenérgicos (NE) para a PAG e corno dorsal. As estruturas mesencefálicas (PAG, NRD e MRF) contém encefalina, dinorfina e serotonina (5-HT) (Adaptado com permissão de Bonica JJ, Yaksh T, Liebeskind JC et al. - Biochemistry and modulation of nociception and pain, em: Bonica JJ - The Management of Pain, 2nd Ed, vol 1, Malvern, Lea & Febiger, 1990; 95-121).

que se projetam rostralmente, como os tratos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesencefálico. Além do sistema opióide endógeno, representado pelos opióides endógenos e receptores opióides, os neurônios noradrenérgicos, originários no *locus ceruleus*, representam outro importante grupo de fibras que contribuem para a formação do sistema endógeno da dor. Estudos recentes também tentam evidenciar a participação do sistema colinérgico central na fisiopatologia da dor (Figura 4)^{1,33-36}.

SISTEMA OPIÓIDE ENDÓGENO E DROGAS OPIÓIDES

Após a descoberta e caracterização anatômica e bioquímica do sistema endógeno de modulação da dor, surgiram inúmeras investigações na tentativa de esclarecer a farmacologia deste importante sistema de modulação, visando principalmente o emprego de novos fármacos de maior seletividade e potencialidade analgésicas. Os opióides são os principais representantes deste grupo, com grande expansão até os dias atuais (Quadro I). Embora de uso bastante antigo, somente a partir de 1973 ficou elucidado o mecanismo de ação destes fármacos, quando Simon e colaboradores, Terenius e também Pert & Snyder, descreveram, simultaneamente, evidências bioquímicas da existência dos receptores opióides no SNC. Até o momento já foram descritos os seguintes receptores opióides: mu (μ), kappa (κ), sigma (σ), delta (δ) e epsilon (ϵ). Ademais já foram descritos subtipos dos receptores μ e κ . Admite-se que o receptor μ_1 seja o mediador das ações analgésicas supraespinhais e da liberação de prolactina. O μ_2 é caracterizado pela depressão respiratória, liberação de hormônio do crescimento, queda da dopamina cerebral, trânsito no trato gastrointestinal, euforia e dependência física dos opióides. O receptor κ é responsável pela analgesia medular, miose, sedação e inibição da liberação do hormônio antidiurético. O receptor σ é responsável pela disforia, alucinações, es-

estimulação respiratória e vasomotora e o receptor δ pela analgesia medular e queda da dopamina cerebral. Acredita-se que os receptores δ , por sua localização nas regiões límbicas, estejam relacionados com as alterações do comportamento afetivo^{9,37,38}.

Estudos mais recentes de clonagem dos

Quadro I - Classificação das Drogas Opióides
(Carvalho WA & Viana W, 1994)³⁸

<p>I - Opióides Agonistas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compostos naturais <ul style="list-style-type: none"> • Derivados fenantrênicos <ul style="list-style-type: none"> - Morfina - Codeína - Tebaina • Derivados Benzilisoquinolínicos <ul style="list-style-type: none"> - Papaverina - Noscapina - Compostos semissintéticos <ul style="list-style-type: none"> - Dionina - Heroína - Derivados da tebaina (etorfina) - Compostos sintéticos <ul style="list-style-type: none"> • Derivados morfínicos <ul style="list-style-type: none"> - Levorfanol • Derivados fenilpiperidínicos <ul style="list-style-type: none"> - Meperidina - Fentanil - Alfentanil - Sufentanil - Remifentanil - Carfentanil - Lofentanil - Rapifentanil - Mirfentanil - Loperamida - Loperamida - Difenoxil • Derivados da Difenilpropilamina <ul style="list-style-type: none"> - Metadona - Propoxifeno • Derivados do ciclohexanol <ul style="list-style-type: none"> - Cloridrato de tramadol 	<p>II - Agonista-Antagonista e Agonistas Parciais</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agonistas parciais em receptores Kappa (κ) sigma (σ) e antagonista de Mu (μ) <ul style="list-style-type: none"> - Ciclazocina - Nalorfina - Nalbufina - Pentazocina - Levorfan - Agonistas parcial em Mu (μ) <ul style="list-style-type: none"> - Buprenorfina - Meptazinol - Dezocina <p>III - Antagonistas opióides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Naloxona - Naltrexona - Nalmefena - Naloxonazina - Naltrexonazina
---	--

receptores opióides demonstraram que eles encontram-se localizados na superfície das membranas celulares, assumindo uma configuração transmembrana formada por sete domínios ou alças hidrofóbicas de polipeptídeo em forma de α -hélice. Os domínios transmembrana encontram-se interligados por três alças hidrofóbicas intracelulares (Figura 5). Estes receptores estão acoplados a um nucleotídeo guanílico ligado a uma proteína reguladora (Proteína G) que medeia os efeitos celulares, incluindo inibição da adenilciclase, ativação dos canais de potássio e inibição dos canais de cálcio voltagem-dependentes. O receptor opióide, portanto, per-

tence à superfamília dos receptores de membrana acoplados à proteína G, juntamente com outros importantes receptores do sistema de modulação da dor, incluindo os receptores adrenérgicos, colinérgico muscarínico, serotoninérgico, dopaminérgico, natriurético atrial, da colecistocinina^{9,39-42}.

Sabe-se atualmente que em nível molecular a ativação dos receptores mu (μ) e delta (δ) encontra-se associada à elevação na condutância ao potássio (abertura dos canais de K^+), hiperpolarizando a célula. O receptor μ está funcionalmente acoplado à adenilciclase, um sistema efetor da proteína G. A ativação do receptor kappa (κ) induz redução na condutância do cálcio. Este efeito é devido ao fechamento dos canais de cálcio tipo N, também associados à proteína G. Acredita-se que o receptor sigma (σ) esteja associado aos canais iônicos ativado pelo glutamato e pode contribuir para a disforia produzida por alguns dos opióides^{39,40,43-46}.

Acredita-se que o efeito analgésico dos opióides na dor inflamatória seja desenvolvido pela ativação dos receptores μ , δ e κ . No processo de lesão celular são liberados mediadores inflamatórios, entre os quais as prostaglandinas do grupo E (PGE_2), que ativarão a adenilciclase, via proteína G estimulatória (G_s), causando sensibilização do nociceptor. A ativação dos receptores μ interrompe este processo, pela ativação

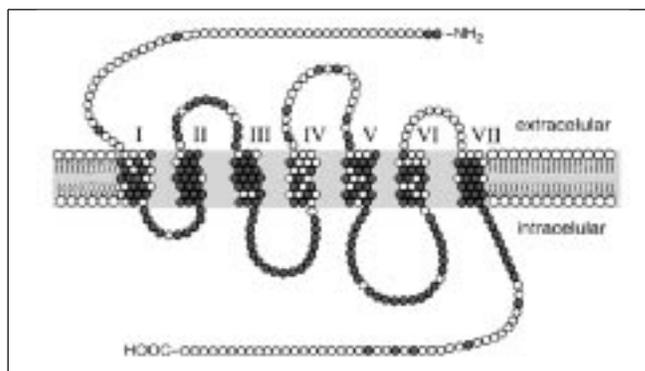


Fig 5 - Estrutura molecular do receptor opióide e seqüência de aminoácidos dos receptores μ , κ e δ
Observar os sete domínios transmembrana (I-VII) e as alças intra e extracelulares (com permissão de Reisine T, Pasternak G - Opioid Analgesics and Antagonists, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1996; 521-555)

de uma proteína G inibitória (Gi), prevenindo, desse modo, a sensibilização do nociceptor. Acredita-se que os receptores δ e κ que medeiam a analgesia periférica estejam situados em neurônios simpáticos e impeçam a liberação de mediadores nócicos. Estas observações explicam, em parte, o sucesso obtido com o uso intraarticular de morfina para analgesia pós-operatória em cirurgias artroscópicas do joelho^{44,47}.

Grande avanço tem ocorrido nos últimos anos na biologia molecular, na tentativa de elucidar os mecanismos de produção e destino dos receptores. Assim como os demais, os receptores opióides tem um ciclo que pode receber influência de diversos estímulos. A administração de um agonista opióide causa uma regulação decrescente do número de receptores opióides e altera o acoplamento à proteína G, a atividade da adenililciclase e a condutância ao potássio, enquanto que a administração crônica de um antagonista opióide resulta em regulação crescente, com aumento do número de receptores e elevação da potência de um agonista opióide. Os estudos dos mecanismos moleculares de regulação dos receptores opióides indicam que os opióides endógenos e aqueles aplicados exogenamente agem nos receptores opióides, influenciando a expressão de genes opióides através da formação dos fatores de transcrição. Inicialmente formam-se os fatores de transcrição imediatamente induzidos, como c-fos, CREB, c-jun, que se ligarão a sítios específicos contendo seqüência particular de DNA na região promotora do gene alvo. Após a ativação transcricional do gene alvo, os conseqüentes efeitos a curto e longo prazo podem então se manifestar. Tais efeitos podem ocorrer na mesma célula com realimentação negativa ou em sítios distantes, onde a atividade neural é modulada pelas ações dos produtos finais da transcrição e subsequente translação do gene. Esta observação é extremamente importante, uma vez que os estímulos nociceptivos podem estimular a *memória* da dor, alterando a plasticidade do SNC e desencadeando a estimulação

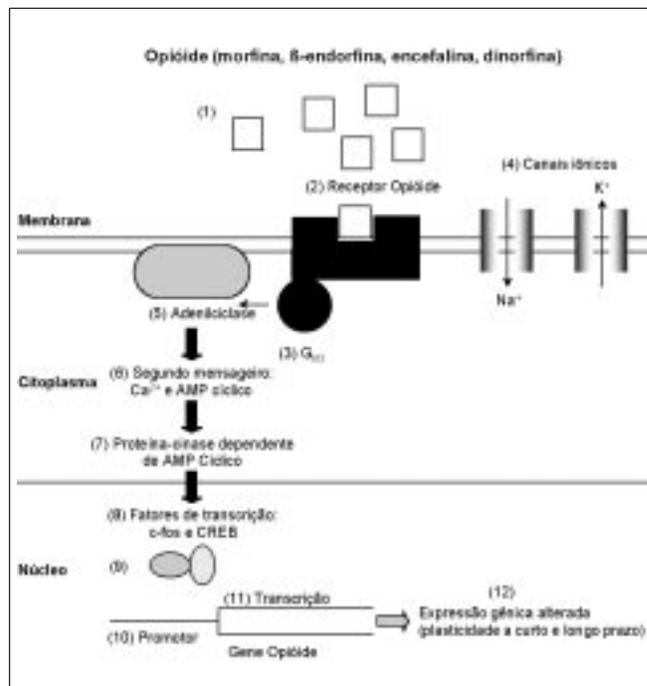


Fig 6 - Modelo do mecanismo celular dos efeitos dos opióides na regulação do gene opióide

Agente opióide (morfina, β -endorfina, encefalina, dinorfina) age sobre receptores específicos (μ , κ ou δ) localizados na membrana celular (2). Estes receptores estão acoplados à proteína G (3) que pode afetar a condutância do canal iônico (4) e adenililciclase (5). Os opióides interagem preferencialmente com receptores μ , κ ou δ acoplados a diferentes tipos de proteína G. A adenililciclase pode ser ativada ou inibida pelos opióides, dependendo quando a droga é dada aguda ou cronicamente. A ativação ou inibição da adenililciclase resulta na elevação ou redução dos níveis do segundo mensageiro, incluindo o AMP cíclico (6) e conseqüentemente alterações na proteína cinase dependente de AMP cíclico (7). A atividade da proteína cinase pode alterar a expressão gênica pela regulação dos fatores de transcrição (8), incluindo a proteína de ligação do elemento de resposta do AMP cíclico (CREB-cyclic AMP response element binding protein) e genes imediatamente induzidos (IEG-Immediate early genes) como o c-fos, jun B, etc. A transcrição de alguns destes IEG pode ser regulada pelo CREB (c-fos). Alguns destes reguladores da transcrição podem ser positivos ou negativos. O fator de transcrição pode-se ligar a regiões promotoras do gene que eles regulam (9). Os fatores de transcrição se ligam em sítios específicos que contêm seqüências particulares de DNA na região promotora do gene (10). Por exemplo, o CREB se liga no sítio 2 para o elemento de resposta do AMP cíclico da região promotora do gene da proencefalina. Após a ativação transcricional do gene (11) ocorre o conseqüente efeito a curto e longo prazo (12). Estes efeitos podem ser na própria célula (feedback negativo) ou em sítios distantes onde a atividade neural é modulada pela ação dos produtos finais resultante da transcrição e subsequente translação do gene (exemplo met e leu-encefalina no caso do gene da proencefalina) (Adaptado com permissão de Borsook D-opioid and neurotrophic effects. Curr Opin Anaesthesiol, 1994; 7:352-357).

de fatores de transcrição capazes de estimular genes que influenciarão a produção de neuropeptídeos e neurotransmissores capazes de modular

a resposta nociceptiva (Figura 6) ⁴⁶⁻⁴⁹.

O princípio da regulação dos receptores opióides e da modulação central da dor tem sido aplicado em anestesiologia como modelo da denominada analgesia preemptiva. O propósito da analgesia preemptiva é o de prevenir ou mesmo reduzir o desenvolvimento de qualquer *memória* do estímulo doloroso no sistema nervoso, que é capaz de desencadear uma cascata de liberação de neurotransmissores e neuropeptídios estimulatórios, promovendo conseqüentemente os fenômenos de sensibilização central ^{50,51}.

Ainda não dispomos de fármacos capazes de interferir diretamente neste mecanismo de transcrição genética, mas possivelmente no futuro possamos dispor de potentes analgésicos com atividade predominante sobre este importante alvo.

ADENOSINA E ANÁLOGOS NA TRANSMISSÃO NOCICEPTIVA

Foi demonstrado mais recentemente que parte das ações analgésicas dos opióides pode ser mediada através da liberação de adenosina e que os antagonistas do receptor da adenosina inibem parcialmente os efeitos antinociceptivos da morfina. Há considerável evidência sugerindo que a adenosina exerce um efeito modulatório na transmissão nociceptiva, tanto na periferia quanto no sistema nervoso central. Os receptores da adenosina são classificados em duas classes, a saber: A₁ e A₂. Os receptores A₁ medeiam predominantemente os efeitos inibitórios da transmissão sináptica, enquanto os receptores A₂ são principalmente excitatórios. Ambos são encontrados no SNC, notadamente na região superficial do corno dorsal, onde podem estar localizados em pequenos interneurônios. Os receptores A₂ da adenosina estão acoplados ao adenilato ciclase e sua estimulação resulta na produção de AMP cíclico e redução na permeabilidade iônica ao íon potássio, ações que contribuem para a hiperexcitabilidade de fibras aferentes. Por outro lado, os receptores A₁ da adenosina encontram-se nega-

tivamente acoplados a adenilato-ciclase e sua ativação promove uma diminuição da produção da AMP cíclico e redução da excitabilidade de neurônios aferentes pelo bloqueio promovido na condutância ao Ca⁺⁺ ou pelo aumento na permeabilidade aos íons K⁺, causando conseqüentemente antinocicepção ⁵².

A administração intratecal de análogos da adenosina produz potente efeito antinociceptivo, acompanhado de certo distúrbio motor. A administração sistêmica de agonistas da adenosina é também eficiente, porém é acompanhada de efeitos cardiovasculares (hipotensão arterial e depressão cardíaca). Estudos realizados com agonistas seletivos sugerem que as ações antinociceptivas resultem da ativação de receptores A₁, relacionados com efeitos inibitórios pré- e pós-sinápticos no corno dorsal. Estes análogos agonistas possuem também efeito na transmissão nociceptiva na periferia. Tais achados sugerem a possibilidade de que as drogas agonistas seletivas dos receptores A₁ possam vir a ser úteis como agentes analgésicos, seja em aplicação sistêmica, seja peridural ou intratecal, com a possibilidade de associação com os opióides. Contudo, para as aplicações sistêmicas necessita-se da obtenção de produtos mais seletivos, com redução dos efeitos cardiovasculares e com melhor penetração no SNC. A hiperalgesia mecânica produzida pela administração local de adenosina, desenvolvida pela ativação de receptores A₂, pode ser bloqueada pela aplicação de antagonistas seletivos do receptor A₂, como o PD 081360-0002 ^{13,53}.

SISTEMA α 2-ADRENÉRGICO NA MODULAÇÃO DA DOR

Em adição ao sistema opióide inibitório descendente a via noradrenérgica representa um outro importante sistema de modulação inibitório do estímulo nociceptivo central.

Os receptores α 2-adrenérgicos encontram-se localizados em terminais de aferentes primários, periféricos e espinhais, em neurônios na lâmina superficial da medula espinhal e em

diversos núcleos do tronco encefálico implicados na analgesia, sugerindo a possibilidade de ação analgésica em níveis periférico, medular e no tronco encefálico. O *locus coeruleus* representa o grupo mais importante de neurônios noradrenérgico central e é formado por um pequeno núcleo localizado na substância cinzenta da ponte, na parte mais superior do tronco cerebral e sob o assoalho do quarto ventrículo, estabelecendo conexões difusas com diversas regiões do cérebro, dando origem a projeções para o córtex, hipocampo, cerebelo e medula espinhal. Os efeitos antinociceptivos do sistema adrenérgico central parecem ser mediados somente pelos receptores α_2 -adrenérgicos, uma vez que tais efeitos podem ser antagonizados pelos bloqueadores α -adrenérgicos e não sofrem nenhuma influência dos bloqueadores β -adrenérgicos. Embora os receptores α_2 -adrenérgicos possam existir em localizações pré- e pós-sinápticas, os sítios α_2 espinais responsáveis pela antinocicepção estão localizados pós-sinápticamente⁵⁴.

O receptor α_2 -adrenérgico pertence à superfamília dos receptores de membrana acoplados à proteína G. A estrutura do α_2 -receptor é formada por uma cadeia polipeptídica única que apresenta uma configuração serpentiforme no interior da membrana. A cadeia polipeptídica apresenta-se dobrada formando sete alças ou domínios hidrofóbicos, cada um formado por cerca de 20 a 30 aminoácidos, em forma de α -hélice transmembrana (Figura 7)^{42,55,56}.

Existem pelo menos cinco mecanismos efetores distintos que são diretamente modulados pela ativação do receptor α -adrenérgico: o sistema adenilil-ciclase/AMP cíclico, os sistema fosfolipase C/fosfato de inositol, a estimulação de fosfolipase A₂, a ativação dos canais de K e inibição dos canais de cálcio. Parece que os dois últimos mecanismos encontram-se principalmente envolvidos no mecanismo de analgesia. Mais recentemente foi demonstrado que a via óxido nítrico-GMP cíclico é também um sistema efetor acoplado ao receptor α_2 , mediando a sedação. Foi constatado que a clonidina e

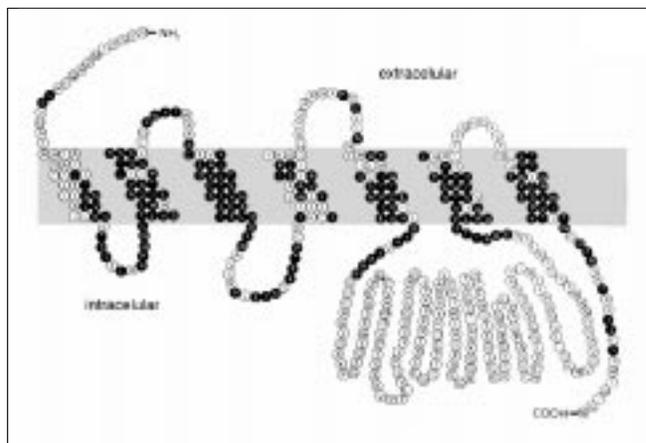


Fig 7 - Estrutura molecular e configuração do receptor α_2 -adrenérgico na membrana celular
Com permissão de Harrison JK, Pearson WR, Lynch KR - Molecular characterization of α_1 -adrenoceptors. Trends Pharmacol Sci, 1991; 12:62-7.

dexmedetomidina, em doses sedativas, diminuem o GMPc no cerebelo, córtex cerebral, hipocampo e núcleo caudado, enquanto que a ioimbina e o atipamezol inibem este efeito. Diversos agentes anestésicos venosos e inalatórios são capazes de inibir a produção de óxido nítrico neural^{57,58}. A resposta mais freqüentemente observada após a estimulação dos receptores α_2 -adrenérgico é a inibição da adenil-ciclase. A redução resultante na produção do AMP cíclico, atenua a estimulação da proteína cinase dependente de AMPc e conseqüentemente reduz a fosforilação de proteínas alvo regulatórias. Entretanto, em alguns casos, a redução na produção de AMPc não é suficiente para mediar os efeitos do receptor α_2 -adrenérgico. Outro mecanismo pode ser através da elevação do efluxo de K⁺ através da ativação dos canais de potássio, promovendo uma hiperpolarização da membrana excitável, suprimindo a estimulação neuronal. A estimulação dos receptores α_2 -adrenérgicos pode também suprimir a entrada de cálcio, via canais de cálcio operados por voltagem nos terminais de neurônios, resultando na inibição da liberação de neurotransmissores. A inibição dos canais de cálcio tem sido associado a ação antinociceptiva da clonidina em ratos^{59,60}.

Experimentos realizados em animais de-

monstraram que a administração intratecal de clonidina é capaz de liberar acetilcolina no corno dorsal, sugerindo que parte da analgesia dos agonistas α_2 -adrenérgicos se deve à ativação do sistema colinérgico medular. Esta possibilidade é reforçada por duas importantes observações: primeiro, pela elevação da concentração de acetilcolina no líquor seguida da aplicação peridural de clonidina e segundo, pela potencialização da analgesia peridural da clonidina associada à aplicação intratecal de neostigmina, um inibidor da colinesterase, enzima responsável pela metabolização da acetilcolina na sinapse colinérgica⁶¹⁻⁶⁴. Os agonistas α_2 -adrenérgicos também aumentam a analgesia intramedular de opióides.

A clonidina intensifica os bloqueios sensitivo e motor resultantes da aplicação peridural ou bloqueio de nervo periférico com anestésico local. Alguns investigadores sugerem uma ação anestésica local própria da clonidina o que tem propiciado a associação da droga com anestésicos locais em bloqueios de nervos periféricos ou em aplicação peridural, para o tratamento de dores crônicas. Esta ação da clonidina, semelhante a um anestésico local e a interação com anestésicos locais, tem sido explicadas por três possíveis mecanismos. Primeiro, a clonidina bloqueia a condução de fibras A- δ e C e aumenta a condutância de potássio em neurônios isolados *in vitro* e intensifica o bloqueio de condução dos anestésicos locais. Segundo, a clonidina pode causar vasoconstrição local, diminuindo conseqüentemente a dispersão e remoção vascular local do anestésico local em torno das estruturas neurais. Terceiro, quando a clonidina é associada a anestésicos locais para aplicação espinal ou em bloqueios periféricos intensifica e prolonga a ação analgésica e diminui o tempo de instalação do bloqueio^{58,65}.

As drogas α_2 -adrenérgicas podem ser agrupadas nas três classes seguintes: feniletilaminas (alfametilnoradrenalina), imidazolininas (clonidina, dexmedetomidina) e oxalozepinas (azepexol). A seletividade das drogas α_2 -adrenérgicas é variada, como podemos observar no

Quadro II - Seletividade de Agonistas α_2 -adrenérgicos (MAZE & TRANQUILLE, 1991)⁵⁹

$\alpha_1 > \alpha_2$	$\alpha_1 = \alpha_2$	$\alpha_2 > \alpha_1$	$\alpha_2 \gg \alpha_1$
Cirazolina	Adrenalina	Clonidina	Azepexol
Metoxamina	Noradrenalina	Guanabenz	Medetomidina
Fenilefrina		Guanfacina	Rilmenidina
Amidefrina		Tizanidina	Detomidina
		Xilazina	

quadro II.

Diversos agonistas α_2 -adrenérgicos foram recentemente testados como analgésicos e administrados por via sistêmica (oral, muscular, venosa e retal), peridural, intratecal e transdermicamente, isoladamente ou associados a opióides, para analgesia pré, per e pós-operatória e no tratamento da dor crônica. Além da ação analgésica, possuem ação sedativa e ansiolítica e tem sido usados também com a finalidade de reduzir as doses de opióides, tiopental e de anestésicos inalatórios, na analgesia preemptiva no pré-operatório e para reduzir a instabilidade hemodinâmica e a pressão intraocular no intraoperatório. Foi também recentemente sugerido que os agonistas α_2 -adrenérgicos podem proteger o cérebro de lesão isquêmica cerebral.

Embora a clonidina, droga protótipo dos agonistas α_2 -adrenérgicos, tenha sido introduzida na terapêutica como antihipertensivo há mais de 25 anos, seu uso na prática anestésica é relativamente recente. A maior experiência com este grupo de drogas foi obtida na medicina veterinária, onde tem sido usado principalmente como anestésicos em associação com quetamina e outras drogas. A droga α_2 -adrenérgica mais utilizada com este propósito é a xilazina, por via intramuscular, intravenosa ou peridural. Outras drogas α_2 -adrenérgicas foram recentemente liberadas, notadamente a clonidina, azepexol, medetomidina, rilmenidina e detomidina⁵⁹.

A maior experiência em medicina humana é com a clonidina. A clonidina tem sido usada como pré-anestésico, como suplemento em anestesia geral para cirurgia cardíaca e oftal-

mológica, em analgesia pós-operatória por via peridural em analgesia controlada pelo paciente (PCA), em analgesia de parto e para cesariana, em bloqueios de plexo associada a anestésicos locais e em pediatria. No tratamento da dor do câncer a clonidina tem sido também usada por via intratecal e peridural.

Diversos estudos demonstraram a utilidade da clonidina como medicação pré-anestésica. Suas principais vantagens incluem as ações sedativas, ansiolítica, simpatolítica e antispasmodica, como também a capacidade de reduzir as doses intraoperatórias dos anestésicos voláteis e dos opióides. A clonidina tem sido recomendada como pré-anestésico em doses orais entre 2 a 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. A administração oral de 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de clonidina, noventa minutos antes do paciente ser encaminhado ao centro cirúrgico encontra-se associada a importantes efeitos, incluindo sedação, ansiólise, atenuação das respostas hemodinâmicas à intubação e de efeitos hiperdinâmicos de agentes anestésicos simpatomiméticos como desflurano, quetamina e isoflurano. Uma outra grande vantagem da utilização dos α_2 -agonistas como pré-anestésicos deve-se à habilidade destas drogas em potencializar a ação analgésica dos opióides e reduzir a dose dos anestésicos inalatórios durante a anestesia geral. Foi demonstrado, neste particular, uma redução de 40% no consumo de anestésicos inalatórios e de 74% na de fentanil, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos tratados simultaneamente com clonidina ou dexmedetomidina. Esta atividade de potencialização foi observada com diversos tipos de anestésicos voláteis e intravenosos, como também em bloqueios regionais. Além da estabilidade hemodinâmica no período peroperatório, a clonidina administrada como pré-anestésico é capaz de prevenir o efeito indesejável da elevação da pressão intraocular em cirurgias oftalmológicas de pacientes idosos^{56-59,66-70}.

A mais larga experiência observada com o uso clínico da clonidina é através da administração peridural. O uso da clonidina por via peridural, em bolo ou em infusão contínua, iso-

ladamente ou em combinação com opióides (sufentanil, fentanil, morfina) e anestésicos locais, tem sido largamente empregado para analgesia per e pós-operatória, no tratamento de dores crônicas e do câncer e em obstetrícia. A dose de clonidina usada por via peridural na maioria destas condições clínicas tem variado de 300 à 800 μg , com duração da analgesia em torno de 4-5 horas (Quadro III)^{58,59,70}.

Após a administração peridural em vo-

Quadro III - Experiência clínica com clonidina em anestesia regional (Eisenach et al, 1996)⁵⁸

Grupo de pacientes	Uso	Dose	Efeitos	Efeitos colaterais
Administração Peridural				
Dor do câncer	+ Morfina	30 $\mu\text{g/h}$	Melhora da dor, reduz a morfina	Sedação transitória, ↓ pressão arterial (PA)
Dor crônica	Sozinha	30 $\mu\text{g/h}$	Melhora da dor especialmente na dor simpática, desalocação	Sedação transitória, ↓ pressão arterial
No intraoperatório	Sozinha	300-600 μg	Redução de anestésico - 50-75%	↓ Pressão arterial (PA)
	+ Anest. Local	150 μg	Prolonga a anestesia de 50-100%	Sedação, ↓ pressão arterial
No pós-operatório	Sozinho	400 μg	Analgesia por 5 h em 100%	Sedação intensa, ↓ PA
	+ opióide	75 - 150 μg	Reduz o uso de opióide em 50%	Mínimo
Em obstetrícia (parto)	+ Bupivacaína	75 μg	Prolonga a analgesia em 100%	< hipoxemia que com opióide
Em pediatria (caudal)	+ Bupivacaína	1-3 $\mu\text{g/kg}$	Prolonga a analgesia em 100%	Mínimo
Administração espinal				
No intraoperatório	+ Bupivacaína	75-150 μg	Prolonga a analgesia em 30%	Mínimo
No pós-operatório	Sozinha	150-300 μg	Analgesia de 7-10 horas	Sedação, ↓ PA
Bloqueio de nervo periférico				
No intraoperatório	Mepivacaína	10-100 μg	Prolonga analgesia / anestesia em 50-100%	Mínimo

PA = Pressão arterial ↓ diminui

luntários e pacientes, a clonidina é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração no sangue arterial dentro de 10 minutos e no sangue venoso em 30-45 minutos e com meia-vida de eliminação de 13-15 horas. A duração da analgesia por via peridural é de 3-5 horas. Ao contrário da distribuição sangüínea, há uma estreita correlação entre a concentração da clonidina no líquido e a analgesia seguida da administração peridural. O pico de concentração da droga no líquido com esta modalidade de aplicação é atingido dentro de 30-60 minutos. A administração intratecal de 150 μg de clonidina para cesariana ou cirurgias ortopédicas de pequeno porte fornece uma analgesia de 4-6 horas de duração. A meia-vida de eliminação da clonidina no fluido espinal é de 1,1 horas^{71,72}.

A administração peridural de clonidina,

em bolo de 100-900 µg ou em infusão contínua de 12,5-70 µg.h⁻¹, no tratamento da dor crônica do câncer, resultou em excelente analgesia⁷³. Em outros estudos de dor crônica a clonidina por via peridural apresentou resultados bastante satisfatórios, principalmente em dor por desafe-rentação, neuralgia pós-herpética, distrofia simpático reflexa e dor fantasma por amputação de membros inferiores. A administração transdér-mica de clonidina revelou bons resultados no alívio da dor da neuropatia diabética⁷⁴⁻⁷⁶.

Diversos estudos tem evidenciado a eficácia analgésica da clonidina por via peridural no per e pós-operatório, seja aplicada isolada-mente ou em associação com opióides agonis-tas do receptor µ, com anestésicos locais ou com inibidores da colinesterase, com grande van-tagem na intensificação e prolongamento da atividade analgésica e maior estabilidade hemodinâmica. Os efeitos colaterais mais comumente observados na aplicação peridural de clonidina no pós-operatório são repre-sentados principalmente por hipotensão arterial, bradicardia, sedação e boca seca (Quadro III)⁵⁸.

A clonidina é também usada, há longo tempo, como antihipertensivo durante a gravidez, condição clínica em que ocorre uma grande transferência transplacentária da droga, seguida tanto da aplicação oral quanto peridural, porém, sem nenhum registro de efeitos cola-terais para o feto. A clonidina tem sido também usada com sucesso em obstetrícia, principal-mente por via peridural, tanto para analgesia de parto quanto para cesariana, isoladamente ou associada a anestésico local e opióide. Nos es-tudos realizados em obstetrícia não foram obser-vadas alterações da frequência cardíaca fetal e também do índice de Apgar nos recém-nascidos. Estudos realizados em animais revelaram que a clonidina peridural não afeta o fluxo sangüíneo uterino e não produz estresse no feto. Os efeitos colaterais da clonidina em obstetrícia são simi-lares aos de outras populações cirúrgicas. A administração de clonidina (400-800 µg) asso-ciada a bupivacaína por via peridural prolonga a duração do bloqueio motor e sensitivo, retar-

dando o tempo para alta da paciente da sala de recuperação pós-anestésica. Doses maiores do que 100 µg, administradas em bolo por via peridural geralmente encontram-se associadas a sedação mais intensa de forma dose-depen-dente. Outros investigadores observaram que doses de 400-800 µg produzem hipotensão ar-terial, requerendo tratamento em 2-10% das mulheres^{58,77,78}.

A clonidina produz sedação e aumento dos estágios I e II do sono pela atuação no locus coeruleus, estrutura anatômica relacionada a uma grande variedade de processos de regu-lação fisiológica, incluindo a regulação do sono e o despertar, atenção, orientação, aprendi-zagem e memória, estresse, nocicepção e funções autonômicas e endócrinas. A ação hip-nótica é mediada pelos receptores α₂-adrenérgi-cos que se encontram neste caso acoplados a uma proteína G inibitória (Gi), que produz inibição da adenilato ciclase e conseqüente-mente da liberação de AMP cíclico. A clonidina produz sedação dose-dependente na faixa de 50-900 µg com instalação rápida (< 20 minutos), independente da via de administração. Após a aplicação em bolo de 700 µg por via peridural a sedação é intensa com duração de cerca de 4-6 horas. A ação ansiolítica da clonidina é com-parável à produzida pelos benzodiazepínicos. Foi demonstrado que a dexmedetomidina é su-perior ao midazolam na atenuação do delírio pós-anestésico produzido pela cetamina^{56,58}.

Os agonistas α₂-adrenérgicos apresen-tam importantes efeitos cardiovasculares resul-tante da atuação em receptores centrais e periféricos. A administração oral de clonidina em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas e aórticas reduz significativamente a liberação endógena de noradrenalina, adrenalina, vaso-pressina e renina, reduz a frequência cardíaca e mantém a pressão arterial média praticamente inalterada^{69,79,80}. Acredita-se que os efeitos da clonidina sobre a pressão arterial se deva a ativação dos receptores α₂-adrenérgicos pós-sináptico no núcleo do trato solitário e do locus ceruleus do tronco encefálico, com redução da

estimulação simpática. O núcleo dorsal motor do vago e o núcleo reticular lateral podem também estar envolvidos com a mediação da hipotensão arterial e da bradicardia da clonidina. Na periferia a ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos nos terminais simpáticos reduz a liberação de noradrenalina, resultando em vasodilatação e redução do cronotropismo cardíaco. A ação vasodilatadora dos agonistas α_2 -adrenérgicos na artéria coronária pode envolver a liberação de óxido nítrico. Os efeitos hemodinâmicos da clonidina, após administração peridural ou sistêmica, se iniciam dentro de 30 minutos, atingem o máximo de intensidade dentro de 1-2 horas e tem uma duração de 6-8 horas. Uma outra propriedade dos α_2 -agonistas no aparelho cardiovascular é seu efeito antiarrítmico. A dexmedetomidina atenua as arritmias induzidas pela adrenalina durante a anestesia com halotano, como também as disritmias que ocorrem pela toxicidade da bupivacaina^{56,58}.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos também induzem resposta diurética em animais e no homem. Esta ação se deve principalmente à inibição da liberação do hormônio antidiurético, antagonismo da atividade do hormônio antidiurético no túbulo renal, elevação da taxa de filtração glomerular e indução da liberação do fator natriurético atrial⁵⁶. Os agonistas α_2 -adrenérgicos são também capazes de induzir agregação plaquetária quando administrados em altas doses.

A clonidina é também adicionada a anestésicos locais para bloqueio de plexo braquial, intercostal e bloqueio peribulbar, demonstrando prolongamento da duração da analgesia e do bloqueio motor. Doses maiores do que 100 μ g, nestas condições, tem resultado em maior sedação, redução da pressão sanguínea e da frequência cardíaca e transitória dessaturação da oxihemoglobina⁵⁸.

Tem despertado grande interesse a interação entre os sistemas α_2 -adrenérgico e opióide, sendo recomendado a utilização da clonidina no controle ou mesmo na abolição dos efeitos fisiológicos e psicológicos da síndrome

de abstinência de pacientes dependentes de morfina e de outros opióides. O uso de agonistas α_2 tem sido também estendidos para outros tipos de síndrome de abstinência, como do álcool, benzodiazepínicos e nicotina.

A administração intratecal de noradrenalina (NA) causa analgesia no rato. Há evidências de que o bloqueio de recaptção da NA contribui para os efeitos de algumas drogas analgésicas. Por exemplo, o tramadol é um agonista opióide relativamente fraco, porém sua ação analgésica é reforçada pela inibição da recaptção da NA espinhal. Pelo menos parte de sua ação analgésica pode ser bloqueada pela ioimbina, um antagonista do receptor α_2 -adrenérgico. Outras drogas, como os antidepressivos, incluindo a amitriptilina e fenoxetina, que elevam a transmissão monoaminérgica, constituem importantes opções na terapêutica atual da dor crônica^{59,81-83}.

SISTEMA SEROTONINÉRGICO CENTRAL NA MODULAÇÃO DA DOR

O envolvimento da serotonina (5-HT) no sistema descendente de modulação da dor é reconhecido há muitos anos. Algumas observações experimentais reforçam a importância do sistema serotoninérgico central na modulação da dor, como por exemplo a p-clorofenilalanina (pCPA), que bloqueia a síntese da 5-HT, abole a analgesia induzida por estimulação, bem como lesões do núcleo da rafe, seja por meios eletrolíticos ou por aplicação da 5,6-dihidroxitriptamina, uma neurotoxina serotoninérgica⁸⁴.

O sistema inibitório descendente da dor consiste de diversas conexões anatômicas centrais, iniciando pela substância cinzenta periaquedutal, que por sua vez recebe aferências de muitos núcleos diencefálicos (núcleo parafascicular talâmico, núcleo pré-mamilar dorsal, zona incerta, núcleo dorsomedial e ventromedial do hipotálamo, núcleo arqueado) e do tronco encefálico. A PAG envia projeções para o núcleo paragigantocelular e núcleo magno da rafe

(NRM). O NRM, por sua vez, envia fibras serotoninérgicas que se projetam através do funículo dorsolateral para o corno dorsal da medula nas lâminas I, II e IV, onde inibem seletivamente neurônios nociceptivos, incluindo interneurônios e neurônios dos tratos ascendentes (Figura 4). Estimulação elétrica da NRM aumenta a liberação de 5-HT no corno dorsal da medula, efeito esse bloqueado pelo pré-tratamento com pCPA. Do mesmo modo o estímulo nócico aumenta a produção do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), um metabólito da 5-HT^{34, 83,84}.

Algumas drogas de amplo uso terapêutico exercem sua ação analgésica através da via serotoninérgica. Mais recentemente foi proposto que a ação analgésica da fenazona, do ácido acetilsalicílico e do acetaminofeno se deve em parte à ativação da via inibitória serotoninérgica descendente^{18,85}.

Outros fármacos utilizados, principalmente no tratamento de algumas modalidades de dor crônica, têm como mecanismo de ação a inibição ou bloqueio da recaptção da serotonina e da noradrenalina. Os antidepressivos são os principais representantes deste grupo de drogas e alguns deles possuem uma ação mais seletiva sobre a recaptção da serotonina (inibidores seletivos da recaptção da serotonina), destacando-se entre eles a fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e clomipramina. Entretanto, a aplicação clínica destes antidepressivos mais modernos no tratamento das síndromes dolorosas crônicas depende ainda de estudos mais conclusivos⁸⁶. O uso da sertralina e paroxetina tem demonstrado resultados promissores no tratamento de cefaléias crônicas, notadamente nas cefaléias acompanhadas por depressão.

SISTEMA COLINÉRGICO CENTRAL NA MODULAÇÃO DA DOR

Estudos mais recentes tem também relacionado o sistema colinérgico central na modulação da dor. Foi demonstrado elevada

densidade de receptores colinérgicos muscarínicos no corno dorsal da medula espinhal, notadamente na substância gelatinosa. Diversas condições são atualmente reconhecidas como capazes de aumentar a liberação de acetilcolina medular, destacando-se a dor, opióides sistêmicos e a aplicação intratecal de agonistas α_2 -adrenérgicos. A liberação de acetilcolina pela medula espinhal produz antinocicepção e aumenta a atividade do sistema nervoso simpático. A administração intratecal de agonistas colinérgicos muscarínicos ou de inibidores da colinesterase (anticolinesterásicos) é capaz de promover antinocicepção em ratos, gatos, carneiros e também no homem, atribuindo-se um mecanismo muscarínico nesta ação analgésica^{36,87-89}.

A aplicação intratecal de anticolinesterásicos (inibidores da colinesterase na sinapse colinérgica), como a neostigmina, causa analgesia tanto em animais como no homem⁶³⁻⁹⁰. Gordh et al (1989)⁶¹ observaram que a neostigmina produz um aumento da intensidade de analgesia da clonidina, quando aplicados conjuntamente por via intratecal e postularam que os agonistas α_2 -adrenérgicos causam analgesia, em parte, por ativação de neurônios colinérgicos espinhais, resultando em liberação de acetilcolina^{64,89}. Estudos preliminares sugerem que tanto a antinocicepção quanto o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, resultantes da aplicação intratecal de agentes colinomiméticos, são influenciados pela síntese local do óxido nítrico. Por outro lado, tanto a potencialização da atividade antinociceptiva quanto o bloqueio da hipotensão arterial da clonidina intratecal pela neostigmina são antagonizados pela aplicação intratecal de inibidores da óxido nítrico sintetase (NOS). Estes achados sugerem que a acetilcolina liberada por neurônios da medula espinhal estimulam a síntese do óxido nítrico²⁸.

Diversas razões levam-nos a acreditar na interação entre o sistema α_2 -adrenérgico e colinérgico centrais na liberação de acetilcolina como importante mecanismo de analgesia.

Primeiro, a clonidina administrada por via peridural aumenta os níveis de acetilcolina no líquido humano. Similarmente, a clonidina aplicada por via intratecal em animais promove uma elevação dos níveis de acetilcolina no líquido e no corno dorsal da medula, efeito este bloqueado pelo idazoxano, um antagonista α_2 -adrenérgico específico. Por outro lado, a aplicação intratecal de neostigmina intensifica as ações antinociceptivas de agonistas α_2 -adrenérgicos em ratos e ovelhas. E ainda, a antinocicepção de agonistas α_2 -adrenérgicos é inibida pela atropina em ratos, sugerindo portanto, um mecanismo colinérgico muscarínico⁸⁹.

Um dos grandes inconvenientes do uso intratecal de anticolinesterásicos, em analgesia, é a produção de diversos efeitos colaterais, incluindo náusea, vômitos, fraqueza motora, elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial. A associação da neostigmina à clonidina tem sido ultimamente testada e parece que pode resultar em elevação da atividade analgésica e redução da hipotensão causada pela clonidina^{63,64,90}.

Recentemente foi isolado um analgésico da pele da rã *Epipedobates tricolor*, denominado de epibatidina, apresentando potente atividade antinociceptiva em ratos e camundongos em doses de 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. A atividade analgésica da epibatidina é cerca de cem vezes maior que a da morfina, não sendo, porém, bloqueada pela naloxona. Foi demonstrado que o mecanismo de ação da epibatidina deve-se à atividade agonista sobre o receptor colinérgico nicotínico. Resultados de alguns estudos experimentais sugerem que a analgesia evocada pelos receptores nicotínicos envolve a ativação, por mecanismo dependente de canais de cálcio, de vias adrenérgicas, serotoninérgicas e colinérgicas. Infelizmente, a epibatidina em doses analgésicas provoca alguns efeitos colaterais, incluindo distúrbios motores e efeitos autonômicos. É possível que, em futuro bem próximo, possamos dispor de análogos mais seletivos da epibatidina para aplicação em terapia antálgica⁹¹⁻⁹³.

Carvalho WA, Lemônica L - Mecanismos

Centrais de Transmissão e de Modulação da Dor. Atualização Terapêutica

UNITERMOS: DOR: modulação, transmissão;
TERAPÊUTICA: Dor

REFERÊNCIAS

01. Bonica JJ, Yaksh T, Liebeskind JC et al - Biochemistry and modulation of nociception and pain, em: Bonica JJ - The management of Pain, 2nd Ed, Vol. 1, Malvern, Lea & Febiger, 1990;95-121.
02. Raj PP - Mechanisms, em: Raj PP - Pain Medicine. A Comprehensive Review, St. Louis, Mosby, 1996;12-23.
03. Woolf CJ - A new strategy for the treatment of inflammatory pain prevention or elimination of central sensitization. *Drugs*, 1994;47(Suppl.5):1-9.
04. Yaksh TL, Malmberg AB - Central Pharmacology of nociceptive transmission, em: Wall PD, Melzack R - Textbook of Pain, 3rd Ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994;165-185.
05. Cao C, Matsumura K, Yamagata K et al - Induction by lipopolysaccharide of cyclooxygenase-2 mRNA in rat brain. Its possible role in the febrile response. *Brain Res*, 1995;697:187-196.
06. Breder C, Saper CB - Expression of inducible cyclooxygenase mRNA in the mouse brain after systemic administration of bacterial lipopolysaccharide. *Brain Res*, 1996; 713:64-69.
07. Mendell IM - Physiological properties of unmyelinated fiber protection to the spinal cord. *Exp Neurol*, 1996;16:316-332.
08. Coderre TJ, Melzack R - The contribution of excitatory amino acid to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci*, 1992;12:3665-3670.
09. Bovil JG - Os opióides na anestesia intravenosa, em: Dundee JW, Wyant GM - Anestesia Intravenosa, 2^a Ed, Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter, 1993;192-229.
10. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al - Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 1993;52:259-285.
11. Malmber GAB & Yaksh TL - Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA - induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin test in rats. *Pain* 1993;54:291-300.
12. Snider M, Constantine JW, Lowe JA et al - A potent

- nonpeptide antagonist of the substance P (NK-1) receptor. *Science*, 1991;251:435-437.
13. Rang HP, Urban L - New molecules in analgesia. *Br J Anaesth*, 1995;75:145-156.
 14. Sluka KA, Westlund KN - An experimental arthritis in rat: dorsal horn aspartate and glutamate increases. *Neurosci Lett*, 1992;145:141-144.
 15. Eisemberg E, Vos BP, Strassman AM - The NMDA antagonist memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. *Pain*, 1993;54:302-307.
 16. Sluka KA, Westlund KN - Centrally administered non-NMDA but not NMDA receptor antagonists block peripheral knee joint inflammation. *Pain*, 1993;55:217-225.
 17. Meller ST, Gebhart GF - Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*, 1993;52:127-136.
 18. McCormack K - Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain*, 1994;59:9-43.
 19. Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J et al - Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain*, 1994;57:259-264.
 20. Stanfa L, Dickenson AH, Xu X et al - Cholecystokinin and morphine analgesia: variations on a theme. *Trends Pharmacol Sci*, 1994;15:65-66.
 21. Woodruff GN, Hughes J - Cholecystokinin antagonists. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1991;31:469-501.
 22. Collier JG, Vallance P - Second messenger role for no widens to nervous and immunes systems. *Trends Pharmacol Sci*, 1989;10:427-431.
 23. Izquierdo I - Nitric oxide as a neuronal messenger. *Trends Pharmacol. Sci*, 1991;12:125-129.
 24. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA - Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991;43:109-142.
 25. Moncada S, Higgs A - The L-arginine-nitric-oxide pathway. *N Engl J Med*, 1993;329(27):2002-2012.
 26. Dray A, Urban L, Dickenson A - Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci*, 1994;15:190-197.
 27. Dickenson AH - Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*, 1995;75:193-200.
 28. Xu Z, Tong C, Eisenach JC - Acetylcholine stimulates the release of nitric oxide from rat spinal cord. *Anesthesiology*, 1996;85:107-111.
 29. Elliott K, Minami N, Kolesnikov YA - The NMDA receptor antagonist LY 274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu opioid morphine but not to kappa opioids. *Pain*, 1994;56:69-75.
 30. Ferreira SH - The role of interleukins and Nitric Oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs*, 1993;46 (Suppl 1):1-9.
 31. Ferreira SH - Hiperalgia inflamatória, óxido nítrico y control periférico del dolor. *Revista Latina Americana del Dolor*, 1995;1:6-17.
 32. Duarte IDG, Lorenzetti BB, Ferreira SH - Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol*, 1990;186:289-293.
 33. Basbaum AI, Fields HL - Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Ann Neurol*, 1978;4:451-54.
 34. Basbaum AI, Fields HL - Endogenous pain control systems: Brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci*, 1984;7:309-314.
 35. Fields HL, Basbaum AI - Endogenous pain control mechanisms, em: Wall PD, Melzack R - *Textbook of pain*, New York, Churchill Livingstone, 1989; 207-217.
 36. Yaksh TL, Dirksen R, HARTY GL - Antinociceptive effects of intra-theccally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. *Eur J Pharmacol*, 1995; 117:81-88.
 37. Pastenak GW, Chieldeks SR - Opiates, opioid peptides, and their receptors, em: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A et al - *Textbook of critical care*, 2nd Ed, Philadelphia, Saunders Company, 1989; 1212-1229.
 38. Carvalho WA, Viana W - Analgésicos Opióides, em: Silva P - *Farmacologia*, 4^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1994;441-459.
 39. Simon EJ - Opioid peptides and their receptors, em: Estafanous FG - *Opioids in Anesthesia II*, Boston, Butterworth-Heinemann, 1991;20-32.
 40. Stacey BR, Watkins WD - Mechanisms and modulators of opioid analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1994;4:343-346.
 41. Lambert DG - Opioid receptors. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1995;8:317-322.
 42. Carvalho WA, Carvalho RDS, Medrado VC et al - *Biologia Molecular dos Receptores Farmacológicos e seus Sistemas Efetores de Interesse em Anestesiologia*. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47: 152-167.
 43. Ramabaddran K, Bansinath M - The role of endogenous opioid peptides in the regulation of pain. *Crit Vet Neurob*, 1990;6:13-32.
 44. Pleuvry BJ - Opioid receptors and their relevance

- to anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993; 71:119-126.
45. Resini T, Bell G - Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci*, 1993;16:506-510.
 46. Borsook D - Opioids and neurotrophic effects. *Curr Opin Anesthesiol*, 1994;7:352-357.
 47. Carvalho WA - Fisiopatologia da Dor e Mecanismos de Analgesia, Salvador, Universidade Federal da Bahia, 1995;73.
 48. Hunt SP, Pini A, Euan G - Induction of c-fos like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature*, 1987;328:632-634.
 49. Yasuda K, Raynor K, Kong H et al - Cloning and functional comparison of κ and δ receptors from mouse brain. *Proc Nat Acad Sci*, 1993;90:6736-6740.
 50. McQuay HJ - Preemptive analgesia. *Br J Anaesth*, 1992;69:1-3.
 51. Woolf CJ, Chong M - Preemptive analgesia treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993; 77:362-379.
 52. Dray A - Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995;75:125-131.
 53. Karlsten R, Gordh Jr T, Hartvig P et al - Effects of intrathecal injection of the adenosine receptor agonists R-phenylisopropyl-adenosine and motor function in the rat. *Anesth Analg*, 1990;71:60-64.
 54. Hylden JLK, Wilcox M - Pharmacological characterization of substance P induced opioid and noradrenergic agonist at the spinal level. *J Pharmacol Exp Therap*, 1983;226:398-404.
 55. Harrison JK, Pearson WR, Lych KR - Molecular characterization of α_1 -adrenoceptors. *Trends Pharmacol Sci*, 1991;12:62-67.
 56. Buttermann AE, Maze M - Alpha-2 Adrenergic Agonists in Anesthesiology. *Semin Anesth*, 1996; 15:27-40.
 57. Vulliamoz Y, Shen H, Virag L - Alpha-2 Adrenoceptor Decrease Cyclic Guanosine 3',5'-Monophosphate in the Mouse Brain. *Anesthesiology*, 1996; 85:544-50.
 58. Eisennach JC, Marc DE, Klimscha W - α_2 -Adrenergic Agonists for Regional Anesthesia. *Anesthesiology*, 1996;85:655-674.
 59. Maze M, Tranquilli W - Alpha-2-adrenoceptor Agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, 1991;74:581-605.
 60. Hayshi Y, Maze M - Alpha2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993; 71:108-118.
 61. Gordh Jr T, Jansson I, Hartvig P et al - Interactions between no adrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anesthesiol Scand*, 1989;33:39-47.
 62. Detweiler DJ, Eisennach JC, Tong C et al - Cholinergic interaction in alpha2 adrenoceptor-mediated antinociception in sheep. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993;265:536-542.
 63. Hood DD, Eisennach JC, Tuttle R - Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methysulfate in humans. *Anesthesiology*, 1995a;82:331-343.
 64. Hood DD, Eisennach JC, Tong C et al - Cardiorespiratory and spinal cord blood flow effects of intrathecal neostigmine methysulfate, clonidine, and their combination in sheep. *Anesthesiology*, 1995;82: 428-435.
 65. Gaumann DM, Brunet PC, Jirounek P - Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg*, 1992;74:719-725.
 66. Ghignome M, Quintin LPC, Kehler CH et al - Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 1986;64:36-49.
 67. Segal IS, Jarvis DA, Duncan SR et al - Clinical efficacy of oral transdermal clonidine combinations during the peri-operative period. *Anesthesiology*, 1991;74:220-225.
 68. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC et al - Effects of intravenous Dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*, 1992;77: 1125-1133.
 69. Flacke JW - α_2 -adrenergic agonist in cardiovascular anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1992; 6:344-359.
 70. Filos K, Goudas LC, Patroni O - Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*, 1992;77:267-74.
 71. Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ - Cerebrospinal fluid kinetics of epidural clonidine in man. *Pain*, 1992;49:361-367.
 72. Eisennach J, Detweiler D, Hood D - Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology*, 1993;78:277-287.
 73. Eisennach JC, Rawck RI, Buzzanell C et al - Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: Phase I. *Anesthesiology*, 1989;71:647-652.
 74. Coventry DM, Todd G - Epidural clonidine in lower limb deafferentation pain. *Anesth Analg*, 1989;69: 424-425.
 75. Rauck RL, Eisennach JC, Jackson K et al - Epidural

- clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology*, 1993;79:1163-1169.
76. Taniguchi Y, Taniguchi T, Takasaki M et al - Epidural clonidine for postherpetic neuralgia. *Anesthesiology*, 1994;81:A 939.
77. O'Meara ME, Gin T - Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesic in the first stage of labour. *Br J Anaesth*, 1993;71:651-656.
78. Cigarini I, Kaba A, Bonnet F et al - Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor: Effects on mother and neonate *Reg Anesth*, 1995;20:113-120.
79. Quintin L, Bonnet F, Macquin I et al - Aortic surgery: effect of clonidine on intraoperative catecholaminergic and circulatory stability. *Acta Anesthesiol Scand*, 1990;34:132-137.
80. Quintin L, Roudot F, Roux C et al - Effect of clonidine on the circulation and vasoactive hormones after aortic surgery. *Br J Anaesth*, 1991;66: 108-115.
81. Bloor BC, Maze M, Segal I - Interaction between adrenergic and opioid pathways, em: Estafanous FG - *Opioids in Anesthesia III*, Boston, Butterworth-Heinemann, 1991;34-46.
82. Schwinn DA - Adrenoceptors as models for G protein-coupled receptors: structure, function and regulation. *Br J Anaesth*, 1993;71:77-85.
83. Stamford JA - Descending control of pain. *Br J Anaesth*, 1995;75:217-227.
84. Basbaum AI - Descending control of pain transmission: possible serotonergic-enkephalinergic interactions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1981;133: 177-189.
85. Pini LA, Sandrini M, Vitale G - Involvement of brain serotonergic system in the antinociceptive action of acetylsalicylic acid in the rat. *Inflamm Res*, 1995;44:30-35.
86. Stahl SM - *Essential Psychopharmacology*, London, Cambridge University Press, 1996; 131-167.
87. Bartolini A, Ghelardini C, Fantelfi L et al - Role of muscarine receptor subtypes in central antinociception. *Br J Pharmacol*, 1992;105:7782.
88. Iwamoto ET, Marion L - Characterization of the antinociception produced by intrathecally administered muscarinic agonist in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993;266:329-338.
89. Hood DD, Mallak KA, Eisennach JC et al - Interaction between intrathecal neostigmine and Epidural clonidine in humans volunteers. *Anesthesiology*, 1996;85:315-325.
90. Yaksh TL, Grafe MR, Malkmus S et al - Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methyl sulfate in rats and dogs. *Anesthesiology*, 1995; 82:412-427.
91. Badio B, Daly JW. Epibatidine A - Potent Analgetic and Nicotinic Agonist. *Mol Pharmacol*, 1994;45: 563-569.
92. Fischer M, Huangfu D, Shent TT et al - Epibatidine, an alkaloid from the poison frog *Epipedobates tricolor*, is a powerful ganglionic depolarizing agent. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994;270:702-707.
93. Rupniak NMJ, Patel S, Marwood R et al - Antinociceptive and toxic effects of (+)-epibatidine oxalate attributable to nicotinic agonist activity. *Br J Pharmacol*, 1994;113:1487-1493.