



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

O papel dos Recetores do Glutamato na génese da Dor Crónica

Carla Luísa Dias Fernandes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dr.^a Susana Abreu Macedo

Covilhã, Abril de 2016

Dor

Passa-se um dia e outro dia

À espera que passe a Dor,

E a Dor não passa, e porfia,

Porque trás dia, outro dia

Que traz Dor inda maior;

Porque embora a Dor aflita

Calasse há muito seus ais,

Ainda, fundo, palpita

Uma outra Dor que não grita:

A Dor do que não dói mais.

Francisco Bugalho, in "Dispersos e Inéditos"

Dedicatória

À minha família, pela educação, amor e apoio incondicional.

À minha mãe pelo cuidado constante.

Ao meu pai pela dedicação incansável.

À minha irmã e cunhado pela motivação permanente.

Agradecimentos

À Dr.^a Susana Abreu Macedo, minha orientadora, pela disponibilidade e interesse, pela experiência e rigor científico e também pelas críticas e sugestões.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela educação de excelência que me proporcionou.

Aos meus amigos de sempre, pela enorme capacidade de escuta, motivação e amparo.

Às amigas de Coimbra, pela amizade incondicional e pela compreensão.

Aos amigos da Covilhã, por me acolherem, pelo companheirismo e conforto.

Ao Zé, por toda a ajuda, paciência e incentivo.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Abreviaturas e de Acrónimos.....	viii
Resumo	x
Abstract	xi
Introdução.....	12
Métodos.....	13
Objetivos	13
Geral	13
Específicos	13
A dor e suas bases anátomo-fisiológicas.....	14
A dor e sua matriz neuronal	14
Fenómenos relacionados com a dor	14
Respostas fisiológicas à dor	15
Dor crónica.....	16
Avaliação e classificação da dor crónica	17
Recetores do glutamato: distribuição e funções.....	18
Recetores AMPA.....	18
Periferia	18
Medula	18
Encéfalo	19
Recetores NMDA.....	19
Periferia	19
Medula	19
Encéfalo	20
Recetores kainato	20
Periferia	20
Medula	20
Encéfalo	20
Recetores metabotrópicos do glutamato	20
Periferia	21
Medula	21
Encéfalo	22
Fisiopatologia da dor crónica.....	23

Neuroplasticidade	23
Sensibilização	25
Potenciação de Longa Duração.....	27
Células da Glia	28
Controlo supra espinhal: inibição/facilitação descendente	28
Tratamento da dor crónica.....	30
Novos alvos farmacológicos	30
Terapia não farmacológica.....	31
Conclusões	32
Bibliografia.....	33

Lista de Tabelas

Tabela 1: Função dos recetores do glutamato nas vias da dor.....22

Tabela 2: Mecanismos implicados na génese da dor crónica.....29

Lista de Abreviaturas e de Acrónimos

AMPA - Recetores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato

cAMP - Adenosina monofosfato cíclica

c-Fos - Proto-oncogene c-Fos

CREB - Proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP

Cox-2 - Ciclo-oxigenase 2

DRG - Gânglios da raiz dorsal

ERK 1/2 - Cinase regulada pela sinalização extracelular 1/2

fMRI - Ressonância magnética funcional

GABA - Ácido gama-aminobutírico

IASP - Associação Internacional para o Estudo da Dor

iGlu - Recetor ionotrópico do glutamato

IP3 - 1,4,5 - trifosfato de inositol

MPEP - 2-metil-6-(feniletinil)-piridina

mGlu - Recetor metabotrópico do glutamato

PLD - Potenciação de longa duração

NAC - N-acetil-cisteína

NK1 - Recetor Neurocinina 1

NMDA - Recetor N-Metil-D-Aspartato

PAG - Substância cinzenta periaquedutal

PET - Tomografia por emissão de positrões

PIB - Produto interno bruto

PKA - Proteína cinase A

PKC - Proteína cinase C

RNA - Ácido ribonucleico

RVM - Bulbo rostral ventromedial

SN - Sistema nervoso

SNC - Sistema nervoso central

SNP - Sistema nervoso periférico

O papel dos recetores do glutamato na génese da dor crónica

Src - Proto-oncogene tirosina cinase Src

TrKB - Recetor tirosina cinase B

TRPV - Recetor de potencial transitório vanilóide

UBI - Universidade da Beira Interior

VBN - Morfometria baseada em voxel

VPN - Network virtual privada

Resumo

A dor crónica é definida como uma dor que persiste para além do estímulo nociceptivo que lhe deu origem. Explica-se pela neuroplasticidade do sistema somatossensorial, no qual ocorrem mudanças complexas nos neurónios sensitivos a vários níveis, como resposta à exposição a mediadores inflamatórios ou como consequência de lesão neuronal.

Desde os trabalhos de Mark Mattson, que se sabe que o neurotransmissor glutamato não só tem funções a nível sináptico, como também tem um papel importante na regulação do crescimento dendrítico e na sinaptogénese. Este neurotransmissor, em conjunto com fatores neurotróficos, tem um papel central na plasticidade e na sobrevivência neuronal através da modulação do cálcio intracelular. Os referidos achados revelaram a base molecular da regulação da plasticidade neuronal dependente da atividade.

No presente estudo de revisão é resumida e discutida a evidência científica existente sobre o papel dos recetores do glutamato na génese e na manutenção da dor crónica.

Palavras-chave: dor, dor crónica, recetores do glutamato, sensibilização central, plasticidade.

Abstract

Chronic pain is defined as a pain that persists despite the expiration of the noxious stimuli that led to it in the first place. It is explained by the somatosensorial system's neuroplasticity in which complex changes occurs at various levels in sensory neurons, as a response to the exposure to inflammatory mediators or as a result of neuronal injury.

Since Mark Mattson's researches, it is known that glutamate, not only has synaptic functions, but also has an important role in the regulation of dendritic growth and in synaptogenesis. The glutamate in combination with neurotrophic factors plays a central role in neuronal plasticity and survival, through the modulation of intracellular calcium. These findings have revealed the molecular basis for regulation of activity-dependent neuronal plasticity.

In this review it will be summarized and discussed the existing scientific evidence about the role of glutamate receptors in the genesis and maintenance of chronic pain.

Keywords: pain, chronic pain, glutamate receptors, central sensitization, plasticity.

Introdução

A IASP define a dor como uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada a lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão (1).

A dor pode ser classificada de acordo com o mecanismo neurofisiológico responsável pelo seu aparecimento e manutenção em: dor aguda - nociceptiva e dor crónica - devido à sensibilização central (2).

A dor aguda, que tem uma curta duração, tem função de proteção e aprendizagem, sendo também denominada dor fisiológica. A dor crónica, de longa duração, persiste para além do estímulo nociceptivo que lhe deu origem. É explicada pela neuroplasticidade do sistema somatossensorial, não cumpre funções fisiológicas, provoca prejuízo cognitivo e sofrimento emocional bem como distúrbios do sono e do humor, sendo chamada de dor patológica (3,4).

Apesar dos esforços dos profissionais de saúde, a prevalência da dor crónica é ainda muito elevada, acarretando sofrimento para os doentes e famílias, e um encargo considerável para os serviços de saúde. Em Portugal a prevalência estimada na população residente adulta é de 36,7%, sendo que 49% destes relatam interferência da dor com o seu trabalho (5). Consequentemente calcula-se que os custos por perda de produção devido a dor crónica representem 0,43% do PIB estimado em 2010 (6).

Tendo em conta que a dor deve ser abordada pelo seu mecanismo, é importante conhecer em pormenor a sua fisiopatologia, de modo que seja melhor combatida e minimizadas as suas consequências.

Do grupo dos neurotransmissores implicados nas vias da dor, o glutamato parece exercer um papel fulcral. Por conseguinte, este trabalho, procura realizar uma revisão sobre a evidência científica existente sobre o papel dos recetores do glutamato na génese da dor crónica. Como ponto de partida será discutida a dor e suas bases anátomo-fisiológicas. Seguidamente é apresentada a dor crónica e a sua avaliação. Depois dá-se ênfase aos recetores de glutamato, a seguir aborda-se o ponto-chave desta revisão - a fisiopatologia da dor crónica e, para terminar, são abordados os possíveis novos alvos terapêuticos para o seu tratamento.

Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada através da b-on, usando para tal um acesso VPN concedido pela UBI. As palavras-chave usadas na pesquisa - dor, dor crónica, recetores do glutamato, sensibilização central, plasticidade - obtiveram-se no *site* www.nlm.nih.gov. Foram selecionados os artigos sobre o tema em estudo escritos em inglês, compreendidos entre os anos de 1994 e 2015. Deu-se preferência aos artigos de revisão mais recentes de revistas com maior fator de impacto.

Objetivos

Geral

1. Perceber o mecanismo através do qual os recetores do glutamato intervêm na génese da dor crónica.

Específicos

2. Descrever a dor e as suas bases anátomo-fisiológicas.
3. Caracterizar a dor crónica e sua avaliação.
4. Descrever a distribuição e as funções dos recetores de glutamato ao longo das vias nociceptivas.
5. Analisar a fisiopatologia da dor crónica, discutindo os mecanismos implicados na transformação da dor aguda em dor crónica.
6. Descrever os potenciais novos alvos terapêuticos da dor crónica.

A dor e suas bases anátomo-fisiológicas

A dor e sua matriz neuronal

A nociceção é o processo neural de codificação do estímulo nóxico (4). Está na origem de respostas protetoras reflexas ou comportamentais sendo, portanto, fundamental para a sobrevivência do indivíduo (7). Os nociceptores são os terminais dos neurónios sensitivos de primeira ordem (8).

A dor é um fenómeno mais complexo: tem componentes sensitivas e emocionais, sendo altamente influenciada pelas experiências pessoais prévias e pela cultura.

Nos seres humanos a dor inclui várias componentes: discriminativa-sensitiva, afetiva-motivacional, cognitiva e autonómica. As estruturas neurológicas relacionadas com a dor são no seu conjunto, frequentemente chamadas de “matriz neuronal da dor” e compreendem as seguintes regiões cerebrais: córtex somatossensorial primário e secundário, ínsula, córtex pré-frontal, córtex parietal associativo, tálamo, núcleos do tronco encefálico, substância cinzenta peri-aquedutal, hipotálamo, amígdala, hipocampo e cerebelo. Habitualmente são divididas em sistema lateral - córtex somatossensorial primário e secundário e ínsula posterior; e sistema medial - giro cingulado anterior, ínsula anterior e córtex pré-frontal. O sistema lateral parece estar relacionado com a componente discriminativa e sensitiva da dor, por outro lado, o sistema medial parece codificar a dimensão afetiva-motivacional da dor (1,3,7,9,10).

Estudos recentes indicam que parte desta matriz neuronal da dor pode ser ativada por eventos ou aferências não nociceptivas, tal como acontece durante a sensação de empatia pelos outros, na rejeição amorosa ou na exclusão social, produzindo experiências semelhantes à dor (7).

Estudos de neuroimagem em doentes com dor crónica revelaram alterações estruturais, funcionais e neuroquímicas nas regiões frontais, sistema límbico e tronco cerebral. A PET sugeriu que a transmissão opioidérgica é anormal nas referidas localizações. Por outro lado, a fMRI mostrou tanto hipo como hiper-atividade ao nível do córtex pré-frontal. Investigações usando VBM relataram alterações na densidade da substância cinzenta nas regiões pré-frontais e límbica de utentes com dor crónica, quando comparados com controlos saudáveis. Foi também relatada a diminuição da concentração do neurotransmissor GABA no córtex insular e no tálamo destes doentes (7,9).

Fenómenos relacionados com a dor

A dor nociceptiva ou fisiológica é originada pela ação de um estímulo nóxico captado pelos nociceptores, sendo caracterizada pelo elevado limiar necessário para desencadear um

potencial de ação e por ser autolimitada. Resulta da lesão dos tecidos ou de inflamação, tendo funções biológicas adaptativas (4).

A dor crónica pode ser desencadeada por estímulos que normalmente seriam inócuos e está associada a uma resposta exagerada ou anormal aos estímulos nóxicos. É mantida pelas alterações que ocorrem ao nível do sistema somatossensorial, podendo ser independente de qualquer estímulo periférico sendo portanto mal adaptativa (4).

Respostas fisiológicas à dor

As respostas fisiológicas à dor incluem a hiperalgia (resposta dolorosa aumentada a estímulo nóxico) e a alodínia (resposta dolorosa desencadeada por estímulo inócuo). Tanto a hiperalgesia como a alodínia são expressões da sensibilização central (11).

A hiperalgesia que ocorre na sequência de uma lesão tecidual resulta do aumento da sensibilidade dos nociceptores aferentes primários (sensibilização periférica) e do aumento da excitabilidade dos neurónios da medula (sensibilização central) (12).

A hiperalgesia que resulta da sensibilização dos nociceptores designa-se hiperalgesia primária e pode ser desencadeada por estímulos mecânicos ou térmicos, tendo lugar ao nível dos tecidos lesados. A hiperalgesia que resulta da sensibilização da medula ou de níveis supra espinhais chama-se hiperalgesia secundária e manifesta-se na vizinhança dos tecidos lesados (1). Estudos com voluntários saudáveis indicam que a formação reticular mesencéfalo-pontina, que se projeta para o bulbo rostral ventro-medial, regula a hiperalgia em diferentes estados de sensibilização central (7).

A alodínia explica-se pelo facto das aferências provenientes das fibras AB, que normalmente se projetam para o sistema táctil, terem conexões patológicas com o sistema nociceptivo (1).

Nos estados dolorosos fisiológicos, estes fenómenos de sensibilização, essenciais no desencadear de respostas defensivas que facilitem a cicatrização da lesão, estão circunscritos no tempo. Quando se prolongam além da cicatrização da lesão original, passamos a estar perante uma dor crónica (4).

Dor crónica

Ocorre em variadas patologias, das quais são exemplo a artrite, lombalgia, cefaleias, dor neuropática por desafereciação da lesão vertebro-medular e dor fantasma pós amputação (2,18). Pensa-se que a inflamação crónica e a lesão neuronal possam levar à reprogramação dos fenótipos dos neurónios do circuito nociceptivo, e por isso provocarem uma distorção do normal estímulo-resposta deste circuito (14).

Na dor musculoesquelética crónica, é frequente encontrar uma hipersensibilidade generalizada, que resulta da redução dos limiares da dor a estímulos como a pressão. A diminuição desses limiares pode ser ligeira ou significativa. Se for significativa origina os já referidos fenómenos clínicos de alodinia e hiperalgesia (15).

Na dor neuropática existem dois grandes grupos de sintomas, os positivos e os negativos. Os sintomas positivos podem ser espontâneos ou desencadeados por estímulos. A dor espontânea inclui parestesias ou disestesias, dor paroxística e dor contínua superficial. A dor desencadeada por estímulos engloba a hiperalgesia e a alodinia. Na hiperalgesia mecânica, uma ligeira picada é percebida como muito mais dolorosa. Na alodinia mecânica dinâmica e na alodinia estática, a dor é despoletada por um roçar suave ou por uma ligeira pressão, respetivamente. A alodinia térmica é provocada por estímulos frios ou quentes não dolorosos. Os sintomas negativos incluem a hipoestesia ou anestesia táctil, a hipoestesia térmica, a hipoalgesia à picada e a perda das sensações vibratórias. Estes sintomas, apesar de não provocarem dor, são desconfortáveis e agravam o sofrimento provocado pelos sintomas positivos (16).

Devido à sensibilização central que ocorre na dor crónica, há uma expansão dos campos recetivos. Ou seja, os recetores deixam de responder apenas à estimulação somática que ocorre no seu campo recetivo original, passando a responder também a estímulos que ocorrem em outras áreas (11). Assim, as aferências de áreas adjacentes aos campos recetivos normais podem despolarizar os neurónios hiperexcitáveis do corno dorsal da medula, o que contribui para a dor espontânea e hiperalgesia que se estende a regiões não lesadas. Por outro lado, o alargamento dos campos recetivos implica um maior número de impulsos sensoriais que chega aos neurónios do corno dorsal levando ao aumento da informação nociceptiva que chega aos níveis superiores (17). Como consequência deste alargamento dos campos recetivos, ocorre também com frequência nos estados dolorosos crónicos, dor referida (15).

A dor crónica está também associada ao aumento do *stress* e da depressão. A atividade na amígdala, uma estrutura límbica primária, está correlacionada positivamente com o *stress*, ansiedade e comportamentos de dor nestes doentes (18). Acessoriamente, doentes com dor crónica têm também um compromisso cognitivo (p.ex. na atenção, aprendizagem e memória),

que pode ser exacerbado pela terapêutica analgésica. Ou seja, a terapêutica analgésica pode, nestes casos, aliviar a dor, mas aumentar o prejuízo cognitivo a ela associado (19).

A dor crónica manifesta-se com uma síndrome que inclui um grupo de sintomas heterogêneos, persistentes e debilitantes, como a fadiga, os distúrbios do sono e as dificuldades cognitivas (2).

Avaliação e classificação da dor crónica

Um estudo australiano mostrou que a dor crónica tem um amplo efeito negativo na satisfação com a vida (20). Não obstante de afetar o próprio indivíduo, a dor crónica afeta também os seus parceiros, familiares, empregadores, colegas de trabalho e amigos. Desta forma, é essencial um tratamento adequado e este apenas surge se for feita uma apropriada avaliação de toda a envolvência do doente. Todos os parâmetros, o biomédico, psicossocial e o comportamental devem ser incluídos, pois todos contribuem para a dor crónica e para a incapacidade que dela resulta (21).

A sensibilização central pode ser estimada objetivamente pela medição do tempo de latência do reflexo nociceptivo de retirada e pela determinação dos campos recetivos. Estes estudos medem as respostas comportamentais à dor, como a redução da latência no reflexo de retirada ou a resposta aumentada a estímulos nociceptivos (22). Após a descoberta de áreas cerebrais relacionadas com a dor e da relação entre a área específica alterada e o tipo de dor crónica (por exemplo, aumento de atividade do córtex cingulado anterior na dor lombar crónica), através de estudos com PET e fMRI, foi proposta a avaliação da dor crónica baseada na caracterização das alterações neuroplásticas que ocorrem nas áreas corticais em cada um destes estados patológicos (3).

Recetores do glutamato: distribuição e funções

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e periférico, desempenhando um papel fundamental no processamento nociceptivo (23,24). Intervém tanto nos estados de dor aguda como nos de dor crónica (13). Atua em duas classes de recetores: os ionotrópicos (que quando ativados exibem grande condutividade a correntes catiónicas) e os metabotrópicos (agem acoplando-se a proteínas G que modulam os mensageiros secundários intracelulares) (25).

Os recetores ionotrópicos estão divididos em três grupos: N-Metil-D-Aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA) e cainato. Relativamente aos recetores metabotrópicos compreendem três grupos: o grupo I que inclui o mGlu1 e o mGlu5, o grupo II que abrange o mGlu2 e o mGlu3 e o grupo III que contém o mGlu4, mGlu6, mGlu7 e o mGlu8 (20,22).

Recetores AMPA

Os recetores AMPA funcionais são tetrâmeros que podem ser gerados pela montagem de uma ou mais subunidades proteicas GLU_{A1-4} , originando recetores homoméricos ou heteroméricos. Existem subunidades permeáveis ao Ca^{2+} (GLU_{A1}) e subunidades não permeáveis ao Ca^{2+} (GLU_{A2}) (25).

Periferia

Estudos em animais sugerem que o aumento da libertação de glutamato nos recetores AMPA periféricos pode contribuir para a sinalização nociceptiva (25).

Medula

Há evidência da presença e do papel destes recetores na medula. Durante a ativação dos nociceptores periféricos e estabelecimento da sensibilização central, o glutamato é libertado na medula e atua tanto nos recetores NMDA como nos recetores não-NMDA. Recetores AMPA permeáveis ao Ca^{2+} estão presentes nos neurónios do corno dorsal da medula (na lâmina I e II) e parecem influenciar a plasticidade nociceptiva (25).

Há também evidência, com base em estudos com ratas, da localização de recetores AMPA ao nível dos interneurónios GABAérgicos inibitórios, aumentando a libertação espontânea de GABA e, conseqüentemente, proporcionando um mecanismo de modulação do processo nociceptivo. Após uma resposta inflamatória estes recetores sofrem plasticidade, sendo sobre-regulados por fosforilação de forma dependente de PKA e PKC (25).

Encéfalo

Os recetores AMPA são expressos em todas as regiões cerebrais associadas à nocicepção. Participam na transmissão sináptica rápida associada à transmissão nociceptiva ascendente glutaminérgica. Contribuem para as aferências dos neurónios sensitivos da medula para o tronco encefálico e tálamo, bem como dos neurónios talâmicos para o córtex sensitivo. Estes recetores estão também presentes nas vias descendentes que se geram na amígdala e córtex cingulado anterior e terminam ao nível da substância cinzenta periaquedutal e bulbo rostral ventromedial. Por sua vez, estas duas últimas regiões cerebrais estão envolvidas na via descendente inibitória da dor que atua nos neurónios sensitivos da medula (25).

Recetores NMDA

O canal iónico do recetor NMDA tem uma estrutura tetramérica que resulta da combinação das diferentes subunidades: GLU_{N1} , GLU_{N2A} , GLU_{N2B} , GLU_{N2C} , GLU_{N2D} , GLU_{N3A} e GLU_{N3B} (25).

O poro do canal iónico dos recetores NMDA é permeável a catiões monovalentes como o Na^+ e K^+ e a catiões divalentes como o Ca^{2+} . Em repouso, é bloqueado de forma dependente de voltagem pelo Mg^{2+} . O poro do canal está no centro de um complexo heterotetramérico que consiste em duas subunidades GLU_{N1} em associação com duas subunidades GLU_{N2A} , GLU_{N2B} , GLU_{N2C} ou GLU_{N2D} . Estes recetores são co-recetores para o glutamato e para a glicina: o glutamato liga-se à subunidade GLU_{N2} e a glicina à subunidade GLU_{N1} , induzindo uma mudança de conformação que torna o poro permeável (27).

Nos estados dolorosos, estes recetores estão sujeitos a fosforilação, como mecanismo para aumentar a sua função. Por outro lado, também podem ser mantidos num estado de baixa condutância pela ligação de protões na subunidade GLU_{N1} (25). Sabe-se também que os recetores NMDA são sobre-regulados pela fosforilação mediada por cinases e infra-regulados pela desfosforilação efetuada por fosfatases (27).

Periferia

Pesquisas em ratos indicam que os recetores periféricos NMDA têm um papel no processamento da dor. Subunidades destes recetores, GLU_{N1} , $GLU_{N2B/C/D}$, são expressas nos corpos celulares dos neurónios sensitivos primários, bem como nos seus terminais na medula e na periferia (25).

Medula

Investigações indicam que os recetores NMDA têm um papel importante no processamento da hiperalgesia térmica e alodínia mecânica. Estudos mutacionais mostraram que a deleção da subunidade GLU_{N1} diminui em 80% as correntes mediadas por NMDA nos neurónios da lâmina II da medula, não alterando as respostas de fuga à dor aguda, mas reduzindo a segunda fase de resposta à administração de formol, sugerindo a sua importância na sensibilização central (25).

O papel dos recetores do glutamato na génese da dor crónica

A este nível, a função dos recetores NMDA pode ser modulada por neuropéptidos, bem como pela ativação dos recetores metabotrópicos da medula (25).

Encéfalo

Estudos de neuroimagem correlacionaram os recetores NMDA presentes na amígdala com comportamentos de dor e concluíram que a plasticidade destes recetores nesta região se processa através da fosforilação da subunidade GLU_{N1} (25).

Investigações em animais demonstraram que os recetores NMDA estão presentes nas vias inibitórias descendentes, estando as subunidades GLU_{N2A-C} na PAG. As subunidades GLU_{N1} , GLU_{N2A} e GLU_{N2B} veem a sua expressão aumentada no RVM após a indução de um estado inflamatório (25).

Recetores cainato

Os recetores cainato compreendem duas subfamílias, GLU_{K1} e GLU_{K2} (alta afinidade) e GLU_{K5-7} . São tetrâmeros homoméricos ou heteroméricos e desempenham geralmente um papel excitatório, existindo nas membranas pós-sinápticas dos neurónios. Estes recetores podem também modular a libertação de GABA a partir dos neurónios inibitórios (25).

Periferia

Foi identificado o RNA mensageiro das subunidades GLU_{K5} , GLU_{K1} e GLU_{K2} dos recetores cainato nos neurónios dos DRG. Aqui, estes recetores são expressos primariamente pelos neurónios de pequeno calibre, presumivelmente os nociceptores. Estudos sugerem um papel de destaque da subunidade GLU_{K5} na dor neuropática (25).

Medula

Estes recetores estão presentes em alguns neurónios GABAérgicos da lâmina superficial da medula podendo, portanto, ter um papel na libertação de GABA destes terminais (25).

Encéfalo

As regiões cerebrais relacionadas com a dor que expressam os recetores cainato são a amígdala basolateral, o córtex somatossensorial e o cerebelo. Apesar de não se saber se estes recetores têm algum papel na sensibilização central, o facto da sua ativação na amígdala basolateral poder produzir um aumento perdurável nas respostas sinápticas excitatórias é compatível com essa possibilidade (25).

Recetores metabotrópicos do glutamato

Conforme foi anteriormente referido, os recetores mGlu estão divididos em três grupos. Os recetores metabotrópicos do grupo I estão acoplados à proteína $G_{\alpha q}$ que ativam a fosfolipase C, a sua ativação leva à produção de IP3 com libertação de Ca^{2+} de fontes intracelulares. Os

recetores dos grupos II e III estão acoplados à proteína $G_{\alpha i}$ que inibe a adenilciclase (20,22,23,25).

Estes recetores são expressos tanto pré (maioritariamente os recetores dos grupos II e III) como pós-sinápticamente (sobretudo os recetores do grupo I), nas vias nociceptivas ascendentes e descendentes. O seu papel depende da expressão de cada subtipo nas diferentes regiões das vias nociceptivas (22,25). Encontram-se nas terminações nervosas periféricas, nos gânglios das raízes dorsais, no corno dorsal da medula e em regiões supra espinhais. São também expressos nas células da glia, incluindo astrócitos, oligodendrócitos e microglia (26).

Periferia

Os recetores do grupo I facilitam a nociceção e medeiam o desenvolvimento da hiperalgesia na dor inflamatória (28).

Ambos os recetores do grupo I e os recetores mGlu4 e mGlu7 do grupo II são expressos nos corpos celulares e nos terminais periféricos dos neurónios dos DRG (25). Aqui, uma percentagem de neurónios com mGlu5 co-expressam o recetor TRPV1, tendo funções de transdução da dor sendo ativados pelo calor, por protões e por moléculas lipídicas chamadas “endovanilóides”, produtos da lipoxigenase e extratos de plantas como a capsaicina. A interação funcional entre o mGlu5 e o TRPV1 parece ser fundamental no desenvolvimento da dor neuropática e inflamatória. Os recetores do grupo II, localizados nas regiões pré-terminais dos nervos sensitivos primários, inibem a transmissão sensitiva e previnem o desenvolvimento da dor neuropática. Regulam negativamente a libertação de glutamato e inibem a atividade dos canais TRPV1 e dos canais de Na^+ . Os recetores do grupo III também limitam a transmissão sensitiva aferente. Os recetores dos grupos II e III apenas são ativados se ocorrer ativação prolongada dos nociceptores, quando o excesso de glutamato libertado os ativa. São, portanto, críticos para uma manutenção apropriada da nociceção. Não se sabe se estes recetores estão infra-regulados nos estados de dor crónica (28).

Medula

Os recetores do grupo I são expressos tanto no corpo como nas dendrites dos neurónios do corno dorsal. O mGlu5 está principalmente localizado na lâmina superficial e o mGlu1 encontra-se por todo o resto do corno dorsal, com maior concentração na lâmina V. Estes dois recetores contribuem para a dor cónica promovendo a fosforilação dos recetores NMDA o que aumenta a transmissão sináptica e, conseqüentemente a excitabilidade dos neurónios do corno dorsal (28).

A expressão dos recetores mGlu é alterada em diferentes modelos de dor neuropática. Na lesão vertebro-medular, os recetores mGlu1 sofrem sobre-regulação nos neurónios que originam os tratos espinho-talâmicos, enquanto os recetores do grupo II sofrem infra-regulação. Estes fenómenos precedem o desenvolvimento da alodinia mecânica e da

hiperalgesia térmica, e persistem durante meses após a lesão. O recetor mGlu3 também foi relacionado com o desenvolvimento de hiperalgesia (25).

Encéfalo

Estudos de hibridização *in situ* revelaram a presença dos recetores mGlu1, 4, 5 e 7 no tálamo ventral posteromedial e ventral posterolateral, estando estas regiões associadas à transmissão de sinais nociceptivos ao córtex somatossensorial. Recetores mGlu3, 7 e 8 podem ser encontrados no núcleo talâmico reticular, que fornece uma aferência GABAérgica para os neurónios do tálamo ventral posteromedial e ventral posterolateral, modulando assim a atividade desses neurónios. Recetores mGlu5 foram descobertos nos corpos celulares e dendrites da PAG (25).

Os núcleos centrais da amígdala têm uma função importante na componente emotiva/comportamental dos estados dolorosos crónicos. Estudos em animais demonstraram que os recetores mGlu do grupo I dessa região influenciam a atividade eletrofisiológica e as respostas comportamentais observadas na dor crónica (25).

Tabela 1: Função dos recetores de glutamato nas vias da dor (22,25).

Nível	Efeito facilitador na transmissão da dor	Efeito inibidor na transmissão da dor
Nociceptor	AMPA, NMDA, cainato, mGlu5	mGlu grupo II, mGlu grupo III
1º Neurónio - Corpo celular	NMDA, cainato, mGlu5	
1º Neurónio - Terminação no corno dorsal	NMDA	mGlu grupo II, mGlu grupo III
Corno dorsal da medula	AMPA (lâmina I e II), NMDA (lâmina I), cainato, mGlu1, mGlu5	AMPA, cainato, mGlu grupo II, mGlu4, mGlu7
Tálamo ventrobasal	mGlu1, mGlu5	mGlu grupo II, mGlu grupo III
Substância cinzenta periaquedutal	mGlu7	mGlu1, mGlu5, mGlu2, mGlu3, mGlu8
Amígdala basolateral	mGlu1	
Núcleos centrais da amígdala	mGlu1, mGlu5, mGlu7	mGlu3, mGlu8

Fisiopatologia da dor crónica

Neuroplasticidade

A plasticidade do SNC refere-se à capacidade deste se reorganizar ao longo do tempo. Ocorre em resposta a experiências, pensamentos e ações do indivíduo. Os seus mecanismos principais incluem alterações funcionais nas propriedades intrínsecas dos neurónios e no número e localização dos recetores e das sinapses (10). Como resultado, os circuitos neuronais possuem um elevado grau de flexibilidade, permitindo ao sistema nervoso adaptar-se às alterações da frequência e padrão das aferências sensoriais recebidas (29). Pensa-se que um dos fatores predisponentes ao aparecimento de dor crónica seja a elevada capacidade do SNC para se reorganizar. A reorganização cerebral que ocorre em alguns estados de dor crónica, como por exemplo na dor lombar crónica, na fibromialgia, na síndrome dolorosa regional complexa, na dor fantasma e na dor crónica pós lesão vertebro-medular, já foi alvo de vários estudos (10). Esta reorganização pode ser comprovada imagiologicamente.

Numa perspetiva neurobiológica, os mecanismos que contribuem para a evolução de uma dor aguda para subaguda e desta para crónica, são heterogéneos e julga-se que ocorrem tanto no SNC como no SNP. O papel do cérebro nos estados de dor crónica ainda não está totalmente elucidado, porém sabe-se que a dor crónica não é o simples produto de estímulos nociceptivos sucessivos que são enviados a um cérebro que funciona normalmente. A neuroplasticidade que se estende a vários níveis do SN pode levar à manutenção da dor mesmo na ausência das aferências nociceptivas originais (9). Assim, a neuroplasticidade tanto do SNP como do SNC representa o substrato celular e molecular para o aparecimento e manutenção da dor crónica (30).

As alterações na função nociceptiva podem ser genericamente divididas em modulação ou modificação.

A modulação diz respeito a alterações reversíveis na excitabilidade dos aferentes primários e dos neurónios do SNC, sendo mediada por modificações pós-síntese proteica que ocorrem ao nível dos recetores e canais iónicos e através da ativação de cascatas intracelulares transdutoras de sinal (8).

Por sua vez, a modificação é dependente da transcrição genética com síntese de novas proteínas responsáveis pelas formas duradouras da sensibilização central em diversas patologias. Ocorrem alterações de longa duração na expressão dos neurotransmissores, dos recetores, dos canais iónicos, ou na estrutura, conectividade e sobrevivência dos neurónios. O que conduz a transformações na citoarquitetura neuronal, alterando as características do normal estímulo-resposta da nociceção (8).

Na medula, a plasticidade de início tardio envolve a ativação de fatores de transcrição e, naturalmente, alterações na transcrição (31). Explica-se da seguinte forma: os responsáveis pelo início da sensibilização central (por exemplo, recetores NMDA, mGlu do grupo I) convergem para ativar a ERK1/2, que ativa o fator de transcrição CREB, levando à expressão de genes como o c-fos, NK1, TrkB e COX-2, o que conduz a uma manutenção da força das sinapses (32).

Após uma lesão, a plasticidade induzida pelo glutamato é um passo chave no aumento da eficácia sináptica entre os aferentes primários e os neurónios de segunda ordem. Este mecanismo, referido como sensibilização central dependente de atividade, contribui para o desenvolvimento da hipersensibilidade à dor que ocorre depois da lesão e partilha características com a PLD que tem lugar no hipocampo como mecanismo de consolidação da memória (26).

Em relação à plasticidade dos recetores de glutamato na dor, sabe-se que, ao nível da medula, a inflamação induz a fosforilação das subunidades dos recetores AMPA mediada pelas serina-treonina cinases, levando à inserção das subunidades permeáveis ao Ca^{2+} (GLU_{A1}) nas sinapses e à internalização das subunidades impermeáveis ao Ca^{2+} (GLU_{A2}), o que conduz à sobre-regulação e aumento da eficácia das sinapses mediadas pelos recetores AMPA. A inflamação e a lesão de nervos periféricos induzem a sobre-regulação dos recetores NMDA através da fosforilação mediada pelas serina-treonina e treonina cinases, levando ao aumento da potenciação sináptica. No que se refere aos recetores mGlu, a libertação pré sináptica sustentada de glutamato ativa os recetores mGlu do grupo I, levando à ativação da proteína $G_{\alpha q}$. Esta proteína está associada à inibição dos canais de K^+ e à facilitação da fosforilação dos recetores NMDA mediada pela Src. O resultado final da ativação dos recetores AMPA, NMDA e mGlu do grupo I, é um aumento sustentado da excitabilidade neuronal que potencia a transmissão sináptica, resultando numa hipersensibilidade à dor após inflamação ou lesão de nervos periféricos (30).

A potenciação persistente da transmissão glutaminérgica que ocorre nas vias da dor, mais especificamente ao nível da medula, é crítica para a hipersensibilidade à dor e pode ser de dois tipos: potenciação homossináptica e potenciação heterossináptica. De forma simples, pode-se dizer que a potenciação homossináptica contribui para a hiperalgesia primária, enquanto a potenciação heterossináptica contribui para hiperalgesia secundária e para alodinia (27,29,30).

Uma forma de potenciação homossináptica dependente de atividade na medula é o *windup*, na qual é alterada a eficácia das sinapses ativadas. Neste caso, estímulos nociceptivos sucessivos de baixa frequência originam aferências de intensidade crescente para a medula (28,27). O *windup* resulta da soma desses potenciais de ação que chegam à medula, produzindo uma despolarização cumulativa que leva à remoção voltagem-dependente do Mg^{2+} dos recetores NMDA, o que aumenta a sua resposta ao glutamato (7,28). No Homem, este

aumento na resposta neuronal a um estímulo constante, é conhecido por somação temporal. É induzido pelas aferências das fibras C e A δ mas, uma vez estabelecido, aumenta a resposta neuronal de todos os neurónios, incluindo os de baixo limiar (33). Este fenómeno é considerado como uma das alterações plásticas precoces que ocorrem no SNC e que podem levar à cronicidade da dor (34).

Na potenciação heterossináptica, a atividade de um conjunto de sinapses aumenta a atividade de sinapses não ativadas. Este tipo de potenciação parece ser a principal forma de plasticidade nas sinapses excitatórias das vias nociceptivas da medula. A ativação dos recetores mGlu do grupo I e a subsequente libertação de Ca²⁺ do retículo endoplasmático parece ter um papel crítico na difusão da facilitação sináptica das sinapses ativas para as sinapses vizinhas não ativas (27,29).

O córtex cingulado anterior é uma região do prosencéfalo cerebral que regula as funções cognitivas e emocionais, estando envolvido na perceção dos estímulos nociceptivos bem como na modulação da dor. A plasticidade sináptica que ocorre no córtex cingulado anterior e na amígdala é responsável pela indução e manutenção da componente afetiva negativa da dor crónica. Observações clínicas indicam que os doentes com dor crónica sofrem tanto com o distúrbio emocional como com a sensação física de dor. Pesquisas em animais evidenciaram um aumento da transmissão glutaminérgica no córtex cingulado anterior mediado por recetores AMPA (subunidade GLU_{A1}), bem como um aumento da expressão da subunidade GLU_{N2B} dos recetores NMDA em estados de dor inflamatória crónica (32,33,34,35,36).

Outras investigações em animais indicam que as vias nociceptivas sofrem plasticidade logo desde o período neonatal, sendo este um período crítico durante o qual a medula é vulnerável a alterações estruturais e funcionais permanentes nas vias da dor. Esta reorganização nos circuitos sinápticos excitatórios da medula é um processo dependente dos recetores NMDA, em que estímulos nociceptivos repetidos aumentam a expressão das subunidades GLU_{N1} e GLU_{N2B} (40). Outras investigações em animais indicam que a exposição precoce do esófago a ácidos leva ao aumento de longa duração na expressão das subunidades GLU_{N1} e GLU_{N2B} dos recetores NMDA no córtex cingulado anterior (41).

O lado perverso associado à plasticidade do glutamato e dos seus recetores assenta no facto de que, na dor crónica, tal como ocorre em outras doenças que produzem degeneração de neurónios, a ativação dos recetores de glutamato, nomeadamente dos NMDA, AMPA e cainato, pode produzir dano neuronal irreversível (39,40).

Sensibilização

A dor clínica associada à lesão periférica dos tecidos, inflamação ou a lesões no sistema nervoso é caracterizada por dor persistente e hipersensibilidade. Isto inclui dor espontânea,

hiperalgesia e alodinia. Os dois mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a hipersensibilidade pós-lesão são a sensibilização periférica e central (31).

A sensibilização periférica é fruto da excitabilidade dos terminais nociceptivos e da atuação dos mediadores inflamatórios nestes, o que leva ao aumento da resposta a estímulos. O resultado final é o aumento da sensibilidade à dor nos tecidos lesados (31).

Por outro lado, a sensibilização central é resultado do aparecimento ou aumento da atividade neuronal espontânea, da redução do limiar de ativação por estímulos periféricos e do alargamento dos campos recetivos, em que os neurónios nociceptivos passam a responder também a estímulos inócuos. Os mecanismos celulares que estão na sua base são: um aumento na excitabilidade da membrana, a facilitação sináptica e a desinibição (11,29). Estes mecanismos são possíveis devido à ativação dos recetores NMDA e AMPA e à diminuição nos seus limiares de ativação, a alterações na distribuição de recetores AMPA nas membranas, devido a alterações nos canais iónicos em que aumentam as correntes aferentes e diminuem as correntes eferentes e pela redução da libertação ou redução da atividade dos neurotransmissores GABA e glicina (32). Estes fenómenos estão presentes e a sua contribuição está estudada nas seguintes situações patológicas: artrite reumatoide, osteoartrite, disfunções da articulação temporomandibular, fibromialgia, cefaleia, dor neuropática, síndrome dolorosa regional complexa, dor pós-cirúrgica, síndromes de dor e hipersensibilidade visceral, e outras condições caracterizadas por hipersensibilidade à dor, como em diversas doenças músculo-esqueléticas (44).

Durante a inflamação ou a lesão de nervos, as fibras C são ativadas na periferia. Sempre que, nestas fibras, se produz um estímulo suficientemente persistente para produzir a soma dos potenciais sinápticos de baixa frequência, o bloqueio dos recetores NMDA pelo Mg^{2+} é aliviado permitindo a entrada de Ca^{2+} . O Ca^{2+} , por sua vez, possibilita a ativação de enzimas intracelulares, nomeadamente a PKC que fosforila os recetores NMDA, levando à redução do bloqueio produzido pelo Mg^{2+} . Neste caso, mesmo perante um potencial de repouso da membrana, ocorre aumento da sensibilidade ao glutamato (*windup*). Deste modo, conclui-se que os recetores NMDA contribuem tanto para a indução como para a manutenção da sensibilização central (4). Para além das aferências de baixa frequência, também a estimulação de alta frequência contribui para a sensibilização central na medula. A PLD é descrita como um aumento na resposta neuronal a aferências que se originam por estimulação de alta frequência (33), como referido adiante.

Em relação aos recetores mGlu do grupo I, sabe-se que não participam na nocicepção basal, mas a sua ativação é crucial para a sensibilização central mediada pelas fibras C. De forma oposta, a ativação dos recetores mGlu dos grupos II e III está associada à diminuição da sensibilização central mediada por capsaicina (32).

O aumento do Ca^{2+} , para além de um certo limiar parece ser o sinal que dá início à sensibilização central. As concentrações deste catião aumentam à custa dos recetores NMDA e AMPA, dos canais de Ca^{2+} ativados por voltagem e pela libertação das reservas microssomais em resposta à ativação de vários recetores mGlu do grupo I (32).

Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a ativação endógena dos recetores mGlu do grupo I é crítica para o desenvolvimento da sensibilização central ao nível dos neurónios do trato espinho-talâmico. Particularmente, o recetor mGlu1 tem um papel crucial na indução e manutenção da sensibilização central induzida por processos inflamatórios (25).

Em muitos doentes, a sensibilização central só se desenvolve e persiste se estímulos nociceptivos periféricos atingirem de forma sustentada o SNC. Estes estímulos devem ser intensos, repetidos ou mantidos ao longo do tempo. Uma vez instalada a sensibilização central, surge um estado de responsividade anormal no sistema nociceptivo no qual a dor se torna independente da presença de qualquer estímulo nócico periférico. Assim, a chave para travar as alterações plásticas que ocorrem na sensibilização central está na periferia (29,30).

Potenciação de Longa Duração

O armazenamento de memórias no cérebro envolve um rápido aumento na força sináptica entre dois neurónios, que pode persistir por longos períodos de tempo. Este fenómeno é conhecido por PLD (45).

A memória da dor e a das aprendizagens partilham semelhanças na plasticidade sináptica. Foi demonstrado que a expressão da PLD ocorre em paralelo com um aumento nas correntes mediadas por recetores AMPA, sugerindo um aumento na sensibilidade ou no número destes recetores. Por outro lado, a ativação dos recetores mGlu do grupo I e a ativação da subunidade GLU_{N2B} dos recetores NMDA também facilita a PLD (43,44).

Descobriu-se que a PLD estava associada a áreas sensitivas da medula. Foi sugerido que podia ser um mecanismo através do qual uma dor aguda poderia ser transformada em crónica, mediante o incremento das respostas sinápticas entre os neurónios aferentes primários e os neurónios de segunda ordem da medula. Foi mostrado que a PLD pode estar subjacente a algumas formas de hiperalgesia e que pode ser uma forma de sensibilização central. A PLD é induzida na medula através de estímulos de alta frequência transmitidos pelas fibras C e A δ . Está estudada como consequência de queimaduras cutâneas, de contusões, de inflamação e de lesão de nervos. A ativação dos recetores NMDA, mGlu do grupo I (maioritariamente pelo mGlu1 e parcialmente pelo mGlu5), NK1, recetores da substância P e dos canais de Ca^{2+} ativados por voltagem, é necessária para a indução de PLD na medula (45,46,47).

A PLD pode ocorrer tanto na componente discriminativa como na componente afetiva da dor e está sujeita a modulação pela inibição descendente (48).

Células da Glia

Recentemente descobriu-se que para além da plasticidade sináptica dependente de atividade, alterações na microglia, astrócitos, *gap junctions*, na excitabilidade da membrana e transcrição de genes, podem contribuir para a manutenção da sensibilização central (44).

As células da microglia desempenham um papel importante na imunidade inata no SNC, sendo conhecidas como os macrófagos residentes do SNC. Estão também envolvidas na plasticidade neuronal e na homeostasia do SNC (51). Apesar de alguns tipos de dor crónica poderem surgir sem qualquer reação glial detetável, foi também sugerido por diversos estudos, que a microglia pode estar envolvida na modificação a nível central que leva à génese da dor crónica, em que a ativação dos astrócitos parece ter um papel na manutenção da dor a longo prazo. Para tal pode contribuir a diminuição da recaptção de glutamato pelos astrócitos ativados (52).

Na medula as células da glia são ativadas pela substância P e por aminoácidos excitatórios libertados pelos terminais dos aferentes primários e pelo óxido nítrico e prostaglandinas libertados pelos neurónios de segunda ordem. Depois de ativadas, as células da glia provocam uma sobre-regulação da COX-2 e as células da microglia alteram a sua forma, função e expressão química e sintetizam citocinas pró-inflamatórias que contribuem para o desenvolvimento da sensibilização central, para o aumento da excitabilidade e para a redução das correntes inibitórias (7,29).

Controlo supra espinhal: inibição/facilitação descendente

O sistema descendente de modulação da dor tem uma via inibidora e outra facilitadora. São constituídas por uma rede de neurónios que conectam o córtex e o hipotálamo com a medula, passando pela substância cinzenta periaquedutal e pelo bulbo rostral ventro-medial. Exercem um papel no controlo do processo de sensibilização, determinando que informação nociceptiva é priorizada (6,12,50).

A via descendente inibitória envolve a libertação de noradrenalina a partir do *locus coeruleus* até aos recetores α_2 no corno dorsal da medula. A via descendente facilitadora origina-se nas áreas corticais frontais e causa uma resposta neuronal aumentada ao longo do neuroeixo (15). Esta via envolve um mecanismo serotoninérgico que parece ter um papel importante no desenvolvimento da dor crónica (8). Ao nível da medula, a serotonina está envolvida na facilitação sináptica pelo recrutamento de recetores AMPA (53).

Em condições fisiológicas, os sistemas inibidores/facilitadores descendentes podem adaptar a resposta do indivíduo, de modo a que o local de lesão seja protegido. Em condições patológicas estes sistemas podem contribuir para a sensibilização central, aumentando a facilitação descendente e /ou diminuindo a inibição que chega à medula (22).

Tabela 2: Mecanismos implicados na génese da dor crónica.

Estímulos nociceptivos intensos, repetidos, mantidos ao longo do tempo
A) Excesso de glutamato
Ativação de recetores iGlu normalmente envolvidos na nociceção + Ativação de recetores iGlu que sofreram sobre-regulação
Ativação de recetores mGlu do Grupo I (modulam a transmissão da dor)
B) Excesso de Ca^{2+} intracelular
Modulação e plasticidade de início tardio ou modificação (neuroplasticidade medular)
Ativação de sinapses não ativadas pelo estímulo nóxico (potenciação heterossináptica)
Aumento na excitabilidade da membrana, facilitação sináptica, desinibição (sensibilização central)
Atividade espontânea, redução do limiar de ativação por estímulos periféricos, alargamento dos campos recetivos (sensibilização central)
C) Somação temporal (<i>Windup</i>)
D) Aumento na força sináptica entre dois neurónios, que pode persistir por longos períodos de tempo (potenciação de longa duração)
E) Diminuição da recaptção do glutamato (astrócitos ativados)
F) Síntese de citocinas pró-inflamatórias (sensibilização central), aumento da excitabilidade e redução das correntes inibitórias (células da microglia)
G) Recrutamento de recetores AMPA pela serotonina (facilitação descendente)
H) Diminuição da inibição que chega à medula (inibição descendente)

Tratamento da dor crónica

Novos alvos farmacológicos

Os recetores NMDA, AMPA e várias subunidades de recetores mGlu, estão envolvidos na indução e manutenção da dor persistente. Contudo, os recetores iGlu não são considerados bons alvos terapêuticos para o tratamento da dor, devido aos seus efeitos secundários psicótico-miméticos e amnésicos, sendo uma exceção os antagonistas específicos da subunidade GLU_{N2B} (26). Assim, antagonistas da subunidade GLU_{N2B} produzem efeitos antinociceptivos marcados em modelos animais de dor inflamatória e neuropática (54). Por outro lado, os recetores mGlu podem ser alvos do tratamento da dor crónica, uma vez que eles modulam a atividade sináptica excitatória em vez de a mediar (26). Nesse sentido, estudos realizados com modelos de dor inflamatória induzida por capsaicina, concluíram que agonistas do grupo II podem ter propriedades analgésicas na dor inflamatória (25).

Ensaio clínico e estudos em animais mostraram que o tratamento combinado de opioides com antagonistas dos recetores NMDA podem reduzir a dose de opioide necessária para o alívio da dor (23). Outro exemplo de terapia combinada, a coadministração de antagonista do recetor mGlu5 com morfina, elimina a tolerância e dependência relacionadas com a morfina, evita a hiperalgia induzida pelo opioide e aumenta a antinociceção (55).

Há também evidência para o potencial terapêutico do uso de antagonistas dos recetores mGlu do grupo I em modelos de dor inflamatória, em especial antagonistas de mGlu1 uma vez que não se verificou o desenvolvimento de tolerância, ao contrário do verificado com o mGlu5 (23). Um estudo pré-clínico de dor pós-operatória divulgou que antagonistas dos recetores mGlu1 podem efetivamente reduzir a dor espontânea (56). Antagonistas do recetor mGlu1 mostraram também um grande potencial no tratamento de várias condições de dor crónica, incluindo dor neuropática (13). Os antagonistas do recetor mGlu5 mostraram efeitos analgésicos através da modulação dos mecanismos da dor (18). Estes antagonistas podem ter um perfil alargado, uma vez que mostraram efeito antinociceptivo na hiperalgia térmica e mecânica, na dor inflamatória, visceral, neuropática e pós-operatória (24). Uma vantagem dos antagonistas seletivos do recetor mGlu5, como o MPEP, é que não têm qualquer efeito na resposta normal aos estímulos nociceptivos (57).

Um estudo recente com animais e com humanos indica que a NAC inibe a transmissão nociceptiva, aumentando a ativação endógena dos recetores mGlu do grupo II (58).

Um estudo de revisão sobre o recetor mGlu8 chamou à atenção para a sua localização estratégica nas regiões cerebrais responsáveis pela inibição descendente, bem como para o facto de este recetor sofrer plasticidade nos estados dolorosos crónicos. Assim, a sua ativação por fármacos agonistas seria útil para reverter a dor quando esta se torna patológica (59).

As futuras estratégias de tratamento da dor crónica podem passar pelo manuseamento de:

- Drogas que reduzam a influência excitatória descendente, bloqueando seletivamente certos subtipos de recetores da serotonina,
- Drogas que bloqueiem a indução e/ou expressão da potenciação sináptica em diferentes áreas sensitivas, por exemplo antagonistas GLU_{N2B} ,
- Drogas que tenham como alvo as vias de sinalização intra-celulares da dor crónica (53).

Terapia não farmacológica

As estratégias cognitivo-comportamentais são recomendadas em condições de sensibilização central em que o doente apresenta cognições, comportamentos e estratégias de *coping* mal-adaptativas para lidar com a dor. Uma intervenção usada para dessensibilizar o SNC é a educação neurocientífica. O objetivo é diminuir a dor e a incapacidade explicando o processo biológico que está na base da dor crónica. O exercício físico, através da ativação da analgesia endógena, é também recomendado como forma de tratar o processo de sensibilização central (2).

Conclusões

Após a realização deste estudo, podemos dizer que os objetivos a que nos propusemos foram alcançados. Foi efetuada uma vasta revisão bibliográfica que possibilitou a leitura e análise da mais recente evidência científica sobre o tema em estudo.

A complexidade da matriz neuronal da dor, da distribuição dos recetores do glutamato e das diferentes ações que estes exercem na dor, podendo facilitar ou inibir a sua transmissão dependendo do local onde se encontram, é notável e dificulta a compreensão da fisiopatologia da dor crónica.

A plasticidade cerebral, que permite a adaptação refinada pela antecipação a acontecimentos, neste caso tem um lado perverso que engloba a instalação da sensibilização central e a degeneração neuronal que se observa na dor crónica.

Apesar dos enormes avanços observados na compreensão da fisiopatologia da dor crónica, ainda não houve tradução desta em produção científica de ensaios clínicos com moléculas novas capazes de atenuar os efeitos devastadores da dor crónica. Ou seja, o paradigma do tratamento da dor crónica pouco se tem alterado no que diz respeito aos fármacos disponíveis para uso.

Por outro lado, os efeitos colaterais de potenciais novos fármacos que bloqueiam os recetores do glutamato, como estes são ubíquos, representam um ónus demasiado alto para o controlo da dor, tornando impraticável o seu uso.

Em termos de estratégia dos serviços de saúde, a prevenção das lesões e o tratamento da dor aguda de modo atempado e eficaz parece ser o que temos comprovadamente disponível.

Bibliografia

1. Lanz S, Seifert F, Maihöfner C. Brain activity associated with pain, hyperalgesia and allodynia: an ALE meta-analysis. *J Neural Transm.* 2011;118(8):1139-54.
2. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys Ther.* 2013;93(6):842-51.
3. Zhuo M. Cortical plasticity as a new endpoint measurement for chronic pain. *Mol Pain.* BioMed Central Ltd; 2011;7(1):54.
4. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain – increased sensitivity to low threshold AB-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol.* 1994;4(4):525-34.
5. Azevedo LF. Epidemiology of Chronic Pain in Portugal. *J Pain.* 2012;13(8):773-83.
6. Gouveia M, Augusto M. Custos indirectos da dor crónica em Portugal. *Rev Port Saúde Pública.* 2011;29(2):100-7.
7. Tracey MCL and I. Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):64-73.
8. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 2010;105(Supplement 1):i69-85.
9. Schmidt-Wilcke T. Neuroimaging of chronic pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Elsevier Ltd; 2015;29(1):29-41.
10. Henry DE, Chiodo AE, Yang W. Central Nervous System Reorganization in a Variety of Chronic Pain States: A Review. *Pm&R.* Elsevier Inc.; 2011;3(12):1116-25.
11. Basser DS. Chronic pain: A neuroscientific understanding. *Med Hypotheses.* Elsevier Ltd; 2012;78(1):79-85.
12. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.* 1991;44(3):293-9.
13. Kohara A, Nagakura Y, Kiso T, Toya T, Watabiki T, Tamura S, et al. Antinociceptive profile of a selective metabotropic glutamate receptor 1 antagonist YM-230888 in chronic pain rodent models. *Eur J Pharmacol.* 2007;571(1):8-16.
14. Zhang X, Bao L. The development and modulation of nociceptive circuitry. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(4):460-6.
15. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):465-80.

16. Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol.* Elsevier B.V. and ECNP; 2012;22(2):81-91.
17. Neziri AY, Haesler S, Petersen-Felix S, Müller M, Arendt-Nielsen L, Manresa JB, et al. Generalized expansion of nociceptive reflex receptive fields in chronic pain patients. *Pain.* 2010;151(3):798-805.
18. Kalliomäki J, Huizar K, Kågedal M, Hägglöf B, Schmelz M. Evaluation of the effects of a metabotropic glutamate receptor 5-antagonist on electrically induced pain and central sensitization in healthy human volunteers. *Eur J Pain.* 2013;5:n/a - n/a.
19. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* Elsevier Ltd; 2011;93(3):385-404.
20. McNamee P, Mendolia S. The effect of chronic pain on life satisfaction: Evidence from Australian data. *Soc Sci Med.* Elsevier Ltd; 2014;121:65-73.
21. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):19-25.
22. Biurrin Manresa JA, Finnerup NSB, Johannesen IL, Biering-Sørensen F, Jensen TS, Arendt-Nielsen L, et al. Central sensitization in spinal cord injured humans assessed by reflex receptive fields. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(2):352-62.
23. Sevostianova N, Danysz W. Analgesic effects of mGlu1 and mGlu5 receptor antagonists in the rat formalin test. *Neuropharmacology.* 2006;51(3):623-30.
24. Zhu CZ, Wilson SG, Mikusa JP, Wismer CT, Gauvin DM, Lynch JJ, et al. Assessing the role of metabotropic glutamate receptor 5 in multiple nociceptive modalities. *Eur J Pharmacol.* 2004;506(2):107-18.
25. Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. Glutamate receptors and pain. *Semin Cell Dev Biol.* 2006;17(5):592-604.
26. Chiechio S, Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors and the control of chronic pain. *Curr Opin Pharmacol.* Elsevier Ltd; 2012;12(1):28-34.
27. Salter MW, Pitcher GM. Dysregulated Src upregulation of NMDA receptor activity: a common link in chronic pain and schizophrenia. *FEBS J.* 2012;279(1):2-11.
28. Palazzo E, Marabese I, de Novellis V, Rossi F, Maione S. Supraspinal metabotropic glutamate receptors: a target for pain relief and beyond. *Eur J Neurosci.* 2014;39(3):444-54.
29. Froemke RC. Plasticity of Cortical Excitatory-Inhibitory Balance. *Annu Rev Neurosci.* 2015;38(1):195-219.
30. Liu XJ, Salter MW. Glutamate receptor phosphorylation and trafficking in pain plasticity in spinal cord dorsal horn. *Eur J Neurosci.* 2010;32(2):278-89.

31. Ji R-R, Kohno T, Moore K a, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003;26(12):696-705.
32. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain.* Elsevier Ltd; 2009;10(9):895-926.
33. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol.* 2013;74(5):630-6.
34. Guillot M, Taylor PM, Riialand P, Klinck MP, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P, et al. Evoked Temporal Summation in Cats to Highlight Central Sensitization Related to Osteoarthritis-Associated Chronic Pain: A Preliminary Study. *PLoS One.* 2014;9(5):e97347.
35. Bie B, Brown DL, Naguib M. Increased synaptic GluR1 subunits in the anterior cingulate cortex of rats with peripheral inflammation. *Eur J Pharmacol.* Elsevier B.V.; 2011;653(1-3):26-31.
36. Qiu S, Li X-Y, Zhuo M. Post-translational modification of NMDA receptor GluN2B subunit and its roles in chronic pain and memory. *Semin Cell Dev Biol.* Elsevier Ltd; 2011;22(5):521-9.
37. Zhuo M. Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and chronic pain. *Mol Brain.* 2009;2(1):4.
38. Bie B, Brown DL, Naguib M. Synaptic plasticity and pain aversion. *Eur J Pharmacol.* Elsevier B.V.; 2011;667(1-3):26-31.
39. Maekawa M, Wakamatsu S, Huse N, Konno R, Hori Y. Functional roles of endogenous d-serine in the chronic pain-induced plasticity of NMDAR-mediated synaptic transmission in the central amygdala of mice. *Neurosci Lett.* Elsevier Ireland Ltd; 2012;520(1):57-61.
40. Miranda A, Mickle A, Bruckert M, Kannampalli P, Banerjee B, Sengupta JN. NMDA receptor mediates chronic visceral pain induced by neonatal noxious somatic stimulation. *Eur J Pharmacol.* Elsevier; 2014;744:28-35.
41. Banerjee B, Medda BK, Schmidt J, Lang IM, Sengupta JN, Shaker R. Neuronal Plasticity in the Cingulate Cortex of Rats Following Esophageal Acid Exposure in Early Life. *Gastroenterology.* Elsevier Inc.; 2011;141(2):544-52.
42. Petrenko a B, Shimoji K. A possible role for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in chronic pain. *J Anesth.* 2001;15(1):39-48.
43. Neurosci J, Kater B, Mattson P, Dou P. Mattson , M ., Dou , P . & Kater , S . Outgrowth-regulating actions of glutamate in isolated Outgrowth-Regulating Pyramidal Neurons Glutamate in Isolated Hippocampal. *J Neurosci.* 1988;8(6)(January 2016):2087-100.
44. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* International Association for the Study of Pain; 2011;152(3):S2-15.

45. Granger AJ, Shi Y, Lu W, Cerpas M, Nicoll R a. LTP requires a reserve pool of glutamate receptors independent of subunit type. *Nature*. Nature Publishing Group; 2013;493(7433):495-500.
46. Chen Y, Chen A, Luo X, Guo L, Tang Y, Bao C, et al. Hippocampal NR2B-containing NMDA receptors enhance long-term potentiation in rats with chronic visceral pain. *Brain Res*. Elsevier; 2014;1570:43-53.
47. Riedel G, Wetzell W, Reymann KG. Comparing the role of metabotropic glutamate receptors in long-term potentiation and in learning and memory. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 1996;20(5):761-89.
48. Rygh LJ, Svendsen F, Fiskå A, Haugan F, Hole K, Tjølsen A. Long-term potentiation in spinal nociceptive systems—how acute pain may become chronic. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):959-64.
49. Ko S, Zhuo M. Central plasticity and persistent pain. *Drug Discov Today Dis Model*. 2004;1(2):101-6.
50. Youn D. Long-term potentiation by activation of group I metabotropic glutamate receptors at excitatory synapses in the spinal trigeminal subnucleus oralis. *Neurosci Lett*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;560:36-40.
51. Fernandes A, Miller-Fleming L, Pais TF. Microglia and inflammation: conspiracy, controversy or control? *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(20):3969-85.
52. Gosselin R-D, Suter MR, Ji R-R, Decosterd I. Glial Cells and Chronic Pain. *Neurosci*. 2010;16(5):519-31.
53. Zhuo M. Glutamate receptors and persistent pain: targeting forebrain NR2B subunits. *Drug Discov Today*. 2002;7(4):259-67.
54. Gurwitz D, Weizman A. The NR2B subunit of glutamate receptors as a potential target for relieving chronic pain: prospects and concerns. *Drug Discov Today*. 2002;7(7):403-6.
55. Smeester B a., Lunzer MM, Akgün E, Beitz AJ, Portoghese PS. Targeting putative mu opioid/metabotropic glutamate receptor-5 heteromers produces potent antinociception in a chronic murine bone cancer model. *Eur J Pharmacol*. Elsevier; 2014;743:48-52.
56. Zhu CZ, Baker S, El-Kouhen O, Lehto SG, Hollingsworth PR, Gauvin DM, et al. Analgesic activity of metabotropic glutamate receptor 1 antagonists on spontaneous post-operative pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2008;580(3):314-21.
57. Walker K, Bowes M, Panesar M, Davis a, Gentry C, Kesingland a, et al. Metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGlu5) and nociceptive function. Selective blockade of mGlu5 receptors in models of acute, persistent and chronic pain. *Neuropharmacology*. 2001;40(1):1-9.

58. Truini A, Piroso S, Pasquale E, Notartomaso S, Di Stefano G, Lattanzi R, et al. N-acetylcysteine, a drug that enhances the endogenous activation of group-II metabotropic glutamate receptors, inhibits nociceptive transmission in humans. *Mol Pain*. 2015;11(1):14.
59. Palazzo E, de Novellis V, Rossi F, Maione S. Supraspinal metabotropic glutamate receptor subtype 8: a switch to turn off pain. *Amino Acids*. 2014;1441-8.