

Recentes descobertas nas diversas linhas de pesquisa sobre as vias de nocicepção

Neste número 100, o DOL disponibiliza uma série de revisões que abordam as mais recentes descobertas nas diversas linhas de pesquisa sobre as vias de nocicepção. Considerando que a dor é um sério problema de saúde pública, o bom conhecimento dos mecanismos envolvidos na sua etiologia é fundamental. Isso é comentado no artigo *"Signaling Pathways in Sensitization: Toward a Nociceptor Cell Biology"*, que aborda o conhecimento dos processos dolorosos e os possíveis tratamentos do ponto de vista celular (considerando alterações nos neurônios sensoriais como sendo as responsáveis pela sensibilidade dolorosa) e sistêmico (considerando a possibilidade de intervenção nas vias de transmissão da informação dolorosa). Continuando nesta linha, a revisão *"Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors"* sumariza o conhecimento acerca dos neurônios aferentes primários especializados em detectar estímulos intensos, ou seja, os nociceptores, classificando-os como "a primeira linha de defesa de um organismo contra qualquer evento ambiental nocivo ou potencialmente nocivo". Além disso, a atividade elétrica gerada pela estimulação destes neurônios é dependente da ativação de determinados canais iônicos, que podem ser alvo para tratamentos de diversos tipos de dor, como comentado em *"Painful Channels in Sensory Neurons"*. Também incluímos a revisão *"Tetrodotoxin — A brief history"*, que discorre um pouco sobre o uso dessa substância em pesquisas e a contribuição de estudos que a utilizaram para demonstrar a importância de determinados tipos de canais iônicos para a geração e condução da dor. Neste sentido, a produção de mediadores inflamatórios, diretamente relacionada à indução de dor e hiperalgesia, influencia na excitabilidade neuronal – consequência de alterações na dinâmica e funcionamento de canais iônicos. O artigo *"Effect of cytokines on neuronal excitability"* mostra as últimas descobertas sobre essa interação citocinas-canais iônicos. Acompanhando o fato de que a produção de mediadores inflamatórios se relaciona também com a resposta imune, Joachim Scholz e Clifford Woolf, na revisão *"The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia"*, relacionam seu papel na dor de origem neuropática, incluindo também a participação das células da glia, uma linha de investigação que tem sido bastante explorada nos estudos sobre a dor. Esse tipo de dor, considerado um verdadeiro desafio na clínica, é o tema do texto *"Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies"*, uma interessante revisão sobre os mecanismos centrais das dores neuropáticas. Finalmente, as vias centrais de condução da informação dolorosa e a possibilidade de intervenção neste trajeto como modo terapêutico é debatido na revisão *"Descending monoaminergic pain modulation - Bidirectional control and clinical relevance"*.

- Signaling Pathways in Sensitization: Toward a Nociceptor Cell Biology - Tim Hucho and Jon D. Levine: *Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology*. Hucho T1, Levine JD. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):365-76.
- Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors - Clifford J. Woolf and Qiufu Ma: *Nociceptors--noxious stimulus detectors*. Woolf CJ1, Ma Q. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):353-64.
- Painful Channels in Sensory Neurons - Yunjong Lee, Chang-Hun Lee, and Uhtaek Oh: *Painful channels in sensory neurons*. Lee Y1, Lee CH, Oh U. *Mol Cells*. 2005 Dec 31;20(3):315-24.
- Tetrodotoxin —A brief history - By Toshio Narahashi: *Tetrodotoxin: a brief history*. Narahashi T. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2008;84(5):147-54.

- Effect of cytokines on neuronal excitability - Maria Schäfers and Linda Sorkin: *Effect of cytokines on neuronal excitability*. Schäfers M1, Sorkin L.. *Neurosci Lett*. 2008 Jun 6;437(3):188-93. doi: 10.1016/j.neulet.2008.03.052. Epub 2008 Mar 22.
- The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia - Joachim Scholz & Clifford J Woolf: *The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia*. Scholz J1, Woolf CJ. *Nat Neurosci*. 2007 Nov; 10(11):1361-8.
- Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies - F. Seifert and C. Maihöfner: *Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: findings from functional imaging studies*. Seifert F1, Maihöfner C. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Feb;66(3):375-90. doi: 10.1007/s00018-008-8428-0.
- Descending monoaminergic pain modulation - Bidirectional control and clinical relevance – E.E. Benarroch: *Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance*. Benarroch EE. *Neurology*. 2008 Jul 15; 71(3):217-21. doi: 10.1212/01.wnl.0000318225.51122.63.

Protocolo Kyoto da Sociedade Internacional para o Estudo da Dor – IASP – para terminologia básica de dor

Traduzido do artigo “*The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology*”, de John D. Loeser (a,*) e Rolf-Detlef Treede (b) – (a) *Department of Neurological Surgery, University of Washington, Seattle, USA*; (b) *Chair of Neurophysiology, Center for Biomedicine and Medical Technology Mannheim (CBTM) of the University of Heidelberg, Germany*. [[Pain 137 \(2008\) 473–477](#)].

1. Introdução

Ao mesmo tempo em que representantes governamentais se encontravam em Bali para discutir o clima do mundo e o Protocolo de Kyoto sobre emissões de dióxido de carbono, o conselho da IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor), em sua reunião anual, locada em Kyoto em novembro de 2007, aprovava a publicação de modificações na “Terminologia Básica de Dor da IASP” em seu *website*. Estas modificações foram preparadas pela chamada *Força-Tarefa em Taxonomia* da IASP, e revisadas por todo corpo editorial de seu jornal, o periódico *Pain*. O debate no conselho da IASP foi menos exaltado que o debate político sobre o clima em nosso planeta, porém, da mesma forma que sua antecessora, a terminologia sobre dor idealizada em 2008 provavelmente provocará grandes discussões entre clínicos e pesquisadores. Nesta revisão traduzida, faremos uma breve explicação das modificações na terminologia propostas.

Comentário Equipe DOL: Incluímos também algumas observações e pequenas modificações baseadas em discussões de nossa equipe de editores, com o intuito de adequarmos as propostas da IASP à experiência em pesquisa na área da DOR que adquirimos ao longo do tempo. Desde início devemos, assim, salientar que as definições da IASP foram propostas dentro da ótica clínica, sendo que os termos apresentados não são para serem usados diretamente em experimentos animais. As observações feitas pela Equipe estão abertas à discussão por pesquisadores e clínicos da área.

2. Dor

Entre as sugestões foi proposta uma mudança na definição de “dor”, de modo a incluir a dor crônica como uma doença em amplo sentido. Apesar do reconhecimento da dor crônica como doença ser um dos objetivos da IASP, o Comitê não considera isso como sendo uma questão de taxonomia. Após grande discussão, foi concluído que a definição existente de “dor”^{8,9} é bastante útil e apropriada (“Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos que sugerem tal dano”).

Comentário Equipe DOL: Nosso grupo tem discutido a seguinte definição: “Dor é a *percepção* emocional desagradável e não desejável de uma *sensação* nociceptiva”. Ainda, gostaríamos de enfatizar que esta sensação nociceptiva pode ter origem nos neurônios nociceptivos periféricos ou centrais.

3. Nocicepção

O termo “nocicepção”, que é um termo fisiológico, tem sido usado por longo tempo para descrever o processo neural de codificação e processamento de estímulos nocivos, mesmo não estando integrado à Terminologia Básica de Dor da IASP. A versão de 2008 introduziu uma seqüência hierárquica de termos fisiológicos. Esta cobre várias características da nocicepção (estímulo nocivo, nociceptor, neurônio nociceptivo, nocicepção, estímulo nociceptivo, sensibilização central e periférica). “Nocicepção” e “dor” não devem ser confundidas, pois uma pode ocorrer sem a outra. Por exemplo, após anestesia local do nervo mandibular para procedimentos odontológicos, há nocicepção periférica sem dor, enquanto em um paciente com dor talâmica há dor sem nocicepção periférica.

Comentário Equipe DOL: Nocicepção é uma *sensação* (como a visual auditiva, gustativa, etc) e dor é a *percepção* desta sensação. A nocicepção pode não ser percebida se a atenção estiver voltada para outro problema. Na guerra, um ferimento “doloroso” pode não “doer”, já que a atenção (importante componente da percepção) está voltada para o inimigo.

Muitos membros do corpo editorial da revista *Pain* sugeriram que deveria haver distinção entre “nociceptor” (o receptor sensorial ou o terminal nervoso) e “neurônio nociceptivo” (um neurônio inteiro incluindo seus dendritos e axônio, e que pode ser tanto periférico ou central). De acordo com esta definição, os nociceptores correspondem aos ramos periféricos dos neurônios nociceptivos periféricos (seus ramos centrais são os terminais pré-sinápticos na medula espinal). Os nociceptores transduzem e codificam estímulos nocivos e, atualmente, temos um bom entendimento acerca dos mecanismos de transdução sensorial nos nociceptores².

Comentário Equipe DOL: Neste ponto, há um dado de extrema importância: o neurônio nociceptivo primário pode ser sensibilizado por mediadores inflamatórios e ativado por estímulos nociceptivos mecânicos ou químicos atuando em qualquer de suas regiões.

A respeito dos neurônios nociceptivos centrais, foi adicionada uma nota sobre porque um neurônio de ampla faixa dinâmica (WDR, de *wide dynamic range*) é um neurônio pertencente ao sistema neuronal nociceptivo e porque um neurônio de baixo limiar não é. Esta definição segue a descrição anterior de Willis e outros (ou seja¹³: neurônios de ampla faixa dinâmica decodificam muitas propriedades de estímulo nociceptivo primário, apesar de seu limiar estar em uma faixa inócua).

Alguns tipos de dano tecidual não são detectados por receptores sensoriais: esse fenômeno é bem conhecido para órgãos viscerais sólidos, mas também se aplica a danos à pele e tecidos somáticos profundos, por radiação ultravioleta ou raios-X.

Comentário Equipe DOL: Compreende-se, portanto, quem nem toda injúria tecidual libera mediadores nociceptivos ou que sensibilizam os neurônios nociceptivos primários.

Dessa forma, é necessário um termo que descreva esse tipo de estímulo nocivo que é detectado por nociceptores. O termo “estímulo nociceptivo”, usado com esse propósito na Terminologia Básica de Dor da IASP de 2008, foi “emprestado” de publicações de Cervero³ e Cervero & Merskey⁴, que o introduziram para descrever o estímulo adequado para nocicepção visceral. Na fisiologia sensorial, um evento no meio se torna um “estímulo” apenas se interagir com um receptor sensorial. Uma abordagem alternativa seria definir “estímulo nocivo” como um tipo de evento nocivo que é detectado por nociceptores. Deveria ter-se que então distinguir entre “evento nocivo” e “estímulo nocivo”, que é mais difícil de aceitar do que a proposta atual. O novo termo “estímulo nociceptivo” deve soar um tanto estranho, mas considere a seguinte lista de sistemas sensoriais e seu respectivo estímulo adequado: sistema visual/estímulo visual; sistema auditório/estímulo auditório, sistema gustatório/estímulo gustatório, sistema olfatório/estímulo olfatório, sistema nociceptivo/estímulo nociceptivo.

Comentário Equipe DOL: Nesse sentido também deveria-se, então, haver distinção entre “evento nocivo” (ou “estímulo nocivo”), caracterizado por causar uma lesão ou injúria tecidual (incluindo em neurônios nociceptivos primários, como ocorre nas neuropatias), e “estímulo nociceptivo”, o qual ativa os neurônios nociceptivos primários ou centrais. Um “estímulo nocivo” é o tipo de evento que é detectado por nociceptores quando há estimulação por mediadores nociceptivos liberados pelos tecidos injuriados (inflamados). Já “estímulo nociceptivo”, agora introduzido, como observamos anteriormente causa uma sensação, da mesma maneira como ocorre em outros sistemas sensoriais.

O termo fisiológico “sensibilização” aplica-se tanto à redução no limiar quanto ao aumento na intensidade da resposta a estímulos supralimiar^{10,15}. Descargas espontâneas também podem ocorrer. Esta definição também inclui aumento no tamanho dos campos receptivos, assim como da responsividade à estimulação normalmente sublimiar (uma consequência lógica da redução do limiar). Enquanto a sensibilização periférica pode ser definida simplesmente como *responsividade aumentada dos nociceptores à estimulação de seus campos receptivos*, a responsividade aumentada de neurônios nociceptivos centrais à estimulação de seus campos receptivos não é suficientemente precisa para definir sensibilização central. Neurônios nociceptivos centrais manifestarão sensibilização periférica como uma resposta aumentada a estímulos periféricos, sem mudar suas próprias propriedades de resposta. Assim, a sensibilização central é definida como *responsividade aumentada de neurônios nociceptivos no sistema nervoso central à sua estimulação normal ou sublimiar*.

Comentário Equipe DOL: Frequentemente a nocicepção aumentada pode ocorrer sem sensibilização dos neurônios nociceptivos centrais. Esta consideração é exemplificada pelo bloqueio da sensibilização periférica, a qual pode inibir totalmente a sensibilização observada.

4. Hiperalgisia e Alodinia

“Hiperalgisia” é um termo psicofísico que agora é proposto como um termo para designar todas as condições de sensibilidade dolorosa aumentada. Dessa forma, a definição de

hiperalgesia está em paralelo com aquela do termo fisiológico “sensibilização”. “Alodinia” passa a ser, então, um caso especial de hiperalgesia. O termo “alodinia” foi inicialmente introduzido para descrever o sinal clínico que agora chamamos “alodinia tátil dinâmica”⁷, que é mediada por ativação periférica de receptores táteis que ganham acesso ao processamento nociceptivo central¹¹. A nova definição de alodinia é próxima à sua definição original e reflete o fato de que na alodinia o estímulo e o tipo de resposta diferem.

Comentário Equipe DOL: Na alodinia devem estar envolvidos neurônios não-nociceptivos mielinizados além dos neurônios nociceptivos clássicos. Isto porque estímulos não-nociceptivos, como o roçar de uma roupa sobre a pele, o vento, o frio, etc, podem desencadear uma percepção dolorosa. Assim, durante a alodinia, a intensidade ou qualidade do estímulo provoca uma resposta dolorosa desproporcional ou inesperada.

5. Dor Neuropática e Nociceptiva

A definição de dor neuropática criou um caloroso debate na literatura^{1,5,6}. Uma nova definição para dor neuropática foi proposta por um grupo liderado por Troels S. Jensen¹². A nova definição foi apoiada pelo comitê administrativo de NeuP-SIG e foi incluída na Terminologia de Dor da IASP de 2008, sob recomendação da Força-Tarefa em Taxonomia. Dor neuropática implica patologia do sistema somatosensorial, em seus elementos periféricos (dor neuropática periférica) ou no SNC (dor neuropática central). Devido à falta de uma ferramenta para diagnóstico específica para dor neuropática um sistema gradual de classificação como “definida”, “provável” ou “possível” dor neuropática foi proposto. O tipo “possível” pode apenas ser considerado como uma hipótese de trabalho. Os tipos “provável” e “definida” requerem evidências confirmatórias de um exame neurológico.

Comentário Equipe DOL: Isso envolve também a definição de alodinia, que é um sintoma característico das dores neuropáticas.

“Dor nociceptiva” foi introduzido como o termo para definir de modo geral a dor normalmente gerada por injúria que ativa nociceptores em tecidos periféricos. “Dor inflamatória” (dor associada com inflamação ativa) encaixa-se na categoria de dor nociceptiva, apesar de ser reconhecido que o sistema nociceptivo pode ser alterado na dor inflamatória crônica¹⁴. “Dor disfuncional” (dor na ausência de uma lesão no sistema nervoso, sem sinais sensoriais negativos, e na ausência de qualquer inflamação) é um conceito interessante que acreditamos merecer maior consideração.

Comentário Equipe DOL: Sim, pois possivelmente engloba aqueles quadros referidos como neuralgias. A neuralgia do trigêmeo é uma neuropatia ou uma neuralgia? É a dor ciática uma dor nociceptiva ou neurálgica?

6. Panorama

A IASP fez importantes progressos desde sua fundação em 1973.

Comentário Equipe DOL: Acreditamos que uma das suas maiores contribuições foi estimular a formação e a consolidação das várias sociedades nacionais de dor funcionando em quase todas as partes de nosso mundo.

A definição de dor da IASP estabelecida em 1979 aponta para a natureza subjetiva da dor como uma percepção, e tem ajudado a estabelecer a necessidade e o direito do paciente receber tratamento para qualquer tipo de dor – com ou sem dano tecidual. Também há significativo progresso em nosso entendimento sobre as bases neurobiológicas de muitas

condições dolorosas e, para essa área de pesquisa, o termo *nociceção* tem sido cada vez mais usado.

Comentário Equipe DOL: Os pesquisadores que trabalham com experimentação animal têm consciência de que seus testes avaliam reflexos induzidos pelo processo de nociceção. Certamente não está sendo avaliada a percepção que traduz a nociceção em dor. Para descrever a sensibilização dos neurônios primários periféricos, nosso grupo de pesquisa tem estimulado o uso dos termos *hipernociceção inflamatória* ou *hipernociceção neuropática* para os modelos experimentais comportamentais animais previamente definidos pelo estímulo nociceptivo e as respostas a drogas usadas em clínica para controle terapêutico específico para estes quadros.

Nós esperamos que ter ambos os termos na Terminologia de Dor da IASP ajudará no diálogo entre ambas as áreas de pesquisa, ou seja, aquela da nociceção e aquela da dor.

Comentário Equipe DOL: ou, em outras palavras, entre a área clínica e pesquisa animal, auxiliando a definir com precisão os termos adequados a serem usados.

Alterações na Taxonomia (2008)

Termo	Definição de 1994	Definição de 2008	Observações
Dor	"Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrito em termos que sugerem tal dano".	"Uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos que sugerem tal dano".	O conceito de dor crônica como uma doença ou disfunção em sentido estrito não requer mudanças na definição de dor. >> Comentário Equipe DOL: O conceito proposto por nós é que a dor é "a percepção desagradável e não desejável de uma sensação nociceptiva". O ponto fundamental que falta na definição da IASP é a explicitação de que a dor é uma percepção. "Em psicologia e ciências cognitivas, percepção é definida como um processo de aquisição, interpretação, seleção e organização da informação sensorial". Na dor, a percepção é fundamental para a interpretação da sensação nociceptiva. É importante frisar que, na grande maioria dos modelos experimentais, quantificam-se simplesmente as respostas comportamentais induzidas pela nociceção causada por um determinado estímulo nociceptivo. Portanto, simplesmente se quantifica a nociceção.
Estímulo nocivo	"Um estímulo que causa dano a tecidos normais".	"Um evento que causa dano real ou potencial a um tecido".	É considerado ser o denominador comum daqueles estímulos que podem causar dor. Porém, há alguns tipos de dano tecidual que não são detectados por receptores sensoriais, e, dessa forma, não causam dor (ver "estímulo nociceptivo"). >> Comentário Equipe DOL: É um estímulo que causa lesão tecidual, podendo até danificar diretamente neurônios nociceptivos periféricos. Dependendo dos mediadores inflamatórios pode ou não causar dor.
Nociceptor	"Um receptor preferencialmente sensível a estímulos nocivos ou a estímulos que podem se tornar nocivos se forem prolongados".	"Um receptor que é capaz de transduzir e codificar um estímulo nocivo".	Receptores não-nociceptivos (por exemplo, receptores táteis, receptores para temperaturas de média intensidade) podem responder a estímulos nocivos (mecânicos ou térmicos, respectivamente), quando estes estímulos tiverem intensidade acima de seus respectivos limiares de ativação. Porém, apenas nociceptores são capazes de codificar propriedades importantes

			<p>destes estímulos (por exemplo, agudeza de uma lâmina, intensidade de calor em nível doloroso). Isto indica que um nociceptor é uma terminação nervosa periférica agindo como um receptor sensorial, na qual a transdução em potenciais elétricos e codificação em séries de potenciais de ação acontecem.</p> <p>>> Comentário Equipe DOL: Consideramos nociceptor como sendo estruturas na membrana dos neurônios do sistema nociceptivo capazes de transduzir e codificar um estímulo nociceptivo. Os nociceptores não são uma "terminação nervosa periférica". Como então explicar a "dor talâmica" e a dor por compressão dos nervos pelas vértebras? Os estímulos que ativam os nociceptores devem ser denominados <i>nociceptivos</i> e não <i>nocivos</i>.</p>
Neurônio nociceptivo	[novo]	"Um neurônio central ou periférico capaz de codificar estímulos nocivos".	<p>Neurônios não-nociceptivos (por exemplo, LT [<i>low threshold</i>]; neurônios de baixo limiar na medula espinal) podem responder a estímulos nocivos, porque estes estímulos estão acima de seu limiar. Entretanto, apenas neurônios nociceptivos (HT [<i>high threshold</i>]; alto limiar; WDR: de ampla faixa dinâmica) são capazes de codificar propriedades importantes: destes estímulos (por exemplo, intensidade com relação à dor, localização, etc).</p> <p>>> Comentário Equipe DOL: Há neurônios nociceptivos que apenas podem ser ativados quando estão sensibilizados ("<i>sleeping nociceptors</i>"). Estes respondem a estímulos de baixa intensidade que anteriormente não eram efetivos.</p>
Nocicepção	[novo]	"Relaciona-se aos processos neurais de codificação e processamento de estímulos nocivos".	<p>Explicitamente, a distinção entre <i>nocicepção</i> e <i>dor</i> deveria facilitar a comunicação nestes termos. Dor é um fenômeno subjetivo, enquanto a nocicepção é o objeto da fisiologia sensorial. A nocicepção está no centro de muitos estados dolorosos, porém a dor pode ocorrer sem nocicepção (periférica) e vice-versa.</p>
Estímulo nociceptivo	[novo]	"Um evento, capaz ou potencialmente capaz de danificar um tecido, transduzido e codificado por nociceptores".	<p>Apesar do dano real ou potencial ao tecido ser o denominador comum daqueles estímulos que podem causar dor, há alguns tipos de dano tecidual que não são detectados por receptores sensoriais, e, então, não causam dor. Portanto, nem todos os estímulos nocivos são estímulos adequados para ativar nociceptores. Os estímulos capazes de ativar nociceptores são chamados "estímulos nociceptivos", que são um tipo de estímulo nocivo.</p>
Dor nociceptiva	[novo]	"Dor originada pela ativação de nociceptores".	<p>----</p> <p>>> Comentário Equipe DOL: Basicamente, durante a hiperalgesia, a dor é evocada por um estímulo (químico ou mecânico) em nociceptores previamente sensibilizados por mediadores inflamatórios. Também pode ocorrer de um determinado estímulo inflamatório produzir sensibilização concomitante ao estímulo que evoca o processo doloroso (no homem) ou a resposta comportamental declarada (em animais). Na segunda fase do teste de formalina em ratos há possivelmente sensibilização e ativação dos nociceptores periféricos ao mesmo tempo.</p>
Dor neuropática	"Dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou	"Dor originada como consequência direta de uma	<p>Esta definição revisada se encaixa dentro da nosologia de desordens neurológicas. A referência ao sistema somatosensorial</p>

	disfunção no sistema nervoso".	lesão ou doença afetando o sistema somatosensorial".	<p>foi derivada de uma grande gama de condições dolorosas neuropáticas que varia desde neuropatia dolorosa à dor central pós-AVE (acidente vascular encefálico). Devido à falta de ferramenta diagnóstica específica para a dor neuropática, um sistema graduado para classificação da dor neuropática como "definida", "provável" ou "possível" foi proposto. O grau "possível" pode apenas ser considerado como uma hipótese. Os graus "provável" e "definida" requerem evidências de exames neurológicos para confirmação. A definição de 1994 é criticada por ser bastante ampla. Especificamente, o termo "desordem" carece de uma definição clara e o termo "sistema nervoso" não reflete o fato de que a dor neuropática requer algumas alterações no sistema somatosensorial. Estes fatos foram comentados pela Força Tarefa de NeuPSIG.</p> <p>>> Comentário Equipe DOL: Drogas que têm efeito somente sobre a dor nociceptiva humana não devem modificar as respostas nociceptivas em modelos experimentais animais de neuropatia animal.</p>
Dor neuropática periférica	"Dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso periférico".	"Dor originada como consequência direta de uma lesão ou doença afetando o sistema somatosensorial periférico".	----
Dor neuropática central	"Dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção na medula espinal ou cérebro".	"Dor originada como consequência direta de uma lesão ou doença afetando o sistema somatosensorial central".	----
Sensibilização	[novo]	"Aumento na responsividade de neurônios à estimulação normal ou recrutamento de uma resposta a estímulos normalmente subliminares"	A sensibilização inclui uma queda no limiar e um aumento na resposta supralimiar. Descargas espontâneas e aumento no tamanho do campo receptivo também podem ocorrer. Este é um termo neurofisiológico que pode ser apenas aplicado quando ambos estímulo e resposta do sistema neural sob estudo são conhecidos, ou seja, controlando o estímulo e mensurando o evento neural. Clinicamente, a sensibilização pode apenas ser inferida indiretamente a partir de fenômenos como hiperalgesia ou alodinia.
Sensibilização periférica	[novo]	"Aumento na responsividade e redução do limiar de nociceptores à estimulação de seus campos receptivos".	----
Sensibilização Central	[novo]	"Aumento na responsividade de neurônios nociceptivos do sistema nervoso central à estimulação aferente normal ou sublimiar".	Este termo também inclui responsividade aumentada devido à disfunção de sistemas endógenos controladores da dor.

Alodinia	<p>"Dor devido a um estímulo que normalmente não provoca dor".</p>	<p>"Dor em resposta a um estímulo não-nociceptivo".</p>	<p>Este termo deve apenas ser usado quando é sabido que o estímulo de teste não é capaz de ativar nociceptores. Atualmente, alodinia tátil dinâmica a um estímulo tangencial - por exemplo, escovação na pele - é o único exemplo estabelecido. Pesquisas futuras podem apresentar evidências para outros tipos de alodinia. Todas as vezes que não for claro se um estímulo-teste pode ou não ativar nociceptores, <i>hiperalgesia</i> é o termo preferido.</p> <p>>> Comentário Equipe DOL: A alodinia envolve uma mudança na qualidade da sensação, seja tátil, térmica ou de qualquer outra modalidade. É por isso que a utilização do termo alodinia baseado no uso do teste de von Frey é errôneo, pois um método comportamental nociceptivo não define uma patologia. Quando se quantifica um modelo experimental de sensibilização neuropática, deve-se utilizar o termo "hipernocicepção neuropática" ao invés do termo clínico "alodinia".</p>
Hiperálgia	<p>"Aumento na resposta a um estímulo que normalmente é doloroso".</p>	<p>"Aumento na sensibilidade dolorosa".</p>	<p>Hiperálgia pode incluir tanto diminuição no limiar quanto aumento na resposta supralimiar (ver também: sensibilização, também caracterizada por mudanças limiáres e supralimiais). Em muitos casos pode ser difícil saber se o estímulo-teste é capaz de ativar nociceptores. Assim, é útil adotar um termo amplo (hiperalgesia) para todos os tipos de sensibilidade dolorosa aumentada.</p> <p>>> Comentário Equipe DOL: Em experimentos com animais, quando se mede a intensidade de sensibilização induzida por um estímulo inflamatório, dever-se-ia utilizar o termo "hiperalgesia inflamatória". Este termo deveria ser usado quando se induz uma sensibilização com a simples aplicação de um mediador inflamatório, como as prostaglandinas.</p>
Limiar de dor	<p>"A menor experiência de dor que um sujeito pode reconhecer".</p>	<p>"A mínima intensidade de um estímulo que é percebida como dolorosa".</p>	<p>Um limiar é "a quantidade mínima de algum estímulo necessária para que algum processo ocorra". Dessa forma está sempre relacionado ao estímulo, como especificado na taxonomia original (anterior à 1994) e na taxonomia revisada corrente.</p> <p>>> Comentário Equipe DOL: Em experimentos com animais deveríamos usar o termo "limiar de nocicepção".</p>
Nível de tolerância à dor	<p>"O maior nível de dor que um sujeito está preparado para tolerar".</p>	<p>"A intensidade máxima de um estímulo que evoca dor e que um sujeito está propenso a tolerar em uma determinada situação".</p>	<p>Um limiar é "a quantidade mínima de algum estímulo necessária para que algum processo ocorra". Dessa forma está sempre relacionado ao estímulo, como especificado na taxonomia original (anterior à 1994) e na taxonomia revisada corrente.</p>

Agradecimentos

Os autores agradecem as informações fornecidas pelos membros do corpo editorial da revista Pain, e de muitos outros indivíduos interessados em esclarecer nosso pensamento científico e clínico. Tais informações ajudaram a lapidar a Terminologia de Dor da IASP de 2008. Somos particularmente gratos aos membros da Força-Tarefa em Taxonomia da IASP, que inclui: Flemming W. Bach, Helmut Blumberg, Nikolai Bogduk, Michael Bond, David B. Boyd, Milton L. Cohen, Robert Dworkin, Joel Greenspan, Troels S. Jensen, Steven A. King, Martin Koltzenburg, John Loeser, Harold Merskey, Huib ten Napel, Jordi Serra, Rolf-Detlef Treede, Alain Woda.

Referências

- [1] Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003;97: 785–90.
- [2] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203–10.
- [3] Cervero F. Sensory innervation of the viscera – peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 1994;74:95–138.
- [4] Cervero F, Merskey H. What is a noxious stimulus? *Pain Forum* 1996;5:157–61.
- [5] Jensen TS, Sindrup SR, Bach FW. Test the classification of pain: reply to Mitchell Max. *Pain* 2002;96:407–8.
- [6] Max MB. Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain* 2002;96:406–7.
- [7] Merskey H. Terms and taxonomy: paper tools at the cutting edge of study. In: Merskey H, Loeser JD, Dubner R, editors. *The paths of pain 1975–2005*. Seattle: IASP Press; 2005. p. 329–37.
- [8] Merskey H, Albe-Fessard D, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FWL, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979;6:249–52.
- [9] Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. In: Merskey H, Bogduk N, editors. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. IASP task force on taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994. p. 209–14.
- [10] Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 13–44.
- [11] Treede RD, Handwerker HO, Baumgärtner U, Meyer RA, Magerl W. Hyperalgesia and allodynia: taxonomy, assessment, and mechanisms. In: Brune K, Handwerker HO, editors. *Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications*. Seattle: IASP Press; 2004. p. 1–15.
- [12] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes. *Neurology* 2008;70:1630–5.
- [13] Willis WD. *The pain system*. Basel: Karger; 1985.
- [14] Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441–51.
- [15] Woolf CJ, Walters ET. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and aplysia. *TINS* 1991;14:74–8.

Referência do protocolo: *The Kyoto Protocol of IASP Basic Pain Terminology*. Loeser JD1, Treede RD. *Pain*. 2008 Jul 31;137(3):473-7. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025. Epub 2008 Jun 25.

Carta do Leitor – Comentário aberto sobre o uso de animais em experimentação**Dor On Line: Proteste!!! Texto defende a experimentação animal**

Sra. Fabíola,

Acredita-se, atualmente, haver clara distinção entre paradigma e dogma. Paradigmas que são criados para serem modificados e dogmas elaborados para não serem questionados. A Ciência sempre defendeu estar fundamentada sobre paradigmas que, de acordo com seus

próprios avanços, tenderiam a mudar seus próprios paradigmas. Caracterizam, assim, a evolução da Ciência.

Questiona a senhora acerca do modelo animal na Ciência. Acompanha-se no mundo inteiro a discussão acerca da ética e da validade científica em se utilizar da experimentação animal um parâmetro no desenvolvimento de medicamentos e demais substâncias correlacionadas. Pesquisas, considerações de médicos, psicólogos, enfermeiros e demais profissionais que dizem o modelo animal ser um fracasso, um atraso científico são simplesmente ignorados. Por quê?

Como um dos vários exemplos a serem citados, tem-se o caso da penicilina. Seus efeitos terapêuticos foram descobertos sem a utilização do modelo animal por volta de 1928. Na época, a Comunidade Científica, crente da necessidade de utilização do modelo animal não-humano, realizou diversos testes de experimentação animal. Todos fracassaram. A penicilina foi liberada para uso somente em 1941. A experimentação animal na utilização da penicilina representa um atraso de 13 anos.

Há outro dado curioso, dos cerca de 20.000 a 30.000 medicamentos e produtos vendidos em farmácias que estão à venda no mercado, a Organização Mundial de Saúde apontou apenas 250 como sendo necessários para programas de saúde humana. Isso significa apenas 1%. Em relatórios anteriores, a FDA nos Estados Unidos também registra a liberação de apenas 1% dos fármacos a serem comercializados. Onde está validade científica na produção de fármacos?

O que mais perguntar diante de cientistas que trocaram paradigmas por dogmas?

Att. Pedro Teixeira

Resposta Equipe DOL

Caro Sr. Pedro Teixeira,

Desde já agradecemos sua carta e participação nesta importante discussão. Acreditamos no direito de imprensa livre e aproveitamos para publicar nesta edição sua carta, expondo nosso posicionamento a respeito da experimentação animal, foco de nosso Editorial da edição passada.

Nossa posição a favor do uso de animais em experimentação merece uma observação extremamente relevante: tal prática deve, sem sombra de dúvida, obedecer, sempre, a critérios éticos, priorizando o bem-estar animal, e evitar ao máximo seu sofrimento, mesmo em áreas de pesquisa como a dor. Ainda, é importante mencionar que existem dados mostrando que o uso dos animais em experimentação foi responsável, de modo direto e indireto, pelo conhecimento científico que levou ao aumento médio de 23,5 anos na expectativa de vida da população no século XX. Como já citado no Editorial, os benefícios e avanços que os pesquisadores conseguiram tendo como mapa o modelo animal de diversas doenças gerou, entre outros benefícios, significativo crescimento no desenvolvimento de medicamentos contra a AIDS, possibilitou a produção de antibióticos, fármacos antipsicóticos, medicamentos contra a artrite, câncer, diabetes, doença de Alzheimer, valvopatias – doenças de válvulas cardíacas –, esquizofrenia, hepatite, fibrose cística, lesões de medula e cérebro e hipertensão arterial. Além disso, a experimentação animal tem contribuído de maneira significativa para o desenvolvimento e aprimoramento de procedimentos cirúrgicos, quimioterápicos e vacinas.

Embora o preço destes benefícios pareça ser alto quando se refere ao uso dos animais, ainda deve ser considerado que em grande parte dos casos (senão todos) não existem alternativas confiáveis que possibilitem acuidade nos resultados. Talvez a discussão fosse melhor dirigida se, de fato, fossem consideradas as maneiras de lidar com os animais. Isso, sim, deve ser alvo de campanhas calorosas, para que a fiscalização aconteça e sejam respeitados requisitos mínimos que, garantimos, melhorarão inclusive o nível das pesquisas.

Contudo, o que vemos é uma série de opiniões de pessoas que criticam o uso de animais em laboratórios pela possibilidade de haver maus tratos na prática. Fica a pergunta: será que estas pessoas não se beneficiaram em nenhum momento da vida das descobertas realizadas por meio de experimentação animal? Ainda, é necessário levantarmos um ponto importante: qual seria a alternativa para testar efeitos analgésicos, antiinflamatórios e ansiolíticos de alguns medicamentos? Se muitos dos efeitos só podem ser avaliados na prática, como testá-los *in vitro*? Com humanos? Não existe essa possibilidade, certo? Neste ponto todos devem concordar, não?

Entendemos, Sr Pedro, que seu dilema faça parte do pensamento humano desde a idade média e aconselhamos a leitura de alguns artigos disponíveis nos links abaixo, pois entre o debate popular que vemos na mídia, aquele que mostra protestos e atos de vandalismo (como o que recentemente aconteceu na USP em São Paulo, nas reportagens [[Vândalos invadem laboratório da USP e destroem aparelhos](#)] e [[Newsletter SBFTE](#)]) sendo praticados por pessoas que parecem não entender a grandiosidade do assunto, e a real necessidade imposta pela Ciência séria e bem realizada, aquela que de fato utiliza as metodologias corretamente sempre com respeito, seja com animais, seja com material coletado, existe uma grande distância.

Agradecemos novamente a sua participação e gostaríamos que outros leitores manifestassem sua opinião, afinal de contas, o debate saudável também é um dos objetivos da Ciência bem feita e séria.

Atenciosamente,

Equipe DOL

Artigos complementares

Com base na discussão acima, disponibilizamos artigos publicados em primeira mão na revista *Ciência & Cultura* que discutem a complexa questão da experimentação animal. Estes artigos, organizados pela pesquisadora Regina Markus, contemplam diversos aspectos da questão, incluindo a sua contextualização histórica, a importância da experimentação animal para o avanço do conhecimento, a sua legitimidade e, evidentemente, a questão ética. Considerando o contexto atual, a temática é permeada por um aspecto prático, referente à questão da legislação pertinente, que vem sendo discutida e construída ao longo dos anos pela comunidade científica brasileira, mas que precisa urgentemente de uma definição. É fato que temas que envolvem tantos aspectos e tantas visões distintas precisam de um amplo debate, embasado por princípios éticos precisos e pela constante busca de ampliar o conhecimento científico da humanidade. Acreditamos que estes artigos contribuem de forma satisfatória para esse debate fundamental. (texto adaptado do Editorial da revista *Ciência & Cultura*, escrito por Marcelo Knobel, Abril 2008).

- **Legal, legítimo e ético: avanços da ciência - busca do conhecimento.** A Profa. Dra. Regina P. Markus apresenta uma visão complementar sobre a importância e os cuidados necessários para a utilização de animais em experimentação: *MARKUS, Regina P.. Legal, legítimo e ético: avanços da ciência - busca do conhecimento. Cienc. Cult. [online]. 2008, vol.60, n.2, pp. 24-25. ISSN 2317-6660.*
- **Entendimento humano da experimentação animal.** Neste artigo, o Professor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP Wothan Tavares de Lima, além de comentar as divergências entre grupos que consideram relevante o uso de animais e aqueles que se contrapõem à sua utilização, também salienta a inegável melhoria da qualidade de vida geral com os benefícios produzidos por experimentos realizados com animais: *LIMA, Wothan Tavares de. Entendimento humano da experimentação animal. Cienc. Cult. [online]. 2008, vol.60, n.2, pp. 26-27. ISSN 2317-6660.*

-
- **Conservação, ética e legislação brasileira: uma proposta integrada em defesa dos animais não humanos.** Eleonora Trajano e Luis Fábio Silveira, do Instituto de Biociências da USP, procuram ordenar a forma de se referir aos animais e focalizam os conceitos envolvidos no estudo do Reino Animalia. Os autores comentam conceitos de conservação e preservação dentro da legislação brasileira e dão destaque à necessidade de uma profunda mudança na cultura da relação com os animais, de maneira racional, coerente e desvinculada de visões antropocêntricas: *Conservação, ética e legislação brasileira: uma proposta integrada em defesa dos animais não humanos. Trajano, Eleonora; Silveira, Luis Fábio. Ciênc. cult. (São Paulo); 60(2): 27-33, abr.-jun. 2008.*
 - **Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade?** O texto de Marcelo Morales relaciona algumas das principais alternativas à utilização de mamíferos em pesquisas científicas e como elas puderam e podem contribuir para o avanço científico: *MORALES, Marcelo M.. Métodos alternativos à utilização de animais em pesquisa científica: mito ou realidade? Cienc. Cult. [online]. 2008, vol.60, n.2, pp. 33-36. ISSN 2317-6660.*
 - **Comissão de ética animal.** Considerações sobre a ética da pesquisa com e em animais são feitas neste texto de William Saad Hossne, que se refere ao tema de modo abrangente, não se restringindo apenas à questão do uso dos animais em pesquisa: *HOSSNE, William Saad. Comissão de ética animal. Cienc. Cult. [online]. 2008, vol.60, n.2, pp. 37-40. ISSN 2317-6660.*
 - **Animais transgênicos: nova fronteira do saber.** Lygia da Veiga Pereira, do Instituto de Biociências da USP, relata os benefícios biotecnológicos e diretos do uso de animais transgênicos na agricultura, na medicina e na indústria: *PEREIRA, Lygia da Veiga. Animais transgênicos: nova fronteira do saber. Cienc. Cult. [online]. 2008, vol.60, n.2, pp. 40-42. ISSN 2317-6660.*
 - **Legalização do uso de animais de laboratório: presente, passado e futuro.** O pesquisador Renato Sérgio Balão Cordeiro expõe uma visão histórica em relação à legislação do uso de animais de laboratório, evidenciando os problemas ocasionados pela inexistência de uma lei federal que regulamente a pesquisa com animais no Brasil: *CORDEIRO, Renato Sérgio Balão. Legalização do uso de animais de laboratório: presente, passado e futuro. Cienc. Cult. [online]. 2008, vol.60, n.2, pp. 42-44. ISSN 2317-6660.*
 - **Ciência em animais de laboratório.** Neste artigo, os autores abordam a Ciência dos animais de laboratório, ou seja, a importância do estudo do próprio animal que será utilizado na pesquisa e como este deve ser criado e manipulado, com ênfase em seu bem-estar: *FRAJBLAT, Marcel; AMARAL, Vera L. Lângaro and RIVERA, Ekaterina A.B.. Ciência em animais de laboratório. Cienc. Cult. [online]. 2008, vol.60, n.2, pp. 44-46. ISSN 2317-6660.*