

**KAROLINNE SOUTO DE FIGUEIREDO**

**Avaliação do Efeito Analgésico da Sibutramina em Modelos Animais de Dor**

**JUAZEIRO DO NORTE-CE**

**2010**

**KAROLINNE SOUTO DE FIGUEIREDO**

**Avaliação do Efeito Analgésico da Sibutramina em Modelos Animais de Dor**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE, requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Francisco Hélder Cavalcante Félix.

Co-orientador: Giovany Michely Pinto da Cruz

**JUAZEIRO DO NORTE-CE**

**2010**

**KAROLINNE SOUTO DE FIGUEIREDO**

**Avaliação do Efeito Analgésico da Sibutramina em Modelos Animais de Dor.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE, direcionada a neurociências, requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof. Ms. Francisco Hélder Cavalcante Félix

Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE

Orientador

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof. Giovany Michely Pinto da Cruz

Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE-FMJ

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Prof.

Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE-FMJ

**JUAZEIRO DO NORTE-CE, DE MAIO DE 2010**

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio incansável, para concretização da minha formação.

**AGRADECIMENTOS**

A Deus, por toda força, paciência, coragem e sabedoria que só Ele poderia me proporcionar.

Aos professores Dr. Francisco Hélder Cavalcante Félix, Giovany Michely Pinto da Cruz e Dra. Glauce Socorro Barros Viana, que com esmero, dedicação e paciência orientaram este trabalho. A estes o meu mais sincero e carinhoso agradecimento. Em especial, aos amigos Dr. Hélder e Prof. Giovany, que além de me instruírem, sempre demonstraram muita confiança em sua aluna e me ensinaram o que é um trabalho em equipe.

À funcionária Xênia, que por diversas vezes me auxiliou quando os dias de pesquisa se tornavam demasiadamente longos e solitários, e que por outras tantas me instruiu no trato com os animais, diluições e equipamentos.

À amiga, futura médica, Maria Luísa de Azevedo Oliveira Sales, que fez parte e dedicou-se à pesquisa. Às amigas Bárbara Maria, Ivna Viana, Rosângela Veras por terem sido as melhores compainhas que eu poderia ter na Terra do Padre Cícero.

Aos animais que passaram pelas minhas mãos e doaram suas vidas, não só para que eu realizasse este trabalho, mas também em prol da ciência.

À minha querida mãe, por todos os minutos de dedicação a minha formação pessoal, por todo o cuidado com a minha escolha profissional, pela resignação nesses seis anos em estarmos sempre nos despedindo na rodoviária, e por todo o mais que aqui não caberia descrever. Aos meus irmãos, Brunno e Italo, por sempre me proporcionarem os fundamentais momentos de muita alegria.

Ao meu saudoso pai, por ser a minha estrela.

“Sedare dolorum opus divinum est”

Hipócrates (460 – 377 a.C)

**RESUMO**

A sibutramina, um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina aprovado para uso como medicamento anti-obesidade tem um mecanismo de ação semelhante aos antidepressivos utilizados no tratamento da dor crônica, como venlafaxina e duloxetina. Existem apenas dados limitados sobre a ação analgésica da sibutramina. Utilizamos o teste plantar com o modelo de hiperalgesia primária aguda térmica induzida por carragenina S.C., e a sibutramina V.O. em doses crescentes (0,1, 0,5, 1,5, 5,0 mg / kg) em ratos, comparando seus efeitos com um controle não-tratado e amitriptilina (10 mg / kg) ou indometacina (10 mg / kg). Os resultados mostraram um efeito dose-resposta analgésica da sibutramina estatisticamente significante (p < 0,001) neste modelo, com um efeito máximo comparável ao efeito de uma alta dose de amitriptilina. O teste Rota-Rod aparentemente não mostrou efeito central da sibutramina sobre a atividade locomotora. Construímos um modelo de regressão sigmoidal com os dados, encontrando uma DE50= 0,72 mg / kg (IC95= 0,16-3,22).

**Palavras-chaves:** dor, serotonina, carragenina, sibutramina

**ABSTRACT**

Sibutramine, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor approved for using as anti-obesity drug has a similar mechanism of action to antidepressants used to treat chronic pain (like venlafaxine and duloxetine). Only limited data exists regarding the analgesic action of sibutramine. We tested sibutramine p.o. in increasing doses (0.1, 0.5, 1.5, 5.0 mg/kg) in the plantar test model of acute primary thermal hyperalgesia induced by carragenan in rats, comparing its effects to a non-treated control and amytriptiline (10 mg/kg) or indometacine (10 mg/kg). The results showed a statiscally significant (p<0.001) dose-response analgesic effect of sibutramine in this model, with a maximum effect comparable to the effect of a high dose of amytriptiline. Rotorod test showed apparently no central effect of sibutramine on locomotor activity. We built a sigmoidal regression model with the data, finding a ED50 = 0.72 mg/kg (CI95 = 0.16-3.22).

**Keywords:** pain, serotonin, carragenan, sibutramine

**LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 Papoula (*Papaver somniferum*)................................................................15

FIGURA 2 Teste de Hargreaves................................................................................

FIGURA 3 Teste Rota-Rod........................................................................................

FIGURA 4 Sibutramina reverte hiperalgesia térmica da carragenina........................21

FIGURA 5 Regressão sigmoidal dose-resposta do efeito da sibutramina na hiperalgesia térmica da carragenina..........................................................................21

FIGURA 6 Resultado comparativo entre a analgesia promovida pela sibutramina e o controle positivo............................................................................................................

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

5-HT Serotonina

5-HIAA Ácido 5-hidroxiindolacético

ACR Colégio Americano de Reumatologia

ADT Anti-depressivos tricíclicos

AAS Ácido acetil-salicílico

AMPA α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato

AMPc Monofosfato cíclico de adenosina

CGRP Peptídio geneticamente relacionado com a calcitonina

FMJ Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte

KA Cainato

IMC Índice de Massa Corpórea

IRSN Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina

Min. Minutos (unidade de tempo)

NA Norepinefrina

NGF Fator de crescimento nervoso

NKA Neurocinina A

NMDA N-metil D-aspartato

NRM Núcleo magno da rafe

pCPA p-clorofenilalanina

PAG Substância cinzenta periaquedutal

SP Substância P

TNFαFator de necrose tumoral

UCLA University of Califórnia, Los Angeles

VAS Escala Analógica Visual

**LISTA DE SÍMBOLOS**

ºC graus Celsius

g/Kg Grama/quilograma (unidade de massa)

mg/Kg Miligrama/quilograma (unidade de massa)

% por cento

μL Microgramas (unidade de massa)

mg Miligramas (unidade de massa)

g Gramas (unidade de massa)

cm Centímetros

mm Milímetros

W Watts

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO**........................................................................................................14

**1.1 Histórico**..............................................................................................................14

**1.2 Dor**.......................................................................................................................15

1.2.1 Vias aferentes da dor........................................................................................17

1.2.2 Dor nociceptiva..................................................................................................18

*1.2.2.1 Eventos sinápticos na dor nociceptiva...........................................................*19

1.2.3 Dor neuropática.................................................................................................20

**1.3 Sistema Serotoninérgico Central de modulação da dor**.................................15

**1.4 Propriedades farmacológicas da sibutramina**.................................................16

**2 OBJETIVOS**............................................................................................................17

**2.1 Objetivo geral**......................................................................................................17

**2.2 Objetivos específicos**.........................................................................................17

**3 METODOLOGIA**.....................................................................................................17

**3.1 Drogas e reagentes**............................................................................................17

**3.2 Equipamentos**.....................................................................................................18

**3.3 Preparo das Soluções**........................................................................................18

**3.4 Animais**................................................................................................................18

**3.5 Procedimentos experimentais**..........................................................................19

3.5.1 Teste Hargreaves..............................................................................................19

3.5.2 Teste Rota-Rod.................................................................................................19

**3.5 Análise estatística**..............................................................................................18

**4 RESULTADOS**........................................................................................................19

**5 DISCUSSÃO**...........................................................................................................19

**6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**....................................................................................19

**7 CRONOGRAMA**......................................................................................................19

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**.........................................................................20

**GLOSSÁRIO**.............................................................................................................XX

**APÊNDICES**..............................................................................................................XX

**ANEXOS**....................................................................................................................XX

**1 INTRODUÇÃO**

* 1. **Histórico**

Grande parte das pessoas que procuram assistência médica o faz porque têm dor, e realmente, a dor foi um dos maiores fatores que afetaram o curso da história humana, sendo que cada sociedade, conforme os seus costumes, deixou seu registro acerca da forma de sentir a dor e o impacto causado por esta (KARKLIS, 2006).

Ainda que os médicos tenham tentado aliviar a dor durante séculos, é no ano de 1800 que se inicia a sua história de investigação e tratamento na modernidade. O enigma da dor, o qual Albert Schweitzer chamou de "o mais terrível de todos os senhores da humanidade", tem sido lentamente desvendado por investigadores e clínicos (UCLA, 1998).

Variadas substâncias, geralmente em combinação, foram utilizadas com a intenção de aliviar a dor. A maioria desses analgésicos, extraídos a partir de plantas, eram potentes e muitas vezes quando tomados em overdose eram mortais. O ópio, uma das substâncias mais utilizadas, é derivado da flor de papoula, *Papaver somniferum*. Entre outras substâncias, também foram utilizadas o álcool ou o vinho, a mandrágora da planta *Atropa mandragora*, beladona da *Atropa belladonna*, e a maconha ou *Cannabis indica*. Outros extratos de plantas tais como heléboro, meimendro, datura e cicuta também foram utilizados para fins analgésicos e sua potência tem sido reconhecida (UCLA, 1998).

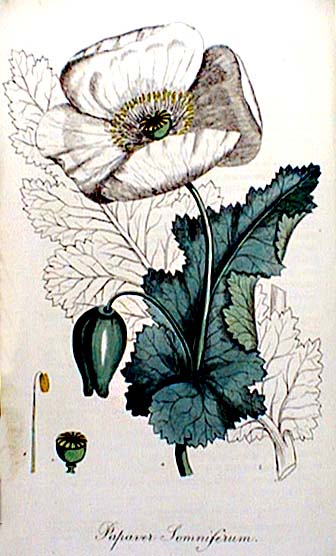


FIGURA 1 Papoula (*Papaver somniferum*)

FONTE: Flora medica. Londres: Callow e Wilson, 1829.

A droga espetacular revelou-se em um composto encontrado naturalmente na casca de salgueiro ou prados de gramíneas. O químico Felix Hoffmann Bayer, em1897, desenvolveu uma forma estável desse composto natural que é utilizado com segurança pela maioria das pessoas, sem efeitos colaterais. O ácido acetilsalicílico (AAS), comercializado pela Bayer, sob a marca "Aspirina", era o primeiro analgésico confiável e eficaz (UCLA, 1998).

* 1. **Dor**

O comitê de taxonomia da Association International for the Study of Pain (IASP) define a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é decorrente e descrita em termos de lesões teciduais” (CARVALHO, 1999). Tal conceito abrange a dor inflamatória como também a dor neurogênica e a dor neuropática (LAPA, 2008). Para a psicanálise, de uma forma geral, dor é a manifestação da vida da espécie humana e se refere a um excesso próprio da pulsão (SILVA, 2007).

A capacidade que as pessoas e os animais possuem de receber informações sobre as diferentes partes do corpo é a somestesia, uma modalidade sensitiva constituída por quatro submodalidades principais: o tato, a propriocepção, a termossensibilidade e a dor. O sistema somestésico é divido em um subsistema epicrítico e outro protopático. A dor é incluída no subsistema protopático como uma submodalidade. As vias da dor envolvem receptores situados em todos os tecidos do corpo, com exceção do tecido nervoso (LENT, 2004).

A dor é uma experiência subjetiva e multidimensional constituída por vários componentes: sensorial (e.g., intensidade, duração, localização), afetivo (e.g., emocional, motivacional) e cognitivo (e.g., medo, ansiedade). Na maioria dos casos, a sensação de dor é produzida ou por estímulos nocivos suficientemente intensos para provocar dano tecidual real ou potencial, ou por lesão do nervo. Em adição a experiência subjetiva da dor, o estímulo nocivo pode evocar uma série de comportamentos os quais têm a função de proteger os tecidos ilesos (ou seja, retirada reflexa, fuga, imobilização da parte lesada, ou ainda evitar o contato com estímulos nocivos semelhantes) (CARRUTHERS, 2000).

Em termos de duração, a nocicepção pode se apresentar nas formas transitória, aguda e crônica. Na dor transitória, a ativação dos nociceptores é feita na ausência de qualquer dano tecidual, e contribui para proteger o organismo de potenciais danos físicos causados pelo ambiente ou por estresse de tecidos corporais (LOESER, 1999). A dor aguda tem duração relativamente curta, de minutos a algumas semanas, e decorre de lesões teciduais, processos inflamatórios ou moléstias. (CARVALHO, 1999) A dor crônica persiste durante um mês além do curso normal de uma doença aguda, ou persiste mais do que uma duração razoável para curar uma lesão, ou é associada a um processo patológico crônico, ou recorre em intervalos de meses a anos. Talvez uma classificação mais útil que está sendo amplamente utilizada pelos especialistas em dor é a que a classifica pela fisiopatologia subjacente, ou seja, nociceptiva ou neurogênica (CARRUTHERS, 2000). Dessa forma, o sucesso terapêutico da for crônica é muito mais difícil, e permanece como um dos maiores problemas de nacional e mundial (BONICA, 1976).

* + 1. Vias aferentes da dor

Atualmente sabe-se que existem duas vias principais que conduzem impulsos de dor ao sistema nervoso supra-segmentar: uma filogeneticamente mais recente, a neoespino-talâmica que é constituída pelo trato espino-talâmico lateral, e outra mais antiga, a paleoespino-talâmica, composta pelo trato espino-reticular e pelas fibras reticulo-talâmicas (MACHADO, 2006).

A via neoespino-talâmica é constituída pelo trato espino-talâmico lateral o qual é composto por uma cadeia de neurônios: (1) o neurônio I, localizado nos gânglios espinhais das raízes dorsais têm seus prolongamentos periféricos ligados aos receptores por meio dos nervos espinhais, seu prolongamento central adentra a medula pela divisão lateral da raiz dorsal, divide-se em um ramo descendente curto e um ascendente longo, que formam o fascículo dorso-lateral, terminando ambos na coluna posterior, onde fazem sinapses com os neurônios II; (2) o neurônio II, localizado na coluna posterior, principalmente na lâmina I de Rexed, cruza o plano mediano pela comissura branca, chega ao funículo lateral do lado oposto e curva-se cranialmente para constituir o trato espino-talâmico lateral, ao nível da ponte, as fibras desse trato se unem com as do espino-talâmico anterior para formar o lemnisco espinhal, que termina no tálamo fazendo sinapse com os neurônios III; (3) o neurônio III localiza-se no tálamo, principalmente no núcleo ventral póstero-lateral, seus axônios emitem radiações talâmicas, que pela cápsula interna e coroa radiada chegam a área soméstesica do córtex cerebral no giro pós-central. É através dessa via que o córtex cerebral recebe impulsos originados em receptores dolorosos situados no tronco e nos membros do lado oposto. Há evidências de que a via neoespino-talâmica é responsável pela sensação da dor aguda e bem localizada (MACHADO, 2006).

A via paleoespino-talâmica tem seu início semelhante à via anterior, modificando-se a partir da localização dosneurônios II e é constituída pela seguinte cadeia de neurônios: (1) neurônio I; (2) neurônio II situado na coluna posterior, principalmente lâmina V de Rexed, seu axônios dirigem-se ao funículo lateral do mesmo lado e do lado oposto, curvam cranialmente para compor o trato espino-reticular, este ascende na medula junto ao trato espino-talâmico lateral e termina fazendo sinapse com os neurônios III em vários níveis da formação reticular; (3) o neurônio III localiza-se na formação reticular e origina as fibras reticulo-talâmicas que terminam nos núcleos intralaminares fazendo sinapse com os neurônios IV. Os núcleos intralaminares projetam-se para territórios muito amplos do córtex cerebral. Esta via não organização somatotópica, dessa forma ela é responsável pelo tipo de dor pouco localizada, profunda, do tipo crônica, correspondendo à chamada dor em queimação, ao contrário da via neoespino-talâmica, que veicula dores do tipo em pontada (MACHADO, 2006).

1.2.2 Dor nociceptiva

É suscitada através da estimulação direta de nociceptores e é transportada para o SNC pelas fibras Aδ e C (KINGSLEY, 2001). Ambas se classificam em subtipos Aδ1, Aδ2, C1 e C2 (ROCHA, 2007). A estimulação experimental das fibras Aδ produz uma dor aguda e altamente localizada, de duração relativamente curta. A estimulação das fibras C produz uma sensação dolorosa de caráter surdo, em queimação e dolorida, que persiste por muito tempo depois de o estímulo ser retirado (KINGSLEY, 2001). Existem três classes de nociceptores, os mecanonociceptores, os quais são sensíveis a estímulos mecânicos, os termonociceptores, sensíveis a estímulos térmicos, e os polimodais que respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos (SBA, 2002).

Este tipo de dor quase sempre desencadeia uma atitude de proteção, ou seja, um mecanismo que serve como alerta de que a exposição contínua ao corpo pode desencadear um dano. Também chamada de fisiológica, tem ativação rápida e duração limitada, e representa o que comumente a maioria dos profissionais se referem a dor aguda. O grau da dor nociceptiva pode variar numa escala de moderada a severa, e ainda pode ser monofásica ou recorrente (CARRUTHERS, 2000).

*1.2.2.1 Eventos sinápticos na dor nociceptiva*

Os receptores nociceptivos periféricos e/ou transdutores de canais de íons são ativados por estímulos nocivos periféricos que causam despolarização da membrana celular de neurônios localizados no gânglio da raiz dorsal sensorial. As proteínas transdutoras compõem um grupo no qual se encontram incluídas TRPV1-4, TRPM8, receptor ATP, etc. É evidente que nenhuma proteína simples ou gene é responsável por um processo sensorial específico, por exemplo, dor causada por sensação de frio ou calor. Assim, uma proteína periférica sensorial pode contribuir em vários processos sensitivos, tais como calor, frio, coceira, e toque. Em condições fisiológicas, estímulos nocivos estimulam tanto fibras não-nociceptivas como nociceptivas. É quase impossível um estímulo nocivo ser seletivo sem que de alguma forma ative receptores não-nociceptivos. Na condição de dor patológica, a alodinia, tipicamente desencadeada por um estímulo não-nocivo também é improvável a ativação seletiva de fibras nociceptivas. É seguro dizer que cada modalidade sensorial é uma função de um circuito de uma rede neuronal especialmente organizada da periferia para o córtex com proteínas que participam no processo de transdução da dor (ZHUO, 2007).

A sensibilização nociceptiva se dá pela ação de substâncias algogênicas presentes no meio tissular: acetilcolina, bradicinina, histamina, serotonina, leucotrieno, fator de ativação plaquetária, radicais ácidos, íons potássio, prostaglandinas, tromboxanos, interleucinas, fator de necrose tumoral (TNFα), fator de crescimento nervoso (NGF) e monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) (ROCHA, 2007). Além disso, a estimulação dos nociceptores aferentes primários, produz um reflexo axônico local, provocando a liberação de neuropeptídios, particularmente, substância P (SP), neurocinina A (NKA) e do peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina (CGRP), contribuindo para uma maior estimulação do processo inflamatório e intensificação da hiperalgesia (CARVALHO, 1998).

A ativação dos nociceptores, não depende assim apenas da natureza e intensidade do estímulo lesivo, mas também da extensão e intensidade da hiperestesia primária gerada pelo processo inflamatório a nível local. Por isso, a dor gerada por ativação nociceptiva periférica responde às drogas antiinflamatórias, mesmo quando não é gerada primariamente por processo inflamatório (OLIVEIRA, 2001).

Alguns dos neurônios do corno dorsal projetam fibras ascendentes e fazem sinapses com neurônios localizados em locais supra-espinhais, tais como os núcleos talâmicos. Tais vias ascendentes são importantes para a transmissão de informações sensoriais da periferia para o cérebro. O glutamato é o principal neurotransmissor liberado entre as fibras aferentes primárias e os neurônios do corno dorsal, e as respostas pós-sinápticas são mediadas, principalmente, pela atividade do glutamato em receptores α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) e cainato (KA). As sinapses glutamatérgicas são heterogêneas no corno dorsal espinhal, e pelo menos três diferentes tipos de sinapses foram relatadas. Em algumas sinapses de baixo limiar sensorial, foram encontrados apenas receptores pós-sinápticos N-metil-D-aspartato (NMDA). Nas sinapses que recebem estímulos sensoriais de baixa ou moderada intensidade apenas receptores AMPA são detectados, enquanto que nas sinapses que recebem estímulos de limiar elevado, são relatados tanto receptores AMPA quanto KA (ZHUO, 2007).

1.2.3 Dor neuropática

A nocicepção crônica está associada com dano tecidual, inflamação ou neuropatologias, onde a sensação nociceptiva não possui utilidade biológica (DOGRUL, 2003). Pode ser dividida em dois principais tipos que podem coexistir ou não, são eles: dor disestésica e dor do tronco nervoso. A dor disestésica, ou dor por deaferentação, é característica da causalgia e das polineuropatias com envolvimento de fibras nervosas de pequeno calibre. Normalmente é referida como sensação desagradável, como queimadura ou choque, localizada na maioria das vezes nas porções distais dos membros. A dor disestésica não envolve nociceptores. Já a dor de tronco nervoso pode ser exemplificada pelos casos de compressão medular, e é caracterizada como dor em facada, profunda, relativamente proximal, contínua, que piora com o movimento e melhora com o repouso (OLIVEIRA, 1998).

Neste tipo de nocicepção, muitos processos ocorrem em associação com os eventos básicos da nocicepção, que alteram a relação entre o estímulo e a resposta nociceptiva, e afetam a modulação do estado nociceptivo resultante. Alguns desses eventos ocorrem durante o desenvolvimento e a consolidação do estado nociceptivo, levando a mudanças desde a excitabilidade das fibras aferentes primárias, até alterações drásticas no fenótipo celular dessas fibras, como por exemplo, a expressão de novas moléculas, incluindo os canais iônicos, os neurotransmissores, as enzimas e alguns receptores. Além disso, alterações centrais crônicas na neuroquímica da sinalização da nocicepção produzem hipersensibilidade, aumentando e prolongando níveis relativamente pequenos de impulsos aferentes, e permitindo que estímulos inócuos passem a ser percebidos como nociceptivos (como a alodinia, por exemplo). Mudanças estruturais, secundárias à lesão nervosa periférica, incluem a perda de interneurônios espinhais, rearranjos não apropriados de processos nervosos aferentes na medula espinhal e a proliferação de fibras simpáticas no gânglio sensorial. Essas mudanças não são uniformes e dependem do tipo de lesão tecidual, do envolvimento de tipos específicos de fibras e da participação do sistema imune (DOGRUL, 2003).

A dor neuropática é, pois, um estado de má adaptação provocado por alterações estruturais e funcionais das vias sensitivas centrais e periféricas culminando com marcadas alterações e perversões no processo da informação nociceptiva. Ocorrem alterações na neuroplasticidade, o qual tem participação fundamental na manutenção da dor (GALVÃO, 2005).

**1.3 Sistema Serotoninérgico Central na modulação da dor**

Há muitos anos foi reconhecido o envolvimento do neurotransmissor serotonina (5-HT) no sistema descendente de modulação da dor. A importância do sistema serotoninérgico central na modulação da dor é reforçada por algumas observações experimentais, como por exemplo, a p-clorofenilalanina (pCPA), a qual bloqueia a síntese da 5-HT, suprime a analgesia induzida por estimulação, bem como lesões do núcleo da rafe, seja por meios eletrolíticos ou por aplicação da 5,6-dihidroxitriptamina, uma neurotoxina serotoninérgica. O sistema inibitório descendente da dor é composto por várias conexões anatômicas centrais, iniciando pela substância cinzenta periaquedutal, a qual recebe aferências de núcleos diencefálicos (núcleo parafascicular talâmico, núcleo prémamilar dorsal, zona incerta, núcleo dorsomedial e ventromedial do hipotálamo, núcleo arqueado) e do tronco encefálico. A PAG (substância cinzenta periaquedutal) envia projeções para o núcleo paragigantocelular e núcleo magno da rafe (NRM). Por sua vez, o NRM envia fibras serotoninérgicas que se projetam através do funículo dorsolateral para o corno dorsal da medula nas lâminas I, II e IV, inibindo seletivamente neurônios nociceptivos, onde se incluem os interneurônios e os neurônios dos tratos ascendentes. A estimulação elétrica da NRM aumenta a liberação de 5-HT no corno dorsal da medula, tal efeito é bloqueado pelo pré-tratamento com pCPA. Da mesma forma o estímulo nóxico aumenta a síntese do ácido 5-hidroxiindolacético (5- HIAA), um metabólito da 5-HT. Algumas drogas de amplo uso terapêutico exercem seu efeito analgésico através da via serotoninérgica. Recentemente foi proposto que a ação analgésica do acetominofeno, da fenazona e do ácido acetilsalicílico se deve em parte à ativação da via inibitória serotoninérgica descendente. Outras drogas utilizadas, principalmente no tratamento de algumas modalidades de dor crônica, têm como mecanismo de ação a inibição ou bloqueio da recaptação da serotonina e da noradrenalina. Os antidepressivos são os principais representantes deste grupo de fármacos e alguns deles possuem uma ação mais seletiva sobre a recaptação da serotonina (inibidores seletivos da recaptação da serotonina), evidenciando-se entre eles a clomipramina, fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram. Contudo, a utilização clínica destes antidepressivos mais modernos no tratamento das síndromes dolorosas crônicas ainda necessita de estudos mais inferentes. A utilização da sertralina e paroxetina tem apresentado resultados promissores no tratamento de cefaléias crônicas, principalmente nas cefaléias acompanhadas por depressão (CARVALHO, 1998).

* 1. **Propriedades farmacológicas da sibutramina**

A sibutramina tem como mecanismo farmacológico, a inibição da recaptação de 5-HT, norepinefrina e dopamina. O fármaco é convertido em dois metabólitos ativos, os quais provavelmente são responsáveis pelos seus efeitos terapêuticos. É utilizada como supressor do apetite no tratamento da obesidade. Ainda não foi elucidado se os efeitos da sibutramina em pacientes obesos são resultados da atividade de um único neurotransmissor (BRUNTON, 2006).

Foi inicialmente desenvolvida como fármaco antidepressivo (HALPERN, 2002). A sibutramina promove antagonismo sobre os receptores de serotonina 5HT2A e 2C, assim como sobre os receptores adrenérgicos beta-1 a nível central tem propriedades de supressão do apetite, principalmente sobre o desejo de carboidratos, como também na prolongação da saciedade pós ingesta. Atualmente é demonstrado que a sibutramina impede a diminuição da taxa metabólica basal que normalmente se apresenta como resposta compensatória orgânica à perda de peso. Embora seja dotada de um mecanismo de ação central a sibutramina não possui potência aditiva já que não afeta as vias dopaminérgicas de recompensa, como pode ser observado na anfetamina, mazindol, dietilpropiona e fentamina (MENDIVIL, 2005).

A sibutramina, mais do que um estímulo direto, promove a liberação do neurotransmissor pelo bloqueio de recaptação, aumentando o seu efeito nos receptores pós-sinápticos. Não ocorre depleção do neurotransmissor nas vesículas pré-sinápticas e esta diferença é fundamental para a compreensão do seu perfil de segurança, benefícios e diferenças em relação a outras drogas de efeitos clínicos semelhantes (FINER, 2002).

**2 OBJETIVOS**

**2.1 Geral:**

**Avaliar o efeito analgésico da sibutramina em modelos de animais de dor e hiperalgesia.**

**2.2 Específicos:**

Investigar possíveis mecanismos de ação dos efeitos observados.

**3 MATERIAIS E MÉTODOS**

**3.1 Drogas e reagentes:**

**No presente trabalho foram utilizadas drogas tais como: carragenina, obtida do laboratório SIGMA, USA; cloridrato monoidratado de sibutramina, medicamento genérico, 10 mg, comprimidos, obtido da Medley S/A Indústria Farmacêutica, Brasil, indometacina Indocid®, cápsulas com 25 mg, obtida do Merck Sharp & Dohme laboratório, Reino Unido, e cloridrato de amitriptilina Amytril®, comprimidos com 25 mg, revestidos, obtida do laboratório** Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Brasil.

**3.2 Equipamentos:**

**Balança analítica OHAUS Analytical Standard AS200®**

**Indicador pH – Fix 0 - 14 Macharey-Nagel®**

**Lavadora Ultra – Sônica Computadorizada USC 700 Unique®**

Ugo Basile Model 7370 Plantar Test®

Caixa de visualização de acrílico

Accelerer Rota-Rod for Rats Ugo Basile Model 7750®

**3.3 Preparo das Soluções**

**A carragenina, pesada em balança analítica, foi diluída em água destilada a uma concentração de 10 mg/ml (10%), não necessitando de acondicionamento visto que o preparo era feito poucos minutos antes da aplicação.**

**A sibutramina foi diluída em água destilada com as diluições variando de acordo com a dose. Para a dose de 0,1 mg/kg obtivemos uma concentração de 0,12 mg/ml, e administramos um volume de 0,2 ml via oral. Na dose de 0,5 mg/ml utilizamos uma concentração de 0,33 mg/ml e um volume de 0,3 ml via oral. Na dose de 1,5 mg/kg, obtivemos uma solução de concentração igual a 1,2 mg/ml e foi aplicado um volume de 0,25 ml. Para a dose de 5 mg/kg, a solução com concentração de 1,5mg/ml e aplicado um volume de 0,65 ml.**

**Para a diluição da indometacina** foram diluídos 30 mg da droga em 5 ml de água destilada, e utilizadas as doses de 2 mg/kg e 10 mg/kg.

**A amitriptilina também foi diluída em água destilada, 25 mg para 5 ml, utilizada a dose de 10 mg/kg.**

**3.4 Animais:**

**Para o Teste de Hargreaves foram utilizados 50 ratos da raça Wistar, do sexo feminino, com peso médio de 200 g, os quais permaneceram acondicionados no interior de caixas** forradas com serragem e receberam água e ração *ad libitum***, na temperatura de 25ºC, divididos em 10 caixas cada uma com 5 animais.** Cada animal foi identificado com marcas em sua cauda. Foram pré-tratados com sibutramina nas doses de 0,1, 0,5, 1,5 e 5 mg/kg, para cada dose foi utilizado 10 animais, totalizando 40 animais tratados, e além do tratamento com sibutramina também receberam uma aplicação subcutânea (s.c.) de um volume de 0,1 ml de carragenina a 10% na pata traseira direita, sendo este o estímulo inflamatório. Um grupo de 10 animais foi utilizado para compor os grupos controles (negativo e positivo), onde o negativo (n=10) recebeu apenas o estímulo inflamatório sem tratamento oral e o positivo (n=10), não recebeu o estímulo inflamatório e nem o tratamento oral. Outros três grupos controles positivo foram utilizados, todos com n=10: indometacina 2mg/kg e 10 mg/kg, e amitriptilina 10 mg/kg, via oral. Estes ainda receberam o tratamento com carragenina via s.c..

No teste Rota-Rod foram utilizados 20 animais com as mesmas características do Teste de Hargreaves, isto é, raça, sexo, peso e acondicionamento, divididos em 4 caixas cada uma com 5 animais. Estes também receberam marcações em suas caudas. Neste experimento consideramos 2 grupos compostos por um n=10 cada um, onde utilizamos um grupo controle (sem tratamento algum) e um grupo tratado com sibutramina na dose de 1,5 mg/kg. Para a seleção dos animais foram feitas 3 sessões de 2 min. cada.

**3.5 Procedimentos experimentais:**

**3.5.1 Teste Hargreaves**

Será utilizado o modelo de hiperalgesia térmica de Hargreaves no qual os animais são mantidos em jejum durante 4 horas, administrando-se o tratamento por via oral após esse período, e inoculando-se o estímulo inflamatório subcutâneo (carragenina 1mg) na pata traseira direita, ao mesmo tempo. Após 2 horas serão submetidos ao estímulo térmico, medindo-se o tempo de reação em segundos. Para obter resposta nociceptiva ao estímulo térmico, os ratos são colocados em câmaras de acrílico transparentes (18 cm x 29 cm x 12,5 cm) com piso transparente permitindo aclimatação por 5 min. ao novo ambiente antes do teste. Após o período de aclimatação, o feixe de calor radiante é direcionado à pata alvo através do piso transparente. Concomitantemente, um interruptor aciona a fonte de calor radiante e inicia a contagem em um cronômetro. A fonte de calor radiante consiste em uma lâmpada de alta intensidade (Osram 58-8007, 8V, 50W) localizada há 40 mm abaixo do piso transparente , no interior de um cone móvel, e sua luz é projetada através de uma abertura no topo com dimensões de 5 mm x 10 mm. Uma célula fotoelétrica localizada na abertura do cone é destinada a detectar a luz refletida na pata do animal e desliga a luz e o cronômetro no momento em que o movimento da pata interrompe a luz refletida (HARGREAVES, 1987).

O método térmico, utilizado para medir hiperalgesia cutânea, tem demonstrado maior sensibilidade do bioensaio se comparado ao método mecânico desenvolvido por Randall-Selitto, e também é utilizado para medir outros parâmetros de comportamento, além do limiar nociceptivo (HARGREAVES, 1987).



FIGURA 2 TESTE DE HARGREAVES.

FONTE: Estudo farmacológico de um novo modelo de dor neuropática: avulsão do tronco inferior do plexo braquial de rato (2003).

3.5.2 Teste Rota-Rod

O aparelho é composto por uma barra de 2,5 cm de diâmetro, subdividida em compartimentos de igual largura, colocada a 25 cm de altura e girando a 12 r.p.m. Os animais são selecionados 24 h antes do teste, em sessões de 2 min de duração, antes da administração da solução em estudo, sendo escolhidos aqueles que permaneceram na barra giratória por esse intervalo de tempo. Os selecionados recebem o tratamento no dia do teste, e após 1 h, são colocados no “rota-rod” durante 60 segundos. Registra-se o número de quedas durante o período, não se limitando o número de reconduções à barra (LAPA, 2008). Tal teste tem a finalidade de avaliar se os tratamentos promovem incoordenação motora nos animais, por relaxamento muscular e/ou sedação, permitindo uma interpretação mais precisa dos resultados obtidos nos testes de antinocicepção (DUNHAM & MIYA, 1957).



FIGURA 3 TESTE ROTA-ROD

FONTE: Ugo Basile North America

**4 RESULTADOS**

O cloridrato monoidratado de sibutramina inibe de forma dose-dependente a hiperalgesia térmica induzida pela injeção de carragenina (0,1ml de 1mg/ml) na região plantar da pata direita de ratas Wistar.

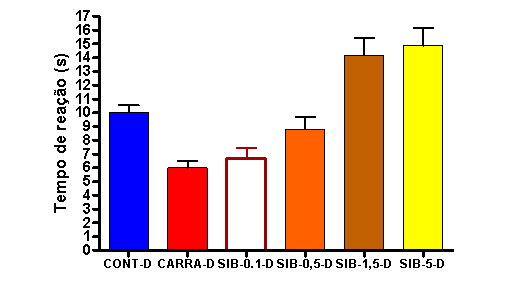
****

FIGURA 4 SIBUTRAMINA REVERTE HIPERALGESIA TÉRMICA DA CARRAGENINA

p < 0,001 (sibutramina 5mg/kg e controle sem tratamento nem estímulo hiperalgésico); p < 0,001 (sibutramina 1,5mg/kg e controle sem tratamento nem estímulo hiperalgésico) e p < 0,05 (sibutramina 0,5mg/kg) em relação ao controle positivo com carragenina (sem tratamento); n = 20 no controle, n = 10 nos demais grupos; resultado em segundos (tempo de reação ao estímulo térmico).



FIGURA 5 REGRESSÃO SIGMOIDAL DOSE-RESPOSTA DO EFEITO DA SIBUTRAMINA NA HIPERALGESIA TÉRMICA DA CARRAGENINA

Curva dose-resposta obtida a partir da regressão sigmoidal dos resultados da sibutramina no modelo de Hargreaves (mostrados em forma de tempo de reação em segundos), mostrando curva (linha cheia) e intervalo de confiança 95% (linhas tracejadas). EC50 = 0,72 mg/kg (0,16 – 3,22); levando em consideração apenas as médias, não os desvios, R2 = 0,94 e os dados ajustam-se significantemente ao modelo (p = 1,0 para desvio do modelo).

FIGURA 6 RESULTADO COMPARATIVO ENTRE A ANALGESIA PROMOVIDA PELA SIBUTRAMINA E O CONTROLE POSITIVO.

Sibutramina na dose de 5 mg/kg promove melhor efeito analgésico comparando-se com os resultados do grupo controle positivo composto pela indometacina 2 mg/kg e 10 mg/kg, e amitriptilina 10 mg/kg.

**5 DISCUSSÃO**

A neuropatia sensitiva periférica é um achado frequentemente encontrado em pacientes diabéticos, sendo a prevalência ainda maior com o decorrer da doença e a idade do paciente. Os sintomas disestésicos e a dor contínua resultam no aumento da morbidade pelo diabetes, inclusive pelo quadro associado à ansiedade, insônia e depressão (FERNANDES, 2001).

Inicialmente a amitriptilina se revelou como uma droga benéfica a alguns pacientes com dor neuropática periférica na diabetes, apesar de não se conhecer exatamente como a droga funcionava. Posteriormente demonstrou-se que o mecanismo envolvia o metabolismo da norepinefrina no SNC. Pelo fato da diabetes tipo II estar frequentemente associada à obesidade, e a perda de peso pelo uso da sibutramina associada ao bloqueio da recaptação de norepinefrina no SNC, este agente foi utilizado como experimento no tratamento da dor neuropática periférica na diabetes. Foi realizado um teste com sibutramina 15 mg/dia em oito pacientes diabéticos tipo II com dor neuropática periférica, do sexo feminino e obesas. Todas tinham conhecimento de seu diagnóstico há cerca de 1 a 29 anos, faziam uso de agentes orais, apresentavam diferentes níveis de controle da doença e a duração de sintomas dolorosos era de algumas semanas a 3 anos. Todos os pacientes responderam a medicação com diminuição de 50 a 100% dos sintomas dolorosos (média de 75%). A resposta ocorreu após uma semana do início da medicação. O tratamento foi interrompido, com ele ocorreu recorrência dos sintomas dolorosos. Dois pacientes reiniciaram a medicação com alívio imediato dos sintomas. Este teste foi baseado numa experiência com uma paciente de 58 anos, com história de 10 anos de diabetes tipo II e obesidade ao longo da vida, diabetes mal controlado. Apresentava parestesias distais em membros inferiores do tipo queimação, ausência de reflexo no tendão de Aquiles, diminuição da sensação de picada e vibratória nos pés. Foi iniciado sibutramina 15 mg/dia, e em menos de 1 semana a paciente teve um alívio de 90% da dor em seus pés. A dor retornou quando a medicação foi interrompida e prontamente aliviada quando 10 mg/dia foi reintroduzido (DAVIS, 2000).

Baseado nos mecanismos de ação e nos resultados do uso combinado de amitriptilina e fluoxetina no tratamento da fibromialgia, foi avaliado pela primeira vez o uso do cloridrato monohidratado de sibutramina como tratamento para a fibromialgia. Uma paciente de 54 anos apresentava dor em extremidades superiores e inferiores, insônia, humor deprimido, comprometimento da memória e da concentração, com duração de 1 ano, e ainda preenchia os critérios de classificação para fibromialgia do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Seu escore de dor na Escala Analógica Visual (VAS) era 10. Fazia uso de prednisona, buspirona, zolpidem, e fentanil transdérmico. Foi iniciado o uso de 10 mg sibutramina uma vez ao dia e o fentanil foi substituído por uma combinação do hidrocodone oral, 5 mg, e paracetamol 500 mg, 1 comprimido a cada 4 horas, conforme necessário. Duas semanas depois, a paciente relatou melhora significativa no controle da dor e foi voluntariamente usando apenas 1 ou 2 comprimidos por semana da combinação do hidrocodone e paracetamol. Com 6 e 8 meses após o início da sibutramina, ela relatou melhora na capacidade física, da mobilidade, sono, memória, concentração e humor. Sua pontuação final na VAS foi de 0-2. Efeitos colaterais da sibutramina não foram evidentes. Esses resultados levaram a uma revisão retrospectiva de 1 ano de tratamento com sibutramina, com o uso de 10-20 mg diários, em 30 pacientes com diagnóstico de fibromialgia. Quatro a 8 semanas após o início da sibutramina 25 pacientes (83%) relataram alívio da dor. Quando a sibutramina foi interrompida os sintomas da fibromialgia retornaram em um prazo de 3-7 dias, reiniciando a medicação o alívio dos sintomas ocorreu em 3 semanas (PALANGIO, 2002).

**6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A mensuração da dor é essencial para o estudo de seus mecanismos e para a evolução de métodos de controle da mesma (TURK, 1992).

A sibutramina mostrou efeito analgésico no modelo de hiperalgesia térmica em ratos, que até a dose de 5 mg/kg mostra uma relação log da dose-resposta sigmoidal. Uma vez que drogas com mecanismo de ação semelhante (IRSN) são utilizadas com sucesso em pacientes com dor crônica e, recentemente, demonstrou-se associação entre fibromialgia secundária e índice de massa corpórea (IMC) (CHAIAMNUAY, 2007) e relação entre dor no corpo e obesidade (KAUKUA, 2004), seria possível que a sibutramina tivesse um papel no tratamento dos pacientes com dor crônica, especialmente com elevado IMC.

**7 CRONOGRAMA**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Atividades** | 2009 | | | | | | | 2010 | | | | |
| J | J | A | S | O | N | D | J | F | M | A | M |
| **Concluir o projeto** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Submeter ao CEP** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Aprofundamento da Revisão Bibliográfica** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Coleta dos dados (após aprovação pelo CEP)** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Análise dos dados** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Elaboração do Relatório** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Defesa da Monografia** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Encaminhamento do Relatório Final ao CEP** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**REFERÊNCIAS 32**

BONICA, John J. **Mecanismos da dor.** Rev Bras Anestesiol, ano 26, n.4, p. 476 – 502, jul/ago,1976.

BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L.; **Agonistas e antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina).** Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p.272, 2006.

CARRUTHERS, S. George et al. **Melmon and Morrelli´s clinical pharmacology**. 4. ed. Singapura: McGraw-Hill Book Co, 2000.

CARVALHO, Maria M. M. M. J. **Dor – um estudo multidisciplinar.** 2. ed. São Paulo: Summus Editorial Ltda, 1999.

CARVALHO, Wilson A.; LEMÔNICA, Lino. **Mecanismos centrais de transmissão e de modulação da dor. Atualização terapêutica\*.** Rev Bras Anestesiol, v. 48, n. 3: p. 221 – 241, 1998.

CARVALHO, Wilson A.; LEMÔNICA, Lino. **Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos\*.** Rev Bras Anestesiol, v. 48, n. 2, p. 137-158, 1998.

CHAIAMNUAY Sumapa, et al. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA XLVI). **J Clin Rheumatol**, v. 13, n. 3: p.128-133, jun. 2007.

DAVIS, Jonathan L. Use of Sibutramine Hydrocloride Monohydrate in the Treatment of the Painful Peripheral Neuropathy of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 23, n. 10: p. 1594, out. 2000.

DUNHAM, N. W.; MIYA, T. S. **A note on simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice.** J Am Pharm, 1957,v.46: p. 208-209.

DOGRUL, A. et al. **Reversal of experimental neuropathic pain by T-type calcium**

**channel blockers**. Pain, v. 105, p. 159-168, 2003.

FERNANDES, S. R. C. et al; **Neuropatia periférica dolorosa no diabetes mellitus: atualização terapêutica.** Rev Neurociências, [s.l], v. 9, n. 3, p. 97-102, 2001.

FINER, N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. **International Journal of Obesity.** v. 26, n. 4, p. 29-33, 2002.

GALVÃO, Antônio C. R. **Dor neuropática: tratamento com anticonvulsivantes.** São Paulo: Segmento Farma, 2005.

HALPERN, Alfredo et al. Evaluation of efficacy, reliability, and tolerability of sibutramine in obese patients, with an echocardiographic study. **Rev. Hosp. Clin.**, São Paulo, v.57, n.3, mai/jun 2002.

HARGREAVES, K. et al. **A new sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia.** Pain**,** v. 32, p. 77-88, 1988.

KARKLIS, **Ivan P.; FERREIRA, Ricardo C. A dor: uma experiência na história. Sociedade Brasileira de História da Medicina. Disponível em: <http://www.sbhm.org.br/index.asp?p=noticias&codigo=108>. Acesso em: 09 abr. 2010.**

KAUKUA, J. K.; PEKKARINEN, T. A.; RISSANEN, A. M. Health-related quality of life in a randomised placebo-controlled trial of sibutramine in obese patients with type II diabetes. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 28, n.4: p. 600-605, 2004.

KINGSLEY, Roberto E. **Manual de Neurociência.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001.

LAPA, Antonio J. et al. **Métodos de avaliação da atividade farmacológica de plantas medicinais.** 5. ed. São Paulo: [s.n], 2007.

LENT, Roberto. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**. ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2004.

LOESER, Jonh D.; MELZACK, Ronald. **Pain: an overview.** The Lancet, Quebec v.353, p. 1607-1609, 8 maio, 1999.

MACHADO, Angelo B. M.; **Neuroanatomia funcional.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

MENDIVIL A., Carlos Olimpo. **Orlistat y sibutramina en el manejo del síndrome metabólico.** Acta Med Colomb, Bogotá, v.30, n.3, p.169-170, jul/set, 2005.

OLIVEIRA, Acary de S. B.; GABBAI, Alberto A. **Abordagem terapêutica da dor neuropática na clínica neurológica.** Rev Neurociências, v. 6, n. 2, p. 87-95, 1998.

OLIVEIRA, Luiz Fernando de. **Atualização em Mecanismos e Fisiopatologia da Dor** In: PRIMER SIMPOSIO VIRTUAL DE DOLOR, MEDICINA PALIATIVA Y AVANCES EM FARMACOLOGÍA DEL DOLOR, 1., 2001. Atualização eletrônica, Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.simposio-dolor.com.ar/contenidos/archivos/sdc001p.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2010.

PALANGIO, Mark; FLORES, Jonh A.; JOYAL, Steven V. [Carta] set. 2002 [para] GOLDENBERG et al; Treatment of fibromyalgia with sibutramine hydrochloride monohydrate: comment on the article by Goldenberg et al. **Arthritis & Rheumatism**,Colégio Americano de Reumatologia, v. 46, n. 9, p. 2545–2546.

ROCHA, Anita P. Carvalho. **Dolor: aspectos actuales de la sensibilización**

**periférica y central\*.** Artigo de revisão. Rev Bras Anestesiol; v.57, n.1, p. 53-59, jan-fev., 2007.

SILVA, Paulo J. C. da. **Uma história da noção de dor em Freud.** Disponível em: < http://www.fundamentalpsychopathology.org/journal/mai7/7-6\_art.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2010.

Sociedade Brasileira de Anestesiologia. **Fisiopatologia da dor.** Curso de ensino a distância, 2002. Disponível em: <http://www.sba.com.br/arquivos/ensino/16.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2010.

TURK, Dennis C.; MELZACK, Ronald. **The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain.** Handbook of pain assessment. 2. ed. New York: The Guilford Press, p. 5, 1992.

UCLA Louise M. Darling Biomedical Library. **The relief of pain and suffering.** Los Angeles, 1998.Disponível em: <http://unitproj.library.ucla.edu/biomed/his/painexhibit/index.html>. Acesso em: 10 abr 2010.

ZHUO, Min. **Neuronal mechanism for neuropathic pain**. Disponível em: <http://molecularpain.com/content/3/1/14>. Acesso em: 02 abr. 2010.