



**UNIVERSIDADE DE
AVEIRO
ANO 2013**

DEPARTAMENTO DE LÍNGUAS E
CULTURAS

**JOSÉ ALBERTO DA
CUNHA FORTUNATO**

**TRADUÇÃO DE ARTIGO E ELABORAÇÃO
DE GLOSÁRIO EM DOR NEUROPÁTICA**



Universidade de Aveiro
Ano 2013

Departamento de Línguas e Culturas

**JOSÉ ALBERTO DA
CUNHA FORTUNATO**

**TRADUÇÃO DE ARTIGO E ELABORAÇÃO DE
GLOSSÁRIO EM DOR NEUROPÁTICA**

Relatório apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizada sob a orientação científica da Doutora Maria Teresa Murcho Alegre, Professora Auxiliar do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho aos meus pais, amigos e professores

o Júri
presidente

Professor Doutor Fernando Jorge dos Santos Martinho
Leitor da Universidade de Aveiro

Professor Doutor Rui Jorge Dias Costa
Professor Adjunto da Escola Superior de Saúde da Universidade de
Aveiro (arguente)

Professora Doutora Maria Teresa Murcho Alegre
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora).

agradecimentos

Várias pessoas contribuíram de várias formas para a realização deste projeto e por isso sinto a necessidade de agradecer a todas elas.

Em primeiro lugar devo agradecer a Prof^a Doutora Maria Teresa Murcho Alegre pelo apoio que prestou e pelo seu conhecimento técnico que permitiram que este relatório tivesse o mínimo de falhas possível.

Gostaria de agradecer aos meus pais pois graças a eles pude ter uma educação superior confortável e com o mínimo de preocupações, e pelo seu apoio em geral e porque foram eles que tornaram tudo isto possível.

Gostaria por último de agradecer aos meus amigos por influenciarem a pessoa que sou hoje e por tornarem a minha vida mais interessante, sem eles a minha vida seria muito mais monótona.

palavras-chave

tradução especializada, glossário, dor neuropática, facilitação sináptica, desinibição, fenótipo de dor, plasticidade neural

resumo

Este projeto insere-se no segundo semestre do segundo ano do Mestrado de Tradução Especializada lecionado na Universidade de Aveiro.

Este projeto pode dividir-se em duas fases, na primeira das quais foi realizada uma tradução de um artigo científico extraído do NCBI (National Center for Biotechnology Information) e criado um glossário bilingue. A segunda fase consistiu na reflexão sobre a tradução com uma análise estruturada e detalhada de todos os aspetos da tradução.

O assunto abordado no artigo anteriormente mencionado é a dor neuropática e o que é necessário ocorrer para que esta apareça, quais os métodos de tratamento atuais e razões pelas quais estes não são adequados, e qual o caminho que os tratamentos devem seguir para se tornarem eficazes e adequados.

keywords

specialized translation, glossary, neuropathic pain, synaptic facilitation, disinhibition, pain phenotype, neural plasticity

abstract

This project is a part of the Master in Specialized Translation taught in the University of Aveiro.

This project divides itself into two stages; the first one consisted of the translation of a scientific article taken from the NCBI (National Center for Biotechnology Information) and the creation of a bilingual glossary. The second one consisted of a reflection about the translation with a detailed analysis of all the aspects of the translation.

The issue addressed in the previously mentioned article is neuropathic pain and what is necessary for it to occur, what are the current treatment methods and reasons why these are not adequate, and which path should the treatments follow to become more effective and adequate.

Índice

Capítulo I.....	3
1. Introdução.....	5
2. Escolha do tema.....	7
3. Apresentação do tema.....	8
Capítulo II.....	11
4. Fundamentos teóricos.....	13
4.1. Ferramentas utilizadas.....	15
4.2. Metodologia.....	25
4.3. Terminologia.....	27
Capítulo III.....	29
5. Análise.....	31
5.1 Análise do texto de partida.....	31
6. Dificuldades.....	38
6.1. Dificuldades terminológicas.....	38
6.2. Grupos nominais.....	41
6.3. Revisão.....	42
Capítulo IV.....	45
7. Reflexão Crítica.....	47
8. Balanço Global.....	49
9. Bibliografia e Webgrafia.....	50
Apêndice.....	51
-Glossário.....	53
-Artigo e tradução.....	81

Capítulo I

1. Introdução

Este projeto é o último passo de uma jornada de dois anos para completar a formação académica no que diz respeito a Tradução. Enquadra-se no Mestrado de Tradução Especializada, no segundo semestre do segundo ano e com ele se conclui este ciclo académico.

Para o realizar foram usados todos os conhecimentos adquiridos durante a licenciatura e o mestrado como por exemplo o conhecimento das línguas envolvidas, conhecimentos sobre teorias e métodos de tradução e conhecimentos acerca do uso de ferramentas de apoio à tradução.

O projeto consistiu na tradução de inglês para português de um artigo científico de revisão acerca da dor neuropática. O artigo é da autoria de três investigadores que fazem parte de um grupo de investigação da plasticidade neural cujos nomes são Michael Costigan, Joachim Scholz, e Clifford J. Woolf. O artigo intitula-se «Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage»

Este relatório tem como objetivo a análise de todos os passos envolvidos neste projeto, desde o processo de escolha do tema até ao processo de pós-tradução e incluindo todos os passos entre os dois. Este relatório será portanto, dividido em capítulos.

Escolha do tema:

No primeiro capítulo encontra-se uma pequena explicação das razões da escolha do tema da dor neuropática. Encontra-se também uma pequena apresentação do tema pois para a realização de uma tradução adequada há a necessidade de compreender o tema até um certo grau, nesta parte faz-se um pequeno resumo do que aprendemos com a pesquisa realizada.

Fundamentos teóricos:

No segundo capítulo encontram-se os fundamentos teóricos de tradução e metodologia que são uma parte essencial para uma tradução adequada e sem os quais seria impossível fazer uma tradução aceitável, correta e que transmite as mesmas ideias

que o autor pretendia transmitir. Ainda neste capítulo falaremos das ferramentas utilizadas para realizar a tradução.

Análise e dificuldades:

No terceiro capítulo encontra-se uma análise do texto de partida e das dificuldades encontradas, respetivas soluções e a explicação da escolha de certos termos em vez de outros.

Reflexão Crítica e Balanço Global

No quarto capítulo encontra-se uma pequena reflexão crítica acerca do trabalho realizado, onde é feita uma avaliação crítica do projeto em si e dos conhecimentos adquiridos durante todo o processo.

Além disto o relatório contém também um glossário bilingue com os termos mais pertinentes, glossário este que foi criado lado a lado com a tradução e que permitiu uma tradução mais rápida e correta.

2. Escolha do tema

No âmbito do Mestrado de Tradução Especializada é necessária a elaboração de um projeto final sobre um tema relacionado com a especialização do mestrado que neste caso é a área de Saúde e Ciências da Vida.

Escolhe-se portanto um tema e há a necessidade de justificar esta escolha.

Tendo em conta que a especialização deste mestrado se encontra ligada à área das ciências, mais especificamente à área da saúde, é lógica a escolha de um tema relacionado com esta área.

Foram dois os fatores principais que contribuíram para a escolha deste tema, um dos fatores encontra-se já referido acima e é a área em que o mestrado se enquadra. Um outro fator foi o facto de que o sistema nervoso foi um dos temas abordados na disciplina de Fundamentos em Ciência para a Tradução Especializada II e foi um tema que me pareceu bastante interessante e que achei que teria algum interesse em traduzir, visto que não é um tema que é comumente abordado no dia-a-dia.

Dito isto procurei encontrar subtemas interessantes dentro do domínio do sistema nervoso, e para isso realizei pesquisas gerais acerca deste domínio. Encontrei bastantes textos interessantes acerca de vários subtemas mas um subtema em específico chamou a minha atenção, o subtema dos estímulos e respostas aos mesmos.

Após a escolha do subtema foi necessário fazer algumas pesquisas bibliográficas para encontrar um texto que fosse interessante e ao mesmo tempo que fosse um tema pouco tratado na língua de chegada para que por um lado representasse um desafio interessante e por outro pudesse contribuir para colmatar a falta de informação acerca do tema e ao mesmo tempo ser cientificamente válido.

Falaremos agora do texto escolhido.

O texto escolhido é um artigo científico de 33 páginas intitulado «Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage». Este artigo foi retirado do NCBI (National Center for Biotechnology Information) e tem como autores três investigadores que fazem parte de um grupo de investigação da plasticidade neural, cujos nomes são Michael Costigan, Joachim Scholz, e Clifford J. Woolf. Este artigo tem como tema a reação inadequada do sistema nervoso a certos estímulos, os problemas que esta reação causa, quais os tratamentos existentes, quais os passos a tomar para melhorar estes tratamentos, entre outras coisas.

3. Dor neuropática

Para se poder fazer uma tradução adequada é necessário entender o tema até um certo ponto, havendo portanto a necessidade de fazer pesquisa acerca do tema. Segue-se um pequeno resumo do tema baseado na informação encontrada em grande parte num artigo da responsabilidade da MediaHealth Portugal.

A dor em geral é uma ferramenta que o nosso corpo usa para nos proteger e para nos avisar de que há um problema, seja este problema uma queimadura, uma infeção ou simplesmente a existência de ferimentos. Normalmente a dor desaparece depois do problema estar resolvido, no entanto quando não desaparece pode tornar-se em dor crónica que é um problema com o qual não é fácil viver.

As dores crónicas são um problema cada vez mais comum na sociedade de hoje e segundo um estudo elaborado pela Faculdade de Medicina do Porto em 2008 mencionado pela vice-presidente da APED (Associação Portuguesa para o Estudo da Dor) numa entrevista ao Diário de Notícias cerca de três milhões de pessoas sofrem dela em Portugal. A dor crónica consiste numa dor recorrente ou persistente que exista durante um certo período de tempo, normalmente mais de três meses. É um grande problema para a sociedade de hoje devido ao facto de ainda não haver uma solução permanente ou perfeita e por estas razões tem elevados custos o que causa um impacto socioeconómico.

A dor neuropática é um tipo de dor crónica e como já foi mencionado antes a dor crónica é um grande problema para a sociedade. A dor neuropática é habitualmente causada por uma doença ou lesão do sistema nervoso e é habitualmente caracterizada por sensações desconfortáveis ou dolorosas de “formigueiros”, queimaduras ou choques. Esta dor, assim como todas as dores que têm origem nos nervos, pode ser muitas vezes confusa tanto para doentes como para médicos pois é uma dor que aparenta não ter causa, e frustrante pois os tratamentos habituais para a dor não produzem bons resultados. É um tipo de dor que se pode agravar com o passar do tempo e que pode durar indefinidamente e por isso pode causar vários e graves inconvenientes aos doentes que sofrem da dor neuropática como por exemplo dificuldades em andar, respirar, dormir ou simplesmente concentrar-se.

Os doentes que sofrem de dor neuropática assim como os que sofrem de outros tipos de dores crónicas muitas vezes sofrem também de outras doenças como doenças

cardiovasculares ou depressão o que agrava ainda mais a situação dos doentes com dor neuropática.

Tal como já foi mencionado acima a dor neuropática é habitualmente caracterizada por “formigueiros”, queimaduras ou choques, no entanto esta doença pode ter outros sintomas. Sintomas como:

-Alodínia: A alodínia é uma sensação dolorosa causada por estímulos que normalmente não seriam dolorosos. (ex: toques leves).

-Hiperestésias: Semelhantes à alodínia, as hiperestésias são reações exageradas a estímulos tácteis que normalmente não causariam dor (ex: toque da roupa no corpo).

-Hiperalgesia: A hiperalgesia consiste na resposta exagerada a estímulos dolorosos.

-Hiperpatia: Dor persistente mesmo depois dos estímulos dolorosos serem removidos.

-Parestesias e disestesias: Sensações anormais como formigueiros ou picadas entre outras sensações desagradáveis.

A maior parte dos sintomas mencionados consiste numa sensibilidade exagerada a certos estímulos como por exemplo ao frio, ao calor e ao toque, sensações que normalmente não seriam um problema tornam-se em dores insuportáveis ou persistem quando o estímulo desaparece.

A dor neuropática subdivide-se em vários tipos dependendo da condição associada, isto é, por vezes a dor neuropática pode ser causada por condições pré-existentes como a diabetes (Neuropatia Diabética Periférica -NDP), a infeção aguda por herpes zóster (Nevralgia Pós-Herpética -NPH), VIH (Neuropatia periférica associada à infeção pelo VIH), cancro (Dor neuropática associada ao cancro), e amputações (Dor do Membro Fantasma), entre outras. Os vários subtipos de dor neuropática têm uma coisa em comum, a dor, seja ela uma sensação de queimadura, ardor, formigueiro, câibras, torção, compressão e/ou latejamento.

Em termos de tratamento é comum o uso de fármacos embora estes apenas sirvam para tratar as consequências da dor neuropática, dando assim algum alívio aos

doentes, mas ainda há poucos tipos de fármacos recomendados para o tratamento das causas e eliminação da doença. Por vezes podem ser recomendados tratamentos não farmacológicos, dependendo da situação, como por exemplo a fisioterapia, cirurgia, bloqueio de nervos ou estimulação elétrica.

Capítulo II

4. Fundamentos teóricos

O que é a tradução?

Para entendermos o que é a tradução precisamos de a definir. Segundo grande parte dos dicionários a tradução consiste no ato ou processo de traduzir, ou na passagem de algo de uma língua para outra língua especialmente textos ou discursos. A tradução é portanto vista como um processo que nos dá um produto do mesmo.

A tradução é no entanto muito mais complicada do que a sua definição nos leva a pensar. Se levássemos as definições de tradução à letra diríamos que qualquer pessoa que saiba falar duas línguas é um tradutor, e isto, a um nível extremamente básico é verdade, mas na realidade a tradução é muito mais do que a simples passagem de um texto de uma língua para outra.

A tradução consiste na passagem de ideias de uma língua para outra, a função do tradutor não é simplesmente passar um texto de uma língua para outra, a função do tradutor é fazer com que as ideias do autor de um certo texto, livro ou discurso sejam passadas para outra língua. O simples facto de passar o texto de uma língua para outra não garante a passagem de ideias.

Um exemplo disto são as expressões idiomáticas e os provérbios.

“An apple never falls far from the tree” quando traduzida para português por um conhecedor de duas línguas seria “Uma maçã nunca cai longe da árvore”. Esta seria considerada uma má tradução pois apesar de ser a conversão de texto de uma língua para outra, não há conversão da ideia.

Um tradutor transmitiria a ideia original em detrimento de se manter fiel ao texto original. O equivalente em português da frase *“An apple never falls far from the tree”* seria “Filho de peixe, sabe nadar”.

Apesar de a função do tradutor ser a passagem de ideias de uma língua para outra o tradutor por vezes tem de trair a língua original pois não há duas línguas que sejam perfeitamente equivalentes.

É pertinente perguntar então o que torna uma pessoa que fala duas línguas num tradutor. A resposta encontra-se parcialmente nas competências que o tradutor tem de ter para ser considerado oficialmente um tradutor.

Segundo a norma europeia EN 15038 o tradutor tem de ter as seguintes competências:

Competência de tradução: O tradutor deve ser capaz de fazer traduções a nível profissional, saber avaliar quais os problemas da compreensão e produção textual, criar um texto de chegada de acordo com o acordado com o cliente e saber explicar as escolhas feitas.

Competência linguística e textual nas línguas de partida e chegada: O tradutor deve entender a língua de partida e dominar completamente a língua de chegada. O tradutor deve ter conhecimento das convenções textuais para o maior tipo de textos possíveis e saber aplicar este conhecimento na produção de texto.

Competência de pesquisa, aquisição de informação e conhecimento: O tradutor deve ter a capacidade de adquirir o conhecimento linguístico e especializado necessário para entender o texto de partida e criar o texto de chegada. Esta competência inclui também a capacidade de utilizar ferramentas de pesquisa e a capacidade de criar estratégias eficientes para o uso das fontes de informações existentes.

Competência cultural: O tradutor deve ter a capacidade de fazer uso de informação acerca do conhecimento, local, comportamento e valores que caracterizam a cultura de partida e de chegada.

Competência técnica: O tradutor deve saber usar as ferramentas de tradução e coleções terminológicas disponíveis.

Estas competências podem ser adquiridas de diferentes formas, por vezes estas competências são adquiridas através de formação, outras vezes são adquiridas através da experiência.

No nosso caso a competência de tradução, a competência linguística e textual, e a competência técnica foram adquiridas ao longo da formação superior que compreende a licenciatura e o mestrado. Na licenciatura e mestrado aprofundamos o conhecimento que já possuíamos acerca das línguas em si. Aprendemos acerca dos tipos de textos, quais as suas características e como os devemos traduzir. Aprendemos ainda a utilizar as ferramentas disponíveis, incluindo ferramentas de tradução assistida, bases de dados, ou recursos tão simples como dicionários online.

No que diz respeito à competência de pesquisa, esta é adquirida através da experiência. Conforme vamos fazendo traduções vamos aprendendo a pesquisar e a utilizar a informação que adquirimos com essa pesquisa. No caso deste projeto

aprendemos qual o melhor tipo de sites para encontrar terminologia médica e científica, e apesar de alguns dos sites já nos serem conhecidos, há sempre espaço para aumentar a quantidade de recursos que possuímos. Aprendemos também a utilizar a informação de forma mais eficiente, e a criar estratégias que nos permitem resolver ou contornar problemas.

No que diz respeito à competência cultural, e apesar de esta não ser utilizada para a realização deste projeto, esta é adquirida através do contato com outras línguas e culturas. No entanto, esta competência pode ser também adquirida através de certas pesquisas.

No entanto para realizar traduções adequadas não é suficiente só ter estas competências. A tradução é um processo e tal como em todos os outros processos, há passos que temos de dar para termos um produto de qualidade.

Grande parte dos especialistas concorda que o processo de tradução se divide em três fases.

1. Pré-tradução
2. Tradução
3. Pós-tradução

O processo de pré-tradução envolve tudo o que aconteça antes da tradução em si, ou seja, a preparação do trabalho.

Isto envolve a análise do texto, a pesquisa de textos paralelos, a criação de um pré-glossário e a preparação das ferramentas que serão utilizadas durante a fase de tradução.

A análise do texto de partida deste projeto pode ser encontrada no capítulo seguinte.

4.1. Ferramentas utilizadas

Iremos analisar de seguida quais as ferramentas utilizadas para a realização deste projeto.

4.1.1. Textos paralelos

Este é um dos passos mais simples e ao mesmo tempo um dos mais importantes do processo de pré-tradução. Depois de identificar o tema e o grau de especificidade do texto, atividade que é extremamente importante para o processo de tradução, o tradutor recolhe textos relacionados com o mesmo para assim ganhar um melhor entendimento

desse tema e assim poder realizar uma tradução mais correta terminologicamente. Estes textos servem para que o tradutor não só tenha um melhor entendimento mas também permitem ao tradutor adquirir conhecimentos relevantes para a tradução como por exemplo que termos usar, e onde usar esses termos.

Para fazer a recolha de textos paralelos o tradutor pode recorrer a vários tipos de *sites*. Estes *sites* podem ser:

- Sites* específicos do tema (Sites sobre a dor neuropática)
- Sites* da mesma área de conhecimento do tema (Sites sobre medicina)
- Repositórios de conhecimento (Sites que têm como objetivo recolher, centralizar, preservar e disponibilizar acesso ao conhecimento produzido por uma certa entidade como por exemplo um hospital.)

Depois de fazer esta recolha de textos paralelos em ambas as línguas, o tradutor deve lê-los para ganhar um melhor entendimento do tema tratado. Durante estas leituras o tradutor pode começar a criar um pré-glossário em ambas as línguas através da compilação dos termos que apresentam dificuldades e pesquisar as respetivas traduções, pré-glossário este que será depois utilizado na realização da tradução. Para além disto os textos paralelos podem também ser utilizados durante o processo de tradução para resolver algumas dúvidas que possam surgir no que toca a termos ambíguos e estrutura frásica.

4.1.2. Dicionários, bases de dados e outros recursos online

A utilização de dicionários, glossários e bases de dados terminológicas é indispensável para qualquer tradutor pois o uso destas ferramentas não só facilita a tradução em si como também faz com que esta seja mais correta e tenha um melhor grau de qualidade.

Como tal durante o processo de pré-tradução o tradutor deve fazer a recolha destes recursos para que depois estes possam ser utilizados durante a fase de tradução.

O recurso mais básico para qualquer tradutor é o dicionário. Normalmente o tradutor dá mais valor ao dicionário bilingue pois este é o que tem um maior impacto na tradução em si, mas apesar da importância dos dicionários bilingues isto não quer dizer que este seja o único tipo de dicionário nem o único que o tradutor deva utilizar. É preciso no entanto ter cuidado pois alguns dicionários bilingues podem induzir o

tradutor em erro, o que faz com que os dicionários monolíngues sejam também importantes para o processo de tradução pois estes servem para que o tradutor ganhe um melhor entendimento do texto de partida. Isto deve-se ao facto de que algumas palavras tenham um significado diferente se forem aplicadas em contextos diferentes, daí que haja a necessidade de um dicionário monolíngue para explicar os diversos sentidos que uma palavra pode tomar.

Apesar da importância dos dicionários para o tradutor, estes nem sempre possuem toda a informação necessária para realizar a tradução, especialmente no que toca à realização de traduções no âmbito das ciências e outros domínios com termos especializados. Para colmatar esta lacuna o tradutor tem acesso a vários recursos importantes, recursos que podem ser tão vastos como por exemplo a internet em geral como tão específicos como glossários ou bases de dados.

A internet é um recurso importante pois permite ao tradutor o acesso a vastas quantidades de informação, no entanto o tradutor deve ter a capacidade de distinguir qual a informação que é fiável e qual a que não é. Isto pode ser demonstrado pela Wikipedia.

A Wikipedia contém vastas quantidades de informação sobre todo o tipo de temas, no entanto e apesar de este ser um recurso potencialmente bastante útil, deve ser usado com algum cuidado. A Wikipedia é um *website* aberto à comunidade e é a comunidade que insere o conteúdo que lá podemos encontrar. Isto quer dizer que apesar de poder ter informação importante, esta informação tanto pode ter sido introduzida por um especialista no tema como pode ter sido introduzida por alguém que não tem um bom entendimento do tema e por isso pode estar incorreta.

A internet em geral funciona assim, há *sites* que são criados por especialistas e por isso são fiáveis e há outros que são criados por “leigos” e por isso não devem ser utilizados a não ser como último recurso.

A internet é também bastante útil pois contém também dicionários em linha, bases de dados terminológicas e glossários.

Os dicionários em linha são uma das ferramentas mais usadas pelo tradutor devido a estes serem mais fáceis de utilizar e também bastante mais rápidos. Os dicionários físicos requerem que o tradutor demore algum tempo a procurar a página correta e em seguida procure a palavra correta entre as várias apresentadas por página, os dicionários online requerem apenas que o tradutor insira a palavra desejada na barra

de procura. Além disto os dicionários online costumam ser mais completos pois são atualizados mais ou menos regularmente. Alguns exemplos de dicionários em linha são:

- **Infopédia:** <http://www.infopedia.pt/> - A Infopédia, site que pertence à Porto Editora, é extremamente útil pois contém vários dicionários, tanto monolíngues como bilingues, para além disto contém também dicionários de verbos, topónimos, antónimos. A Infopédia contém ainda um outro dicionário muito útil para os tradutores que trabalham com textos médicos pois contém também um dicionário de termos médicos. Para a realização da tradução foi utilizado este site de forma a descobrir a tradução de alguns dos termos.

- **Linguee:** <http://www.linguee.pt/> - O linguee é um dicionário multilíngue com uma característica especial muito útil para tradutores pois além de apresentar o termo procurado apresenta também o contexto em que é utilizado e esta informação é retirada de traduções que podem ser encontradas na internet facilitando assim o trabalho do tradutor. Para além de mostrar o contexto, este dicionário mostra a fonte do mesmo o que nos permite saber se a tradução apresentada é fidedigna ou não. Este dicionário foi utilizado para confirmar alguns das soluções encontradas para alguns dos problemas de tradução.

Há uma grande quantidade de bases de dados terminológicas existentes na internet, mas sem dúvida a mais conhecida é o IATE:

- **IATE:** <http://iate.europa.eu> – “A base IATE é alimentada pelos terminólogos e tradutores da UE com termos novos com base em informações fornecidas por outros tradutores, juristas-linguistas e funcionários das instituições, por peritos nacionais e outras fontes fiáveis.” – Brochura IATE

O IATE possui cerca de 25 línguas e as informações presentes são fornecidas por profissionais e aprovadas pela União Europeia.

Os glossários em linha são também uma ferramenta importante na realização de traduções especialmente porque com eles podemos confirmar se os termos que utilizamos estão corretos e porque os glossários consistem numa compilação de termos de uma determinada área ou como descrito na infopedia:

“Vocabulário em que se dá a explicação de certas palavras ou expressões antigas, raras ou pouco conhecidas”

“ Dicionário de termos técnicos de uma arte ou ciência”

“Lista de palavras ordenadas alfabeticamente e com a respetiva definição que figuram como apêndice de uma obra” – Definição pertinente uma vez que no próprio texto de partida deste projeto está presente um pequeno glossário criado pelos autores.

E por isso muitas vezes contêm a solução para as nossas dúvidas

Há vários glossários com especialização em termos médicos, um dos mais úteis na minha opinião sendo o glossário dos Médicos de Portugal:

- <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/> - Este glossário contém uma vasta quantidade de termos médicos que se enquadram em várias especialidades da medicina sendo assim uma ferramenta muito útil para tradutores especializados na área. Há ainda uma versão deste dicionário em papel.

4.1.3. SDL Trados

Conforme as línguas vão evoluindo as ferramentas a que os tradutores têm acesso também evoluem, hoje em dia o tradutor já quase não utiliza o papel e a caneta para traduzir, em vez disso utiliza o computador com os seus *softwares* de escrita como o *Microsoft Office Word* ou o *Open Office*. Mas isto também já é uma coisa do passado, hoje em dia os tradutores profissionais têm outras necessidades e por isso as ferramentas existentes evoluíram conforme essas necessidades. Isto levou à criação de ferramentas de tradução assistida por computador, ferramentas estas que tornam o processo de tradução mais rápido e simples. Há vários tipos de ferramentas deste tipo, há ferramentas que se especializam em determinadas áreas relacionadas com a tradução como por exemplo a tradução de legendas, há outras que se especializam noutras áreas.

Aquelas que nos interessam neste momento são as que nos permitem criar e editar traduções de forma mais rápida e simples, neste caso iremos falar da ferramenta usada para este projeto:

- SDL Trados Studio



Figura 1. Ecrã de início do SDL Trados Studio

O SDL Trados Studio é atualmente a ferramenta de tradução assistida por computador mais utilizada no mercado de tradução. Isto deve-se ao marketing agressivo por parte da companhia que criou a ferramenta e apesar de ser uma ferramenta bastante útil não quer dizer que esta seja a melhor ferramenta.

O Trados (nome pelo qual passarei a referir a ferramenta de agora em diante) permite-nos criar e gerir projetos de tradução de forma a tornar o processo de tradução mais simples.

O Trados permite-nos ter o texto de partida e o texto de chegada lado a lado num interface mais simples e limpo, e quando introduzimos um texto de partida o Trados divide-o em segmentos. Isto simplifica o processo de tradução e faz com que seja mais fácil não perder a linha de pensamento. Os nossos olhos estão programados para absorver mais do que apenas aquilo em que estamos concentrados, e quando há muito texto na periferia dos nossos olhos é fácil perder a concentração, o Trados permite evitar isto. Para além disto o Trados permite-nos confirmar os segmentos que completamos fazendo assim com que seja mais fácil saber o que já está feito e o que ainda falta fazer.

Durante o processo de tradução o Trados faz ainda sugestões de tradução baseadas nos textos e segmentos traduzidos anteriormente o que torna o processo de tradução mais rápido.

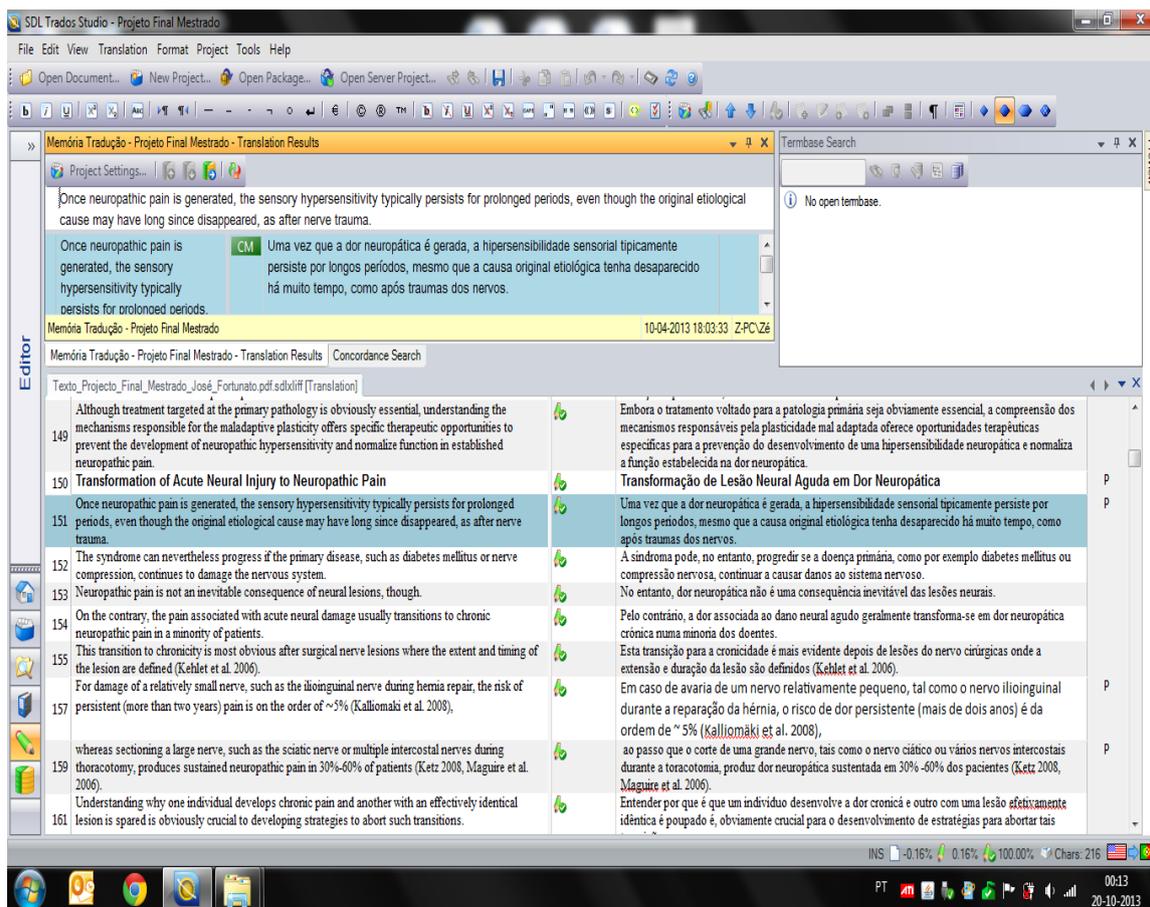


Figura 2. Interface do SDL Trados

O Trados pode ainda ser utilizado em tandem com o SDL Multiterm para criar bases de dados terminológicas que podem ser utilizadas em projetos futuros diretamente a partir do ambiente de tradução.

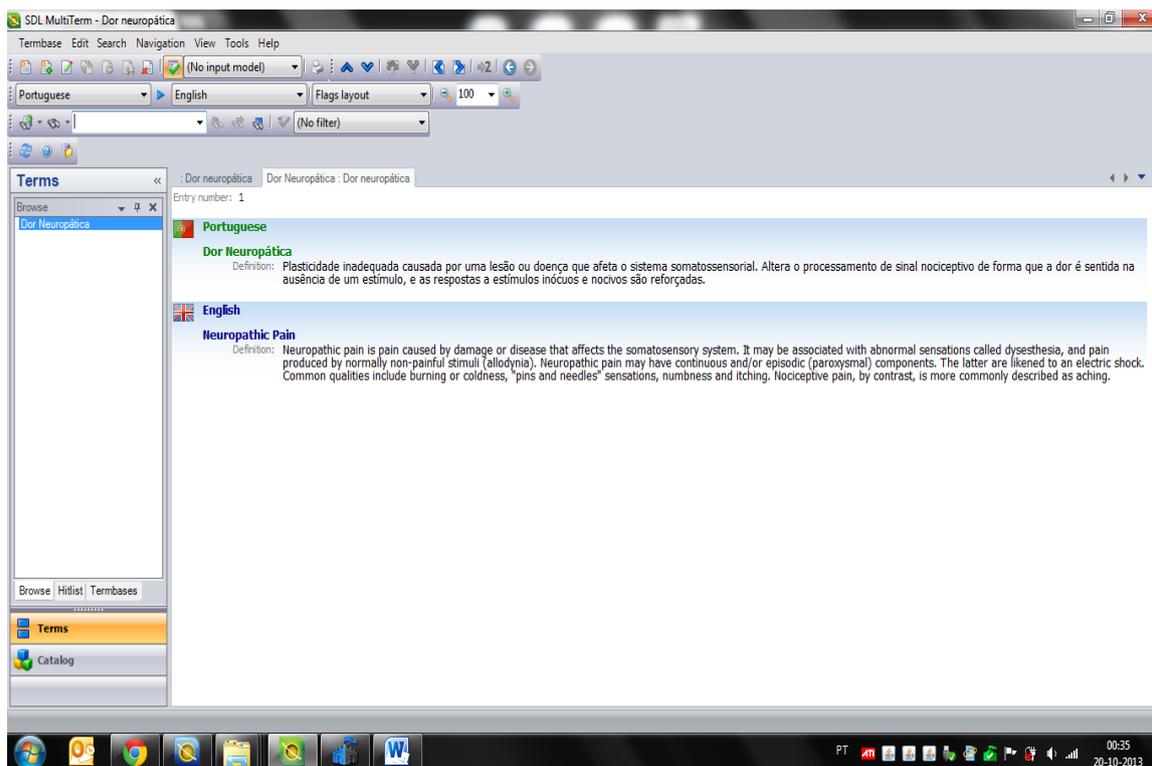


Figura 3. Interface do SDL Multiterm

O Trados permite ainda a criação de um relatório do projeto que fornece algumas informações que podem vir a ser úteis no caso dos projetos em que mais do que uma pessoa trabalha.

Infelizmente o Trados não é uma ferramenta perfeita. Isto é demonstrado pelo facto de que muitas vezes esta ferramenta deixa de funcionar ou começa a funcionar mais lentamente, o que faz com que o tradutor perca algum tempo e por vezes algum trabalho.

Iremos analisar as dificuldades levantadas pela ferramenta mais à frente na secção das dificuldades e dúvidas.

4.1.4. Photoshop

Apesar de na maior parte dos casos os tradutores trabalharem apenas com material escrito, outras vezes têm que trabalhar com outros materiais como por exemplo áudio ou imagem, é por isso necessário para os tradutores terem e saberem usar ferramentas adequadas a esses materiais. Isto é, quando é pedido a um tradutor para traduzir um texto com imagens e estas imagens têm texto, o tradutor deve tentar ao

máximo fazer com que a tradução seja fiel ao material de origem e por isso há a necessidade de editar imagens.

Para editar imagens o tradutor precisa de um *software* adequado pois apesar de muitas vezes o *software Paint* ser o suficiente para editar estas imagens de forma mais ou menos adequada, outras vezes é necessário um *software* com mais funções para que a tradução da imagem seja feita mais rapidamente e este trabalho tenha mais qualidade.

É por isso aconselhável que os tradutores profissionais adquiram um *software* de edição de imagem. No caso da tradução realizada para este projeto o texto de partida continha imagens e por isso foi necessário o uso de um *software* adequada para o fazer, neste caso o *software* usado foi o *Photoshop*.

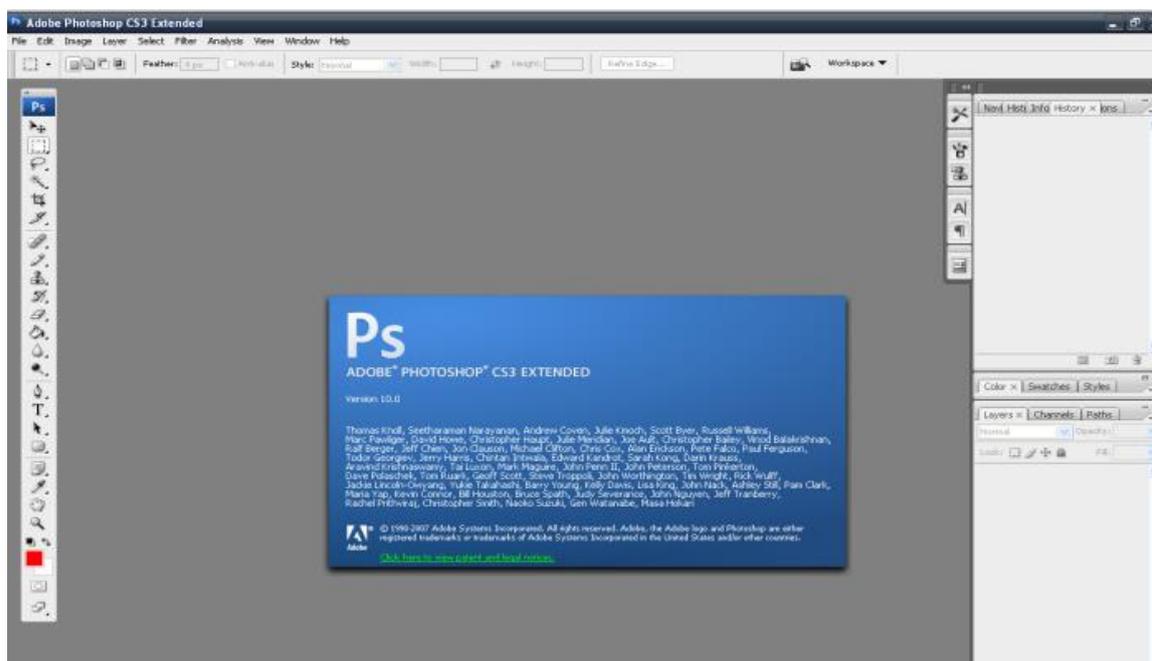


Figura 4. Ecrã de início do *Photoshop*

O *Photoshop* não é apenas útil para a tradução e edição de imagens mas também para muitas outras coisas. Entre as outras funções que o *Photoshop* possui encontram-se algumas que podem ser úteis para tradutores dependendo do tipo de trabalho que este tradutor costume fazer.

Um exemplo seria o caso de tradutores que traduzem *sites*. O *Photoshop* permite editar não só imagens e texto mas também é útil para quase todas as áreas de design incluindo o design de *websites* e vídeos tornando-se assim numa ferramenta extremamente versátil e útil para qualquer tradutor que tenha de fazer edição de qualquer um destes tipos de materiais.

Infelizmente o Photoshop apresenta alguns problemas, nomeadamente, para pessoas que não estão habituadas a trabalhar com esta ferramenta. Para uma pessoa sem experiência no uso deste tipo de ferramentas o Photoshop é complexo e muitas vezes é mais produtivo para pessoas menos experientes simplesmente usar o *Paint* que é muito mais básico mas que possui a maior parte das ferramentas necessárias caso só seja necessária a edição de imagens e não de *websites*.

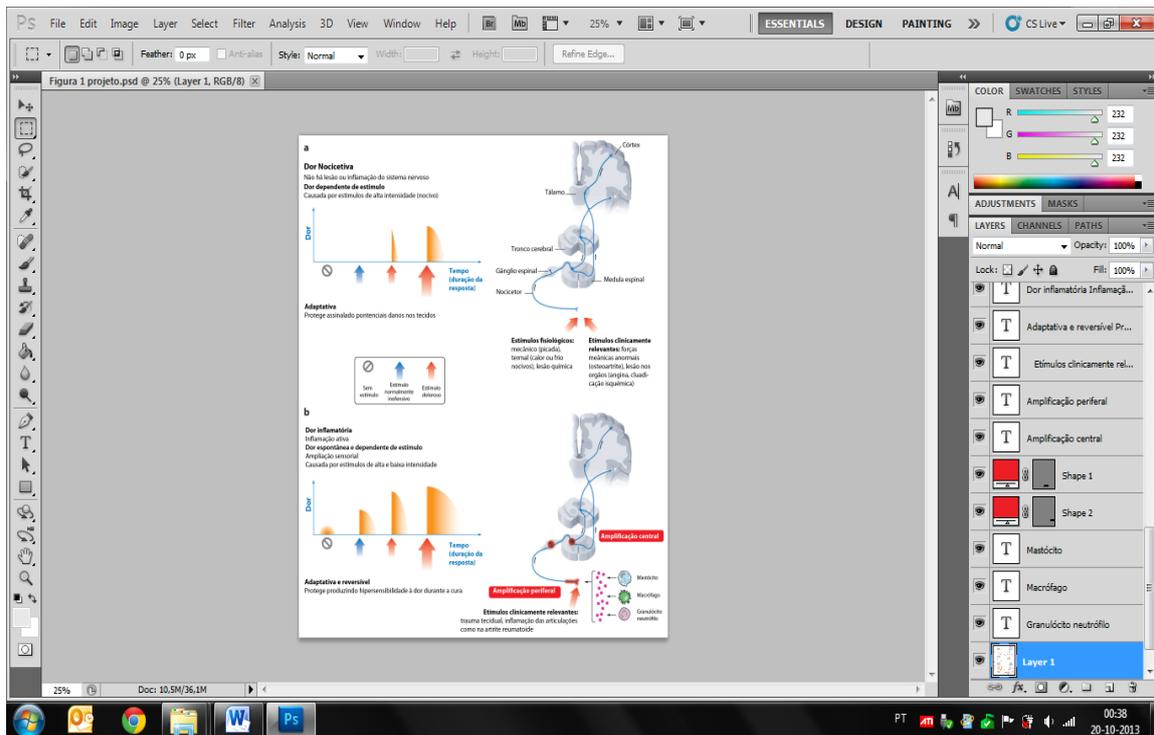


Figura 5. Edição de imagem no *Photoshop*

4.2. Metodologia

A fase da tradução tal como o nome indica consiste na tradução em si, na passagem do texto de uma língua para outra.

Isto não é no entanto tão simples quanto aparenta ser. Quando traduzimos um texto temos de ter em conta todos os aspetos do mesmo.

Por isso e antes de começarmos a tradução em si temos de decidir que metodologia adotar para a fazer.

Segundo Nord (2005) a característica mais importante da tradução é a sua função e o método que usamos para traduzir qualquer texto irá depender da função do mesmo. No entanto a função da tradução não é uma característica que lhe é inerente mas sim uma característica que é determinada pelo recetor. Isto deve-se ao facto de que o recetor pode interpretar a tradução ou mesmo o texto de partida de forma diferente dependendo do seu contexto social e cultural.

No nosso caso o texto de partida é um artigo científico e a sua função é informativa, e a tradução foi feita com essa função em mente. Assim, as ideias transmitidas e o público-alvo são os mesmos para o texto de partida e respetiva tradução.

Nord criou um modelo do processo de tradução que tenta ser o mais próximo da realidade da tradução profissional possível, este processo chama-se Processo Circular de Tradução.

Segundo ela a tradução pode ser dividida em quatro fases:

I- Interpretação da tarefa de tradução



II- Análise do texto de partida



III- Metodologia da tradução



IV- Produção do texto de chegada

- I- Na primeira fase faz-se a interpretação das instruções da tarefa
- II- Na segunda fase faz-se a análise do texto de partida
- III- Na terceira fase faz-se a escolha do método de tradução a adotar
- IV- Na quarta fase faz-se a tradução em si

Falaremos agora da terceira fase: a metodologia.

A metodologia a adotar na tradução de um texto é dependente das características do texto. A metodologia consiste em certas regras ou princípios que o tradutor adota baseando-se nas características e função do texto de partida e que afetam o processo de tradução e de tomada de decisões, e afetam também o produto final do trabalho.

Segundo Hurtado Albir (2004: 252) há quatro métodos de tradução que são utilizados de acordo com a finalidade e função da tradução.

-Método interpretativo-comunicativo: Caracteriza-se por manter as mesmas ideias, finalidade e público-alvo do texto de partida. Este foi o método utilizado para a tradução do texto de partida deste projeto pois o objetivo neste projeto era fazer com que a tradução mantivesse as mesmas características do texto de partida, assim como a mesma função e finalidade.

- Método literal: Tradução palavra a palavra ou frase a frase. Este tipo de tradução não é comumente utilizado e é apenas aplicado em casos muito particulares.

- Método livre: Consiste em adaptar o texto a um propósito diferente mas mantendo as ideias do original. O que muda neste caso é a função e/ou o público-alvo do texto. Um caso em que este método é utilizado quando se traduz artigos científicos é quando se adapta o artigo a um público-alvo mais vasto com um nível de educação diferente.

- Método filológico: Consiste na tradução crítica de um texto. É comum o aparecimento de comentários do tradutor. É utilizado para traduzir obras literárias mais antigas para públicos eruditos.

Tendo escolhido o método de tradução a utilizar passa-se então à tradução em si.

Durante a tradução de artigos é comum encontrar dificuldades no que diz respeito a termos específicos. Isto deve-se ao facto de que estes termos não são utilizados no vocabulário coloquial regularmente e não costumam aparecer em textos de cariz não científico.

Falaremos agora da terminologia.

4.3. Terminologia

A terminologia é um dos aspetos mais importantes no que toca à tradução de textos de cariz médico ou científico.

A terminologia é também a maior causa de dúvidas e problemas no que toca à tradução deste tipo de textos.

É por isso de grande importância fazer a recolha da terminologia de textos antes de começar a traduzir para que se possa pesquisar e encontrar soluções para problemas que estes termos possam vir a levantar. Isto faz com que seja possível traduzir de forma mais fluida o que faz com que não haja perda de raciocínio e evita erros desnecessários por distração.

A criação de glossários é extremamente comum no que toca a traduções e hoje em dia é quase considerada obrigatória. É uma prática bastante útil pois se um tradutor se dedicar a traduzir textos de uma área específica irá encontrar termos que já tinha encontrado previamente. Com a consulta de glossários criados anteriormente o tradutor pode fazer uma tradução mais rápida pois não há a necessidade de pesquisar certos termos.

A criação do glossário presente neste projeto pode vir a ser útil não só para mim como autor do projeto mas também para outros tradutores que procurem os termos presentes no glossário.

Capítulo III

5. Análise

Após pesquisar o tema de que o texto fala e de o entender minimamente, passamos agora a uma das partes mais importantes da tradução, a análise do texto de partida.

Na análise do texto de partida iremos falar dos aspetos mais relevantes do texto como por exemplo a estrutura do texto, o tipo de vocabulário utilizado, qual o público-alvo entre outras informações gerais.

5.1. Análise do texto de partida

De acordo com Nord quando analisamos um texto temos de ter em conta dois tipos de fatores: extratextuais e intratextuais.

5.1.1. Fatores Extratextuais

Os fatores extratextuais são encontrados através da resposta a oito perguntas:

- Quem é o autor ou autores?
- Qual a intenção do autor?
- A quem é dirigido o texto?
- Qual o meio de transmissão de informação?
- Onde foi criado?
- Quando foi criado?
- Para que foi criado?
- Com que função foi criado?

Autores

Os autores deste texto são Michael Costigan, Joachim Scholz, e Clifford J. Woolf fazem parte de um grupo de investigação da plasticidade neural do Departamento de Anestesia e Medicina Intensiva do Hospital Geral e Escola Médica de Harvard. Podemos assumir que estes autores são especialistas nesta área pois ao observarmos a bibliografia do texto de partida notamos que estes autores escreveram outros textos relacionados com esta área.

Harvard possui ainda um *site* onde os docentes são listados e a partir da consulta deste *site* podemos descobrir mais informação sobre os autores e a lista de artigos que este publicaram e métodos de contacto.

Michael Costigan é Professor Assistente de Anestesia e possui vários artigos publicados, alguns dos quais estão relacionados diretamente com o tema do texto de partida.

Infelizmente os outros dois autores não são mencionados no site o que pode indicar que não trabalham em Harvard.

Pubmed Central

Podemos responder a uma grande parte das perguntas mencionadas anteriormente se analisarmos o local onde o texto foi publicado.

O Pubmed Central é um arquivo onde podemos encontrar artigos completos acerca de temas médicos e científicos dedicados à comunidade científica.

Dito isto podemos inferir qual a intenção do autor, que neste caso é partilhar a informação com outros membros da comunidade médica e científica para que esta comunidade possa usufruir desta informação e avançar os estudos deste campo.

Podemos inferir que a audiência deste texto é, tal como mencionado acima, a comunidade científica e médica e podemos também agrupar os estudantes universitários a este grupo, mais especificamente médicos e cientistas que trabalham com a área da neurologia, das neuropatias em específico.

O canal através do qual a informação é transmitida é através de um artigo que pode ser consultado no *website* do Pubmed Central, ou seja, o canal é a internet, um meio cada vez mais utilizado para divulgação científica fazendo com que seja possível partilhar informações com pessoas do outro lado do mundo.

Onde, quando, porquê e para quê?

Lendo o artigo podemos descobrir a maior parte destas informações e inferir as que não nos são diretamente reveladas.

Podemos assumir que este artigo foi escrito no mesmo lugar onde os autores fizeram a pesquisa para o artigo, logo, o lugar onde este texto foi escrito foi no Departamento de Anestesia e Medicina Intensiva do Hospital Geral e Escola Médica de Harvard em Boston, Massachusetts.

O artigo foi escrito em 2009 mas só foi publicado no Pubmed Central em Janeiro de 2010.

As razões dos autores podem variar mas podemos assumir que a razão pela qual escreveram este artigo foi porque é um tema que precisa de atenção, ou porque precisam de fundos para continuar a sua pesquisa acerca do tema.

Os autores escreveram este texto para transmitir informações relevantes para o avanço das pesquisas na área das neuropatias.

5.1.2. Fatores intratextuais

Os fatores intratextuais têm a ver com o texto em si, e para fazermos a análise dos fatores intratextuais temos de responder a oito perguntas.

- De que fala o texto?
- Que conteúdo está presente?
- Que conteúdo não está presente?
- Em que ordem?
- Quais os elementos não-verbais?
- Quais as características lexicais?
- Que tipo de frases?
- Em que tom?

Conteúdo

As primeiras quatro perguntas referem-se ao conteúdo específico do texto.

O texto fala-nos das doenças que afetam o sistema somatossensorial e que levam ao aparecimento da dor neuropática, fala dos sintomas e de outros problemas que esta doença causa, quais os mecanismos neurobiológicos da doença e tenta entender as características específicas da dor neuropática, quais os métodos de tratamento, quais as experiências que foram e estão a ser realizadas nesta área e o que tudo isto pode significar para o futuro da doença.

No próprio texto podemos encontrar um pequeno resumo do conteúdo.

Quais os elementos não-verbais?

Quando falamos de elementos não-verbais estamos a falar da aparência exterior do texto, isto é, a estrutura e as imagens.

Normalmente quando falamos de artigos científicos a estrutura é determinada não pelos autores mas sim pelo guia de estilo da revista, periódico ou *website* onde é publicado, mas após um pouco de pesquisa descobrimos que cada artigo tem o seu próprio estilo e não existe um guia de estilo sendo que cada autor decide como organizar o seu texto desde que este esteja de acordo com as regras de escrita de um artigo científico.

Analisaremos portanto a estrutura passo a passo.

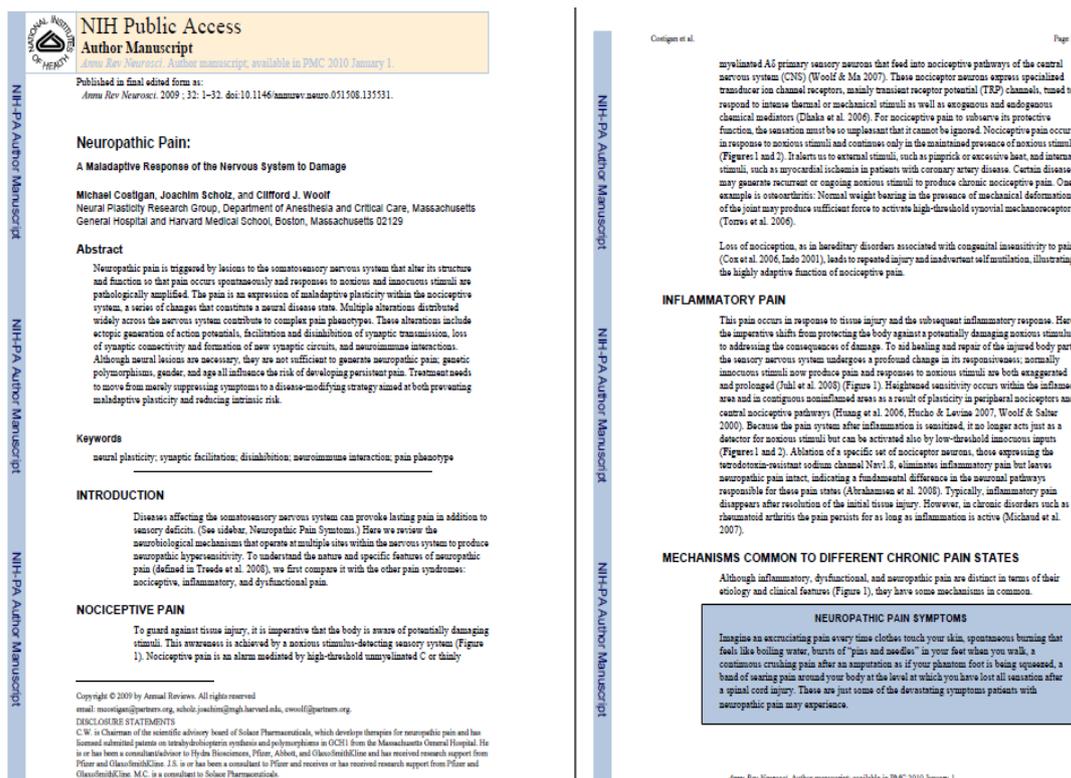


Figura 6. Estrutura do artigo

O primeiro aspeto a constatar é a caixa presente no topo do artigo onde podemos ver o logo representante do Instituto Nacional de Saúde (National Institute of Health em inglês) o que nos diz onde podemos encontrar o artigo e quando foi publicado. Esta caixa aparece apenas na primeira página. É comum isto acontecer em artigos científicos para dar crédito à publicação ou *site* onde o artigo está publicado.

De seguida o ponto mais óbvio são as barras laterais que estão presentes em todas as páginas e cujo propósito poderia ser a identificação do site onde se pode encontrar o texto caso o leitor tenha encontrado uma página solta ou simplesmente para embelezar o texto e atrair possíveis leitores.

Um outro ponto de interesse seriam as caixas de texto azuis cuja função é chamar a atenção para um certo ponto que pode ser considerado mais importante. Neste caso os autores utilizaram a primeira caixa de texto azul para realçar a importância da pesquisa nesta área.

As páginas apresentam todas o mesmo rodapé que nos diz onde podemos encontrar o artigo.

No que diz respeito ao tipo de letra podemos dizer que os títulos e o texto em si apresentam tipos de letra diferentes. Os títulos apresentam o tipo de letra Arial em negrito usado para salientar e de forma a não ser confundido com o texto. O texto em si apresenta o tipo de letra Times New Roman mais pequeno do que os títulos e subtítulos.

Em termos de estruturação do texto este segue a estrutura habitual dos artigos científicos, começando pelo título, nome dos autores, seguidos pelo abstract (resumo) que é colocado no início do texto pois resume o conteúdo do texto seguido pelas palavras chave essenciais a qualquer artigo científico.

De seguida o texto segue com uma pequena introdução ao tema. Após a introdução encontramos o corpo do artigo onde os autores fazem uma revisão da investigação realizada na área. Segue-se uma caixa azul com um resumo dos pontos mais importantes presentes no texto em jeito de conclusão e uma outra caixa com perguntas para provocar o pensamento acerca do tema e questões a abordar no futuro. Depois podemos encontrar um pequeno glossário seguido pelas referências bibliográficas. E por fim imagens e quadros com informações relevantes que são considerados os anexos deste artigo.

Léxico, sintaxe e tom

No que diz respeito ao léxico, sintaxe e tom este artigo encontra-se dentro do que seria de esperar para um texto deste tipo.

Quando falamos de artigos científicos falamos de artigos com um tom rigoroso e formal. Isto deve-se principalmente ao facto de que ao evitar um estilo informal evitam-se ambiguidades. Este é um ponto muito importante pois este tipo de artigos é comumente consultado por outros cientistas e por isso é importante que haja exatidão de forma a não comprometer experiências futuras. Este artigo segue essa regra.

Os artigos científicos possuem por natureza uma grande quantidade de termos específicos à área tratada. Este artigo encontra-se dentro desses parâmetros sendo que

há uma grande densidade de terminologia presente. Este artigo possui um pequeno glossário, mas este glossário não é o suficiente para entender o texto sendo por esta razão que o texto é direcionado especificamente a cientistas desta área tal como mencionado anteriormente.

Um outro ponto a notar são as siglas. É comum neste tipo de artigo abreviar certos termos ou expressões. A razão para abreviar estes termos é simplesmente porque é mais prático do que escrever o mesmo termo ou expressão várias vezes no texto ou até mesmo na frase. Um exemplo disto é:

Central Nervous System = CNS

No entanto a primeira vez que certo termo ou expressão aparece este será escrito por extenso para clarificar qualquer dúvida que possa existir.

Os artigos científicos possuem uma linguagem naturalmente complexa e uma ocorrência comum é o aparecimento de grupos nominais. Um exemplo seria:

“Thinly myelinated A δ primary sensory neurons”

Estes grupos são bastante comuns num artigo complexo como este, e é preciso tê-los em atenção quando se realiza a tradução deste tipo de artigos pois podem causar dificuldades.

No que diz respeito à sintaxe, os artigos científicos possuem frases extensas, o que se deve em alguns casos à enumeração.

“Interleukin-1 β (IL1 β), tumor necrosis factor (TNF), bradykinin, and nerve growth factor elicit action potential discharge by increasing sodium and calcium currents at the nociceptor peripheral terminal.”

As frases neste tipo de artigos são sempre declarativas, isto deve-se ao facto de que os artigos científicos não expressam sentimentos mas sim factos. As únicas exceções a estes são quando se trata de perguntas no caso de inquérito e respetivas respostas (caso que não existe neste artigo). Este artigo possui no entanto algumas exceções como por exemplo nas frases:

Imagine an excruciating pain every time clothes touch your skin, spontaneous burning that feels like boiling water, bursts of “pins and needles” in your feet when you walk, a continuous crushing pain after an amputation as if your phantom foot is being squeezed, a band of searing pain around your body at the level at which you have lost all sensation after a spinal cord injury. These are just some of the devastating symptoms patients with neuropathic pain may experience.

Neste caso a frase não é declarativa mas sim imperativa. Nesta frase os autores tentam fazer com que o leitor se ponha no papel da pessoa com dor neuropática de forma a realçar a importância do tema e para isso recorrem a um tipo de frase que normalmente não seria usada.

Ou na caixa azul onde se fala das questões futuras:

Will selective sensory neuron-specific sodium channel blockers have utility in peripherally derived neuropathic pain?

Neste caso fazem-se perguntas sobre o futuro de forma a que o leitor pense sobre o assunto.

É comum o uso do presente ou dos pretéritos neste tipo de artigos pois referem-se a pesquisas que ocorreram antes da sua redação. Neste artigo o uso do presente é mais comum do que o uso dos pretéritos.

Em artigos científicos é ainda comum o uso de verbos modais. Os verbos modais servem para modalizar o discurso. Apesar de a ciência ser exata, ainda há espaço para incertezas pois o que era aceite há cem anos atrás pode não ser aceite hoje em dia.

Once neuropathic pain is generated, the sensory hypersensitivity typically persists for prolonged periods, even though the original etiological cause may have long since disappeared, as after nerve trauma.

Este artigo possui portanto bastantes características comuns a artigos científicos tal como seria de esperar.

6. Dificuldades encontradas

No decorrer de uma tradução é comum encontrar dificuldades ou dúvidas. Por vezes estas dificuldades ou dúvidas provêm da existência de mais do que uma solução para determinado problema, outras vezes provêm de não encontrar uma solução para o problema. Tudo isto faz parte do processo normal de tradução.

Durante o processo de tradução encontrei várias dificuldades que irei analisar de seguida.

6.1. Dificuldades terminológicas

Tal como o nome indica as dificuldades terminológicas são dificuldades relacionadas com a terminologia encontrada no texto, de seguida serão apresentados alguns exemplos, respetiva solução e o processo pelo qual a solução foi encontrada.

- Maladaptive response = Resposta inadequada

O primeiro passo que demos quando encontramos esta expressão foi pesquisar se existia um termo aproximado em português europeu. Através do uso do motor de busca Google.pt descobrimos que o termo resposta mal adaptada apenas existe no português do Brasil e por isso não tem interesse para uma tradução para português europeu. De seguida procuramos encontrar maldadaptive num dicionário bilingue. Através duma pequena pesquisa na Infopédia encontrámos as seguintes soluções: inadaptado, inadequado e desajustado. De seguida foi necessário descobrir qual a opção correta, através de uma pesquisa das três opções. Das três opções a única usada no contexto da dor neuropática foi “resposta inadequada”

O site onde foi encontrada a solução para o problema foi o site de uma empresa farmacêutica estrangeira mas que tem uma presença em Portugal.

[\[http://www.bms.pt/products/disease_areas/pages/neuroscience.aspx\]](http://www.bms.pt/products/disease_areas/pages/neuroscience.aspx)

-Transient receptor potential (TRP) Channels = canais de potencial recetor transitório (TRP)

Neste termo apresentaram-se duas dúvidas, a primeira foi como traduzir “Transient receptor potential”, a segunda foi se deveria de traduzir a sigla.

Este termo apresentou dúvidas especialmente pela palavra “Transient”. Tal como anteriormente o primeiro passo seria procurar no Google.pt a tradução mais literal do termo (canais de potencial recetor transiente). Após fazer isto descobrimos que este termo não é usado no português europeu mas sim no português do Brasil, sendo por isso inadequada para a nossa tradução.

De seguida procura-se o ponto que apresenta dúvidas num dicionário bilingue, mais uma vez a Infopédia foi usada para o efeito.

As opções apresentadas na Infopédia foram: transitório, passageiro, efémero, breve, de curta duração, momentâneo.

De seguida foi necessário confirmar qual o termo correto, que neste caso seria “canais de potencial recetor transitório”

Este termo foi encontrado num repositório que tem como objetivo recolher, centralizar, preservar e disponibilizar acesso ao conhecimento produzido por uma certa entidade, neste caso do Centro Hospitalar de Lisboa.

[\[http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/915/1/Revista%20SPA%202012%2013.pdf\]](http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/915/1/Revista%20SPA%202012%2013.pdf)

De seguida houve a necessidade de confirmar se a sigla se manteria ou se a deveríamos traduzir. Após uma pequena pesquisa no Google descobrimos que é comum manter esta sigla na língua de partida.

[\[http://saber.sapo.pt/wiki/Nociceptor\]](http://saber.sapo.pt/wiki/Nociceptor)

- Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) = *Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN)*

Tal como no termo anterior esta dúvida tem duas partes, a parte do termo e a parte da sigla.

No que diz respeito ao termo em questão, fazemos uma pesquisa no Google da tradução aproximada para ver se o termo existe nessa forma, para o fazer, no entanto, é preciso primeiro descobrir qual a tradução de “reuptake”. Quando fazemos esta pesquisa devemos pesquisar “uptake” pois normalmente os dicionários não possuem modificações no seu termo e por isso “reuptake” não estaria presente no dicionário.

A Infopédia diz-nos que uptake significa: compreensão, inteligência, entendimento, absorção, consumo, aceitação, adesão. Nenhum deste é apropriado à temática tratada.

Um outro dicionário que é interessante para tradutores é o Linguee. Este dicionário não só nos dá a tradução como também procura traduções onde esse termo tenha sido usado, fazendo assim com que seja mais fácil encontrar o que procuramos no contexto que procuramos.

Foi este o passo seguinte, procurar no Linguee a palavra “reuptake”. Apesar de não nos dar o significado da palavra, o Linguee mostrou-nos os seus usos e traduções possíveis.

O uso que procurávamos era “recaptação”.

De seguida bastou fazermos uma pesquisa por “*inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina*” para descobrirmos que este termo é usado pelo Infarmed que é uma fonte bastante fidedigna.

Ainda no Infarmed na mesma página encontramos a sigla traduzida o que nos diz que é esta a forma correta de usar a sigla em português europeu.

[\[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/ANOS_ANTERIORES/BFVPort.pdf\]](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/ANOS_ANTERIORES/BFVPort.pdf)

-Tic douloureux = Tic doloroso

Este é um termo interessante pois está em francês em vez de estar na língua do texto de partida.

A primeira coisa a fazer quando encontramos uma situação destas é descobrir se na língua de chegada o termo é mantido ou é traduzido.

Depois de fazer uma pesquisa descobrimos que o termo é mantido em algumas línguas e algumas traduzem o termo. No que toca ao seu uso em páginas de Portugal encontramos o termo a ser usado das duas maneiras.

Precisamos então de decidir qual das versões usar. Uma vez que o termo pode ser utilizado tanto na sua língua original como traduzido, isto passa a ser uma questão de preferência.

Neste caso decidimos traduzir pois encontramos o termo traduzido num documento da ata médica portuguesa.

[<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/2144/1586>]

- Paroxysmal extreme pain disorder = Distúrbio paroxístico de dor extrema

Este é um termo que causou dificuldades pois mesmo depois de seguir todos os passos necessários não foi possível confirmar o seu uso.

Neste caso houve a necessidade de tomar uma decisão e fazer uma tradução quase literal. Isto não quer dizer que ignoramos as regras habituais de tradução uma vez que confirmamos que a palavra “paroxístico” existe e é utilizada no contexto das dores e da medicina em geral.

Encontramos o termo num portal da Esclerose Múltipla:

[<https://www.ms-gateway.com.pt/compreender-a-em/sintomas-da-em/dor-101.htm>]

6.2. Grupos nominais

Um outro tipo de dificuldade encontrada foi derivado dos grupos nominais. O texto de partida estava repleto de grupos nominais, alguns dos quais causaram dúvidas devido à sua complexidade.

“Nociceptive pain is an alarm mediated by high-threshold unmyelinated C or thinly myelinated Aδ primary sensory neurons [...]”

Este é um bom exemplo do tipo de grupos nominais presentes no texto. Para traduzir grupos nominais é necessário definir qual é o núcleo do grupo na língua inglesa. Este encontra-se no final e passará a encontra-se no início da frase na língua portuguesa, seguido dos seus acompanhantes.

-Terminologia: é importante que os termos estejam corretos e que sejam sempre os mesmos ao longo do texto. Isto pode ser feito através do uso de glossários.

Esta tradução está de acordo com esta norma.

-Gramática e estilo: é importante que as frases sejam claras e fluidas seguindo o estilo do texto de partida.

A tradução está fluida e segue o estilo do texto de partida.

-Apresentação: é importante que o texto de chegada tenha a mesma formatação, imagens e layout do texto de partida para que o texto de chegada possa ser confundido com o texto de partida.

A tradução apresenta a mesma formatação e apresentação em geral do texto de partida.

Capítulo IV

7. Reflexão crítica

A realização deste projeto permitiu que se adquirisse alguns conhecimentos acerca de um tema que achei bastante interessante e permitiu ainda que aplicasse este conhecimento na realização de uma tradução. A área da neurologia sempre foi uma área que me interessou bastante e com este projeto tive a oportunidade de adquirir conhecimentos que de outro modo provavelmente nunca iria adquirir. Este projeto foi importante para o enriquecimento da minha cultura geral que é uma das ferramentas mais importante que um tradutor pode ter e foi ao mesmo tempo gratificante pessoalmente.

Para além disto o projeto permitiu ainda o meu desenvolvimento como tradutor pois graças a ele aprendi a pesquisar de maneira mais eficiente do que antes, adquirir mais ferramentas tanto no *online* como *offline*. Graças a este projeto pude também familiarizar-me novamente com teorias e técnicas de tradução.

Graças às correções feitas pela minha orientadora pude também aprender bastante não só em relação à construção de textos em geral mas também em relação ao processo de revisão de textos.

Aprendi que os projetos de tradução em geral requerem grande atenção e por isso consomem bastante tempo, facto que terei em consideração em projetos futuros.

A criação do glossário foi um processo importante não só porque ajudou a desenvolver a minha capacidade de pesquisa mas também caso tenha de fazer traduções no futuro acerca deste tema posso usá-lo e assim evitar a pesquisa de termos já traduzidos. Uma vez que este glossário será incluído no projeto, alunos futuros do curso de tradução poderão utilizá-lo caso necessitem.

Este projeto foi importante pois graças a ele adquiri uma maturidade em relação à tradução que não possuía anteriormente pois apesar de ter tido a oportunidade de realizar outros projetos semelhantes este foi aquele que poderia ser considerado mais sério.

O balanço geral deste projeto foi positivo pois tive a oportunidade de trabalhar numa tradução da mesma maneira que um tradutor profissional o faria o que é uma experiência extremamente importante para qualquer aspirante a tradutor profissional.

8. Balanço Global

Os últimos cinco anos foram uma experiência inesquecível não só a nível pessoal pois tive a oportunidade de fazer amizade com pessoas que de outra maneira não teria conhecido, mas também a nível da minha competência como tradutor.

Durante estes cinco anos aprendi coisas novas acerca de línguas sobre as quais já possuía alguns conhecimentos e desenvolvi a minha capacidade de as entender e de as falar. Aprendi a utilizar programas de tradução que irei utilizar no futuro, aprendi a utilizar programas que são relevantes para a tradução, alguns dos quais nunca teria associado à tradução.

Apesar de compreender as línguas e saber usar as ferramentas serem competências importantes aprendi também a traduzir de acordo com a metodologia adequada em vez de simplesmente passar textos de uma língua para outra.

Aprendi acerca dos diversos tipos de tradução, quais as suas características e o que os torna diferentes dos outros. Aprendi a gerir um projeto que é uma competência que é bastante útil independentemente de ser tradutor ou não.

Graças a isto e a muito mais ganhei uma perspetiva diferente acerca da tradução e da função do tradutor. Ao longo dos últimos cinco anos aprendi a dar uma maior importância ao trabalho do tradutor e à função da tradução na sociedade.

Posso dizer com confiança que os últimos cinco anos foram a experiência mais importante e mais gratificante pela qual passei até hoje. Cresci como pessoa e aprendi a ser um Tradutor.

9. Bibliografía e Webgrafia

Relatório

Albir, Amparo Hurtado (2004). *Traducción y Traductologia. Introducción a la Traductología. Madrid: Cátedra*

European Standards Draft prEN 15038 (2004)

<<http://web.letras.up.pt/egalvao/prEN-15038.pdf>>

Gouadec, Daniel (2007). *Translation as a Profession*. Amsterdam: John Benjamins Publishing Company.

Nord, Christiane (2005). *Text Analysis in Translation. Theory, Methodology, and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*. 2nd ed. Amsterdam: Rodopi.

Nord, Christiane (2006). Loyalty and Fidelity in Specialized Translation. *Confluências*
<<http://www.confluencias.net/n4/nord.pdf>>

Textos Paralelos

Estes foram os textos utilizados para ganhar um melhor entendimento do tema:

Diário de Notícias.(2009) Estudo demonstra que três milhões de portugueses sofrem de dor crónica. <http://www.dn.pt/inicio/portugal/interior.aspx?content_id=1386958>

Mediahealth Portugal. Dor neuropática

<<http://saude.sapo.pt/saude-medicina/o-corpo/artigos-gerais/dor-neuropatica.html>>

MedicalNewsToday. What is neuropathy? Neuropathy causes and treatments

< <http://www.medicalnewstoday.com/articles/147963.php>>

Patient.co.uk. Neuropathic pain

< <http://www.patient.co.uk/health/neuropathic-pain#>>

WebMD. Neuropathic Pain Management

< <http://www.webmd.com/pain-management/guide/neuropathic-pain>>

Apêndice

Glossário

Ablation

noun. Removal or excision. Ablation is usually carried out surgically. For example, surgical removal of the thyroid gland (a total thyroidectomy) is ablation of the thyroid.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2089>

Ablação

s. f. Ação de extrair do corpo um dos seus órgãos ou uma formação patológica.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/ablacao>

Allodynia

noun. Pain from stimuli which are not normally painful. The pain may occur other than in the area stimulated. Allodynia means other pain.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=25197>

Alodínia

s. f. Sensação dolorosa causada por uma estimulação não nociceptiva (estimulação que normalmente não é dolorosa).

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/alodinia>

Amine

noun. Any of a class of compounds derived from ammonia by replacement of one or more hydrogen atoms with organic groups.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/amine?s=t>

Amina

s. f. Base orgânica azotada, derivada do amoníaco, que entra na composição dos aminoácidos.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/amina>

Amygdala

noun. The amygdaloid nucleus in the brain. The tonsils. These structures were so named because they appeared to be shaped like an almond. From the Greek amydale (almond) + the Greek eidos (like).

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=39204>

Amígdala

s.f. Qualquer órgão em forma de amêndoa. Mais especialmente a amígdala palatina ou tonsila: massa de folículos linfóides, em forma de amêndoa, situada atrás do istmo das fauces, entre os dois pilares (anterior e posterior) do véu palatino, em cada uma das faces laterais da parte bucal da faringe.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/amigdala>

Antiapoptotic

adj. Acting to prevent apoptosis. (A form of cell death in which a programmed sequence of events leads to the elimination of cells without releasing harmful substances into the surrounding area. Apoptosis plays a crucial role in developing and maintaining the health of the body by eliminating old cells, unnecessary cells, and unhealthy cells. The human body replaces perhaps one million cells per second. Too little or too much apoptosis can play a role in many diseases. When apoptosis does not work correctly, cells that should be eliminated may persist and become immortal, for example, in cancer and leukemia. When apoptosis works overly well, it kills too many cells and inflicts grave tissue damage. This is the case in strokes and neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. Also known as programmed cell death and cell suicide.)

Sources: <http://en.wiktionary.org/wiki/antiapoptotic>
<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=11287>

Antiapoptótico

Fonte: <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/6395>

Antigen

noun. A substance that the immune system perceives as being foreign or dangerous. The body combats an antigen with the production of an antibody.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2282>

Antigénio

s.m. Substância que, sendo introduzida no organismo, estimula a formação de anticorpos específicos capazes de a neutralizar

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/antig%C3%A9nio>

Arthritis

noun. Inflammation of a joint. When joints are inflamed they can develop stiffness, warmth, swelling, redness and pain.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2337>

Artrite

s. f. Inflamação de uma articulação. Pode ser aguda ou crónica, consecutiva a um traumatismo ou devida a doença (reumatismo articular agudo, gota, poliartrite crónica evolutiva, blenorragia, etc.).

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/artrite>

Axonal

Of or pertaining to an axon.(A nerve fibre which is a long slender projection of a nerve cell, and which conducts nerve impulses away from the body of the cell to a synapse.)

Source: <http://en.wiktionary.org/wiki/axonal>
<http://en.wiktionary.org/wiki/axon>
<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/axonal>

Axonal

Fonte: <http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/53607>

Axotomized

verb. Simple past tense and past participle of axotomize. (To perform an axotomy; to sever an axon)

Source: <http://en.wiktionary.org/wiki/axotomized>
<http://en.wiktionary.org/wiki/axotomize#English>
<http://www.jneurosci.org/content/14/7/4368.full.pdf>

Axotomizado

Fonte: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53568/2/Dor%20Neuroptica%20%20Avaliao%20de%20Mecanismos%20num%20Modelo%20Experimental.pdf>

Benzodiazepine

noun. any of a family of minor tranquilizers that act against anxiety and convulsions and produce sedation and muscle relaxation.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/benzodiazepine>

Benzodiazepina

s.f. nome genérico de drogas sedativas e hipnóticas de uso terapêutico como ansiolíticos, promotoras do relaxamento muscular e do sono, afetando funções de coordenação psicomotoras e de aprendizagem e podendo criar dependência por habituação

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/benzodiazepina>

Brachial avulsion

noun. Common injury in dogs and less often cats, usually resulting from trauma that causes extreme abduction of the forelimb and avulsion of some or all nerve roots from C6 to T1. Depending on the extent of injury, the leg may be completely paralyzed with extensive loss of sensation, or if less severe may be carried with only signs of a radial paralysis.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/avulsion>

Avulsão braquial

s.f. Desconexão das raízes dos nervos do braço no ponto onde elas se ligam à medula espinhal.

Fonte: <http://helderpicarelli.com.br/site/avulsao-do-plexo-braquial/>

Bradykinin

noun. Peptide hormone that dilates peripheral blood vessels and increases capillary permeability.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/bradykinin?o=100074>

Bradicinina

s.f. Hormona polipéptidea do grupo das Cininas com actividade fisiológica natural no ser humano

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Bradicinina>
http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g3_nimesulide/sit.htm

Channelopathies

noun. A disease involving dysfunction of an ion channel. Channelopathies are known that involve the ion channels for potassium, sodium, chloride and calcium. There are also channelopathies involving the acetylcholine receptor, the glycine receptor, and other receptors. Each channelopathy can play a role in a number of different diseases. For example, the calcium channelopathies include familial hemiplegic migraine, malignant hyperthermia (a rare but often fatal genetic condition during anesthesia), episodic ataxia type 2, spinocerebellar ataxia type 6, hypokalemic periodic paralysis type I, central core disease (a cause of the floppy baby syndrome), congenital night blindness and stationary night blindness. Abnormalities of cardiac rhythm can also be caused by channelopathies. These include Brugada syndrome, among others.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=24591>

Canalopatias

s.f. Doença decorrente de uma anomalia no funcionamento dos canais iónicos.

Fonte: <http://www.priberam.pt/dlpo/canalopatia>

Chloride

noun. The major anion (negatively charged substance) in the blood and extracellular fluid (the body fluid that lies outside cells). Blood and other body fluids have almost the same concentration of chloride ion as sea water. The balance of chloride ion (Cl⁻) is closely regulated by the body.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=9940>

Cloreto

Anião monatómico correspondente ao cloro. Sal e éster do ácido clorídrico. Cal clorada usada como descorante.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/cloreto>

Comorbidities

noun. The presence of one or more disorders (or diseases) in addition to a primary disease or disorder. The effect of such additional disorders or diseases.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Comorbidities>

Comorbidades

s.f. Presença ou associação de duas ou mais doenças numa mesma pessoa

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/comorbidade>

Conotoxin

noun. A toxin made by cone snails (Conidae), also called cone shells, which are fish-eating snails that inhabit tropical coral reefs, mangroves and associated habitats. Each of the 500 species of cone snail produces roughly 50 to 100 distinct conotoxins which they use to immobilize prey. These toxins are selective in their receptor binding sites. Conotoxins have been used to characterize receptors in heart muscle, skeletal muscle and brain. Calcium, potassium, and sodium ion channels have also been characterized using conotoxins.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=24864>

Conotoxina

s.f. As conotoxinas são um grupo de péptidos neurotóxicos, isolados a partir do veneno de caracóis marinhos do género Conus.

São péptidos compostos por 10 a 30 resíduos de aminoácidos e possuem, tipicamente, pontes dissulfido. AS conotoxinas possuem diversos tipos de actuação, muitas delas ainda sem uma explicação cabal.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Conotoxina>
<http://cienciahoje.pt/index.php?oid=43522&op=all>

Cystitis

noun. Inflammation of the bladder. Cystitis can be due for example to infection from bacteria that ascend the urethra (the canal from the outside) to the bladder.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2900>

Cistite

s.f. Inflamação aguda ou crónica da bexiga.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/cistite>

Demyelination

noun. The removal of the myelin sheath from a nerve fibre, normally as a result of disease

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/demyelination>

Desmielinização

s.f. Lesão das bainhas de mielina que revestem as fibras nervosas, o que afeta as suas funções (esta lesão pode ser observada na esclerose múltipla)

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/desmieliniza%C3%A7%C3%A3o>

Depolarization

noun. The act of depriving of polarity, or the result of such action; reduction to an unpolarized condition.

Source: <http://en.wiktionary.org/wiki/depolarization>
<http://www.merriam-webster.com/medical/depolarization>

Despolarização

s.f. Diminuição ou eliminação da polarização dos elementos de pilha eléctrica

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/despolariza%C3%A7%C3%A3o>

Diabetes mellitus

More commonly referred to as "diabetes" -- a chronic disease associated with abnormally high levels of the sugar glucose in the blood.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2974>

Diabetes mellitus

Afeção crónica caracterizada por poliúria com polidipsia e glicosúria persistente e hiperglicemia (> 6mmol/l, norma OMS). Deve-se a uma insuficiência de produção de insulina (hormona hipoglicemiante) pelo pâncreas. Na ausência de um tratamento regular, pode complicar-se de acidose grave com coma e de diversas lesões degenerativas graves (acidentes vasculares, cerebrais ou cardíacos, retinopatia, lesões renais, perturbações nervosas).

Fonte: http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/diabetes_acucarada

Dorsal horn

noun. The occipital division of the lateral ventricle of the brain, extending backward into the occipital lobe. Also called posterior horn.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/posterior%20horn>

Corno Dorsal

s.m. A porção dorsal da matéria cinzenta da medula espinhal; contém neurônios que processam informações sensoriais.

Fonte: http://en.termwiki.com/PB:dorsal_horn
<http://recipp.ipp.pt/handle/10400.22/1120>

Dorsal root ganglia

noun. The ganglion on the dorsal root of every spinal nerve. It is where the cell bodies of sensory neurons are located; hence, it is chiefly involved in the transmission of sensory information.

Source: http://www.biology-online.org/dictionary/Dorsal_root_ganglion

Gânglios da raiz dorsal

s.m. cada um dos gânglios nervosos situados no trajeto das raízes posteriores da medula espinhal

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/g%C3%A2nglio>

Dysesthesia

noun. Impairment of sensitivity especially to touch

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/dysesthesia>

Disestesia

s. f. Qualquer perturbação da sensibilidade, nomeadamente da sensibilidade táctil. Sinónimo de parestesia.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/disestesia>

Electrophysiological

adj. Electrical phenomena associated with a physiological process (as the function of a body or bodily part)

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/electrophysiological>

Eletrofisiológica

adj. Maneira como se comportam as funções vitais sob a ação de correntes elétricas

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/eletrofisiologia>

Endogenous

adj. Inside. For example, endogenous cholesterol is cholesterol that is made inside the body and is not in the diet.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3239>

Endógeno

adj. Que é devido a causas internas. Que se produz ou se desenvolve no interior do organismo.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/endogeno>

Erythralgia

noun. Rare disease in which the blood vessels of the hands and feet go through spasms of dilation associated with burning pain, increased skin temperature, and redness. The disease may be primary (in which case the cause is unknown), or secondary (caused by underlying disorders of the nervous system, blood, or vascular system). It may be exacerbated by external heat and exercise. Treatment includes rest, elevation of the extremity, and cold applications. Aspirin can be used to relieve pain.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/erythralgia?&o=100074&s=t>

Eritermalgia

s.f. Ataques de dores do tipo queimadura, tumefacção e rubor das extremidades (sobretudo dos dedos dos pés), desencadeados pela exposição ao calor e que são acalmados pelo frio. Existem duas formas: uma forma primitiva, idiopática, e uma forma secundária, em geral associada a uma hemopatia (linfoma, doença de Vasquez, trombocitemia). Também chamada eritromelalgia

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/eritromelalgia>

Excitotoxicity

noun. Being, involving, or resulting from the action of an agent that binds to a nerve cell receptor, stimulates the cell, and damages it or causes its death

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/excitotoxic>

Excitotoxicidade

s.f. Libertação excessiva de glutamato associada à morte de células neuronais

Fonte:

http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g29_metanfetaminas/meth5ano_ficheiros/Page851.htm

Exogenous

Originating from outside the organism. Insulin taken by a diabetic is exogenous insulin.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3351>

Exógeno

adj. Que é devido a causas externas, que provém do exterior.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/exogeno>

Fibromyalgia

noun. Syndrome characterized by fatigue and chronic pain in the muscles and in tissues surrounding the joints.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/fibromyalgia?o=100074>

Fibromialgia

s.f. Síndrome crónica caracterizada por queixas dolorosas músculo-esqueléticas difusas e pela presença de pontos dolorosos em regiões anatomicamente determinadas. Outras manifestações que acompanham também as dores são a fadiga, as perturbações do sono e os distúrbios emocionais. Alguns doentes queixam-se de perturbações gastrointestinais.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/fibromialgia>

Fluoxetine

noun. Fluoxetine is a selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressant. Fluoxetine affects chemicals in the brain that may become unbalanced and cause depression, panic, anxiety, or obsessive-compulsive symptoms.

Source: <http://www.drugs.com/fluoxetine.html>

Fluoxetina

s.f. Medicamento antidepressivo da classe dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Fluoxetina>
<http://recipp.ipp.pt/handle/10400.22/2556>

Fractalkine

noun. Large cytokine protein of 373 amino acids, it contains multiple domains and is the only known member of the CX3C chemokine family. Also known as Chemokine

Source: <http://en.wikipedia.org/wiki/CX3CL1>
<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/Fractalkine>

Fractalcina

s.f. Proteína responsável pelo estímulo contínuo do sistema nervoso central quando há inflamação no organismo.

Fonte: <http://parceirodasaude.com.br/?tag=fractalcina>

GABAergic

adj. Describing any cell, especially any neuron, that outputs GABA

Source: <http://en.wiktionary.org/wiki/GABAergic>
<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/Gabaergic>

GABAérgico

adj. Neurónios que secretam GABA, têm ação inibitória principalmente em recetores nos vertebrados adultos.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_gama-aminobut%C3%ADrico
<http://repositorio.ul.pt/handle/10451/9222>

Gabapentin

noun. An antiepileptic drug that is also used to control neurological pain

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/gabapentin?s=ts>

Gabapentina

s.f. Gabapentina é um fármaco da classe dos anticonvulsivantes, análogo de GABA. Foi desenvolvido para o tratamento da epilepsia e é utilizado para o tratamento de dores ocasionadas pelos nervos periféricos.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Gabapentina>
<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/21103/2/inesalvesmestrado.pdf>

Gene knockdown

Temporary decrease in gene expression caused by an experimental technique, often an antisense oligo.

Source: <http://www.nature.com/scitable/definition/gene-knockdown-12>

Inativação de genes

Técnica genética que consiste em bloquear a expressão de um gene específico num organismo (um rato, uma planta, uma levedura), substituindo o gene original em seu locus por uma versão modificada do mesmo, à qual se extraiu um ou vários exões para gerar uma versão não funcional, incapaz de produzir a proteína que codificava o gene origina

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Nocaute_de_genes
<http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3742/1/TESE%20UFP.pdf>

Glycinergic

adj. Activated by glycine (A nonessential amino acid, amino-acetic acid, found in most proteins but especially in sugar cane; the simplest amino acid.)

Source: <http://glosbe.com/en/en/glycinergic>

Glicinérgico

Fonte: <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/9222>

Gyrus

A convolution on the surface of a cerebral hemisphere caused by the infolding of the cerebral cortex. The gyri are bounded by crevices in the cortex called sulci. Many gyri are constant enough in their occurrence as anatomic features that they have been given names as, for example, the cingulate gyrus, the dentate gyrus, and so on. From the Greek gyros = a circle.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=32261>

Giro

s.m. Circunvolução cerebral

Fonte: http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/giro_ou_gyrus

Haplotype

noun. A combination of closely linked DNA sequences on one chromosome that are often inherited together

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/haplotype?s=t>

Haplótipo

s.m. Combinação de alelos em loci adjacentes, que fazem parte do mesmo cromossoma e são transmitidos juntos. Um haplótipo pode ser formado por um ou vários alelos, ou até pelo cromossomo inteiro.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Hapl%C3%B3tipo>
<http://repositorio.ul.pt/handle/10451/6087>

Heterosynaptic

adj. Involving different synapses (or groups of synapses)

Source: <http://en.wiktionary.org/wiki/heterosynaptic>
<http://www.jneurosci.org/content/33/16/6759.abstract>

Heterossináptico

Homozygous:

adj. Possessing two identical forms of a particular gene, one inherited from each parent.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=33676>

Homozigoto

adj. Indivíduo de linha pura, proveniente de elementos (gâmetas) com a mesma constituição dos cromossomas

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/homozigoto>

Hyperalgesia

noun. An exaggerated sense of pain

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/hyperalgesia?s=t>

Hiperalgesia

s.f. Sensibilidade exagerada a uma estimulação nociceptiva.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/hiperalgesia>

Hypothalamus

noun. The area of the brain that secretes substances that influence pituitary and other gland function and is involved in the control of body temperature, hunger, thirst, and other processes that regulate body equilibrium.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3866>

Hipotálamo

s. m. Conjunto de formações cinzentas do cérebro situadas em volta do terceiro ventrículo, à frente e por dentro da região subtalâmica. Representa o centro principal da vida vegetativa. O hipotálamo está ligado à hipófise pela haste pituitária. Sinónimo de cérebro vegetativo (ou visceral).

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/hipotalamo>

Iatrogenic

Due to the activity of a physician or therapy. For example, an iatrogenic illness is an illness that is caused by a medication or physician.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3886>

Iatrogénico

adj. Diz-se de uma perturbação ou de uma doença que é provocada pelo médico (na maior parte dos casos secundariamente a tratamentos prescritos).

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/iatrogenico>

Ilioinguinal

adj. Of, relating to, or affecting the iliac and inguinal abdominal regions

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/ilioinguinal>

Ilioinguinal

adj. Relativo ao ílio e à virilha. Designativo do ramo nervoso que se liga ao músculo oblíquo que desce do abdómen

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/iliinguinal>

Importin

noun. Any of various karyopherins that move other protein molecules into the cell nucleus by binding to a specific recognition sequence.

Source: <http://en.wiktionary.org/wiki/importin>
<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/importin>

Importina

s.f. A importina é um tipo de proteína que movimenta outras moléculas de proteínas para dentro do núcleo celular, por ligação a uma sequência de reconhecimento específica denominada sinal de localização nuclear. As importinas são classificadas como carioferinas.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Importina>
http://run.unl.pt/bitstream/10362/6282/1/Silva_2011.pdf

Indomethacin

noun. A substance, with anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic properties: used in the treatment of certain kinds of arthritis and gout.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/Indomethacin>

Indometacina

s.f. substância com propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas. A indometacina é, especialmente, utilizada no tratamento das doenças reumatóides.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/indometacina>

Innocuous

adj. Producing no injury : not harmful

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/innocuous>

Inócuo

adj. Que não prejudica; inofensivo

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/in%C3%B3cuo>

Interlukin

noun. A substance extracted from white blood cells that stimulates their activity against infection and may be used to combat some forms of cancer.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/interleukin?s=t>

Interlucina

s.f. designação genérica das citocinas produzidas por linfócitos T estimulados (e outras células), que têm múltiplas e complexas funções, como, por exemplo, a regulação das respostas imunitárias, da febre e das reações inflamatórias e, também, o controlo da atividade citotóxica e fagocitária, a manutenção da homeostasia e a cicatrização de feridas.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/interlucina>

Inotropic

adj. Affecting the force of muscle contraction. An inotropic heart drug is one that affects the force with which the heart muscle contracts. Inotropic can be negative or positive.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=38653>

Ionotrópico

adj. Que tem efeito sobre a fibra muscular.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/ionotr%C3%B3pico>

Ischemia

noun. Inadequate blood supply to a local area due to blockage of blood vessels leading to that area. Treatment is directed toward increasing the circulation to the affected body area.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=4052>

Isquémia

s. f. Paragem ou insuficiência do fornecimento de sangue a um tecido ou a um órgão. Pode ser devida a vasoconstrição, a obstrução ou compressão arteriais.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/isquemia>

Kinetics

adj. of or relating to the motion of material bodies and the forces and energy associated therewith.

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/kinetic>

Cinética

adj. Relativo ao movimento. Modalidade da energia mecânica inerente aos corpos materiais em movimento, igual a metade do produto da massa pelo quadrado da velocidade. Momento em que a quantidade de movimento é igual a metade do produto da massa pelo quadrado da velocidade

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/cin%C3%A9tica>

Kinases

noun. Subclass of the transferases, comprising the enzymes that catalyze the transfer of a high-energy group from a donor (usually ATP) to an acceptor. A suffix used in the names of some enzymes that convert an inactive or precursor form.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/kinases>

Cinases

s.f. Tipo de enzima que transfere grupos fosfatos de moléculas doadoras de alta energia (como o ATP) para moléculas-alvo específicas (substratos). O processo tem o nome de fosforilação

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Cinase>
<http://repositorio.ul.pt/handle/10451/9263>

Maladaptive Response

A response that, while it may have been appropriate in a similar situation, is not appropriate in everyday life.

Source: http://wiki.answers.com/Q/What_is_a_maladaptive_response
<http://www.jneurosci.org/content/27/11/2781.long>

Resposta inadequada

Fonte: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/55421/2/Sndrome%20de%20Burnout%20em%20Mdicos%20e%20Enfermeiros%20Cuidadores%20de%20Pacientes%20com%20Doenas%20Neoplsicas%20em%20Servios%20de%20Oncologia.pdf>

Macrophages

noun. A type of white blood cell that ingests foreign material. Macrophages are key players in the immune response to foreign invaders of the body, such as infectious microorganisms. They are normally found in the liver, spleen, and connective tissues of the body.

Source: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=4238>

Macrófagos

s. m. Fagócito de grande dimensão que deriva dos monócitos do sangue e de células conjuntivas ou endoteliais. Os macrófagos intervêm na defesa do organismo contra as infeções.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/macrofago>

Matrix metalloproteinases

noun. Zinc-dependent endopeptidases; other family members are adamalysins, serralysins, and astacins. The MMPs belong to a larger family of proteases known as the metzincin superfamily.

Source: http://en.wikipedia.org/wiki/Matrix_metalloproteinase
<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/Matrix+metalloproteinase>

Metaloproteinases de Matriz

s.f. São endopeptidases dependentes de zinco; outros membros da família são adamalinas, serralinas, e astacinas.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Metaloproteinase_matriz
<http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/2666>

Mechanoreceptors

noun. A neural end organ (as a tactile receptor) that responds to a mechanical stimulus (as a change in pressure)

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/mechanoreceptors>

Mecanorreceptores

s.m. Um mecanorreceptor ou mecanoceptor é um receptor sensorial que responde a pressão ou outro estímulo mecânico. Incluem-se neste grupo os sensores que nos ouvidos são capazes de captar as ondas sonoras, os sensores tato/táteis e os que são responsáveis pelo equilíbrio postural, ou propriocepção.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Mecanorreceptor>
<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/13659/2/2327.pdf>

Morphometry

noun. The process or technique of measuring the external form of an object.

Source: <http://www.thefreedictionary.com/morphometry>

Morfometria

s.f. Medição das formas dos organismos.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/morfometria>

Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a disease in which the nerves of the central nervous system (brain and spinal cord) degenerate. Myelin, which provides a covering or insulation for nerves, improves the conduction of impulses along the nerves and also is important for maintaining the health of the nerves. In multiple sclerosis, inflammation causes the myelin to disappear. Consequently, the electrical impulses that travel along the nerves decelerate, that is, become slower. In addition, the nerves themselves are damaged. As more and more nerves are affected, a person experiences a progressive interference with functions that are controlled by the nervous system such as vision, speech, walking, writing, and memory.

Source: http://www.onhealth.com/multiple_sclerosis/article.htm

Esclerose múltipla

Afecção do sistema nervoso central do adulto jovem, de etiologia desconhecida, devida à formação de placas de desmielinização disseminadas por qualquer ponto daquele sistema. A sintomatologia reveste diferentes aspectos: perturbações motoras (paresias, paralisias espásticas); perturbações cerebelosas (ataxia, nistagmo, tremor intencional, etc.); perturbações sensitivas (parestias, disestesias); perturbações oculares por afecção do nervo óptico; incontinência dos esfíncteres; perturbações psíquicas. Evolui lentamente por surtos entrecortados por remissões que, inicialmente, podem ser completas; o doente acaba por ficar inválido. Sin. de esclerose em placas (ou multilocular).

Fonte: http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/esclerose_em_placas

Neuromodulators

noun. Something (as a polypeptide) that potentiates or inhibits the transmission of a nerve impulse but is not the actual means of transmission itself

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/neuromodulator>

Neuromoduladores

s.m. Tipo de neurotransmissor nervoso envolvido na modulação da função de diferentes estruturas cerebrais.

Fonte: <http://wikbio.com/pt/dicion%C3%A1rio/defini%C3%A7%C3%A3o-de/neuromodulador>
<http://www.fc.ul.pt/node/3125/>

Neuropathic Pain

Chronic pain state that usually is accompanied by tissue injury.

Source: <http://www.webmd.com/pain-management/guide/neuropathic-pain>

Dor Neuropática

Tipo de dor crónica que resulta de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso

Fonte: <http://saude.sapo.pt/saude-medicina/o-corpo/artigos-gerais/dor-neuropatica.html>

N-methyl-D-aspartate

noun. Amino acid derivative that acts as a specific agonist at the NMDA receptor mimicking the action of glutamate, the neurotransmitter which normally acts at that receptor.

Source: http://en.wikipedia.org/wiki/N-Methyl-D-aspartic_acid
<http://acronyms.thefreedictionary.com/N-methyl-D-aspartate>

N-metil-D-aspartato

s.m. Aminoácido excitatório agonista do neurotransmissor, também aminoácido, glutamato.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/NMDA>
http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g17_ketamina/ketamine_ficheiros/page0004.htm

Nociceptive

adj. Caused by or responding to a painful stimulus.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/nociceptive>

Nocetivo

adj. Diz-se do estímulo que provoca dor

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/nociceptivo>

Norepinephrine

noun. A neurotransmitter, released by adrenergic nerve terminals in the autonomic and possibly the central nervous system, that has such effects as constricting blood vessels, raising blood pressure, and dilating bronchi. Also known as noradrenaline.

Source: <http://dictionary.reference.com/browse/norepinephrine?&o=100074&s=t>

Norepinefrina

s.f. Amina simpaticomimética que desempenha uma função de mediador químico na transmissão nervosa simpática pós-ganglionar. É um vasoconstritor mais potente do que a adrenalina, administrado por via intravenosa e intracardíaca nos estados de choque. Também conhecida como noradrenalina.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/noradrenalina>

Noxious

adj. Physically harmful or destructive to living beings

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/noxious>

Nocivo

adj. Que é perigoso para a saúde, provocando perturbações ou lesões.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nocivo>

Oligonucleotide

noun. A relatively short single-stranded nucleic-acid chain (as an oligodeoxynucleotide or oligoribonucleotide) usually consisting of up to approximately 20 nucleotides

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/oligonucleotides?show=0&t=1384575382>

Oligonucleotídeo

s.m. Um oligonucleotídeo (ou oligonucleótido) é um fragmento curto de uma cadeia simples de ácido nucleico (ADN ou ARN), tipicamente com 20 ou menos bases.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Oligonucleot%C3%ADdeo>
<http://www.sgs.pt/pt-PT/Life-Sciences/Biopharmaceutical-Services/Laboratory-Services/Oligonucleotide-Analysis.aspx>

Osteoarthritis

noun. Osteoarthritis is a form of arthritis that features the breakdown and eventual loss of the cartilage of one or more joints. Cartilage is a protein substance that serves as a "cushion" between the bones of the joints.

Source: <http://www.onhealth.com/osteoarthritis/article.htm>

Osteoartrite

s. f. Artrite complicada por lesões ósseas das extremidades articulares.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/osteoartrite>

Pathophysiological

adj. The physiology of abnormal states; specifically : the functional changes that accompany a particular syndrome or disease

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/pathophysiological>

Fisiopatológico

adj. Relativo à fisiopatologia ou às alterações funcionais ocasionadas pelas doenças.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/fisiopatologico>

Periaqueductal gray

A core of gray matter nervous tissue surrounding the cerebral aqueduct in the midbrain.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Periaqueductal+gray>

Substância cinzenta periaquedutal

Substância cinzenta localizada ao redor do aqueduto cerebral no interior do segmento do mesencéfalo. Possui um papel na modulação descendente da dor e no comportamento defensivo.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Subst%C3%A2ncia_cinzenta_periaquedutal
http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g15_morfina/mecanismo_de_acc_ao.htm

Phantom pain

noun. A sensation of pain coming from a part of the body that has been amputated, or in which the nerves have been destroyed

Source: http://en.wiktionary.org/wiki/phantom_pain
<http://www.thefreedictionary.com/Phantom+Pain>

Dor fantasma

Fonte: <http://www.medi.pt/saude/dor-fantasma.html>

Phenotype

noun. The observable properties of an organism that are produced by the interaction of the genotype and the environment

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/phenotypes>

Fenótipo

s. m. Conjunto dos caracteres observáveis. aparentes, de um indivíduo, devidos essencialmente aos fatores hereditários (genótipo) e em certa medida à influência exercida pelas condições do meio ambiente.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/fenotipo>

Phosphorylated

adj. To cause (an organic compound) to take up or combine with phosphoric acid or a phosphorus-containing group

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/phosphorylated?show=0&t=1384576867>

Fosforilado

adj. Em bioquímica, fosforilação é a adição de um grupo fosfato (PO₄) a uma proteína ou outra molécula.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Fosforila%C3%A7%C3%A3o>
<http://www2.dq.fct.unl.pt/cadeiras/qpn1/molweb/2002/colesterol/anexo/bioss%C3%ADntese.htm>

Plasticity

noun. The ability to change and adapt, especially the ability of the central nervous system to acquire alternative pathways for sensory perception or motor skills.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/plasticity>

Plasticidade

s.f. Propriedade que os tecidos possuem de se formarem ou voltarem a formar após serem destruídos.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/plasticidade>

Polyneuropathy

noun. Simultaneous malfunction of many peripheral nerves throughout the body. Infections, toxins, drugs, cancers, nutritional deficiencies, and disorders can cause many peripheral nerves to malfunction. Sensation, strength, or both may be impaired, often in the feet or hands before the arms, legs, or trunk. Doctors base the diagnosis on results of electromyography, nerve conduction studies, and blood and urine tests. If treating the underlying disorder does not relieve symptoms, physical therapy, drugs, and other measures may help. Polyneuropathy may be acute (beginning suddenly) or chronic (developing gradually, often over months or years).

Source:

http://www.merckmanuals.com/home/brain_spinal_cord_and_nerve_disorders/peripheral_nerve_disorders/polyneuropathy.html

Polineuropatia

s. f. Afeção sistémica, bilateral e simétrica, dos nervos periféricos, motores e sensitivos, que se traduz por fraqueza e atrofia musculares progressivas, com arreflexia e perda da sensibilidade ao nível das extremidades. Nas formas graves, as perturbações podem estender-se à raiz dos membros, ao tronco e à cabeça. As causas das polineuropatias são diversas: toxiinfecções, perturbações metabólicas, avitaminoses, neoplasias. A etiologia também pode manter-se desconhecida. Ling.: o termo polineuropatia prefere-se atualmente a polinevrite, dado que este último sugeria uma afeção inflamatória, quando na realidade se trata de um processo frequentemente degenerativo.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/polineuropatia>

Postherpetic neuralgia

Persistent burning pain and hyperesthesia along the distribution of a cutaneous nerve following an attack of herpes zoster.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Postherpetic+neuralgia>

Neuralgia pós-herpética

Fonte: [http://repositorio-](http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53568/2/Dor%20Neuroptica%20%20Avaliao%20de%20Mecanismos%20num%20Modelo%20Experimental.pdf)

[aberto.up.pt/bitstream/10216/53568/2/Dor%20Neuroptica%20%20Avaliao%20de%20Mecanismos%20num%20Modelo%20Experimental.pdf](http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53568/2/Dor%20Neuroptica%20%20Avaliao%20de%20Mecanismos%20num%20Modelo%20Experimental.pdf)

Pregabalin

noun. Anticonvulsant drug used for neuropathic pain and as an adjunct therapy for partial seizures with or without secondary generalization in adults

Source: <http://en.wikipedia.org/wiki/Pregabalin>

<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/pregabalin>

Pregabalina

s.f. Medicamento de uso oral que age sobre o sistema nervoso regulando as atividades das células nervosas, sendo indicado para o tratamento da epilepsia e da fibromialgia causada pelo mau funcionamento dos nervos.

Fonte: <http://www.tuasaude.com/pregabalina/>

Putative

adj. Commonly accepted or supposed. Assumed to exist or to have existed

Source: <http://www.merriam-webster.com/dictionary/putative>

Putativo

adj. Que se supõe ser o que não é; suposto

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/putativo>

Scaffold protein

noun. Proteins that bring together various other proteins in a signaling pathway and allow for their interaction. They recruit downstream effectors in a pathway and enhance specificity of the signal.

Source: http://en.wiktionary.org/wiki/scaffold_protein

<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/scaffold+protein>

Proteínas estruturais

Fonte: <https://www.repositorio.utl.pt/handle/10400.5/3358?mode=full>

Schwann cells

Cells of ectodermal (neural crest) origin that compose a continuous envelope around each nerve fiber of peripheral nerves; such cells are comparable with the oligodendroglia cells of brain and spinal cord; like the latter, they may form membranous expansions that wind around axons and thus form the axon's myelin sheath.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Schwann+cells>

Células de Schwann

Tipo de célula glial que produz a mielina que envolve os axónios dos neurónios no sistema nervoso periférico, isolando electricamente os nervos e assim permitindo a propagação rápida de potenciais de ação.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_de_Schwann
http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2480/4/M_12494.pdf

Serotonergic

adj. Pertaining to neurons that release serotonin as a neurotransmitter, as those of the raphe nuclei of the brainstem, or that secrete serotonin as a hormone.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Serotonergic>

Serotoninérgico

Fonte: <http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3735>

Somatosensory nervous system

The components of the central and peripheral nervous systems that receive and interpret sensory information from organs in the joints, ligaments, muscles, and skin. This system processes information about the length, degree of stretch, tension, and contraction of muscles; pain; temperature; pressure; and joint position.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/somatosensory+system>

Sistema nervoso somatossensorial

Condição que permite ao ser vivo experimentar sensações nas partes distintas do corpo humano.

Podem ser sensações de tato, temperatura, da posição das partes do corpo ou da dor.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_somatossensorial
<https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/1099/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Dio%20Santos.pdf>

Stimulus

noun. An agent (as an environmental change) that directly influences the activity of living protoplasm (as by exciting a sensory organ or evoking muscular contraction or glandular secretion)

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/stimulus>

Estímulo

s. m. Agente externo ou interno capaz de provocar uma resposta característica por parte de um sistema excitável.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/estimulo>

Syndrome

noun. A group of signs and symptoms that occur together and characterize a particular abnormality

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/syndrome?show=0&t=1384578149>

Síndrome

s.f. Conjunto bem determinado de sintomas que não caracterizam uma só doença, mas podem traduzir uma modalidade patogénica.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/s%C3%A0ndrome>

Synovial

adj. Of, relating to, or secreting synovial fluid. Lined with synovial membrane.

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/synovial>

Sinovial

adj. Relativo a sinóvia (cápsula, ou saco, que contém a sinóvia e é constituída pelas membranas sinoviais que segregam esse líquido; cápsula sinovial, membrana sinovial)

Fonte: <http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/sinovial>

Tetrahydrobiopterin

noun. A compound related to folic acid that functions as a coenzyme in the reactions hydroxylating phenylalanine, tryptophan, and tyrosine by carrying electrons to oxygen. Defects in its biosynthesis or regeneration affect all three hydroxylation reactions, interfere with production of the corresponding neurotransmitter precursors, and result in malignant hyperphenylalaninemia.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Tetrahydrobiopterin>

Tetrahidrobiopterina

Fonte: <http://www.rcmpharma.com/actualidade/medicamentos/29-11-13/daiichi-sankyo-lanca-biopten-granulado-10>

Tetrodotoxin

noun. Highly lethal neurotoxin present in numerous species of puffer fish and in certain newts (in which it is called tarichatoxin); ingestion rapidly causes malaise, dizziness, and tingling about the mouth, which may be followed by ataxia, convulsions, respiratory paralysis, and death.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/tetrodotoxin>

Tetrodotoxina

s.f. Potente neurotoxina que bloqueia os potenciais de acção nos nervos. Esta substância liga-se aos poros dos canais de sódio voltagem-dependentes existentes nas membranas das células nervosas.

Fonte: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Tetrodotoxina>

http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/tetrodotoxina/tetrotx_ficheiros/pa ge0007.htm

Thoracotomy

noun. Surgical incision of the chest wall.

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/thoracotomy>

Toracotomia

s. f. Abertura cirúrgica da parede torácica.

Fonte: <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/toracotomia>

Tic douloureux

A brief, extremely painful attack of trigeminal neuralgia. It is unilateral and limited to the distribution of the trigeminal (fifth cranial) nerve. An attack is easily and unexpectedly provoked by any stimulus of the facial muscles, from touching to speaking, and may occur repetitively.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/tic+douloureux>

Tic doloroso

Fonte:

<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/2144/1586>.

T-lymphocyte

noun. Any of several lymphocytes (as a helper T cell) that differentiate in the thymus, possess highly specific cell-surface antigen receptors, and include some that control the initiation or suppression of cell-mediated and humoral immunity (as by the regulation of T and B cell maturation and proliferation) and others that lyse antigen-bearing cells.

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/t+cell>

Linfócito T

s.m. Linfócito que pertence a uma das duas categorias fisiológicas de linfócitos (sendo a outra categoria a dos linfócitos B) que desempenha um papel na regulação da resposta imunitária e na rejeição dos transplantes e cuja maturação se faz pela passagem no timo sob o efeito de um fator tímico.

Fonte: http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/linfocito_t

Transection

noun. An act or instance of transecting.

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/transection>

Transecção

Fonte: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/5966/3/RESUMO.pdf>

Trigeminal Neuralgia

Disorder of the trigeminal nerve (the fifth cranial nerve) that causes episodes of sharp, stabbing pain in the cheek, lips, gums, or chin on one side of the face.

Source: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/trigeminal+neuralgia>

Neuralgia do trigémeo

Distúrbio neuropático do nervo trigémeo que causa episódios de dor intensa nos olhos, lábios, nariz, couro cabeludo, testa e/ou mandíbula.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Neuralgia_do_trig%C3%A3meo

<http://www.doctoralia.com.pt/enfermidade/neuralgia+do+trigemeo-33717>

Wallerian degeneration

noun. Degeneration of nerve fibers that occurs following injury or disease and that progresses from the place of injury along the axon away from the cell body while the part between the place of injury and the cell body remains intact

Source: <http://www.merriam-webster.com/medical/wallerian%20degeneration>

Degeneração Walleriana

s.f. Processo resultante do corte ou esmagamento de uma fibra nervosa, no qual a parte do axónio que é separada do corpo do neurónio degenera distalmente em relação à lesão.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Degenera%C3%A7%C3%A3o_Walleriana

http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0405/arsenio/arsenio_ficheiros/Page2687.htm

Artigo e Tradução

Published in final edited form as:

Annu Rev Neurosci. 2009 ; 32: 1±32. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135531.

Neuropathic Pain:

A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage

Michael Costigan, Joachim Scholz, and Clifford J. Woolf

Neural Plasticity Research Group, Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02129

Abstract

Neuropathic pain is triggered by lesions to the somatosensory nervous system that alter its structure and function so that pain occurs spontaneously and responses to noxious and innocuous stimuli are pathologically amplified. The pain is an expression of maladaptive plasticity within the nociceptive system, a series of changes that constitute a neural disease state. Multiple alterations distributed widely across the nervous system contribute to complex pain phenotypes. These alterations include ectopic generation of action potentials, facilitation and disinhibition of synaptic transmission, loss of synaptic connectivity and formation of new synaptic circuits, and neuroimmune interactions. Although neural lesions are necessary, they are not sufficient to generate neuropathic pain; genetic polymorphisms, gender, and age all influence the risk of developing persistent pain. Treatment needs to move from merely suppressing symptoms to a disease-modifying strategy aimed at both preventing maladaptive plasticity and reducing intrinsic risk.

Keywords

neural plasticity; synaptic facilitation; disinhibition; neuroimmune interaction; pain phenotype

INTRODUCTION

Diseases affecting the somatosensory nervous system can provoke lasting pain in addition to sensory deficits. (See sidebar, Neuropathic Pain Symptoms.) Here we review the neurobiological mechanisms that operate at multiple sites within the nervous system to produce neuropathic hypersensitivity. To understand the nature and specific features of neuropathic pain (defined in Treede et al. 2008), we first compare it with the other pain syndromes: nociceptive, inflammatory, and dysfunctional pain.

NOCICEPTIVE PAIN

To guard against tissue injury, it is imperative that the body is aware of potentially damaging stimuli. This awareness is achieved by a noxious stimulus-detecting sensory system (Figure 1). Nociceptive pain is an alarm mediated by high-threshold unmyelinated C or thinly

Copyright © 2009 by Annual Reviews. All rights reserved

email: mcostigan@partners.org, scholz.joachim@mgh.harvard.edu, cwoolf@partners.org.

DISCLOSURE STATEMENTS

C.W. is Chairman of the scientific advisory board of Solace Pharmaceuticals, which develops therapies for neuropathic pain and has licensed submitted patents on tetrahydrobiopterin synthesis and polymorphisms in GCH1 from the Massachusetts General Hospital. He is or has been a consultant/advisor to Hydra Biosciences, Pfizer, Abbott, and GlaxoSmithKline and has received research support from Pfizer and GlaxoSmithKline. J.S. is or has been a consultant to Pfizer and receives or has received research support from Pfizer and GlaxoSmithKline. M.C. is a consultant to Solace Pharmaceuticals.

Publicado na forma editada final como:

Annu Rev Neurosci. 2009 ; 32: 1–32. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135531.

Dor Neuropática

Uma Resposta Inadequada do Sistema Nervoso a Lesões

Michael Costigan, Joachim Scholz, e Clifford J. Woolf

Grupo de Investigação da Neuroplasticidade, Departamento de Anestesia e Medicina Intensiva, Massachusetts Hospital Geral e Escola Médica de Harvard, Boston, Massachusetts 02129

Resumo

A dor neuropática é provocada por lesões no sistema nervoso somatossensorial que alteram a sua estrutura e função, o que faz com que a dor ocorra espontaneamente e as respostas a estímulos nocivos e inócuos sejam patologicamente amplificadas. A dor é uma expressão da plasticidade inadequada dentro do sistema nociceptivo, uma série de alterações que constituem um estado de doença neurológica. Alterações múltiplas distribuídas amplamente por todo o sistema nervoso contribuem para fenótipos de dor complexos. Estas alterações incluem geração ectópica de potenciais de ação, facilitação e desinibição da transmissão sináptica, perda de conectividade sináptica e formação de novos circuitos sinápticos, e interações neuroimunes. Apesar das lesões neurais serem necessárias, estas não são suficientes para gerar a dor neuropática; polimorfismos genéticos, sexo, e idade influenciam o risco de desenvolver dor persistente. O tratamento precisa de deixar simplesmente de suprimir os sintomas para passar para uma estratégia modificadora de doenças que visa prevenir a plasticidade inadequada e reduzir o risco intrínseco.

Palavras-chave

plasticidade neural; facilitação sináptica; desinibição; interação neuroimune; fenótipo de dor

INTRODUÇÃO

Doenças que afetam o sistema nervoso somatossensorial podem provocar dor persistente para além de *deficits* sensoriais. (Ver barra lateral, Sintomas da dor neuropática.) Aqui revemos os mecanismos neurobiológicos que operam em vários locais dentro do sistema nervoso para produzir hipersensibilidade neuropática. Para compreender a natureza e características específicas da dor neuropática (definidas em Treede et al. 2008), primeiro comparamo-la com as outras síndromes de dor: dor nociceptiva, inflamatória, e disfuncional.

DOR NOCICETIVA

Para se proteger contra a lesão de tecidos, é imperativo que o corpo esteja consciente de estímulos potencialmente prejudiciais. Este conhecimento é conseguido por um sistema sensorial de deteção de estímulos nocivos (Figura 1). A dor nociceptiva é um alarme mediado por neurónios sensoriais primários C amielínicos de alto limiar

Copyright © 2009 by Annual Reviews. All rights reserved
email: mcostigan@partners.org, scholz.joachim@mgh.harvard.edu, cwoolf@partners.org.

DECLARAÇÃO

C.W. é presidente do conselho consultivo científico da empresa Solace Pharmaceuticals, que desenvolve terapias para dor neuropática e tem submetidas patentes licenciadas em síntese de tetrahydrobiopterina e polimorfismos em GCH1 no Hospital Geral de Massachusetts. Ele é ou foi um consultor/assessor das empresas Hydra Biosciences, Pfizer, Abbott, e GlaxoSmithKline e recebeu apoio de pesquisa das empresas Pfizer e GlaxoSmithKline. J.S. é ou foi um consultor na empresa Pfizer e recebe ou recebeu apoio de pesquisa das empresas Pfizer e GlaxoSmithKline. M.C. é consultor na empresa Solace Pharmaceuticals.

myelinated A δ primary sensory neurons that feed into nociceptive pathways of the central nervous system (CNS) (Woolf & Ma 2007). These nociceptor neurons express specialized transducer ion channel receptors, mainly transient receptor potential (TRP) channels, tuned to respond to intense thermal or mechanical stimuli as well as exogenous and endogenous chemical mediators (Dhaka et al. 2006). For nociceptive pain to subserve its protective function, the sensation must be so unpleasant that it cannot be ignored. Nociceptive pain occurs in response to noxious stimuli and continues only in the maintained presence of noxious stimuli (**Figures 1 and 2**). It alerts us to external stimuli, such as pinprick or excessive heat, and internal stimuli, such as myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Certain diseases may generate recurrent or ongoing noxious stimuli to produce chronic nociceptive pain. One example is osteoarthritis: Normal weight bearing in the presence of mechanical deformation of the joint may produce sufficient force to activate high-threshold synovial mechanoreceptors (Torres et al. 2006).

Loss of nociception, as in hereditary disorders associated with congenital insensitivity to pain (Cox et al. 2006, Indo 2001), leads to repeated injury and inadvertent self mutilation, illustrating the highly adaptive function of nociceptive pain.

INFLAMMATORY PAIN

This pain occurs in response to tissue injury and the subsequent inflammatory response. Here the imperative shifts from protecting the body against a potentially damaging noxious stimulus to addressing the consequences of damage. To aid healing and repair of the injured body part, the sensory nervous system undergoes a profound change in its responsiveness; normally innocuous stimuli now produce pain and responses to noxious stimuli are both exaggerated and prolonged (Juhl et al. 2008) (Figure 1). Heightened sensitivity occurs within the inflamed area and in contiguous noninflamed areas as a result of plasticity in peripheral nociceptors and central nociceptive pathways (Huang et al. 2006, Hucho & Levine 2007, Woolf & Salter 2000). Because the pain system after inflammation is sensitized, it no longer acts just as a detector for noxious stimuli but can be activated also by low-threshold innocuous inputs (**Figures 1 and 2**). Ablation of a specific set of nociceptor neurons, those expressing the tetrodotoxin-resistant sodium channel Nav1.8, eliminates inflammatory pain but leaves neuropathic pain intact, indicating a fundamental difference in the neuronal pathways responsible for these pain states (Abrahamsen et al. 2008). Typically, inflammatory pain disappears after resolution of the initial tissue injury. However, in chronic disorders such as rheumatoid arthritis the pain persists for as long as inflammation is active (Michaud et al. 2007).

MECHANISMS COMMON TO DIFFERENT CHRONIC PAIN STATES

Although inflammatory, dysfunctional, and neuropathic pain are distinct in terms of their etiology and clinical features (Figure 1), they have some mechanisms in common.

NEUROPATHIC PAIN SYMPTOMS

Imagine an excruciating pain every time clothes touch your skin, spontaneous burning that feels like boiling water, bursts of “pins and needles” in your feet when you walk, a continuous crushing pain after an amputation as if your phantom foot is being squeezed, a band of searing pain around your body at the level at which you have lost all sensation after a spinal cord injury. These are just some of the devastating symptoms patients with neuropathic pain may experience.

ou Aδ finamente mielinizados que se ligam a vias nociceptivas do sistema nervoso central (SNC) (Woolf & Ma 2007). Estes neurónios nociceptores expressam recetores especializados de canais iónicos transdutores, principalmente canais de potencial recetor transitório (TRP), sintonizados para responder a intensos estímulos térmicos ou mecânicos, bem como mediadores químicos exógenos e endógenos (Dhaka et al. 2006). Para a dor nociceptiva servir a sua função de proteção, a sensação tem de ser tão desagradável que não pode ser ignorada. A dor nociceptiva ocorre em resposta a estímulos nocivos e continua apenas na presença contínua de estímulos nocivos (Figuras 1 e 2). Alerta-nos para estímulos externos, como picadas ou calor excessivo, e estímulos internos, como isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronária. Algumas doenças podem gerar estímulos nocivos recorrentes ou contínuos para produzir dor nociceptiva crónica. Um exemplo é a osteoartrite: Suporte de peso normal, na presença de deformação mecânica da articulação pode produzir força suficiente para ativar os mecanorreceptores sinoviais de alto limiar (Torres et al. 2006).

A perda de nociceção, tal como nas doenças hereditárias associadas à insensibilidade congénita à dor (Cox et al. 2006, Indo 2001), conduz a uma lesão repetida e automutilação accidental, ilustrando a função altamente adaptável da dor nociceptiva.

DOR INFLAMATÓRIA

Esta dor ocorre em resposta a lesões de tecido e subsequente resposta inflamatória. Aqui o foco muda de proteger o organismo de um estímulo nocivo potencialmente prejudicial para lidar com as consequências das lesões. Para ajudar na cura e reparação da parte do corpo atingida, o sistema nervoso sensorial sofre uma mudança profunda na sua capacidade de resposta; estímulos normalmente inócuos produzem agora dor e respostas a estímulos nocivos são tanto exageradas como prolongadas (Juhl et al. 2008) (Figura 1). Há sensibilidade aumentada dentro da área inflamada e em áreas contíguas não inflamadas como resultado da plasticidade em nociceptores periféricos e vias centrais nociceptivas (Huang et al. 2006, Hucho & Levine 2007, Woolf & Salter 2000). Devido ao facto de o sistema de dor após a inflamação estar sensibilizado, este já não atua apenas como um detetor de estímulos nocivos, mas também pode ser ativado por *inputs* inócuos de baixo limiar (Figuras 1 e 2). A ablação de um conjunto específico de neurónios nociceptores, aqueles que expressam o canal de sódio resistente à tetrodotoxina Nav1.8, elimina a dor inflamatória, mas deixa intacta a dor neuropática, o que indica uma diferença fundamental nas vias neuronais responsáveis por estes estados de dor (Abrahamsen et al. 2008) Normalmente, a dor inflamatória desaparece após a resolução da lesão tecidual inicial. No entanto, em doenças crónicas tais como a artrite reumatóide a dor persiste durante o tempo em que a inflamação está ativa (Michaud et al. 2007).

MECANISMOS COMUNS A DIFERENTES ESTADOS DE DOR CRÓNICA

Embora as dores inflamatórias, disfuncionais e neuropáticas sejam distintas em termos da sua etiologia e características clínicas (Figura 1), estas têm alguns mecanismos em comum.

SINTOMAS DE DOR NEUROPÁTICA

Imagine uma dor excruciante cada vez que as roupas tocarem na sua pele, ardor espontâneo que parece água a ferver, rajadas de "alfinetadas" nos seus pés quando anda, uma dor esmagadora contínua após uma amputação, como se o seu "pé fantasma" estivesse a ser espremido, uma dor lancinante em torno de seu corpo no nível em que você perdeu toda a sensação depois de uma lesão da medula espinal. Estes são apenas alguns dos sintomas devastadores que os pacientes com dor neuropática podem experimentar.

Immune Mediator Detection

Nociceptors respond directly to cytokines, chemokines, and other inflammatory mediators produced in inflamed tissues (Binshtok et al. 2008). Interleukin-1 β (IL1 β), tumor necrosis factor (TNF), bradykinin, and nerve growth factor elicit action potential discharge by increasing sodium and calcium currents at the nociceptor peripheral terminal. After neural damage, these same inflammatory mediators are produced by peripheral immune cells and microglia in the spinal cord and contribute to neuropathic pain by activating nociceptive neurons.

Peripheral Sensitization

Inflammatory mediators activate intracellular signal transduction pathways in the nociceptor terminal, prompting an increase in the production, transport, and membrane insertion of transducer channels and voltage-gated ion channels. The threshold for activation is reduced and membrane excitability increases (Figure 2). A reduction in thermal and mechanical pain thresholds also occurs in some patients with peripheral nerve lesions, which might reflect nociceptor sensitization owing to increased membrane excitability without inflammation (irritable nociceptors) (Fields et al. 1998).

Central Sensitization

Central sensitization, a form of use-dependent synaptic plasticity, is a major pathophysiological mechanism common to inflammatory, neuropathic, and dysfunctional pain (Figure 2). Activity generated by nociceptors during inflammation produces rapid-onset homo- and heterosynaptic facilitation in the dorsal horn of the spinal cord. In neuropathic pain, ongoing activity originating in injured nerves is the trigger for central sensitization. In dysfunctional pain, the trigger is unclear. Central sensitization resembles activity-dependent synaptic plasticity in the cortex with involvement of various synaptic modulators and excitatory amino acids, alterations in ion channel kinetics and properties, increased density of ionotropic receptors, and activation of kinases pre- and post-synaptically. The increase in synaptic strength enables previously subthreshold inputs to activate nociceptive neurons, reducing their threshold, enhancing their responsiveness, and expanding their receptive fields. Homosynaptic facilitation of nociceptor inputs in the spinal cord is a form of long-term potentiation (LTP). For heterosynaptic facilitation, the initial input that triggers nociceptor activation is different from the facilitated input. Low-threshold afferents convert to pain drivers, and input outside the injury site is recruited.

DYSFUNCTIONAL PAIN

The remaining two major pain states, neuropathic pain and a group of clinical syndromes that can best be called dysfunctional pain, are maladaptive in the sense that the pain neither protects nor supports healing and repair (Figure 1). Instead, these pain syndromes are caused by a malfunction of the somatosensory apparatus itself, and this malfunction can be considered a disease in its own right. Dysfunctional pain occurs in situations in which there is no identifiable noxious stimulus nor any detectable inflammation or damage to the nervous system. It is unclear in most cases what causes the manifestation or persistence of dysfunctional pain. In conditions such as fibromyalgia, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis, the pain appears to result from an autonomous amplification of nociceptive signals inside the CNS (Nielsen et al. 2008, Staud & Rodriguez 2006) with a disturbed balance of excitation and inhibition in central circuits (Julien et al. 2005) and altered sensory processing that can be detected by functional imaging (Staud et al. 2008). Dysfunctional pain syndromes share some features of neuropathic pain: temporal summation with a progressive buildup in pain in response to repeated stimuli (windup), spatial diffuseness, and reduced pain thresholds (Staud et al. 2007).

DETEÇÃO DE MEDIADOR IMUNOLÓGICO

Os nociceptores respondem diretamente às citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios produzidos em tecidos inflamados (Binshtok et al. 2008). Interleucina-1 β (IL1 β), fator de necrose tumoral (FNT), bradicinina e fator de crescimento de nervos desencadeiam descargas de potencial de ação através do aumento das correntes de sódio e de cálcio no terminal nociceptor periférico. Após lesão neural, os mesmos mediadores inflamatórios são produzidos por células imunitárias periféricas e micróglias na medula espinal e contribuem para a dor neuropática, ativando os neurónios nociceptivos.

Sensibilização Periférica

Os mediadores inflamatórios ativam as vias de sinalização intracelulares de transdução no terminal nociceptor, levando a um aumento na produção, transporte e inserção na membrana de canais transdutores e dos canais de iões operados por voltagem. O limiar para a ativação é reduzido e a excitabilidade da membrana aumenta (Figura 2). Uma redução no limiar de dor térmica e mecânica ocorre também em alguns pacientes com lesões dos nervos periféricos, o que pode refletir a sensibilização do nociceptor devido à excitabilidade da membrana aumentada sem inflamação (nociceptores irritáveis) (Fields et al. 1998).

Sensibilização Central

A sensibilização central, uma forma de utilização dependente da plasticidade sináptica, é um importante mecanismo fisiopatológico comum à dor inflamatória, neuropática e disfuncional (Figura 2). A atividade gerada por nociceptores durante a inflamação produz facilitação de início rápido homo e heterossináptica no corno dorsal da medula espinal. Na dor neuropática, a atividade contínua originária de nervos lesados é o gatilho para a sensibilização central. Na dor disfuncional, o gatilho não é claro. A sensibilização central assemelha-se a atividade dependente de plasticidade sináptica no córtex com o envolvimento de vários moduladores sinápticos e de aminoácidos excitatórios, alterações na cinética e propriedades do canal de iões, aumento da densidade de recetores ionotrópicos, e ativação de cinases pré-e pós-sinápticas. O aumento da força sináptica permite que *inputs* anteriormente abaixo do limiar ativem neurónios nociceptivos, reduzindo o seu limiar, aumentando a sua capacidade de resposta, e expandindo os seus campos recetivos. Facilitação homossináptica de *inputs* nociceptores na medula espinal é uma forma de potenciação de longo prazo (LTP). Para a facilitação heterossináptica, o *input* inicial que desencadeia a ativação do nociceptor é diferente do *input* facilitado. Aferentes de baixo limiar convertem-se em acionadores de dor, e o *input* fora do local da lesão é recrutado.

DOR DISFUNCIONAL

Os dois restantes estados principais da dor, a dor neuropática e um grupo de síndromes clínicas que podem ser chamadas mais corretamente dor disfuncional, são inadequados no sentido de que a dor não protege nem apoia a cura e reparação (Figura 1). Em vez disso, estas síndromes de dor são causadas por um mau funcionamento do aparelho somatossensorial em si, e esta anomalia pode ser considerada uma doença por si só. A dor disfuncional ocorre em situações em que não existe qualquer estímulo nocivo identificável nem qualquer inflamação detetável ou lesões no sistema nervoso. Não é claro, na maioria dos casos, o que causa a manifestação ou persistência da dor disfuncional. Em doenças tais como a fibromialgia, síndrome do intestino irritável, e cistite intersticial, a dor parece resultar de uma amplificação de sinais nociceptivos autónomos no interior do sistema nervoso central (Nielsen et al. 2008, Rodriguez & Staud 2006), com um equilíbrio perturbado de excitação e de inibição em circuitos centrais (Julien et al. 2005) e de processamento sensorial alterado que pode ser detetado através de imagens funcionais (Staud et al. 2008). Síndromes de dor disfuncionais partilham algumas características da dor neuropática: somação temporal com um acúmulo progressivo de dor em resposta a estímulos repetidos (acumulação), redundância espacial, e os limiares de dor reduzidos (Staud et al 2007.).

Primary erythralgia and paroxysmal extreme pain disorder, which are caused by gain-of-function mutations in the Nav1.7 voltage-gated sodium channel (Drenth & Waxman 2007), may be considered peripherally mediated dysfunctional pain, but here the molecular causes are known. These mutations are hereditary channelopathies of the peripheral nervous system, which cause pain by ectopic activity of primary sensory neurons due to increased membrane excitability in the absence of axonal lesions or demyelination.

NEUROPATHIC PAIN

Pain and loss of function are intimately associated with the reaction of the nervous system to neural damage, and both provide important diagnostic clues that such damage has occurred. Peripheral neuropathic pain results from lesions to the peripheral nervous system (PNS) caused by mechanical trauma, metabolic diseases, neurotoxic chemicals, infection, or tumor invasion and involves multiple pathophysiological changes both within the PNS and in the CNS (Dworkin et al. 2003, Woolf & Mannion 1999). Central neuropathic pain most commonly results from spinal cord injury, stroke, or multiple sclerosis (Ducreux et al. 2006). The conventional approach to neuropathic pain has been to classify and treat it on the basis of the underlying disease (Dworkin et al. 2007). However, such an etiological approach does not capture the essential feature of neuropathic pain, which is the manifestation of maladaptive plasticity in the nervous system. The primary disease and the neural damage it causes are only the initiators of a cascade of changes that lead to and sustain neuropathic pain. Although treatment targeted at the primary pathology is obviously essential, understanding the mechanisms responsible for the maladaptive plasticity offers specific therapeutic opportunities to prevent the development of neuropathic hypersensitivity and normalize function in established neuropathic pain.

Transformation of Acute Neural Injury to Neuropathic Pain

Once neuropathic pain is generated, the sensory hypersensitivity typically persists for prolonged periods, even though the original etiological cause may have long since disappeared, as after nerve trauma. The syndrome can nevertheless progress if the primary disease, such as diabetes mellitus or nerve compression, continues to damage the nervous system. Neuropathic pain is not an inevitable consequence of neural lesions, though. On the contrary, the pain associated with acute neural damage usually transitions to chronic neuropathic pain in a minority of patients. This transition to chronicity is most obvious after surgical nerve lesions where the extent and timing of the lesion are defined (Kehlet et al. 2006).

For damage of a relatively small nerve, such as the ilioinguinal nerve during hernia repair, the risk of persistent (more than two years) pain is on the order of ~5% (Kalliomaki et al. 2008), whereas sectioning a large nerve, such as the sciatic nerve or multiple intercostal nerves during thoracotomy, produces sustained neuropathic pain in 30%-60% of patients (Ketz 2008, Maguire et al. 2006). Understanding why one individual develops chronic pain and another with an effectively identical lesion is spared is obviously crucial to developing strategies to abort such transitions. Injury such as brachial avulsion during birth does not produce pain in neonates (Anand & Birch 2002), whereas ~40% of adults develop severe chronic pain when subjected to the same injury (Htut et al. 2006), indicating that neuropathic pain depends in some way on the maturity of the nervous system (Moss et al. 2007).

Epidemiological studies on the prevalence of neuropathic pain indicate a high incidence (~5%) (Bouhassira et al. 2008, Dieleman et al. 2008, Torrance et al. 2006). Associated risk factors include gender, age, and anatomical site of the injury. Smaller studies on persistent neuropathic pain after surgery indicate that pain at the time of surgery and the severity of acute postoperative pain increase the incidence of chronic pain (Poleshuck et al. 2006), although it is unclear whether the risk increases because acute postoperative pain was inadequately

A eritemalgia primária e o distúrbio de dor paroxística extrema, que são causadas por mutações de ganho de funções no canal de sódio Nav1.7 operado por voltagem (Drenth & Waxman 2007), podem ser consideradas dores disfuncionais mediadas periféricamente, mas aqui as causas moleculares são conhecidas. Estas mutações são canalopatias hereditárias do sistema nervoso periférico, as quais causam a dor através da atividade ectópica de neurónios sensoriais primários devido ao aumento da excitabilidade da membrana, na ausência de lesões axonais ou desmielinização.

DOR NEUROPÁTICA

A dor e perda de função estão intimamente associadas com a reação do sistema nervoso às lesões neurais e ambos fornecem importantes pistas de diagnóstico de que tais lesões tenham ocorrido. A dor neuropática periférica resulta de lesões no sistema nervoso periférico (SNP), causada por trauma mecânico, doenças metabólicas, químicos neurotóxicos, infeção, ou invasão de tumores e envolve múltiplas alterações fisiopatológicas tanto no SNP como no SNC (Dworkin et al. 2003, Woolf & Mannion 1999). A dor neuropática central, resulta mais comumente de lesão medular, acidente vascular cerebral ou esclerose múltipla (Ducreux et al. 2006). A abordagem convencional para a dor neuropática tem sido classificá-la e tratá-la com base na doença subjacente (Dworkin et al. 2007). No entanto, tal abordagem etiológica não capta a característica essencial da dor neuropática, que é a manifestação da plasticidade inadequada do sistema nervoso. A doença primária e as lesões neurais que provoca são apenas os iniciadores de uma cascata de alterações que levam à dor neuropática e a sustentam. Embora o tratamento voltado para a patologia primária seja obviamente essencial, a compreensão dos mecanismos responsáveis pela plasticidade inadequada oferece oportunidades terapêuticas específicas para prevenir o desenvolvimento de uma hipersensibilidade neuropática e normalizar a função estabelecida na dor neuropática.

Transformação de Lesão Neural Aguda em Dor Neuropática

Uma vez que a dor neuropática é gerada, a hipersensibilidade sensorial tipicamente persiste por longos períodos, mesmo que a causa etiológica original tenha desaparecido há muito tempo, como após traumas dos nervos. A síndrome pode, no entanto, progredir se a doença primária, como por exemplo diabetes mellitus ou compressão nervosa, continuar a causar danos ao sistema nervoso. No entanto, a dor neuropática não é uma consequência inevitável das lesões neurais. Pelo contrário, a dor associada à lesão neural aguda geralmente transforma-se em dor neuropática crónica numa minoria dos doentes. Esta transição para a cronicidade é mais evidente depois de lesões cirúrgicas do nervo onde a extensão e duração da lesão são definidas (Kehlet et al. 2006).

Para lesões de um nervo relativamente pequeno, tal como o nervo ilioinguinal durante a reparação da hérnia, o risco de dor persistente (mais de dois anos) é da ordem de ~ 5% (Kalliomäki et al. 2008), ao passo que o corte de um grande nervo, tal como o nervo ciático ou vários nervos intercostais durante a toracotomia, produz dor neuropática sustentada em 30% -60% dos pacientes (Ketz 2008, Maguire et al. 2006). Entender por que é que um indivíduo desenvolve a dor crónica e outro com uma lesão efetivamente idêntica é poupado, é obviamente crucial para o desenvolvimento de estratégias para abortar tais transições. Lesões, tal como a avulsão braquial durante o nascimento não produzem dor em recém-nascidos (Anand & Birch 2002), enquanto aproximadamente 40% dos adultos desenvolvem dor crónica severa quando submetidos à mesma lesão (Htut et al. 2006), indicando que a dor neuropática depende de alguma forma da maturidade do sistema nervoso (Moss et al. 2007).

Estudos epidemiológicos sobre a prevalência da dor neuropática indicam uma alta incidência (~5%) (Bouhassira et al. 2008, Dieleman et al. 2008, Torrance et al. 2006). Fatores de risco associados incluem sexo, idade e localização anatómica da lesão. Pequenos estudos sobre a dor neuropática persistente após a cirurgia indicam que a dor no momento da cirurgia e a severidade da dor aguda pós-operatória aumentam a incidência de dor crónica (Polshuck et al. 2006), embora não esteja claro se o risco aumenta porque a dor aguda pós-operatória foi inadequadamente gerida ou se os indivíduos que têm uma suscetibilidade inerente maior ao

managed or individuals who have a higher inherent susceptibility to developing persistent pain also suffer more intense acute pain. Emotional and cognitive factors influence how patients react to chronic pain (Haythornthwaite et al. 2003), but it is much less certain if these factors contribute to the risk of developing pain.

Two interdependent processes appear to be major general contributors to developing neuropathic pain: the balance between compensatory and decompensatory reactions of the nervous system to neural damage, and a genetic background that either enhances or protects an individual from the establishment of neuropathic pain. Many of the changes that occur in response to neural injury are potentially adaptive: removal of cell and myelin debris, changes in receptors that counterbalance the loss of input, other alterations that dampen ion fluxes and metabolic stress after the acute injury, recruitment of antiapoptotic survival strategies to prevent neuronal cell death, induction of axonal growth and sprouting, synaptic remodeling, and remyelination (Benn & Woolf 2004, Cafferty et al. 2008). However, many are clearly maladaptive: abnormal stimulus thresholds and sensitivity, ectopic impulse generation, conduction slowing or block, reduced inhibition, inappropriate connectivity, abortive growth, neuronal loss, and glial scarring. Some of these changes occur early after the initial damage and participate in the induction phase of neuropathic pain, others develop later and help maintain the pain, and in some individuals, there may occasionally be a slow resolution.

MECHANISMS OF NEUROPATHIC PAIN

Major known mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain are represented in Figure 3 (Campbell & Meyer 2006, Finnerup et al. 2007a). Much less is understood about the mechanisms underlying central neuropathic pain (Crown et al. 2008, Detloff et al. 2008, Finnerup et al. 2007b).

Ectopic Impulse Generation

An important feature of neuropathic pain is pain in the absence of an identifiable stimulus. Spontaneous pain arises as a result of ectopic action potential generation within the nociceptive pathways and does not originate in peripheral terminals in response to a stimulus (Figures 2 and 3). Theoretically, ectopic activity could be generated at any anatomical level proximal to those brain regions that mediate the sensory experience. Compelling evidence for peripheral neuropathic pain, however, points to substantial ectopic activity arising in primary sensory neurons. After peripheral nerve damage, spontaneous activity is generated at multiple sites, including in the neuroma (the site of injury with aborted axon growth), in the cell body of injured dorsal root ganglia (DRG) neurons (Amir et al. 2005), and in neighboring intact afferents (Wu et al. 2002). Spontaneous pain may arise both from ectopic activity in nociceptors (Bostock et al. 2005) and from low-threshold large myelinated afferents (Campbell et al. 1988) due to central sensitization and altered connectivity in the spinal cord (Woolf et al. 1992) (Figure 2). After spinal cord injury, spontaneous pain may result from increases in the intrinsic excitability of second-order neurons (Balasubramanian et al. 2006, Hains & Waxman 2007).

Voltage-gated sodium channels contribute largely to the generation of ectopic activity as indicated by the robust inhibitory effects of local anesthetics, which are nonselective sodium channel blockers (Sheets et al. 2008). DRG neurons express several sodium channels that are either sensitive or resistant to tetrodotoxin (TTX) (Fukuoka et al. 2008). However, which of these channels is responsible for the abnormal generation of action potentials is not entirely clear. Studies using gene knockdown with antisense oligonucleotides support a specific role for the Nav1.3 channel, which is upregulated in DRG neurons after nerve injury (Hains et al. 2003), but knockout of the channel fails to alter neuropathic pain-like behavior or ectopic activity (Nassar et al. 2006). On the other hand, preclinical models cannot directly measure

desenvolvimento de dor persistente também sofrem uma dor aguda mais intensa. Fatores cognitivos e emocionais influenciam a forma como os pacientes reagem à dor crônica (Haythornthwaite et al., 2003), mas é muito menos certo se esses fatores contribuem para o risco de desenvolver dor.

Dois processos interdependentes parecem ser grandes contribuintes gerais para o desenvolvimento de dor neuropática: o equilíbrio entre reações compensatórias e descompensatórias do sistema nervoso para lesões neurais, e os antecedentes genéticos que ou aumentam ou protegem um indivíduo a partir do estabelecimento da dor neuropática. Muitas das alterações que ocorrem em resposta a uma lesão neural são potencialmente adaptativas: a remoção de células e restos de mielina, as alterações nos recetores que contrabalançam a perda de recrutamento de *inputs*, outras alterações que reduzem o fluxos de iões e stress metabólico após a lesão aguda, recrutamento de estratégias de sobrevivência antiapoptótica para prevenir a morte celular neuronal, indução do crescimento axonal e brotação, remodelação sináptica, e remielinização (Benn & Woolf 2004, Cafferty et al. 2008). No entanto, muitas são claramente desajustadas: limiares de estímulo e sensibilidade anormais, geração de impulsos ectópicos, bloqueio ou retardamento da condução, inibição reduzida, conectividade inadequada, crescimento abortivo, perda neuronal e cicatrização glial. Algumas destas mudanças ocorrem logo após a lesão inicial e participam na fase de indução da dor neuropática, outras desenvolvem-se mais tarde, e ajudam a manter a dor e, em alguns indivíduos, pode, ocasionalmente, haver uma resolução lenta.

MECANISMOS DE DOR NEUROPÁTICA

Os principais mecanismos conhecidos que são responsáveis pela dor neuropática periférica estão representados na Figura 3 (Campbell & Meyer 2006, Finnerup et al. 2007a). Muito menos se sabe sobre os mecanismos subjacentes à dor neuropática central (Crown et al. 2008, Finnerup et al. 2007b).

Geração de Impulsos Ectópicos

Uma característica importante da dor neuropática é a dor na ausência de um estímulo identificável. A dor espontânea surge como resultado da geração do potencial de ação ectópica dentro das vias nociceptivas e não é originária de terminais periféricos em resposta a um estímulo (Figuras 2 e 3). Teoricamente, a atividade ectópica pode ser gerada em qualquer nível anatómico proximal a estas regiões do cérebro que medeiam a experiência sensorial. Provas convincentes acerca da dor neuropática periférica, no entanto, apontam para o aparecimento de atividade ectópica substancial em neurónios sensoriais primários. Após a lesão do nervo periférico, a atividade espontânea é gerada em múltiplos locais, incluindo o neuroma (o local da lesão, com o crescimento axonal abortado), no corpo da célula dos neurónios de gânglios da raiz dorsal lesionados (DRG) (Amir et al. 2005), e nos aferentes intactos vizinhos (Wu et al. 2002). A dor espontânea pode ocorrer tanto de atividade ectópica em nociceptores (Bostock et al. 2005) como a partir de grandes aferentes mielinizados de baixo limiar (Campbell et al. 1988), devido à sensibilização central e conectividade alterada na medula espinal (Woolf et al. 1992) (Figura 2). Após a lesão medular, a dor espontânea pode resultar de aumentos na excitabilidade intrínseca de neurónios de segunda ordem (Balasubramanyan et al. 2006, Hains & Waxman, 2007).

Canais de sódio operados por voltagem contribuem em grande parte para a geração de atividade ectópica, tal como indicado pelos efeitos inibitórios robustos de anestésicos locais, que são bloqueadores dos canais de sódio não seletivos (Sheets et al. 2008). Neurónios DRG expressam vários canais de sódio que são ou sensíveis ou resistentes à tetrodotoxina (TTX) (Fukuoka et al. 2008). No entanto, não é totalmente claro qual desses canais é responsável pela geração anormal de potenciais de ação. Estudos utilizando inativação de genes com oligonucleotídeos antisense apoiam um papel específico para o canal Nav1.3, que é regulado nos neurónios DRG após a lesão do nervo (Hains et al. 2003), mas o knockout do canal não consegue alterar o comportamento semelhante à dor neuropática ou atividade ectópica (Nassar et al. 2006). Por outro lado, os modelos pré-clínicos não podem medir diretamente

spontaneous pain, a major failing that limits their utility as models of pain in patients. The TTX-resistant channel Nav1.8, which is predominantly expressed by nociceptors, does not support propagation of full-amplitude action potentials (Pinto et al. 2008) and instead modulates membrane excitability, particularly when phosphorylated (Hudmon et al. 2008). Experiments using Nav1.8 antisense and shRNA knockdown as well as pharmacological blockade with conotoxin and small-drug antagonists indicate a major role for this channel in generating neuropathic pain (Dong et al. 2007, Ekberg et al. 2006, Gold et al. 2003, Jarvis et al. 2007, Joshi et al. 2006, Roza et al. 2003). However, Nav1.8 knockout does not reduce the neuropathic pain phenotype (Nassar et al. 2005), low-dose TTX blocks the expression and development of neuropathic pain (Nieto et al. 2008), and Nav1.8 is markedly downregulated after axonal injury, producing a substantial reduction in TTX-R current densities (Berta et al. 2008). Although conditional deletion of Nav1.7 in nociceptors does not reduce neuropathic pain (Nassar et al. 2005), selective blockers for the channel display efficacy as antineuropathic agents (Hoyt et al. 2007, Schmalhofer et al. 2008). Global or conditional knockout of single ion channels does not appear to be a useful way to tease out their value as targets for analgesics because of compensation and redundancy.

The hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated channel (HCN), which contributes to the pacemaker current $I(h)$, also generates ectopic activity in DRG neurons after nerve injury (Luo et al. 2007). Opening the neuronal potassium voltage-gated channel subfamily Q KCNQ, which is a mediator of the M current, selectively reduces activity in axotomized but not uninjured axons (Roza & Lopez-Garcia 2008) and in human C-fiber axons (Lang et al. 2008), suggesting that this channel may be involved in regulating ectopic activity. Similarly, axotomy reduces calcium-activated potassium currents in DRG neurons, which will also result in increased membrane excitability (Sarantopoulos et al. 2007). There are likely several ectopic ion channel drivers that raise membrane excitability in different ways and in different neurons.

What triggers the changes in sensory neuron ion channel expression? An importin-dependent retrograde signal that involves RasGTPase (Yudin et al. 2008) activates massive transcriptional changes (~2000 transcripts) in the soma of injured neurons, including altered regulation of ion channels (Costigan et al. 2002) and their accessory subunits (Pertin et al. 2005). It is likely that master switches such as the transcription factors Sox11, c-Jun, and ATF3 orchestrate these changes (Seiffers et al. 2007). Gene translation in axons appears to be important, both to signal the injury (Yudin et al. 2008) and to synthesize local effectors (Jimenez-Diaz et al. 2008). Neighboring uninjured neurons show fewer phenotypic changes than do injured ones (Decosterd et al. 2002), and these may be generated by signals from denervated Schwann cells (Wu et al. 2002). Some of these signals, including cytokines and growth factors, may increase sodium and TRP channel currents in the axon and cell soma of neurons by posttranslational changes (Jin & Gereau 2006, Zhu & Oxford 2007).

Mice with a deletion of Cav2.2 (the N-type calcium channel) show reduced neuropathic pain-like behavior (Saegusa et al. 2001). Intrathecal delivery of ω conopeptide MVIIA, which blocks Cav2.2 in a non-use-dependent fashion, decreases neuropathic pain in preclinical models and patients, presumably by reducing transmitter release from nociceptors (McGivern 2006). The calcium channel auxiliary $\alpha 2\delta 1$ subunit helps stabilize the poreforming α subunit of these channels in the membrane. Gabapentin and pregabalin, among the first-line treatments for neuropathic pain (Dworkin et al. 2007), bind to the $\alpha 2\delta 1$ protein, interfere with the interaction between the auxiliary subunit and the α subunit, and impair membrane insertion of the channel (Hendrich et al. 2008). Both Cav2.2 and $\alpha 2\delta$ subunits are upregulated in DRG neurons following nerve injury (McGivern 2006), which suggests that an N-type calcium channel complex may play a dominant role in pathological nociceptive signal transmission from the periphery. Different Cav2.2 splice forms, including one that is highly enriched in nociceptor

a dor espontânea, uma falha principal que limita a sua utilidade como modelo de dor em pacientes. O canal resistente a TTX Nav1.8, que é predominantemente expresso por nociceptores, não suporta a propagação dos potenciais de ação de amplitude completa (Pinto et al. 2008) e, em vez disso, modula a excitabilidade da membrana, em particular quando fosforilada (Hudmon et al. 2008). Experiências utilizando Nav1.8 antisense e inativação shRNA, bem como o bloqueio farmacológico com antagonistas de conotoxina e de drogas pequenas indicam um papel importante para este canal na geração da dor neuropática (Dong et al. 2007, Ekberg et al. 2006, Gold et al. 2003, Jarvis et al. 2007, Joshi et al. 2006, Roza et al. 2003). No entanto, o knockout Nav1.8 não reduz o fenótipo da dor neuropática (Nassar et al. 2005), a TTX de baixa dose bloqueia a expressão e desenvolvimento de dor neuropática (Nieto et al. 2008), e o Nav1.8 é marcadamente desregulado após lesões axonais, produzindo uma redução substancial nas densidades de correntes do TTX-R (Berta et al. 2008). Embora a exclusão condicional de Nav1.7 nos nociceptores não reduza a dor neuropática (Nassar et al. 2005), bloqueadores seletivos do canal são eficazes como agentes anti-neuropáticos (Hoyt et al. 2007, Schmalhofer et al. 2008). O knockout global ou condicional de canais de íons simples não parece ser uma maneira útil de trazer à tona o seu valor como alvos para analgésicos por causa da compensação e redundância.

O canal controlado por nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização (HCN), que contribui para a corrente marcadora de passo I (h), também gera atividade ectópica de neurónios DRG após lesão do nervo (Luo et al. 2007). Abrir o canal neuronal KCNQ de subfamília Q de potássio operado por voltagem, que é um mediador da corrente M, reduz seletivamente a atividade em axónios axotomizados mas não ílesos (Roza & Lopez-Garcia 2008) e em axónios de fibra C humanos (Lang et al. 2008), sugerindo que este canal pode estar envolvido na regulação da atividade ectópica. Da mesma forma, a axotomia reduz as correntes de potássio ativadas por cálcio em neurónios DRG, o que também resulta na excitabilidade da membrana aumentada (Sarantopoulos et al. 2007). Provavelmente há vários condutores de íons de canal ectópicos que aumentam a excitabilidade da membrana de diferentes maneiras e em diferentes neurónios.

O que desencadeia as mudanças na expressão sensorial dos canais iónicos dos neurónios? Um sinal degenerativo dependente de importina que envolve RasGTPase (Yudin et al. 2008) ativa enormes mudanças transcricionais (~ 2.000 transcrições) no soma dos neurónios lesados, incluindo a regulamentação alterado de canais iónicos (Costigan et al. 2002) e subunidades dos seus acessórios (Pertin et al. 2005). É provável que os interruptores principais como os fatores de transcrição Sox11, c-Jun, e ATF3 orquestram estas mudanças (Seiffers et al. 2007). A tradução dos genes em axónios parece ser importante, tanto para sinalizar a lesão (Yudin et al. 2008) como para sintetizar efetores locais (Jimenez-Diaz et al. 2008). Neurónios vizinhos não lesionados mostram menos alterações fenotípicas do que os lesionados (Decosterd et al. 2002), e estes podem ser gerados por meio de sinais a partir de células de Schwann desnervadas (Wu et al. 2002). Alguns destes sinais, incluindo citoquinas e fatores de crescimento, podem aumentar as correntes de sódio e do canal TRP no axónio e no soma celular dos neurónios através de alterações pós-tradução (Jin e Gereau 2006, Zhu & Oxford 2007).

Os ratos com uma deleção do Cav2.2 (o canal de cálcio do tipo N) mostram um comportamento reduzido semelhante a dor neuropática (Saegusa et al. 2001). A injeção intratecal de ω conopeptídeo MVIIA, que bloqueia Cav2.2 de uma forma não dependente de uso, diminui a dor neuropática em modelos e pacientes pré-clínicos, presumivelmente através da redução da libertação do transmissor a partir dos nociceptores (McGivern 2006). A subunidade $\alpha 2\delta 1$ do canal de cálcio auxiliar ajuda a estabilizar a subunidade α formadora de poros destes canais na membrana. A gabapentina e pregabalina, entre os tratamentos de primeira linha para a dor neuropática (Dworkin et al. 2007), ligam-se à proteína $\alpha 2\delta 1$, interferem com a interação entre a subunidade auxiliar e a subunidade α , e prejudicam a inserção membranal do canal (Hendrich et al. 2008). Tanto a subunidade Cav2.2 como a subunidades $\alpha 2\delta$ são desreguladas em neurónios DRG após lesão do nervo (McGivern 2006), o que sugere que um canal de cálcio complexo de tipo N,

neurons, constitute molecular switches for different nociceptor functions during neuropathic pain (Altier et al. 2007).

Ectopic Transduction

Enhanced sensitivity of injured sensory neurons to endogenous thermal and chemical stimuli may initiate spontaneous pain, whereas enhanced mechanical sensitivity can elicit dysesthesia or pain in response to tapping an injured nerve (Tinel's sign). Peripheral nerve axons exhibit sensory transduction capacities to noxious heat identical to their peripheral terminals in the skin, with the threshold characteristic of the noxious heat-sensitive TRPV1 channel (41°C) (Hoffmann et al. 2008). Isolated peripheral nerves can also be sensitized to heat by intracellular signal transduction pathways (Fischer & Reeh 2007). Therefore, normal body temperature may elicit spontaneous activity after nerve injury if the threshold of TRPV1 in axons were reduced to 38°C (Biggs et al. 2008). Knockdown of the channel with shRNA reduces neuropathic pain-like behavior (Christoph et al. 2008).

Central Sensitization

Stimulus-evoked neuropathic pain could arise either as a result of peripheral sensitization of intact afferents (Fields et al. 1998) or from amplification within the CNS due to central sensitization (Woolf & Salter 2000). Synaptic facilitation seems to predominate in most patients with peripheral neuropathic pain and in all patients with central neuropathic pain. It contributes to dynamic tactile allodynia as well as secondary hypersensitivity (Figure 2) (Campbell & Meyer 2006). Presynaptic functional changes after peripheral nerve injury that increase synaptic strength include alterations in the synthesis of transmitters and neuromodulators (Obata et al. 2003) and in calcium channel density (Hendrich et al. 2008, Li et al. 2004). Postsynaptic changes involve phosphorylation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) subunits (Ultenius et al. 2006) and increased receptor density due to trafficking and enhanced synthesis of ion channels and scaffold proteins (Cheng et al. 2008, Iwata et al. 2007, Miyabe et al. 2006, Takasusuki et al. 2007, Tao et al. 2003). Drugs that attenuate central sensitization by acting on calcium channel subunits to decrease transmitter release and on NMDA channels to reduce transmitter action (Chizh et al. 2007; Jorum et al. 2003) are effective treatment options in neuropathic pain (Dworkin et al. 2007). Although central sensitization was first described in the dorsal horn, similar synaptic changes occur in structures involved in the emotional aspects of pain such as the amygdala, anterior cingulate gyrus, and prefrontal cortex (Fu et al. 2008, Pedersen et al. 2007), and these may represent a substrate for long-term cognitive and mood changes that are learned and retained, for example, conditioned fear and addictive behavior.

Central sensitization is different from centralization, which hypothesizes that, after peripheral nerve injury, changes intrinsic to the CNS develop and maintain pain independent of any ongoing peripheral input (Devor 2006). These changes potentially include increased excitability (Balasubramanyan et al. 2006), structural alterations in synaptic circuitry (Woolf et al. 1992), degeneration of inhibitory interneurons (Scholz et al. 2005), and alterations in the brain stem regulation of nociceptive transmission (Vera-Portocarrero et al. 2006).

Low-Threshold A β Fiber-Mediated Pain

Neuropathic pain involves a profound switch in sensitivity such that low-intensity input can generate pain, a disruption of the normal pattern of pain specificity (Perl 2007). The hypersensitivity occurs largely in the absence of peripheral sensitization; includes areas outside of injured nerve territories; is typically associated with a loss of C-fiber peripheral terminals, and sensitivity (Devigili et al. 2008); and disappears when conduction in large myelinated fibers is blocked (Campbell et al. 1988). Furthermore, ablation of the vast majority of nociceptor neurons does not alter the development and manifestation of neuropathic pain

pode ter um papel dominante na transmissão do sinal nociceptivo patológico a partir da periferia. Diferentes formas de junção Cav2.2, incluindo uma que é altamente enriquecida em neurónios nociceptores, constituem interruptores moleculares para diferentes funções nociceptoras durante a dor neuropática (Altier et al. 2007).

Transdução Ectópica

A sensibilidade aumentada dos neurónios sensoriais lesionados a estímulos térmicos e químicos endógenos pode iniciar dor espontânea, enquanto a sensibilidade mecânica aumentada pode provocar disestesia ou dor em resposta ao toque num nervo lesado (sinal de Tinel). Os axónios dos nervos periféricos exibem capacidades sensoriais de transdução de calor nocivo idênticas aos seus terminais periféricos na pele, com a característica do limiar do canal nocivo sensível ao calor TRPV1 (41 ° C) (Hoffmann et al. 2008). Nervos periféricos isolados também podem ser sensibilizados ao calor por vias de transdução de sinal intracelular (Fischer & Reeh 2007). Portanto, a temperatura normal do corpo pode provocar a atividade espontânea após a lesão do nervo, se o limiar de TRPV1 nos axónios for reduzido a 38 ° C (Biggs et al. 2008). Inativação do canal com shRNA reduz o comportamento semelhante à dor neuropática (Christoph et al. 2008).

Sensibilização Central

A dor neuropática causada por estímulos pode ocorrer tanto como resultado de uma sensibilização periférica de aferentes intactos (Fields et al. 1998) ou a partir da amplificação dentro do SNC devido a sensibilização central (Woolf & Salter, 2000). A facilitação sináptica parece predominar na maioria dos pacientes com dor neuropática periférica e em todos os pacientes com dor neuropática central. Contribui para a alodinia táctil dinâmica, bem como para a hipersensibilidade secundária (Figura 2) (Campbell & Meyer, 2006). As alterações funcionais pré-sinápticas após a lesão do nervo periférico que aumentam a força sináptica incluem alterações na síntese de transmissores e neuromoduladores (Obata et al. 2003) e na densidade de canais de cálcio (Hendrich et al. 2008, Li et al. 2004). Alterações pós-sinápticas envolvem fosforilação de subunidades N-metil-D-aspartato (NMDA) (Ulfenius et al. 2006) e densidade aumentada do recetor, devido a tráfego e síntese aumentada de canais de iões e proteínas estruturais (Cheng et al. 2008, Iwata et al. 2007, Miyabe et al. 2006, Takasusuki et al. 2007, Tao et al. 2003). Drogas que atenuam a sensibilização central, agindo sobre subunidades dos canais de cálcio para diminuir a libertação do transmissor e em canais de NMDA para reduzir a ação do transmissor (Chizh et al. 2007; Jorum et al. 2003) são opções de tratamento eficazes para a dor neuropática (Dworkin et al. 2007). Apesar da sensibilização central ter sido descrita pela primeira vez no corno dorsal, semelhantes mudanças sinápticas ocorrem em estruturas envolvidas nos aspetos emocionais da dor, como a amígdala, o giro cingulado anterior e o córtex pré-frontal (Fu et al. 2008, Pedersen et al. 2007), e estes podem representar um substrato para alterações cognitivas e de humor a longo prazo que podem ser aprendidas e retidas, por exemplo, medo condicionado e comportamento viciante.

A sensibilização central é diferente de centralização, que supõe que, após a lesão do nervo periférico, se desenvolvem alterações intrínsecas ao SNC e mantêm a dor independente de qualquer input periférico contínuo (Devor 2006). Estas alterações incluem potencialmente excitabilidade aumentada (Balasubramanian et al. 2006), alterações estruturais nos circuitos sinápticos (Woolf et al. 1992), degeneração de interneurónios inibitórios (Scholz et al. 2005), e alterações na regulação do tronco cerebral de transmissão nocicetiva (Vera-Portocarrero et al. 2006).

Dor Mediada por Fibras $A\beta$ de Baixo Limiar

A dor neuropática envolve uma mudança profunda na sensibilidade de tal forma que um input de baixa intensidade pode gerar dor, uma rutura do padrão normal da especificidade da dor (Perl 2007). A hipersensibilidade ocorre principalmente na ausência de sensibilização periférica; inclui áreas fora dos territórios dos nervos lesionados; está normalmente associada a uma perda de terminais periféricos de fibra C, e sensibilidade (Devigili et al. 2008); e

(Abrahamsen et al. 2008), whereas selective pharmacological blockade of large neurofilament-200-positive A β fibers abolishes dynamic tactile allodynia in nerve injury models (Yamamoto et al. 2008). The obvious conclusion from these data is that low-threshold A β fibers, which normally signal innocuous sensations, begin after neural lesions to produce pain (Khan et al. 2002; Witting et al. 2006). In keeping with this finding, loss of the PKC γ interneurons in the most ventral part of the superficial dorsal horn (lamina IIi) that are driven only by A β fiber innocuous input (Neumann et al. 2008) leads to reduced neuropathic but preserved nociceptive pain (Malmberg et al. 1997). Furthermore, after nerve injury polysynaptic and monosynaptic A β fiber input to neurons increases in the most superficial laminae of the dorsal horn (Okamoto et al. 2001), an area that normally only receives input from A δ and C fibers (Lu & Perl 2005). Although noxious stimuli activate ERK MAP kinase in superficial dorsal horn neurons in noninjured animals (Ji et al. 1999), after peripheral nerve injury A β fiber stimulation acquires this capacity (Matsumoto et al. 2008). Tactile stimulation also begins to induce c-Fos in these nociceptive neurons (Bester et al. 2000). Somehow, as a consequence of peripheral nerve injury, low-threshold input from large myelinated fibers is transferred from nonnociceptive to nociceptive circuits in the spinal cord. How does this plasticity occur?

Disinhibition

A number of changes either independently or together can promote A β fiber-mediated pain: central sensitization, disinhibition, and central afferent terminal sprouting. Inhibitory dorsal horn interneurons synapse with the central terminals of primary sensory neurons and presynaptically modulate afferent input. Spinal interneurons also regulate activity in postsynaptic transmission neurons through GABAergic and glycinergic inhibition. Pharmacological removal of GABAergic or glycinergic control provokes tactile allodynia (Thompson et al. 1993) and increases synaptic currents from A β fibers to nociceptive lamina I neurons (Baba et al. 2003, Miraucourt et al. 2007, Torsney & MacDermott 2006).

Descending pathways that modulate the spinal transmission of nociceptive input originate in the anterior cingulate gyrus, amygdala, and hypothalamus and are relayed to the spinal cord through brain stem nuclei in the periaqueductal gray and rostroventral medulla. The inhibitory transmitters in these pathways include norepinephrine, 5-hydroxytryptamine, and endogenous opioids. After nerve injury, this intricate system of inhibitory control shifts. Tonic noradrenergic inhibition that acts on α 2-adrenoceptors appears to be suspended (Rahman et al. 2008), and the net effect of descending serotonergic input changes from inhibition to facilitation (Bee & Dickenson 2008, Vera-Portocarrero et al. 2006). Amine uptake inhibitors like the tricyclic antidepressants or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) boost endogenous inhibition by increasing the levels of norepinephrine (Matsuzawa-Yanagida et al. 2008).

Following nerve injury, primary afferents reduce their expression of μ opioid receptors, and dorsal horn neurons are less sensitive to inhibition by μ opioid agonists (Kohno et al. 2005). Furthermore, several different mechanisms contribute to a loss of pre- and postsynaptic GABAergic inhibition in the spinal cord. In nociceptive lamina I neurons, the transmembrane gradient for chloride ions changes after nerve injury so that activation of GABA $_A$ receptors no longer leads to hyperpolarization. Instead, it may induce depolarization, provoking paradoxical excitation and spontaneous activity (Keller et al. 2007). BDNF released from active microglia causes this disturbance by inducing a downregulation of the potassium chloride cotransporter isoform 2 (Coull et al. 2005). Independently, inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord is compromised by a loss of GABAergic interneurons (Scholz et al. 2005), reducing afferent stimulation-evoked GABAergic inhibitory postsynaptic currents (IPSCs) (Moore et al. 2002). Preventing apoptotic cell death fully restores GABAergic IPSCs and attenuates

desaparece quando a condução em grandes fibras mielinizadas está bloqueada (Campbell et al. 1988). Além disso, a ablação da grande maioria dos neurónios nociceptores não altera o desenvolvimento e manifestação da dor neuropática (Abrahamsen et al. 2008), ao passo que o bloqueio farmacológico seletivo de grandes fibras A β de neurofilamentos-200-positivos abole a alodinia táctil dinâmica em modelos de lesão de nervo (Yamamoto et al. 2008). A conclusão óbvia destes dados é que as fibras de baixo limiar A β , que normalmente sinalizam sensações inócuas, começam após lesões neurais a produzir dor (Khan et al 2002;.. Witting et al 2006). Em consonância com esta descoberta, a perda dos interneurónios PKC γ na parte mais ventral do corno dorsal superficial (lâmina III), que são dirigidos apenas por *input* de fibras A β inócuas (Neumann et al. 2008) leva à redução neuropática mas preserva a dor nociceptiva (Malmberg et al. 1997). Além disso, após a lesão do nervo os *inputs* da fibra A β polissináptica monossináptica nos neurónios aumenta nas lâminas mais superficiais do corno dorsal (Okamoto et al. 2001), uma área que normalmente apenas recebe os *inputs* de fibras A δ e C (Lu & Perl 2005). Embora estímulos nocivos ativem a cinase ERK MAP em neurónios do corno dorsal superficiais em animais ileso (Ji et al. 1999), após a lesão do nervo periférico a estimulação de fibras A β adquire essa capacidade (Matsumoto et al. 2008). A estimulação táctil também começa a induzir c-Fos nestes neurónios nociceptivos (Bester et al. 2000). De algum modo, como consequência de lesão de nervo periférico, o *input* de baixo limiar a partir de grandes fibras mielinizadas é transferida de circuitos não nociceptivos para nociceptivos na medula espinal. Como é que esta plasticidade ocorre?

Desinibição

Uma série de mudanças podem de forma independente ou em conjunto promover dor mediada por fibras A β : sensibilização central, desinibição e brotação de terminais aferentes centrais. Interneurónios de corno dorsal inibitórios fazem sinapse com os terminais centrais de neurónios sensoriais primários e *input* aferente modulado pré-sinápticamente. Os interneurónios espinais também regulam a atividade de neurónios de transmissão pós-sináptica através da inibição GABAérgica e glicinérgica. A remoção farmacológica de controlo GABAérgico ou glicinérgico provoca alodinia táctil (Thompson et al. 1993) e aumenta as correntes sinápticas de fibras A β a neurónios lâmina I nociceptivos (Baba et al. 2003, Miraucourt et al. 2007, Torsney & MacDermott 2006).

Vias descendentes que modulam a transmissão espinal de *inputs* nociceptivos têm origem no giro cingulado anterior, na amígdala e no hipotálamo e são transmitidas para a medula espinal através de núcleos do tronco cerebral na substância cinzenta periaquedutal e na medula rostroventral. Os transmissores inibitórios nessas vias incluem a norepinefrina, a 5-hidroxitriptamina, e os opióides endógenos. Após a lesão do nervo, este sistema complexo de controlo inibitório muda. Inibição noradrenérgica tónica que atua sobre adrenocetores $\alpha 2$ parece estar suspensa (Rahman et al. 2008), e o efeito rede de *input* descendente serotoninérgico muda de inibição para facilitação (Bee & Dickenson 2008, Vera-Portocarrero et al. 2006). Inibidores da recaptção de aminas, como os antidepressivos tricíclicos ou inibidores de recaptção de norepinefrina e da serotonina (IRSN) aumentam a inibição endógena através do aumento dos níveis de norepinefrina (Matsuzawa-Yanagida et al. 2008).

Após a lesão do nervo, os aferentes primários reduzem a sua expressão de recetores opióides μ , e os neurónios do corno dorsal são menos sensíveis à inibição pelos agonistas opióides μ (Kohn et al. 2005). Além disso, vários mecanismos diferentes contribuem para uma perda de inibição GABAérgica pré-e pós-sináptica na medula espinal. Nos neurónios nociceptivos lâmina I, o gradiente transmembrana de iões cloreto muda após a lesão do nervo de modo que a ativação de recetores de GABAA não conduz à hiperpolarização. Em vez disso, pode induzir despolarização, provocando a excitação paradoxal e atividade espontânea (Keller et al. 2007). BDNF libertado da micróglia ativada provoca este distúrbio através da indução de uma regulação baixa de cloreto de potássio co-transportador isoforma 2 (Coull et al. 2005). Independentemente, a inibição no corno dorsal superficial da medula espinal é comprometida por uma perda de interneurónios GABAérgicos (Scholz et al. 2005), reduzindo correntes pós-sinápticas inibitórias evocadas GABAérgicas aferentes (IPSCs) (Moore et al. 2002).

mechanical allodynia, hyperalgesia, and cold allodynia after nerve injury (Scholz et al. 2005). Loss of spinal inhibitory interneurons may contribute to the persistence of neuropathic pain, although pain-like behavior after sciatic nerve injury in the absence of neuronal cell death has been reported (Polgar et al. 2005). Despite the apparent role of GABAergic disinhibition in neuropathic pain, GABA_A receptor modulators such as benzodiazepines or GABA_B receptor agonists are rarely used to treat neuropathic pain because they have a narrow therapeutic window. Specific GABA agonists that bind to the α_2 or α_3 but not α_1 subunits of spinal GABA_A receptors may allow analgesia without sedation or motor impairment (Knabl et al. 2008).

Structural Changes

Peripheral axonal injury prompts sensory neurons into an actively growing state by increasing the expression of regeneration-associated genes (Costigan et al. 2002). This peripheral sprouting aids the reconnection of damaged peripheral axons with their targets. However, increasing the intrinsic capacity to grow can also lead to a sprouting of the central axon terminals of injured neurons in the spinal cord (Woolf et al. 1992). Large myelinated A β fibers normally terminate in the ventral laminae of the dorsal horn (laminae III-V), whereas thinly myelinated A δ fibers and unmyelinated C-fiber nociceptors terminate in the superficial laminae (I and II). Following peripheral nerve injury, bulk-labeling, single afferent filling, and A fiber marker experiments all suggest that A β fibers sprout into lamina II (Kohama et al. 2000; Soares et al. 2002, 2007; Watanabe et al. 2007; Woolf et al. 1992). However, these findings remain controversial because some of the labeling techniques lack specificity, and some uninjured A-fibers are present in lamina II in some species (Bao et al. 2002, Woodbury et al. 2008). Nevertheless, these structural changes, if they do occur, may be an anatomical substrate for the entry of low-threshold A β fiber input into nociceptive pathways after nerve injury.

Neurodegeneration and Chronic Pain

Both primary sensory and dorsal horn neurons die after peripheral nerve injury. Primary afferents degenerate after transection of their peripheral axons, with a much greater loss of small-diameter neurons, including nociceptors, than large myelinated neurons (Okamoto et al. 2001, Tandrup et al. 2000). A loss of ~20% of superficial dorsal horn neurons occurs after partial peripheral nerve injury. The degeneration of spinal neurons occurs protracted over several weeks and is most likely a consequence of sustained ectopic activity of primary sensory afferents and glutamate-mediated excitotoxicity (Scholz et al. 2005). Magnetic resonance imaging (MRI) investigations in patients with chronic neuropathic pain hint that neurodegeneration may also occur in the brain. Voxel-based morphometry shows decreases in gray matter volume and density in MRIs of the brain of patients with chronic back pain, phantom pain, migraine, tension-type headache, and fibromyalgia, although with varying degree and regional distribution (May 2008). The nature of these structural changes remains to be determined, as well as whether neurodegeneration is a cause and if analgesic treatment can prevent the changes. These findings raise the possibility that neuropathic pain may have elements that resemble neurodegenerative diseases and requires neuroprotective treatment strategies.

Neuro-Immune Interactions

In the PNS, immune surveillance is performed by macrophages, which identify and clear cellular debris and present surface antigens to activate T-lymphocytes. Both macrophages and T-lymphocytes communicate via cytokines and chemokines with neurons, Schwann cells, and DRG satellite cells. Macrophage activation is a central component of the Wallerian degeneration distal to axonal injury, and immune activation in the injured nerve and DRG appears to contribute to pain hypersensitivity (Scholz & Woolf 2007). Microglia, the

A prevenção da morte celular por apoptose restaura completamente IPSCs GABAérgicos e atenua a alodinia mecânica, hiperalgesia e alodinia fria após a lesão do nervo (Scholz et al. 2005). A perda de interneurónios espinais inibitórios pode contribuir para a persistência da dor neuropática, embora um comportamento semelhante à dor após lesão do nervo ciático, na ausência de morte de células neuronais tenha sido relatado (Polgar et al. 2005). Apesar do papel aparente de desinibição GABAérgica na dor neuropática, moduladores de recetores GABA_A como as benzodiazepinas ou agonistas do recetor GABA_B são raramente utilizados para o tratamento de dor neuropática, porque eles têm uma janela terapêutica estreita. Agonistas de GABA específicos que se ligam às subunidades $\alpha 2$ ou $\alpha 3$ mas não $\alpha 1$ dos recetores GABA_A espinais podem permitir analgesia sem sedação ou incapacidade motora (Knabl et al. 2008).

Mudanças Estruturais

A lesão axonal periférica faz com que os neurónios sensoriais entrem num estado de crescimento ativo, aumentando a expressão de genes associados à regeneração (Costigan et al. 2002) Esta brotação periférica ajuda a reconexão de axónios periféricos danificados aos seus alvos. No entanto, o aumento da capacidade intrínseca para crescer também pode levar a um surgimento dos terminais axonais centrais dos neurónios danificados na espinal-medula (Woolf et al. 1992). As grandes fibras mielinizadas A β normalmente terminam em lâminas ventrais do corno dorsal (lamine III-V), enquanto que as fibras finas mielinizadas A δ e nociceptores C não mielinizados terminam na lâmina superficial (I e II). Após lesão do nervo periférico, a rotulagem em massa, enchimento aferente único, e experiências de marcador de fibra A, tudo sugere que as fibras de A β brotam em lâmina II (Kohama et al. 2000;. Soares et al. 2002, 2007;. Watanabe et al. 2007;. Woolf et al. 1992). No entanto, estes resultados permanecem controversos porque algumas das técnicas de marcação carecem de especificidade, e algumas fibras A não lesionadas estão presentes na lâmina II em algumas espécies (Bao et al. 2002, Woodbury et al. 2008). No entanto, estas mudanças estruturais, se vierem a ocorrer, podem ser um substrato anatómico para a entrada de *inputs* de fibras A β de baixo limiar em vias nociceptivas após a lesão do nervo.

Neuro-degeneração e dor crónica

Tanto os neurónios primários sensoriais como os de corno dorsal morrem após lesão de nervo periférico. Os aferentes primários degeneram após a transecção dos seus axónios periféricos, com uma perda muito maior de neurónios de pequeno diâmetro, incluindo nociceptores, do que de grandes neurónios mielinizados (Okamoto et al. 2001, Tandrup et al. 2000). Uma perda de ~ 20% de neurónios superficiais do corno dorsal ocorre após a lesão parcial de nervos periféricos. A degeneração dos neurónios espinais ocorre durante várias semanas e é a mais provável consequência da atividade ectópica sustentada de aferentes primários sensoriais e excitotoxicidade mediada por glutamato (Scholz et al. 2005) Investigações através de ressonância magnética (RM) em pacientes com dor neuropática crónica apontam que a neuro-degeneração também pode ocorrer no cérebro. Morfometria baseada em voxel mostra a diminuição do volume de massa cinzenta e densidade em exames de ressonância magnética do cérebro de pacientes com dor de costas crónica, dor fantasma, enxaqueca, cefaleia do tipo tensional, e fibromialgia, embora com graus variados e distribuição regional (Maio de 2008). A natureza destas alterações estruturais continua por ser determinada, bem como se a neuro-degeneração é uma causa e se o tratamento analgésico pode prevenir as alterações. Estes resultados levantam a possibilidade de que a dor neuropática possa ter elementos que se assemelham a doenças neuro-degenerativas e exige estratégias de tratamento neuro-protetoras.

Interações Neuro-Imunes

No SNP, a vigilância imunológica é realizada por macrófagos, que identificam e limpam os restos celulares e apresentam antígenos de superfície para ativar os linfócitos T. Ambos os macrófagos e os linfócitos T comunicam através de citocinas e quimiocinas com os neurónios, células de Schwann, e células satélites DRG. A ativação de macrófagos é um componente central da degeneração Walleriana distal à lesão axonal, e a ativação

macrophages of the CNS, are massively activated in the dorsal horn soon after peripheral nerve injury. Microglial activation occurs in a topographically organized fashion close to the central terminals of injured afferents (Beggs & Salter 2007, Scholz et al. 2008), and microglial cells release many immune modulators that contribute to the induction and maintenance of neuropathic pain by altering neuronal function (Saab et al. 2008, Suter et al. 2007) (Table 1). Fractalkine (CX3CL1), for example, is expressed by neurons and astrocytes, whereas its receptor CX3CR3 is expressed on microglia, suggesting a signaling role by the chemokine between these cells (Milligan et al. 2008). CCL2 (MCP-1) and its receptor CCR2 are both upregulated in the DRG and distributed to the spinal cord after nerve injury (White et al. 2007). Intrathecal administration of CX3CL1 or CCL2 produces pain in naïve animals, while their neutralization prevents neuropathic pain hypersensitivity (Abbadie 2005, Watkins et al. 2007).

Signaling molecules that act on microglia in the spinal cord after nerve injury include ATP, which through activation of P2X4 and P2X7 receptors (Inoue 2006, Inoue et al. 2007, Trang et al. 2006) leads to BDNF release and IL1 β synthesis, respectively. Microglia both produce and are a target of the C5a anaphylatoxin peptide, a member of the complement system (Griffin et al. 2007, Mika 2008). The Toll-like receptors TLR-2, TLR-3 and TLR-4 are also critically involved in immune-mediated pain signaling in the dorsal horn (DeLeo et al. 2004, Guo & Schluesener 2007, Obata et al. 2008). Microglial responses to nerve injury are characterized by activating p38MAP kinase, extracellular signal-related kinase (ERK), and Src-family kinases (Ji & Suter 2007). Another example for neuron-glia interactions contributing to neuropathic pain are the matrix metalloproteinases MMP2 and MMP9. They are produced by both neurons and glia and mediate pain hypersensitivity by initiating IL1 β cleavage and microglial and astrocytic activation (Kawasaki et al. 2008). Inhibition of immune function represents a major avenue for therapeutic intervention for neuropathic pain (Table 1).

Seeing Pain in Patients

Preclinical research focuses largely on single molecules, changes in particular neurons or defined circuits, and how they contribute to behavioral alterations that are considered surrogates of neuropathic pain. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) use enables blood oxygen level dependent (BOLD) signals to detect changes in cerebral activity in patients with neuropathic pain, and this technique allows the study of discriminative sensory, emotional, motivational, and modulatory responses in particular regions of the brain and brain stem (May 2007, Tracey 2008, Tracey & Mantyh 2007). The reorganization of the somatosensory cortex after peripheral nerve lesions reveals the plasticity of the brain (Flor 2003). Patients with chronic pain show strong activation of the prefrontal cortex, the same area that shows reduction in gray matter density (Baliki et al. 2008), as well as disruption in resting functional connectivity of widespread cortical areas (Baliki et al. 2008). Imaging studies provide an opportunity to obtain objective measures of subjective sensations to identify which areas of the brain are likely involved in the processing of neuropathic pain and to evaluate the location and mechanisms of treatment effects (Becerra et al. 2006).

THE NEUROPATHIC PAIN PHENOTYPE

Animal Surrogate Models

Many rodent models of neuropathic pain have been developed (Table 2). Some have been designed to mimic human diseases, others to explore pathophysiological mechanisms in the nervous system, and some as a convenient means to screen for putative analgesics. Although these models collectively have great utility in exploring the maladaptive plasticity induced by neural damage, they are generally less useful as direct surrogates of pain phenotypes in patients and, by themselves, not always good predictors of the involvement of particular targets or

imune no nervo lesado e DRG parece contribuir para a dor de hipersensibilidade (Scholz & Woolf 2007). A micróglia, o macrófago do sistema nervoso central, é ativada em grandes números no corno dorsal logo após a lesão do nervo periférico. A ativação microglial ocorre de forma topograficamente organizada nos terminais centrais dos aferentes lesados (Beggs & Salter 2007, Scholz et al. 2008), e as células da micróglia libertam muitos moduladores imunes, que contribuem para a indução e manutenção da dor neuropática através da alteração da função neuronal (Saab et al. 2008, Suter et al. 2007) (Tabela 1). A fractalcina (CX3CL1), por exemplo, é expressa por neurónios e astrócitos, ao passo que o seu recetor CX3CR3 é expresso na micróglia, sugerindo um papel de sinalização pela quimiocina entre estas células (Milligan et al. 2008). CCL2 (MCP-1) e os seus recetores CCR2 são ambos sobrerregulados no DRG e distribuídos na medula espinal após a lesão do nervo (White et al. 2007). A administração intratecal de CX3CL1 ou CCL2 produz dor em animais não habituados, enquanto a sua neutralização impede hipersensibilidade à dor neuropática (Abbadie 2005, Watkins et al. 2007).

As moléculas de sinalização que atuam sobre a micróglia na medula espinal após a lesão do nervo incluem ATP, o qual, através da ativação de recetores P2X4 e P2X7 (Inoue 2006, Inoue et al. 2007, Trang et al. 2006) conduz à libertação de BDNF e síntese de IL1 β , respetivamente. A micróglia tanto produz como é alvo do peptídeo anafilatoxina C5a, um membro do sistema de complemento (Griffin et al. 2007, Mika 2008). Os recetores tipo Toll TLR-2, TLR-3 e TLR-4 são também criticamente envolvidos na sinalização imuno-mediada da dor no corno dorsal (DeLeo et al. 2004, Guo & Schluesener 2007, Obata et al. 2008). As respostas microgliais à lesão dos nervos são caracterizadas pela ativação da cinase p38MAP, cinase relacionada com sinal extracelular (ERK), e cinases da família Src (Ji & Suter, 2007). Outro exemplo das interações neurónio-glia que contribuem para a dor neuropática são as metaloproteinases de matriz MMP2 e MMP9. Elas são produzidas por ambos os neurónios e células da glia e medeiam a hipersensibilidade à dor iniciando a clivagem IL1 β e ativação da microglia e astrócitos (Kawasaki et al. 2008). A inibição da função imunológica representa uma via importante para a intervenção terapêutica para a dor neuropática (Tabela 1).

Ver a Dor em Pacientes

A pesquisa pré-clínica concentra-se em grande parte em moléculas individuais, mudanças em neurónios particulares ou circuitos definidos, e como estas contribuem para as alterações comportamentais que são consideradas substitutas de dor neuropática. O uso da ressonância magnética funcional (RMF) permite que os sinais dependentes do nível de oxigénio no sangue (BOLD) detetem mudanças na atividade cerebral em pacientes com dor neuropática, e esta técnica permite o estudo de respostas discriminativas sensoriais, emocionais, motivacionais, e modulatórias em determinadas regiões o tronco cerebral e no cérebro (May 2007, Tracey 2008, Tracey & Mantyh 2007). A reorganização do córtex somatossensorial após lesões de nervos periféricos revela a plasticidade do cérebro (Flor, 2003). Os pacientes com dor crónica demonstram ativação forte do córtex pré-frontal, a mesma área que mostra a redução na densidade da massa cinzenta (Baliki et al. 2008), bem como perturbações em descanso na conectividade funcional de áreas corticais generalizadas (Baliki et al. 2008). Estudos de imagem oferecem uma oportunidade para obter medidas objetivas de sensações subjetivas para identificar quais as áreas do cérebro que provavelmente estão envolvidas no processamento da dor neuropática e avaliar a localização e mecanismos dos efeitos do tratamento (Becerra et al. 2006).

O FÉNOTIPO DA DOR NEUROPÁTICA

Modelos de Animais Substitutos

Têm sido desenvolvidos muitos modelos de dor neuropática em roedores (Tabela 2). Alguns foram projetados para mimetizar doenças humanas, outros para explorar os mecanismos fisiopatológicos no sistema nervoso, e alguns como um meio conveniente para o rastreio de analgésicos putativos. Embora estes modelos tenham coletivamente grande utilidade na exploração da plasticidade inadequada induzida por lesões neurais, são geralmente menos úteis

processes in human neuropathic pain. How distinct forms of neural damage activate different sets of changes in the nociceptive system, particularly over a time course that is relevant to the transition from acute to chronic pain, and how these changes engage different outcome measures need to be carefully explored. Reflexive changes in the thresholds to defined stimuli, complex behaviors that capture sensory and mood disturbances, and alterations in operant behavior or choice paradigms that may reflect spontaneous pain also need to be investigated further. We still do not have enough insight into which specifically pain-related mechanisms in the nervous system are responsible for behavioral outcome measures in animals. Because subjective symptoms cannot be evaluated, the representation of neuropathic pain in animal models is necessarily incomplete and the human experience of pain too complex to be fully reproduced.

Outcome measures in rodent models rely on motor activity, such as withdrawal or reduced weight bearing, and therefore locomotor as well as sensory function are assayed (Vierck et al. 2008). Nevertheless, tactile allodynia in rodent models appears to correspond with neuropathic mechanical hypersensitivity in patients (Koltzenburg et al. 1994, Rowbotham & Fields 1996). Pharmacological studies show that effective analgesic drugs for human neuropathic pain (gabapentin, morphine, fluoxetine) but not ineffective ones (indomethacin) also reduce rodent tactile allodynia (LaBuda & Little 2005). Furthermore, heat hyperalgesia and tactile sensitivity do not correlate in mice (Mogil et al. 1999b) or in humans (Koltzenburg et al. 1994, Rowbotham & Fields 1996).

Lost in Translation

Treating neuropathic pain in patients remains a major challenge because relief is only partial in most patients, and responders to treatment cannot be identified. One reason for the lack of clinical improvement is the inability to determine active pain mechanisms in patients. Quantitative sensory testing and electrophysiological investigations such as nerve conduction studies or evoked potentials, though they reveal information on the function of different types of sensory nerve fibers, do not provide insight into the cellular and molecular processes responsible for the pain (Hansson et al. 2007). Functional imaging reveals abnormal processing of sensory input in patients but is limited to research studies (Tracey & Mantyh 2007). Skin biopsies document sensory fiber loss as an indicator of deafferentation; however, they are invasive and not suitable for routine clinical practice. These difficulties have prevented the establishment of mechanism-based classifications of neuropathic pain and the development of treatment strategies targeted at particular mechanisms (Figure 4).

Subtypes of Clinical Neuropathic Pain

Diagnostic labels for neuropathic pain conditions are usually based on anatomy, as for example in small fiber neuropathy or radicular low back pain, or etiology, as in postherpetic neuralgia or diabetic polyneuropathy. They designate the underlying lesion or disease of the nervous system without revealing features of the pain that may reflect the mechanisms responsible. Conditions associated with neuropathic pain produce a variety of symptoms and signs, some of which correlate closely with a particular disease, such as tic douloureux in trigeminal neuralgia. More often, however, symptoms and signs overlap across diagnostic entities, indicating both that some mechanisms responsible for the manifestation of pain-related symptoms and signs may be common among different conditions and that different mechanisms may produce a similar outcome.

To develop a successful targeted approach to pain management, it will be important to determine, for example, if a patient is suffering from spontaneous or evoked pain, which mechanisms are causing the pain, and how these mechanisms respond to drugs with different mechanisms of actions. Instead, crude rating scales of global pain intensity are usually

como substitutos diretos de fenótipos de dor em pacientes e, por si só, nem sempre bons indicadores do envolvimento de alvos específicos ou processos na dor neuropática humana. Precisa de ser cuidadosamente explorada a maneira como as distintas formas de lesão neural ativam diferentes conjuntos de mudanças no sistema nociceptivo, particularmente durante uma secção de tempo que é relevante para a transição da dor aguda para crónica, e como estas mudanças interagem com medidas de resultados. As mudanças reflexivas nos limiares a estímulos definidos, os comportamentos complexos que captam distúrbios sensoriais e de humor, e alterações no comportamento operante ou paradigmas de escolha que podem refletir dor espontânea também precisam ser investigados. Ainda não temos conhecimentos suficientes sobre quais os mecanismos relacionados especificamente com a dor no sistema nervoso que são responsáveis pelas medidas de resultados comportamentais em animais. Como os sintomas subjetivos não podem ser avaliados, a representação da dor neuropática em modelos animais é necessariamente incompleta e a experiência humana da dor é muito complexa para ser completamente reproduzida.

Medidas de resultados em modelos de roedores dependem de atividade motora, como a abstinência ou a sustentação de peso reduzido e, portanto, tanto a função locomotora assim como a função sensorial são analisadas (Vierck et al. 2008). No entanto, a alodinia tátil, em modelos de roedores parece corresponder à hipersensibilidade mecânica neuropática em pacientes (Koltzenburg et al. 1994, Rowbotham & Fields, 1996). Estudos farmacológicos mostram que os medicamentos analgésicos eficazes para a dor neuropática humana (gabapentina, morfina, fluoxetina), mas não os ineficazes (indometacina) também reduzem a alodinia tátil em roedores (Labuda & Little 2005). Além disso, hiperalgesia ao calor e sensibilidade tátil não se correlacionam, em ratos (Mogil et al. 1999b) ou em seres humanos (Koltzenburg et al. 1994, Rowbotham & Fields, 1996).

Perdido na Tradução

O tratamento da dor neuropática em pacientes continua a ser um grande desafio porque o alívio é apenas parcial, na maioria dos doentes, e os respondedores ao tratamento não podem ser identificados. Uma razão para a falta de melhoria clínica é a incapacidade de determinar os mecanismos da dor ativa em pacientes. Testes sensoriais quantitativos e investigações eletrofisiológicas, como estudos de condução nervosa ou potenciais evocados, embora revelem informação sobre a função dos diferentes tipos de fibras nervosas sensoriais, não fornecem informações sobre os processos celulares e moleculares responsáveis pela dor (Hansson et al. 2007). A imagiologia funcional revela o processamento anormal de estímulos sensoriais em pacientes, mas é limitada a estudos de investigação (Tracey & Mantyh 2007). Biópsias à pele documentam a perda de fibra sensorial como um indicador de desaferentação, contudo, estes são invasivos e não são adequados para a prática clínica de rotina. Estas dificuldades têm impedido o estabelecimento de classificações com base num mecanismo da dor neuropática e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas destinadas a mecanismos particulares (Figura 4).

Subtipos de Dor Neuropática Clínica

Etiquetas de diagnóstico para doenças de dor neuropática são geralmente baseadas em anatomia, como por exemplo, em pequenas fibras de neuropatia ou dor lombar radicular baixa, ou etiologia, como na neuralgia pós-herpética ou polineuropatia diabética. Estas designam a lesão subjacente ou doença do sistema nervoso sem revelar características da dor que podem refletir os mecanismos responsáveis. As doenças associadas à dor neuropática produzem uma variedade de sintomas e sinais, alguns dos quais se correlacionam de perto com uma doença em particular, tal como o tic doloroso em neuralgia do trigémio. Mais frequentemente, no entanto, os sinais e sintomas sobrepõem-se às entidades de diagnóstico, indicando que tanto alguns mecanismos responsáveis pela manifestação de sintomas como sinais relacionados com a dor podem ser comuns entre as diferentes doenças e que diferentes mecanismos podem produzir um resultado semelhante.

Para desenvolver uma abordagem de sucesso dirigida para o controlo da dor, será importante determinar, por exemplo, se um paciente está a sofrer de dor espontânea ou evocada, que

employed in clinical practice and research trials to measure pain and the efficacy of analgesic drugs. Pain assessment often constitutes an evaluation of sensory pain qualities, the affective response to pain, and physical and psychosocial functioning, but none of these parameters reveals neurobiological features of pain that can be targeted by treatment interventions.

Treatment recommendations for neuropathic pain are issued for particular conditions defined by disease etiology (Finnerup et al. 2005), despite the fact that the etiological cause of neural damage is not equivalent to the neurobiological mechanisms responsible for persisting pain. Assuming that all forms of neuropathic pain are similar, evidence of analgesic efficacy in one disease is often applied to neuropathic pain in general (Finnerup et al. 2005). As a consequence, algorithms designed to determine the best analgesic treatment for an individual patient focus on comorbidities and associated risks of adverse effects and not on the nature or phenotype of pain (Dworkin et al. 2007). Given the inability to identify pain mechanisms in patients, a standardized and comprehensive classification of pain phenotypes may provide the next best approach to capture relevant information that may indirectly reflect pain mechanisms. To define such subtypes of pain, it would be necessary to comprehensively examine constellations of pain-related symptoms and signs and reveal distinct and reliable patterns of association. Single symptoms or signs are not suitable because they may be caused by different mechanisms; for example, mechanical allodynia is observed in models of peripheral or central sensitization reduced inhibitory control in the spinal cord or after microglial activation in the dorsal horn. A standardized assessment of symptoms and signs would allow investigators to test the effects of analgesic drugs on unique features of particular pain subtypes and thus improve the translation of preclinical findings (Joshi et al. 2006). This information might help predict treatment response in individual patients by matching their pain profiles with established pain subtypes that are known to respond to certain treatments (Figure 4).

GENETIC DETERMINANTS OF NEUROPATHIC PAIN

Genetic variants that alter the risk of developing neuropathic pain and the degree of its severity offer an opportunity for investigators to define molecular mechanisms; they may also provide diagnostic tools and targets for treatment. Two general strategies are possible for human genetic studies: identifying rare mutations with large effects that produce distinct genetic diseases, or studying common genetic variants with smaller effects in large patient cohorts. Inbred mouse strains can be used to establish the extent to which neuropathic pain-like behavior is heritable, whereas expression profiling and mutation studies can identify those genes that affect the pain phenotype, and by which mechanism. Analysis of analgesic targets can also identify genetic modulators of neuropathic pain (Table 3).

Pain Heritability

Because many causes of neural damage associated with neuropathic pain are sporadic, it is rarely possible to rely on family history and classic genetic techniques to evaluate the degree to which a heritable susceptibility for developing the pain is involved. However, two recent twin studies using experimental (nociceptive) pain models in healthy volunteers have estimated the impact of inherited heritability of pain sensitivity with a broad range 20%-60% (Nielsen et al. 2008, Norbury et al. 2007), the significance of which is difficult to interpret. A study using 11 inbred mice strains tested with 12 different pain measures revealed heritability between 30% and 76% (Mogil et al. 1999a). With respect to pain-like behavior following nerve injury, three measures were recorded: the paw withdrawal threshold for mechanical stimuli, the thermal pain threshold (latency of response), and autotomy (scratching and biting of the denervated hindpaw). These behaviors gave heritability estimates of 45%, 45%, and 63%, respectively, and suggest that the neuropathic pain phenotype varies widely in outbred rodent strains, as it does in patients.

mecanismos estão a causar a dor, e como esses mecanismos respondem às drogas com diferentes mecanismos de ação. Em vez disso, escalas rudimentares de avaliação de intensidade da dor global são geralmente utilizadas na prática clínica e testes de pesquisas para medir a dor e a eficácia de medicamentos analgésicos. A avaliação da dor, muitas vezes constitui uma avaliação das qualidades sensoriais da dor, a resposta afetiva à dor, e funcionamento físico e psicossocial, mas nenhum desses parâmetros revela características neurobiológicas da dor que podem ser alvo de intervenções de tratamento.

Recomendações de tratamento para a dor neuropática são emitidas para condições particulares definidas pela etiologia da doença (Finnerup et al. 2005), apesar do facto de que a causa etiológica da lesão neural não é equivalente aos mecanismos neurobiológicos responsáveis pela dor persistente. Supondo-se que todas as formas de dor neuropática são semelhantes, a prova da eficácia analgésica numa doença é muitas vezes aplicada à dor neuropática em geral (Finnerup et al. 2005). Como consequência, os algoritmos criados para determinar o melhor tratamento analgésico para um paciente individual focam-se em co-morbidades e riscos associados de efeitos adversos e não na natureza ou fenótipo da dor (Dworkin et al. 2007). Dada a impossibilidade de identificar os mecanismos da dor em pacientes, uma classificação padronizada e abrangente de fenótipos de dor pode fornecer a segunda melhor abordagem para captar informações relevantes que podem refletir indiretamente mecanismos da dor. Para definir esses subtipos de dor, seria necessário examinar exaustivamente constelações de sintomas e sinais relacionados com a dor e revelar padrões de associação distintos e fiáveis. Sintomas ou sinais individuais não são adequados uma vez que podem ser causados por diferentes mecanismos, por exemplo, a alodinia mecânica é observada em modelos de sensibilização periférica ou central de controlo reduzido inibitório na medula espinal ou depois da ativação da micróglia no corno dorsal. A avaliação padronizada de sintomas e sinais permitiria aos investigadores testar os efeitos de drogas analgésicas com características únicas de subtipos particulares de dor e, assim, melhorar a tradução de resultados pré-clínicos (Joshi et al. 2006). Esta informação pode ajudar a prever a resposta ao tratamento em pacientes individuais, fazendo corresponder os seus perfis de dor com os subtipos de dor estabelecidos que são conhecidos por responder a certos tratamentos (Figura 4).

DETERMINANTES GENÉTICOS DA DOR NEUROPÁTICA

As variantes genéticas que alteram o risco de desenvolvimento de dor neuropática e do grau de sua gravidade oferecem uma oportunidade para os investigadores definirem os mecanismos moleculares; também podem fornecer ferramentas de diagnóstico e alvos para o tratamento. Duas estratégias gerais são possíveis para estudos genéticos humanos: identificação de mutações raras, com grandes efeitos que produzem diferentes doenças genéticas, ou estudar variantes genéticas comuns com efeitos menores em grupos maiores de pacientes. Estirpes de ratos consanguíneos podem ser utilizadas para determinar a extensão em que o comportamento da dor neuropática é hereditário, ao passo que o perfil de expressão e estudos de mutação podem identificar os genes que afetam o fenótipo da dor, e por qual mecanismo. A análise de alvos analgésicos pode também identificar moduladores genéticos da dor neuropática (Tabela 3).

Hereditariedade da Dor

Porque muitas causas de lesões neuronais associadas com a dor neuropática são esporádicas, raramente é possível contar com a história da família e técnicas genéticas clássicas para avaliar o grau de envolvimento da suscetibilidade herdada para o desenvolvimento da dor. No entanto, dois estudos de gémeos recentes, utilizando modelos experimentais (nociceptivos) de dor em voluntários saudáveis estimaram o impacto da hereditariedade herdada da sensibilidade à dor com uma ampla gama de 20% - 60% (Nielsen et al. 2008, Norbury et al. 2007), cujo significado é difícil de interpretar. Um estudo com 11 linhagens consanguíneas de ratos testados com 12 medidas diferentes da dor revelou herdabilidade entre 30% e 76% (Mogil et al. 1999a). No que diz respeito ao comportamento semelhante à dor após a lesão do nervo, três medidas foram registradas: o limiar de retirada da pata para os estímulos mecânicos, o limiar de dor térmica (latência de resposta) e autotomia (arranhar e

Genetic Risk of Developing Neuropathic Pain

In humans, the genetic risk of developing neuropathic pain after neural injury, its extent, presentation, and duration are very likely to result from multiple risk-conferring genes. Case-control studies using whole-genome analysis or candidate gene association studies can be conducted to identify these genes. Association studies compare allele frequencies between unrelated subjects with and without a particular trait to identify DNA regions correlated with the trait. Alleles are DNA codes at a given position on the genome that constitute markers of coinherited regions of DNA known as haplotype blocks. A haplotype block significantly coinherited with a trait is a strong indication that the DNA contains a version of a gene that in some way modifies the carriers' phenotype to create the trait.

Candidate gene association studies have preliminarily identified polymorphisms in catechol-O-methyltransferase (COMT) that modulate nociceptive and dysfunctional (temporomandibular joint disorder) pain (Diatchenko et al. 2005, Nackley et al. 2006). COMT is an enzyme in the metabolism cascade for dopamine, norepinephrine, and epinephrine. Higher COMT activity leads to lower transmitter and pain levels (Diatchenko et al. 2007). Other such association studies have linked polymorphisms in the μ -opioid receptor 1 (OPRM1) to morphine sensitivity (Lotsch & Geisslinger 2007) and in the melanocortin-1 receptor (MCR1) to κ -opioid-induced analgesia in females (Mogil et al. 2003).

No whole-genome association study has been conducted yet for neuropathic pain. The problems are formidable: how to phenotype patients in a standardized way to eliminate spurious associations, which controls to use, and how large the cohorts need to be to retain sensitivity but eliminate false positive results that may arise from multiple testing. An estimated 2000-5000 patients and controls would be required for studies assaying 1 million SNPs at a significance level of $<10^{-7}$ (Wellcome-Consortium 2007). Potential whole-genome association studies include comparisons of patients who do and do not develop neuropathic pain after iatrogenic nerve injury and diabetic patients with peripheral neuropathy with and without pain. Another method is to use experimental methods to identify potential gene targets that can then be tested in smaller cohorts for association. This approach has led to the identification of a haplotype in the enzyme GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) that reduces the risk of persistent radicular back pain after discectomy (Tegeger et al. 2006). This GCH1 haplotype has a population frequency of 15.4% (~2%-3% of individuals have two copies and 20% have one copy), and homozygous carriers display lower experimental pain thresholds than do individuals with no copy (Tegeger et al. 2006, 2008). White blood cells from individuals with the haplotype have normal basal BH4 levels, but GCH1 activity fails to increase in response to a stress challenge (Tegeger et al. 2006).

GCH1 was identified in a study using expression profiles to identify genes regulated in the DRG of rats after peripheral nerve injury (Tegeger et al. 2006). Analysis of three distinct nerve injury models consistently indicated *de novo* expression of enzymes involved in the synthesis and recycling of tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 is an essential cofactor for aromatic amine hydroxylases that synthesize serotonin and catecholamines and for all nitric oxide synthases (Tegeger et al. 2006) (Figure 5). Increased BH4 synthesis in the injured DRG contributes to increase nitric oxide release and produces a large calcium flux in DRG neurons. GCH1 is the rate-limiting enzyme for the synthesis of BH4, and inhibition of GCH1 produces analgesia in rodent models of neuropathic pain. These findings demonstrate the validity of translational pain research and the power of studying neuropathic pain in parallel in preclinical and clinical models.

morder a pata traseira desnervada). Estes comportamentos deram estimativas de herdabilidade de 45%, 45% e 63%, respetivamente, e sugerem que o fenótipo de dor neuropática varia amplamente em linhagens de roedores exsanguíneos, como acontece em pacientes.

Risco Genético de Desenvolver Dor Neuropática

Em humanos, o risco genético de desenvolver a dor neuropática após lesão neural, a sua extensão, apresentação e duração são muito propensos a resultar de múltiplos genes conferentes de risco. Estudos de casos-controlo utilizando análise do genoma inteiro ou estudos de associação de genes candidatos podem ser realizados para identificar esses genes. Os estudos de associação comparam frequências alélicas entre os indivíduos não relacionados, com e sem uma característica específica para identificar regiões de ADN correlacionadas com a característica. Alelos são códigos de ADN numa dada posição do genoma que constituem marcadores de regiões co-herdadas de ADN conhecidas como blocos de haplótipos. Um bloco de haplótipo significativamente co-herdado com uma característica é uma forte indicação de que o ADN contém uma versão de um gene que de algum modo modifica o fenótipo dos transportadores para criar a característica.

Estudos de associação de genes candidatos identificaram preliminarmente polimorfismos da catecol-O-metiltransferase (COMT) que modulam dor nociceptiva e disfuncional (disfunção da articulação temporomandibular) (Diatchenko et al. 2005, Nackley et al. 2006). COMT é uma enzima na cascata do metabolismo para a dopamina, norepinefrina e epinefrina. Atividade COMT mais alta conduz a menores níveis de dor e de transmissor (Diatchenko et al. 2007). Outros estudos de associação têm ligado tais polimorfismos do recetor μ -opióide 1 (OPRM1) à sensibilidade à morfina (Lotsch & Geisslinger 2007) e no recetor de melanocortina-1 (MCR1) a analgesia induzida por κ -opióide em indivíduos do sexo feminino (Mogil et al. 2003).

Nenhum estudo de associação do genoma completo foi realizado ainda para a dor neuropática. Os problemas são enormes: como fenotipar os pacientes de forma padronizada para eliminar associações espúrias, que controlos usar, e quão grandes os coortes precisam ser para reter sensibilidade, mas eliminar falsos resultados positivos que podem surgir de múltiplos testes. Cerca de 2000-5000 pacientes seriam necessários para os estudos que avaliam 1 milhão de SNPs num nível de significância de $<10^{-7}$ (Wellcome Consortium-2007). Potenciais estudos de associação de genoma completo incluem comparações dos pacientes que desenvolvem com os que não desenvolvem dor neuropática após lesão iatrogénica do nervo e os pacientes diabéticos com neuropatia periférica com e sem dor.

Um outro método é a utilização de métodos experimentais para identificar genes alvos potenciais que podem então ser testados em coortes menores para associação. Esta abordagem conduziu à identificação de um haplótipo na enzima GTP ciclohidrolase-1 (GCH1) que reduz o risco de dor persistente radicular após discectomia (Tegeder et al. 2006). Este haplótipo GCH1 tem uma frequência de 15,4% da população (~ 2% -3% dos indivíduos têm duas cópias e 20% têm uma cópia), e portadores homocigotos exibem um limiar de dor experimental menor do que os indivíduos sem cópia (Tegeder et al. 2006, 2008). Os leucócitos de indivíduos com o haplótipo têm níveis basais BH4 normais, mas a atividade GCH1 não aumenta em resposta a um desafio de stress (Tegeder et al. 2006).

GCH1 foi identificado num estudo utilizando perfis de expressão para identificar genes regulados no DRG de ratos após lesão de nervo periférico (Tegeder et al. 2006). A análise de três modelos distintos de lesão nervosa indicou de forma consistente a expressão *de novo* de enzimas envolvidas na síntese e na reciclagem de tetrahydrobiopterina (BH4). BH4 é um cofator essencial para hidroxilases de amins aromáticas que sintetizam serotonina e catecolaminas e para todas as sintases de óxido nítrico (Tegeder et al. 2006) (Figura 5). Aumento da síntese BH4 no DRG ferido contribui para aumentar a libertação de óxido nítrico e produz um grande fluxo de cálcio em neurónios DRG. GCH1 é a enzima limitante para a síntese de BH4, e inibição da GCH1 produz analgesia em modelos de dor neuropática em roedores. Estas descobertas demonstram a eficácia da pesquisa e da dor de translação, a vantagem de se estudar a dor neuropática, em paralelo, em modelos pré-clínicos e clínicos.

SUMMARY POINTS

1. Neural damage to either the PNS or CNS provokes maladaptive responses in nociceptive pathways that drive spontaneous pain and sensory amplification. This maladaptive plasticity leads to persistent changes and, therefore, needs to be considered a disease state of the nervous system in its own right, independent of the etiological factor that triggered it.
2. Multiple mechanisms are responsible for neuropathic pain. In the PNS, they include altered gene expression and changes in ion channels that lead to ectopic activity. In the CNS, the regulation of many genes also changes. In addition, synaptic facilitation and loss of inhibition at multiple levels of the neuraxis produce central amplification. Neuronal cell death and aberrant synaptic connectivity provide the structural basis for persistently altered processing of both nociceptive and innocuous afferent input.
3. Neural damage provokes vigorous and highly organized neuroimmune interactions that play a key role in initiating many cellular mechanisms that underlie persistent neuropathic pain.
4. Genetically determined susceptibility is likely to combine with the environment to determine the risk of developing neuropathic pain.
5. Given the complexity of numerous intertwined genetic, cellular, and molecular components that cause neuropathic pain, clinical classifications need to incorporate multiple aspects of the pain phenotype to guide the identification of underlying mechanisms and help assess the likelihood of response to treatment.

FUTURE ISSUES

1. Will selective sensory neuron-specific sodium channel blockers have utility in peripherally derived neuropathic pain?
2. The utility of preclinical models of neuropathic pain, for candidate gene identification and validation, pain mechanisms definition, and the investigation of treatment interventions need to be critically evaluated.
3. Will it be possible to reveal mechanisms of neuropathic pain in humans?
4. Will a mechanism-based clinical approach lead to improvements in diagnosis and treatment?
5. Will disease-modifying therapy prevent the development of neuropathic pain?
6. Once established, can neuropathic pain ever be reversed?
7. Will genes identified by expression profiling and SNP association studies provide targets for novel analgesics and biomarkers of neuropathic pain?
8. Whole genome association studies in carefully phenotyped cohorts are needed to identify genetic contributions to the risk of developing neuropathic pain.

Acknowledgments

We thank the NIH for support.

PONTOS SUMÁRIOS

1. Lesões neurais tanto para o SNP ou SNC provocam respostas inadaptadas em vias nociceptivas que impulsionam a dor espontânea e amplificação sensorial. Esta plasticidade inadequada leva a alterações persistentes e, portanto, tem de ser considerada um estado de doença do sistema nervoso por si só, independente do fator etiológico que a provocou.
2. Múltiplos mecanismos são responsáveis pela dor neuropática. Nos SNP, incluem a expressão de genes alterados e mudanças nos canais de iões que conduzem a atividade ectópica. No SNC, a regulação de muitos genes também muda. Além disso, a facilitação sináptica e a perda de inibição em múltiplos níveis do neuro-eixo produzem amplificação central. A morte celular neuronal e conectividade sináptica aberrante fornecem a base estrutural para o processamento persistentemente alterado tanto dos *inputs* nociceptivos como dos *inputs* aferentes inócuos.
3. As lesões neurais provocam interações neuroimunes vigorosas e altamente organizadas que desempenham um papel-chave no início de muitos mecanismos celulares que estão na base da dor neuropática persistente.
4. A suscetibilidade determinada geneticamente é suscetível de se combinar com o meio ambiente para determinar o risco de desenvolvimento de dor neuropática.
5. Dada a complexidade dos inúmeros componentes genéticos, celulares e moleculares interligados que causam dor neuropática, as classificações clínicas precisam incorporar vários aspetos do fenótipo dor para orientar a identificação de mecanismos subjacentes e ajudar a avaliar a probabilidade de resposta ao tratamento.

QUESTÕES FUTURAS

1. Os bloqueadores de canais de sódio de neurónios sensitivos específicos seletivos terão utilidade em dor neuropática derivada periféricamente?
2. A utilidade de modelos pré-clínicos de dor neuropática, para identificação e validação de genes candidatos, definição de mecanismos de dor e investigação de intervenções de tratamento precisam ser criticamente avaliadas.
3. Será possível revelar os mecanismos da dor neuropática em humanos?
4. Poderá uma abordagem clínica baseada em mecanismos conduzir a melhorias no diagnóstico e tratamento?
5. Poderá a terapia modificadora de doença prevenir o desenvolvimento da dor neuropática?
6. Será que uma vez estabelecida, a dor neuropática pode ser revertida?
7. Poderão que genes identificados por perfil de expressão e estudos de associação de SNP fornecer alvos para novos analgésicos e bio-marcadores de dor neuropática?
8. Estudos de associação do genoma inteiro em coortes cuidadosamente fenotipadas são necessários para identificar contribuições genéticas para o risco de desenvolvimento de dor neuropática.

Agradecimentos

Agradecemos ao NIH pelo apoio.

Glossary

Neuropathic pain, maladaptive plasticity caused by a lesion or disease affecting the somatosensory system. Alters nociceptive signal processing so that pain is felt in the absence of a stimulus, and responses to innocuous and noxious stimuli are enhanced

Dysfunctional pain, amplification of nociceptive signaling in the absence of either inflammation or neural lesions

Nociceptive pain, physiological pain produced by noxious stimuli that activate high-threshold nociceptor neurons

CNS, central nervous system

TRP, transient receptor potential

Inflammatory pain, pain hypersensitivity due to peripheral tissue inflammation involving the detection of active inflammation by nociceptors and a sensitization of the nociceptive system

PNS, peripheral nervous system

DRG, dorsal root ganglion

Central sensitization, an increase in synaptic strength in nociceptive circuits that results from synaptic facilitation or a reduction in inhibition

Peripheral sensitization, an increase in the sensitivity of the peripheral terminals of nociceptors due to a decrease in transduction threshold and an increase in membrane excitability

Allodynia, a painful response to a usually innocuous stimulus

Secondary hypersensitivity, pain from normal peripheral sensory inputs outside inflamed tissue due to plasticity (sensitization) within the CNS

NMDA, N-methyl-D-aspartate

GABA, gamma amino butyric acid

Hyperalgesia, a heightened response to a noxious stimulus

LITERATURE CITED

- Abbadie C. Chemokines, chemokine receptors and pain. *Trends Immunol* 2005;26:529–34. [PubMed: 16099720]
- Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, Cendan CM, Marsh S, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 2008;321:702–5. [PubMed: 18669863]
- Altier C, Dale CS, Kisilevsky AE, Chapman K, Castiglioni AJ, et al. Differential role of N-type calcium channel splice isoforms in pain. *J. Neurosci* 2007;27:6363–73. [PubMed: 17567797]
- Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J. Neurosci* 2005;25:2576–85. [PubMed: 15758167]
- Anand P, Birch R. Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. *Brain* 2002;125:113–22. [PubMed: 11834597]
- Baba H, Ji RR, Kohno T, Moore KA, Ataka T, et al. Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Mol. Cell Neurosci* 2003;24:818–30. [PubMed: 14664828]
- Balasubramanyan S, Stemkowski PL, Stebbing MJ, Smith PA. Sciatic chronic constriction injury produces cell-type-specific changes in the electrophysiological properties of rat substantia gelatinosa neurons. *J. Neurophysiol* 2006;96:579–90. [PubMed: 16611846]
- Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J. Neurosci* 2008;28:1398–403. [PubMed: 18256259]
- Bao L, Wang HF, Cai HJ, Tong YG, Jin SX, et al. Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina II of rat spinal cord. *Eur. J. Neurosci* 2002;16:175–85. [PubMed: 12169100]
- Becerra L, Morris S, Bazes S, Gostic R, Sherman S, et al. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *J. Neurosci* 2006;26:10646–57. [PubMed: 17050704]

Glossário

Dor neuropática - plasticidade inadequada causada por uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial. Altera o processamento de sinal nociceptivo de forma que a dor é sentida na ausência de um estímulo, e as respostas a estímulos inócuos e nocivos são reforçadas

Dor disfuncional - amplificação da sinalização nociceptiva na ausência de inflamação ou lesões neurais

Dor nociceptiva - dor fisiológica produzida por estímulos nocivos que ativam neurónios nociceptores de alto limiar

SNC - sistema nervoso central

TRP - potencial recetor transitório

Dor inflamatória - hipersensibilidade à dor devido à inflamação do tecido periférico envolvendo a deteção de inflamação ativa por nociceptores e sensibilização do sistema nociceptivo

SNP- sistema nervoso periférico

DRG - gânglio da raiz dorsal

Sensibilização central - um aumento na força sináptica em circuitos nociceptivos que resulta da facilitação sináptica ou de uma redução na inibição

Sensibilização periférica - aumento da sensibilidade dos terminais periféricos dos nociceptores devido a uma diminuição no limiar de transdução e um aumento da excitabilidade da membrana

Alodinia - uma resposta dolorosa a um estímulo normalmente inócuo

Hipersensibilidade secundária - dor de *inputs* sensoriais periféricos normais fora do tecido inflamado devido à plasticidade (sensibilização) no SNC

NMDA - N-metil-D-aspartato

GABA - ácido gama-amino butírico

Híperalgesia - uma resposta aumentada a um estímulo nocivo

LITERATURA CITADA

- Abbadie C. Chemokines, chemokine receptors and pain. *Trends Immunol* 2005;26:529–34. [PubMed: 16099720]
- Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, Cendan CM, Marsh S, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science* 2008;321:702–5. [PubMed: 18669863]
- Altier C, Dale CS, Kisilevsky AE, Chapman K, Castiglioni AJ, et al. Differential role of N-type calcium channel splice isoforms in pain. *J. Neurosci* 2007;27:6363–73. [PubMed: 17567797]
- Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J. Neurosci* 2005;25:2576–85. [PubMed: 15758167]
- Anand P, Birch R. Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates. *Brain* 2002;125:113–22. [PubMed: 11834597]
- Baba H, Ji RR, Kohno T, Moore KA, Ataka T, et al. Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Mol. Cell Neurosci* 2003;24:818–30. [PubMed: 14664828]
- Balasubramanyan S, Stemkowski PL, Stebbing MJ, Smith PA. Sciatic chronic constriction injury produces cell-type-specific changes in the electrophysiological properties of rat substantia gelatinosa neurons. *J. Neurophysiol* 2006;96:579–90. [PubMed: 16611846]
- Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J. Neurosci* 2008;28:1398–403. [PubMed: 18256259]
- Bao L, Wang HF, Cai HJ, Tong YG, Jin SX, et al. Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina II of rat spinal cord. *Eur. J. Neurosci* 2002;16:175–85. [PubMed: 12169100]
- Becerra L, Morris S, Bazes S, Gostic R, Sherman S, et al. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *J. Neurosci* 2006;26:10646–57. [PubMed: 17050704]

- Bee LA, Dickenson AH. Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. *Pain* 2008;140(1):209–23. [PubMed: 18809257]
- Beggs S, Salter MW. Stereological and somatotopic analysis of the spinal microglial response to peripheral nerve injury. *Brain Behav. Immun* 2007;21:624–33. [PubMed: 17267172]
- Benn SC, Woolf CJ. Adult neuron survival strategies—slamming on the brakes. *Nat. Rev. Neurosci* 2004;5:686–700. [PubMed: 15322527]
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87–107. [PubMed: 2837713]
- Berta T, Poirot O, Pertin M, Ji RR, Kellenberger S, Decosterd I. Transcriptional and functional profiles of voltage-gated Na(+) channels in injured and non-injured DRG neurons in the SNI model of neuropathic pain. *Mol. Cell Neurosci* 2008;37:196–208. [PubMed: 17964804]
- Bester H, Beggs S, Woolf CJ. Changes in tactile stimuli-induced behavior and c-Fos expression in the superficial dorsal horn and in parabrachial nuclei after sciatic nerve crush. *J. Comp. Neurol* 2000;428:45–61. [PubMed: 11058224]
- Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, Boissonade FM. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci. Lett* 2008;443(1):41–45. [PubMed: 18634850]
- Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, et al. Nociceptors are interleukin-1 β sensors. *J. Neurosci.* 2008In press
- Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain* 2005;128:2154–63. [PubMed: 15947060]
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–87. [PubMed: 17888574]
- Cafferty WB, McGee AW, Strittmatter SM. Axonal growth therapeutics: regeneration or sprouting or plasticity? *Trends Neurosci* 2008;31:215–20. [PubMed: 18395807]
- Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52:77–92. [PubMed: 17015228]
- Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988;32:89–94. [PubMed: 3340426]
- Chacur M, Milligan ED, Gazda LS, Armstrong C, Wang H, et al. A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral perisciatic immune activation in rats. *Pain* 2001;94:231–44. [PubMed: 11731060]
- Cheng HT, Suzuki M, Hegarty DM, Xu Q, Weyerbacher AR, et al. Inflammatory pain-induced signaling events following a conditional deletion of the N-methyl-D-aspartate receptor in spinal cord dorsal horn. *Neuroscience* 2008;155(3):948–58. [PubMed: 18621103]
- Chizh BA, Gohring M, Troster A, Quartey GK, Schmelz M, Koppert W. Effects of oral pregabalin and arepitan on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br. J. Anaesth* 2007;98:246–54. [PubMed: 17251214]
- Christoph T, Bahrenberg G, De Vry J, Englberger W, Erdmann VA, et al. Investigation of TRPV1 loss-of-function phenotypes in transgenic shRNA expressing and knockout mice. *Mol. Cell Neurosci* 2008;37:579–89. [PubMed: 18249134]
- Costigan M, Befort K, Karchewski L, Griffin RS, D'Urso D, et al. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC Neurosci* 2002;3:16. [PubMed: 12401135]
- Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005;438:1017–21. [PubMed: 16355225]
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006;444:894–98. [PubMed: 17167479]
- Crown ED, Gwak YS, Ye Z, Johnson KM, Hulsebosch CE. Activation of p38 MAP kinase is involved in central neuropathic pain following spinal cord injury. *Exp. Neurol* 2008;213(2):257–67. [PubMed: 18590729]

- Bee LA, Dickenson AH. Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. *Pain* 2008;140(1):209–23. [PubMed: 18809257]
- Beggs S, Salter MW. Stereological and somatotopic analysis of the spinal microglial response to peripheral nerve injury. *Brain Behav. Immun* 2007;21:624–33. [PubMed: 17267172]
- Benn SC, Woolf CJ. Adult neuron survival strategies—slamming on the brakes. *Nat. Rev. Neurosci* 2004;5:686–700. [PubMed: 15322527]
- Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87–107. [PubMed: 2837713]
- Berta T, Poirat O, Pertin M, Ji RR, Kellenberger S, Decosterd I. Transcriptional and functional profiles of voltage-gated Na(+) channels in injured and non-injured DRG neurons in the SNI model of neuropathic pain. *Mol. Cell Neurosci* 2008;37:196–208. [PubMed: 17964804]
- Bester H, Beggs S, Woolf CJ. Changes in tactile stimuli-induced behavior and c-Fos expression in the superficial dorsal horn and in parabrachial nuclei after sciatic nerve crush. *J. Comp. Neurol* 2000;428:45–61. [PubMed: 11058224]
- Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, Boissonade FM. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci. Lett* 2008;443(1):41–45. [PubMed: 18634850]
- Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K, Amaya F, Vardeh D, et al. Nociceptors are interleukin-1 β sensors. *J. Neurosci.* 2008In press
- Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain* 2005;128:2154–63. [PubMed: 15947060]
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–87. [PubMed: 17888574]
- Cafferty WB, McGee AW, Strittmatter SM. Axonal growth therapeutics: regeneration or sprouting or plasticity? *Trends Neurosci* 2008;31:215–20. [PubMed: 18395807]
- Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52:77–92. [PubMed: 17015228]
- Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988;32:89–94. [PubMed: 3340426]
- Chacur M, Milligan ED, Gazda LS, Armstrong C, Wang H, et al. A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral perisciatric immune activation in rats. *Pain* 2001;94:231–44. [PubMed: 11731060]
- Cheng HT, Suzuki M, Hegarty DM, Xu Q, Weyerbacher AR, et al. Inflammatory pain-induced signaling events following a conditional deletion of the N-methyl-d-aspartate receptor in spinal cord dorsal horn. *Neuroscience* 2008;155(3):948–58. [PubMed: 18621103]
- Chizh BA, Gohring M, Troster A, Quartey GK, Schmelz M, Koppert W. Effects of oral pregabalin and amitriptyline on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br. J. Anaesth* 2007;98:246–54. [PubMed: 17251214]
- Christoph T, Bahrenberg G, De Vry J, Englberger W, Erdmann VA, et al. Investigation of TRPV1 loss-of-function phenotypes in transgenic shRNA expressing and knockout mice. *Mol. Cell Neurosci* 2008;37:579–89. [PubMed: 18249134]
- Costigan M, Befort K, Karchewski L, Griffin RS, D'Urso D, et al. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC Neurosci* 2002;3:16. [PubMed: 12401135]
- Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005;438:1017–21. [PubMed: 16355225]
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006;444:894–98. [PubMed: 17167479]
- Crown ED, Gwak YS, Ye Z, Johnson KM, Hulsebosch CE. Activation of p38 MAP kinase is involved in central neuropathic pain following spinal cord injury. *Exp. Neurol* 2008;213(2):257–67. [PubMed: 18590729]

- Decosterd I, Ji RR, Abdi S, Tate S, Woolf CJ. The pattern of expression of the voltage-gated sodium channels Na(v)1.8 and Na(v)1.9 does not change in uninjured primary sensory neurons in experimental neuropathic pain models. *Pain* 2002;96:269–77. [PubMed: 11972999]
- Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000;87:149–58. [PubMed: 10924808]
- DeLeo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist* 2004;10:40–52. [PubMed: 14987447]
- Detloff MR, Fisher LC, McGaughy V, Longbrake EE, Popovich PG, Basso DM. Remote activation of microglia and pro-inflammatory cytokines predict the onset and severity of below-level neuropathic pain after spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol* 2008;212:337–47. [PubMed: 18511041]
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912–25. [PubMed: 18524793]
- Devor M. Centralization, central sensitization and neuropathic pain. Focus on “sciatic chronic constriction injury produces cell-type-specific changes in the electrophysiological properties of rat substantia gelatinosa neurons.”. *J. Neurophysiol* 2006;96:522–23. [PubMed: 16835360]
- Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. TRP ion channels and temperature sensation. *Annu. Rev. Neurosci* 2006;29:135–61. [PubMed: 16776582]
- Diatchenko L, Nackley AG, Tchivileva IE, Shabalina SA, Maixner W. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet* 2007;23:605–13. [PubMed: 18023497]
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet* 2005;14:135–43. [PubMed: 15537663]
- Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008;137:681–88. [PubMed: 18439759]
- Dong XW, Goregoaker S, Engler H, Zhou X, Mark L, et al. Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience* 2007;146:812–21. [PubMed: 17367951]
- Drenth JP, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J. Clin. Invest* 2007;117:3603–9. [PubMed: 18060017]
- Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 2006;129:963–76. [PubMed: 16434417]
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol* 2003;60:1524–34. [PubMed: 14623723]
- Dworkin RH, O’Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51. [PubMed: 17920770]
- Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, Aslan S, Thomas L, et al. μ O-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103:17030–35. [PubMed: 17077153]
- Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol. Dis* 1998;5:209–27. [PubMed: 9848092]
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289–305. [PubMed: 16213659]
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundam. Clin. Pharmacol* 2007a;21:129–36. [PubMed: 17391285]
- Finnerup NB, Sorensen L, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Jensen TS. Segmental hypersensitivity and spinothalamic function in spinal cord injury pain. *Exp. Neurol* 2007b;207:139–49. [PubMed: 17628539]
- Fischer MJ, Reeh PW. Sensitization to heat through G-protein-coupled receptor pathways in the isolated sciatic mouse nerve. *Eur. J. Neurosci* 2007;25:3570–75. [PubMed: 17610576]
- Flor H. Remapping somatosensory cortex after injury. *Adv. Neurol* 2003;93:195–204. [PubMed: 12894409]

- Decosterd I, Ji RR, Abdi S, Tate S, Woolf CJ. The pattern of expression of the voltage-gated sodium channels Na(v)1.8 and Na(v)1.9 does not change in uninjured primary sensory neurons in experimental neuropathic pain models. *Pain* 2002;96:269-77. [PubMed: 11972999]
- Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000;87:149-58. [PubMed: 10924808]
- DeLeo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist* 2004;10:40-52. [PubMed: 14987447]
- Detloff MR, Fisher LC, McGaughy V, Longbrake EE, Popovich PG, Basso DM. Remote activation of microglia and pro-inflammatory cytokines predict the onset and severity of below-level neuropathic pain after spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol* 2008;212:337-47. [PubMed: 18511041]
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-25. [PubMed: 18524793]
- Devor M. Centralization, central sensitization and neuropathic pain. Focus on “sciatic chronic constriction injury produces cell-type-specific changes in the electrophysiological properties of rat substantia gelatinosa neurons.”. *J. Neurophysiol* 2006;96:522-23. [PubMed: 16835360]
- Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. TRP ion channels and temperature sensation. *Annu. Rev. Neurosci* 2006;29:135-61. [PubMed: 16776582]
- Diatchenko L, Nackley AG, Tchivileva IE, Shabalina SA, Maixner W. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet* 2007;23:605-13. [PubMed: 18023497]
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet* 2005;14:135-43. [PubMed: 15537663]
- Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008;137:681-88. [PubMed: 18439759]
- Dong XW, Goregoaker S, Engler H, Zhou X, Mark L, et al. Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience* 2007;146:812-21. [PubMed: 17367951]
- Drenth JP, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J. Clin. Invest* 2007;117:3603-9. [PubMed: 18060017]
- Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 2006;129:963-76. [PubMed: 16434417]
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol* 2003;60:1524-34. [PubMed: 14623723]
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51. [PubMed: 17920770]
- Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, Aslan S, Thomas L, et al. muO-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006;103:17030-35. [PubMed: 17077153]
- Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol. Dis* 1998;5:209-27. [PubMed: 9848092]
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305. [PubMed: 16213659]
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundam. Clin. Pharmacol* 2007a;21:129-36. [PubMed: 17391285]
- Finnerup NB, Sorensen L, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Jensen TS. Segmental hypersensitivity and spinthalamic function in spinal cord injury pain. *Exp. Neurol* 2007b;207:139-49. [PubMed: 17628539]
- Fischer MJ, Reeh PW. Sensitization to heat through G-protein-coupled receptor pathways in the isolated sciatic mouse nerve. *Eur. J. Neurosci* 2007;25:3570-75. [PubMed: 17610576]
- Flor H. Remapping somatosensory cortex after injury. *Adv. Neurol* 2003;93:195-204. [PubMed: 12894409]

- Fu Y, Han J, Ishola T, Scerbo M, Adwanikar H, et al. PKA and ERK, but not PKC, in the amygdala contribute to pain-related synaptic plasticity and behavior. *Mol. Pain* 2008;4:26. [PubMed: 18631385]
- Fukuoka T, Kobayashi K, Yamanaka H, Obata K, Dai Y, Noguchi K. Comparative study of the distribution of the alpha-subunits of voltage-gated sodium channels in normal and axotomized rat dorsal root ganglion neurons. *J. Comp. Neurol* 2008;510:188–206. [PubMed: 18615542]
- Gold MS, Weinreich D, Kim CS, Wang R, Treanor J, et al. Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. *J. Neurosci* 2003;23:158–66. [PubMed: 12514212]
- Griffin RS, Costigan M, Brenner GJ, Ma CH, Scholz J, et al. Complement induction in spinal cord microglia results in anaphylatoxin C5a-mediated pain hypersensitivity. *J. Neurosci* 2007;27:8699–708. [PubMed: 17687047]
- Griffin, RS.; Woolf, CJ. Pharmacology of analgesia (Chapter 16). In: Golan, DE.; Tashjian, AH.; Armstrong, E.; Armstrong, AW., editors. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiological Basis of Drug Therapy*. Vol. 2nd ed.. Lippincott, Williams, and Wilkins; Baltimore, MD: 2007. p. 263-82.
- Guo LH, Schluesener HJ. The innate immunity of the central nervous system in chronic pain: the role of Toll-like receptors. *Cell Mol. Life Sci* 2007;64:1128–36. [PubMed: 17440679]
- Hains BC, Klein JP, Saab CY, Craner MJ, Black JA, Waxman SG. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury. *J. Neurosci* 2003;23:8881–92. [PubMed: 14523090]
- Hains BC, Waxman SG. Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. *Prog. Brain Res* 2007;161:195–203. [PubMed: 17618978]
- Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256–59. [PubMed: 17451879]
- Haythornthwaite JA, Clark MR, Pappagallo M, Raja SN. Pain coping strategies play a role in the persistence of pain in post-herpetic neuralgia. *Pain* 2003;106:453–60. [PubMed: 14659529]
- Hendrich J, Van Minh AT, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008;105:3628–33. [PubMed: 18299583]
- Hoffmann T, Sauer SK, Horch RE, Reeh PW. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials. *J. Neurosci* 2008;28:6281–84. [PubMed: 18550771]
- Hoyt SB, London C, Ok H, Gonzalez E, Duffy JL, et al. Benzazepinone Nav1.7 blockers: potential treatments for neuropathic pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett* 2007;17:6172–77. [PubMed: 17889534]
- Httut M, Misra P, Anand P, Birch R, Carlstedt T. Pain phenomena and sensory recovery following brachial plexus avulsion injury and surgical repairs. *J. Hand. Surg* 2006;31:596–605.
- Huang J, Zhang X, McNaughton PA. Inflammatory pain: the cellular basis of heat hyperalgesia. *Curr. Neuropharmacol* 2006;4:197–206. [PubMed: 18615146]
- Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron* 2007;55:365–76. [PubMed: 17678851]
- Hudmon A, Choi JS, Tyrrell L, Black JA, Rush AM, et al. Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci* 2008;28:3190–201. [PubMed: 18354022]
- Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum. Mutat* 2001;18:462–71. [PubMed: 11748840]
- Inoue K. The function of microglia through purinergic receptors: neuropathic pain and cytokine release. *Pharmacol. Ther* 2006;109:210–26. [PubMed: 16169595]
- Inoue K, Koizumi S, Tsuda M. The role of nucleotides in the neuron-glia communication responsible for the brain functions. *J. Neurochem* 2007;102:1447–58. [PubMed: 17697046]
- Iwata H, Takasusuki T, Yamaguchi S, Hori Y. NMDA receptor 2B subunit-mediated synaptic transmission in the superficial dorsal horn of peripheral nerve-injured neuropathic mice. *Brain Res* 2007;1135:92–101. [PubMed: 17198690]
- Jarvis MF, Honore P, Shieh CC, Chapman M, Joshi S, et al. A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104:8520–25. [PubMed: 17483457]

- Fu Y, Han J, Ishola T, Scerbo M, Adwanikar H, et al. PKA and ERK, but not PKC, in the amygdala contribute to pain-related synaptic plasticity and behavior. *Mol. Pain* 2008;4:26. [PubMed: 18631385]
- Fukuoka T, Kobayashi K, Yamanaka H, Obata K, Dai Y, Noguchi K. Comparative study of the distribution of the alpha-subunits of voltage-gated sodium channels in normal and axotomized rat dorsal root ganglion neurons. *J. Comp. Neurol* 2008;510:188-206. [PubMed: 18615542]
- Gold MS, Weinreich D, Kim CS, Wang R, Treanor J, et al. Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. *J. Neurosci* 2003;23:158-66. [PubMed: 12514212]
- Griffin RS, Costigan M, Brenner GJ, Ma CH, Scholz J, et al. Complement induction in spinal cord microglia results in anaphylatoxin C5a-mediated pain hypersensitivity. *J. Neurosci* 2007;27:8699-708. [PubMed: 17687047]
- Griffin, RS.; Woolf, CJ. Pharmacology of analgesia (Chapter 16). In: Golan, DE.; Tashjian, AH.; Armstrong, E.; Armstrong, AW., editors. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiological Basis of Drug Therapy*. Vol. 2nd ed.. Lippincott, Williams, and Wilkins; Baltimore, MD: 2007. p. 263-82.
- Guo LH, Schluesener HJ. The innate immunity of the central nervous system in chronic pain: the role of Toll-like receptors. *Cell Mol. Life Sci* 2007;64:1128-36. [PubMed: 17440679]
- Hains BC, Klein JP, Saab CY, Craner MJ, Black JA, Waxman SG. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury. *J. Neurosci* 2003;23:8881-92. [PubMed: 14523090]
- Hains BC, Waxman SG. Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. *Prog. Brain Res* 2007;161:195-203. [PubMed: 17618978]
- Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256-59. [PubMed: 17451879]
- Haythornthwaite JA, Clark MR, Pappagallo M, Raja SN. Pain coping strategies play a role in the persistence of pain in post-herpetic neuralgia. *Pain* 2003;106:453-60. [PubMed: 14659529]
- Hendrich J, Van Minh AT, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008;105:3628-33. [PubMed: 18299583]
- Hoffmann T, Sauer SK, Horch RE, Reeh PW. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials. *J. Neurosci* 2008;28:6281-84. [PubMed: 18550771]
- Hoyt SB, London C, Ok H, Gonzalez E, Duffy JL, et al. Benzazepinone Nav1.7 blockers: potential treatments for neuropathic pain. *Bioorg. Med. Chem. Lett* 2007;17:6172-77. [PubMed: 17889534]
- Hut M, Misra P, Anand P, Birch R, Carlstedt T. Pain phenomena and sensory recovery following brachial plexus avulsion injury and surgical repairs. *J. Hand. Surg* 2006;31:596-605.
- Huang J, Zhang X, McNaughton PA. Inflammatory pain: the cellular basis of heat hyperalgesia. *Curr. Neuropharmacol* 2006;4:197-206. [PubMed: 18615146]
- Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron* 2007;55:365-76. [PubMed: 17678851]
- Hudmon A, Choi JS, Tyrrell L, Black JA, Rush AM, et al. Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. *J. Neurosci* 2008;28:3190-201. [PubMed: 18354022]
- Indo Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum. Mutat* 2001;18:462-71. [PubMed: 11748840]
- Inoue K. The function of microglia through purinergic receptors: neuropathic pain and cytokine release. *Pharmacol. Ther* 2006;109:210-26. [PubMed: 16169595]
- Inoue K, Koizumi S, Tsuda M. The role of nucleotides in the neuron-glia communication responsible for the brain functions. *J. Neurochem* 2007;102:1447-58. [PubMed: 17697046]
- Iwata H, Takasusuki T, Yamaguchi S, Hori Y. NMDA receptor 2B subunit-mediated synaptic transmission in the superficial dorsal horn of peripheral nerve-injured neuropathic mice. *Brain Res* 2007;1135:92-101. [PubMed: 17198690]
- Jarvis MF, Honore P, Shieh CC, Chapman M, Joshi S, et al. A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104:8520-25. [PubMed: 17483457]

- Ji RR, Baba H, Brenner GJ, Woolf CJ. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat. Neurosci* 1999;2:1114–19. [PubMed: 10570489]
- Ji RR, Suter MR. p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Mol. Pain* 2007;3:33. [PubMed: 17974036]
- Jimenez-Diaz L, Geranton SM, Passmore GM, Leith JL, Fisher AS, et al. Local translation in primary afferent fibers regulates nociception. *PLoS ONE* 2008;3:e1961. [PubMed: 18398477]
- Jin X, Gereau RWt. Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor- α . *J. Neurosci* 2006;26:246–55. [PubMed: 16399694]
- Jorum E, Warncke T, Stubhaug A. Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine—a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain* 2003;101:229–35. [PubMed: 12583865]
- Joshi SK, Mikusa JP, Hernandez G, Baker S, Shieh CC, et al. Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain* 2006;123:75–82. [PubMed: 16545521]
- Juhl GI, Jensen TS, Norholt SE, Svensson P. Central sensitization phenomena after third molar surgery: a quantitative sensory testing study. *Eur. J. Pain* 2008;12:116–27. [PubMed: 17553713]
- Julien N, Goffaux P, Arsenaault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295–302. [PubMed: 15733656]
- Kalliomaki ML, Meyerson J, Gunnarsson U, Gordh T, Sandblom G. Long-term pain after inguinal hernia repair in a population-based cohort; risk factors and interference with daily activities. *Eur. J. Pain* 2008;12:214–25. [PubMed: 17606392]
- Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat. Med* 2008;14:331–36. [PubMed: 18264108]
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25. [PubMed: 16698416]
- Keller AF, Beggs S, Salter MW, De Koninck Y. Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain. *Mol. Pain* 2007;3:27. [PubMed: 17900333]
- Ketz AK. The experience of phantom limb pain in patients with combat-related traumatic amputations. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 2008;89:1127–32. [PubMed: 18503810]
- Khan GM, Chen SR, Pan HL. Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. *Neuroscience* 2002;114:291–99. [PubMed: 12204199]
- Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355–63. [PubMed: 1333581]
- Knabl J, Witschi R, Hosl K, Reinold H, Zeilhofer UB, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature* 2008;451:330–34. [PubMed: 18202657]
- Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J. Neurosci* 2000;20:1538–49. [PubMed: 10662843]
- Kohn T, Ji RR, Ito N, Allchorne AJ, Befort K, et al. Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain* 2005;117:77–87. [PubMed: 16098668]
- Koltzenburg M, Torebjork HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994;117(Pt 3): 579–91. [PubMed: 8032867]
- LaBuda CJ, Little PJ. Pharmacological evaluation of the selective spinal nerve ligation model of neuropathic pain in the rat. *J. Neurosci. Methods* 2005;144:175–81. [PubMed: 15910975]
- Lang PM, Fleckenstein J, Passmore GM, Brown DA, Grafe P. Retigabine reduces the excitability of unmyelinated peripheral human axons. *Neuropharmacology* 2008;54:1271–78. [PubMed: 18474382]
- Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel $\alpha 2\delta$ -1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J. Neurosci* 2004;24:8494–99. [PubMed: 15456823]

- Ji RR, Baba H, Brenner GJ, Woolf CJ. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat. Neurosci* 1999;2:1114–19. [PubMed: 10570489]
- Ji RR, Suter MR. p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Mol. Pain* 2007;3:33. [PubMed: 17974036]
- Jimenez-Diaz L, Geranton SM, Passmore GM, Leith JL, Fisher AS, et al. Local translation in primary afferent fibers regulates nociception. *PLoS ONE* 2008;3:e1961. [PubMed: 18398477]
- Jin X, Gereau RWt. Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor- α . *J. Neurosci* 2006;26:246–55. [PubMed: 16399694]
- Jorum E, Warncke T, Stubhaug A. Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine—a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain* 2003;101:229–35. [PubMed: 12583865]
- Joshi SK, Mikusa JP, Hernandez G, Baker S, Shieh CC, et al. Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain* 2006;123:75–82. [PubMed: 16545521]
- Juhl GI, Jensen TS, Norholt SE, Svensson P. Central sensitization phenomena after third molar surgery: a quantitative sensory testing study. *Eur. J. Pain* 2008;12:116–27. [PubMed: 17553713]
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295–302. [PubMed: 15733656]
- Kalliomaki ML, Meyerson J, Gunnarsson U, Gordh T, Sandblom G. Long-term pain after inguinal hernia repair in a population-based cohort; risk factors and interference with daily activities. *Eur. J. Pain* 2008;12:214–25. [PubMed: 17606392]
- Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, Park JY, Zhuang ZY, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat. Med* 2008;14:331–36. [PubMed: 18264108]
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25. [PubMed: 16698416]
- Keller AF, Beggs S, Salter MW, De Koninck Y. Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain. *Mol. Pain* 2007;3:27. [PubMed: 17900333]
- Ketz AK. The experience of phantom limb pain in patients with combat-related traumatic amputations. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 2008;89:1127–32. [PubMed: 18503810]
- Khan GM, Chen SR, Pan HL. Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats. *Neuroscience* 2002;114:291–99. [PubMed: 12204199]
- Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355–63. [PubMed: 1333581]
- Knabl J, Witschi R, Hosl K, Reinold H, Zeilhofer UB, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature* 2008;451:330–34. [PubMed: 18202657]
- Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J. Neurosci* 2000;20:1538–49. [PubMed: 10662843]
- Kohno T, Ji RR, Ito N, Allchorne AJ, Befort K, et al. Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain* 2005;117:77–87. [PubMed: 16098668]
- Koltzenburg M, Torebjork HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994;117(Pt 3): 579–91. [PubMed: 8032867]
- LaBuda CJ, Little PJ. Pharmacological evaluation of the selective spinal nerve ligation model of neuropathic pain in the rat. *J. Neurosci. Methods* 2005;144:175–81. [PubMed: 15910975]
- Lang PM, Fleckenstein J, Passmore GM, Brown DA, Grafe P. Retigabine reduces the excitability of unmyelinated peripheral human axons. *Neuropharmacology* 2008;54:1271–78. [PubMed: 18474382]
- Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel α 2 δ -1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J. Neurosci* 2004;24:8494–99. [PubMed: 15456823]

- Lotsch J, Geisslinger G. Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. *Pain* 2007;132:18–22. [PubMed: 17706868]
- Lu Y, Perl ER. Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I and II). *J. Neurosci* 2005;25:3900–7. [PubMed: 15829642]
- Luo L, Chang L, Brown SM, Ao H, Lee DH, et al. Role of peripheral hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated channel pacemaker channels in acute and chronic pain models in the rat. *Neuroscience* 2007;144:1477–85. [PubMed: 17196750]
- Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg* 2006;29:800–5. [PubMed: 16581259]
- Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 1997;278:279–83. [PubMed: 9323205]
- Matsumoto M, Xie W, Ma L, Ueda H. Pharmacological switch in A β -fiber stimulation-induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol. Pain* 2008;4:25. [PubMed: 18620588]
- Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, Kuzumaki N, Niikura K, et al. Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1952–65. [PubMed: 17957217]
- May A. Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurol. Sci* 2007;28(Suppl 2):S101–7. [PubMed: 17508154]
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137:7–15. [PubMed: 18410991]
- McGivern JG. Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain. *Drug Discov. Today* 2006;11:245–53. [PubMed: 16580601]
- Michaud K, Bombardier C, Emery P. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: Does abatacept make a difference? *Clin. Exp. Rheumatol* 2007;25:S35–45. [PubMed: 17977487]
- Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol. Rep* 2008;60:297–307. [PubMed: 18622054]
- Milligan ED, Sloane EM, Watkins LR. Glia in pathological pain: a role for fractalkine. *J. Neuroimmunol* 2008;198:113–20. [PubMed: 18547654]
- Miracourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC γ interneurons. *PLoS ONE* 2007;2:e1116. [PubMed: 17987109]
- Miyabe T, Miletic G, Miletic V. Loose ligation of the sciatic nerve in rats elicits transient up-regulation of Homer1a gene expression in the spinal dorsal horn. *Neurosci. Lett* 2006;398:296–99. [PubMed: 16448751]
- Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, et al. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain* 1999a;80:67–82. [PubMed: 10204719]
- Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, et al. Heritability of nociception II. ‘Types’ of nociception revealed by genetic correlation analysis. *Pain* 1999b;80:83–93. [PubMed: 10204720]
- Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003;100:4867–72. [PubMed: 12663858]
- Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J. Neurosci* 2002;22:6724–31. [PubMed: 12151551]
- Moss A, Beggs S, Vega-Avelaira D, Costigan M, Hathway GJ, et al. Spinal microglia and neuropathic pain in young rats. *Pain* 2007;128:215–24. [PubMed: 17110040]
- Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskiy O, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* 2006;314:1930–33. [PubMed: 17185601]
- Nassar MA, Baker MD, Levato A, Ingram R, Mallucci G, et al. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice. *Mol. Pain* 2006;2:33. [PubMed: 17052333]
- Nassar MA, Levato A, Stirling LC, Wood JN. Neuropathic pain develops normally in mice lacking both Nav1.7 and Nav1.8. *Mol. Pain* 2005;1:24. [PubMed: 16111501]

- Lotsch J, Geisslinger G. Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms. *Pain* 2007;132:18-22. [PubMed: 17706868]
- Lu Y, Perl ER. Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I and II). *J. Neurosci* 2005;25:3900-7. [PubMed: 15829642]
- Luo L, Chang L, Brown SM, Ao H, Lee DH, et al. Role of peripheral hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-modulated channel pacemaker channels in acute and chronic pain models in the rat. *Neuroscience* 2007;144:1477-85. [PubMed: 17196750]
- Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg* 2006;29:800-5. [PubMed: 16581259]
- Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 1997;278:279-83. [PubMed: 9323205]
- Matsumoto M, Xie W, Ma L, Ueda H. Pharmacological switch in Abeta-fiber stimulation-induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury. *Mol. Pain* 2008;4:25. [PubMed: 18620588]
- Matsuzawa-Yanagida K, Narita M, Nakajima M, Kuzumaki N, Niikura K, et al. Usefulness of antidepressants for improving the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety through actions at different brain sites. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1952-65. [PubMed: 17957217]
- May A. Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurol. Sci* 2007;28(Suppl 2):S101-7. [PubMed: 17508154]
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137:7-15. [PubMed: 18410991] McGivern JG. Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain. *Drug Discov. Today* 2006;11:245-53. [PubMed: 16580601]
- Michaud K, Bombardier C, Emery P. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: Does abatacept make a difference? *Clin. Exp. Rheumatol* 2007;25:S35-45. [PubMed: 17977487]
- Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol. Rep* 2008;60:297-307. [PubMed: 18622054]
- Milligan ED, Sloane EM, Watkins LR. Glia in pathological pain: a role for fractalkine. *J. Neuroimmunol* 2008;198:113-20. [PubMed: 18547654]
- Miracourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC γ interneurons. *PLoS ONE* 2007;2:e1116. [PubMed: 17987109]
- Miyabe T, Miletic G, Miletic V. Loose ligation of the sciatic nerve in rats elicits transient up-regulation of Homer1a gene expression in the spinal dorsal horn. *Neurosci. Lett* 2006;398:296-99. [PubMed: 16448751]
- Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, et al. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain* 1999a;80:67-82. [PubMed: 10204719]
- Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, et al. Heritability of nociception II. 'Types' of nociception revealed by genetic correlation analysis. *Pain* 1999b;80:83-93. [PubMed: 10204720]
- Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003;100:4867-72. [PubMed: 12663858]
- Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J. Neurosci* 2002;22:6724-31. [PubMed: 12151551]
- Moss A, Beggs S, Vega-Avelaira D, Costigan M, Hathway GJ, et al. Spinal microglia and neuropathic pain in young rats. *Pain* 2007;128:215-24. [PubMed: 17110040]
- Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskiy O, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* 2006;314:1930-33. [PubMed: 17185601]
- Nassar MA, Baker MD, Levato A, Ingram R, Mallucci G, et al. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice. *Mol. Pain* 2006;2:33. [PubMed: 17052333]
- Nassar MA, Levato A, Stirling LC, Wood JN. Neuropathic pain develops normally in mice lacking both Nav1.7 and Nav1.8. *Mol. Pain* 2005;1:24. [PubMed: 16111501]

- Neumann S, Braz JM, Skinner K, Llewellyn-Smith IJ, Basbaum AI. Innocuous, not noxious, input activates PKC γ interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers. *J. Neurosci* 2008;28:7936–44. [PubMed: 18685019]
- Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 2008;136:21–29. [PubMed: 17692462]
- Nieto FR, Entrena JM, Cendan CM, Pozo ED, Vela JM, Baeyens JM. Tetrodotoxin inhibits the development and expression of neuropathic pain induced by paclitaxel in mice. *Pain* 2008;137:520–31. [PubMed: 18037242]
- Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, Spector TD, McMahon SB. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain* 2007;130:3041–49. [PubMed: 17932101]
- Obata K, Katsura H, Miyoshi K, Kondo T, Yamanaka H, et al. Toll-like receptor 3 contributes to spinal glial activation and tactile allodynia after nerve injury. *J. Neurochem.* 2009In press
- Obata K, Yamanaka H, Fukuoka T, Yi D, Tokunaga A, et al. Contribution of injured and uninjured dorsal root ganglion neurons to pain behavior and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Pain* 2003;101:65–77. [PubMed: 12507701]
- Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, Higashi H, Shimoji K, Yoshimura M. Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. *J. Physiol* 2001;532:241–50. [PubMed: 11283238]
- Pedersen LH, Scheel-Kruger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain* 2007;127:17–26. [PubMed: 16965855]
- Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr. Opin. Neurol* 2002;15:633–38. [PubMed: 12352008]
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat. Rev. Neurosci* 2007;8:71–80. [PubMed: 17180164]
- Pertin M, Ji RR, Berta T, Powell AJ, Karchewski L, et al. Upregulation of the voltage-gated sodium channel beta2 subunit in neuropathic pain models: characterization of expression in injured and non-injured primary sensory neurons. *J. Neurosci* 2005;25:10970–80. [PubMed: 16306410]
- Pinto V, Derkach VA, Safronov BV. Role of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium channels in Adelta- and C-fiber conduction and synaptic transmission. *J. Neurophysiol* 2008;99:617–28. [PubMed: 18057109]
- Poeshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J. Pain* 2006;7:626–34. [PubMed: 16942948]
- Polgar E, Hughes DI, Arham AZ, Todd AJ. Loss of neurons from laminae I-III of the spinal dorsal horn is not required for development of tactile allodynia in the spared nerve injury model of neuropathic pain. *J. Neurosci* 2005;25:6658–66. [PubMed: 16014727]
- Rahman W, D’Mello R, Dickenson AH. Peripheral nerve injury-induced changes in spinal alpha(2)-adrenoceptor-mediated modulation of mechanically evoked dorsal horn neuronal responses. *J. Pain* 2008;9:350–59. [PubMed: 18226963]
- Romero-Sandoval EA, Horvath RJ, DeLeo JA. Neuroimmune interactions and pain: focus on glial-modulating targets. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008;9:726–34.
- Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996;119(Pt 2):347–54. [PubMed: 8800931]
- Roza C, Laird JM, Souslova V, Wood JN, Cervero F. The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol* 2003;550:921–26. [PubMed: 12824446]
- Roza C, Lopez-Garcia JA. Retigabine, the specific KCNQ channel opener, blocks ectopic discharges in axotomized sensory fibres. *Pain* 2008;138(3):537–45. [PubMed: 18331780]
- Saab CY, Waxman SG, Hains BC. Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res. Rev* 2008;58:226–35. [PubMed: 18486228]
- Saegusa H, Kurihara T, Zong S, Kazuno A, Matsuda Y, et al. Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type Ca²⁺ channel. *EMBO J* 2001;20:2349–56. [PubMed: 11350923]

- Neumann S, Braz JM, Skinner K, Llewellyn-Smith IJ, Basbaum AI. Innocuous, not noxious, input activates PKC γ interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers. *J. Neurosci* 2008;28:7936-44. [PubMed: 18685019]
- Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 2008;136:21-29. [PubMed: 17692462]
- Nieto FR, Entrena JM, Cendan CM, Pozo ED, Vela JM, Baeyens JM. Tetrodotoxin inhibits the development and expression of neuropathic pain induced by paclitaxel in mice. *Pain* 2008;137:520-31. [PubMed: 18037242]
- Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, Spector TD, McMahon SB. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain* 2007;130:3041-49. [PubMed: 17932101]
- Obata K, Katsura H, Miyoshi K, Kondo T, Yamanaka H, et al. Toll-like receptor 3 contributes to spinal glial activation and tactile allodynia after nerve injury. *J. Neurochem.* 2009 In press
- Obata K, Yamanaka H, Fukuoka T, Yi D, Tokunaga A, et al. Contribution of injured and uninjured dorsal root ganglion neurons to pain behavior and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Pain* 2003;101:65-77. [PubMed: 12507701]
- Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, Higashi H, Shimoji K, Yoshimura M. Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. *J. Physiol* 2001;532:241-50. [PubMed: 11283238]
- Pedersen LH, Scheel-Kruger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain* 2007;127:17-26. [PubMed: 16965855]
- Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr. Opin. Neurol* 2002;15:633-38. [PubMed: 12352008]
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat. Rev. Neurosci* 2007;8:71-80. [PubMed: 17180164]
- Pertin M, Ji RR, Berta T, Powell AJ, Karchewski L, et al. Upregulation of the voltage-gated sodium channel beta2 subunit in neuropathic pain models: characterization of expression in injured and non-injured primary sensory neurons. *J. Neurosci* 2005;25:10970-80. [PubMed: 16306410]
- Pinto V, Derkach VA, Safronov BV. Role of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium channels in Adelta- and C-fiber conduction and synaptic transmission. *J. Neurophysiol* 2008;99:617-28. [PubMed: 18057109]
- Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J. Pain* 2006;7:626-34. [PubMed: 16942948]
- Polgar E, Hughes DI, Arham AZ, Todd AJ. Loss of neurons from laminae I-III of the spinal dorsal horn is not required for development of tactile allodynia in the spared nerve injury model of neuropathic pain. *J. Neurosci* 2005;25:6658-66. [PubMed: 16014727]
- Rahman W, D'Mello R, Dickenson AH. Peripheral nerve injury-induced changes in spinal alpha(2)-adrenoceptor-mediated modulation of mechanically evoked dorsal horn neuronal responses. *J. Pain* 2008;9:350-59. [PubMed: 18226963]
- Romero-Sandoval EA, Horvath RJ, DeLeo JA. Neuroimmune interactions and pain: focus on glial-modulating targets. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2008;9:726-34.
- Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996;119(Pt 2):347-54. [PubMed: 8800931]
- Roza C, Laird JM, Souslova V, Wood JN, Cervero F. The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol* 2003;550:921-26. [PubMed: 12824446]
- Roza C, Lopez-Garcia JA. Retigabine, the specific KCNQ channel opener, blocks ectopic discharges in axotomized sensory fibres. *Pain* 2008;138(3):537-45. [PubMed: 18331780]
- Saab CY, Waxman SG, Hains BC. Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res. Rev* 2008;58:226-35. [PubMed: 18486228]
- Saegusa H, Kurihara T, Zong S, Kazuno A, Matsuda Y, et al. Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type Ca²⁺ channel. *EMBO J* 2001;20:2349-56. [PubMed: 11350923]

- Sarantopoulos CD, McCallum JB, Rigaud M, Fuchs A, Kwok WM, Hogan QH. Opposing effects of spinal nerve ligation on calcium-activated potassium currents in axotomized and adjacent mammalian primary afferent neurons. *Brain Res* 2007;1132:84–99. [PubMed: 17184741]
- Schmalhofer W, Calhoun J, Burrows R, Bailey T, Kohler MG, et al. ProTx-II, a selective inhibitor of NaV1.7 sodium channels, blocks action potential propagation in nociceptors. *Mol. Pharmacol* 2008;74(5):1476–84. [PubMed: 18728100]
- Scholz J, Abele A, Marian C, Haussler A, Herbert TA, et al. Low-dose methotrexate reduces peripheral nerve injury-evoked spinal microglial activation and neuropathic pain behavior in rats. *Pain* 2008;138:130–42. [PubMed: 18215468]
- Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J. Neurosci* 2005;25:7317–23. [PubMed: 16093381]
- Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci* 2007;10:1361–68. [PubMed: 17965656]
- Seiffers R, Mills CD, Woolf CJ. ATF3 increases the intrinsic growth state of DRG neurons to enhance peripheral nerve regeneration. *J. Neurosci* 2007;27:7911–20. [PubMed: 17652582]
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205–18. [PubMed: 1982347]
- Sheets PL, Heers C, Stoehr T, Cummins TR. Differential block of sensory neuronal voltage-gated sodium channels by lacosamide [(2R)-2-(acetylamino)-N-benzyl-3-methoxypropanamide], lidocaine, and carbamazepine. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 2008;326:89–99. [PubMed: 18378801]
- Soares S, Barnat M, Salim C, von Boxberg Y, Ravaille-Veron M, Nothias F. Extensive structural remodeling of the injured spinal cord revealed by phosphorylated MAP1B in sprouting axons and degenerating neurons. *Eur. J. Neurosci* 2007;26:1446–61. [PubMed: 17880387]
- Soares S, von Boxberg Y, Lombard MC, Ravaille-Veron M, Fischer I, et al. Phosphorylated MAP1B is induced in central sprouting of primary afferents in response to peripheral injury but not in response to rhizotomy. *Eur. J. Neurosci* 2002;16:593–606. [PubMed: 12270035]
- Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur. J. Pain* 2008;12(8):1078–89. [PubMed: 18367419]
- Staud R, Robinson ME, Price DD. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *J. Pain* 2007;8:893–901. [PubMed: 17681887]
- Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol* 2006;2:90–98. [PubMed: 16932662]
- Sullivan KA, Lentz SI, Roberts JL Jr, Feldman EL. Criteria for creating and assessing mouse models of diabetic neuropathy. *Curr. Drug Targets* 2008;9:3–13. [PubMed: 18220709]
- Suter MR, Wen YR, Decosterd I, Ji RR. Do glial cells control pain? *Neuron. Glia Biol* 2007;3:255–68. [PubMed: 18504511]
- Takasusuki T, Fujiwara T, Yamaguchi S, Fukushima T, Akagawa K, Hori Y. Enhancement of synaptic transmission and nociceptive behaviour in HPC-1/syntaxin 1A knockout mice following peripheral nerve injury. *Eur. J. Neurosci* 2007;26:2179–87. [PubMed: 17953616]
- Tandrup T, Woolf CJ, Coggeshall RE. Delayed loss of small dorsal root ganglion cells after transection of the rat sciatic nerve. *J. Comp. Neurol* 2000;422:172–80. [PubMed: 10842225]
- Tao YX, Rumbaugh G, Wang GD, Petralia RS, Zhao C, et al. Impaired NMDA receptor-mediated postsynaptic function and blunted NMDA receptor-dependent persistent pain in mice lacking postsynaptic density-93 protein. *J. Neurosci* 2003;23:6703–12. [PubMed: 12890763]
- Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, Woolf CJ, Geisslinger G, Lotsch J. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype. *Eur. J. Pain* 2008;12(8):1069–77. [PubMed: 18374612]
- Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat. Med* 2006;12:1269–77. [PubMed: 17057711]

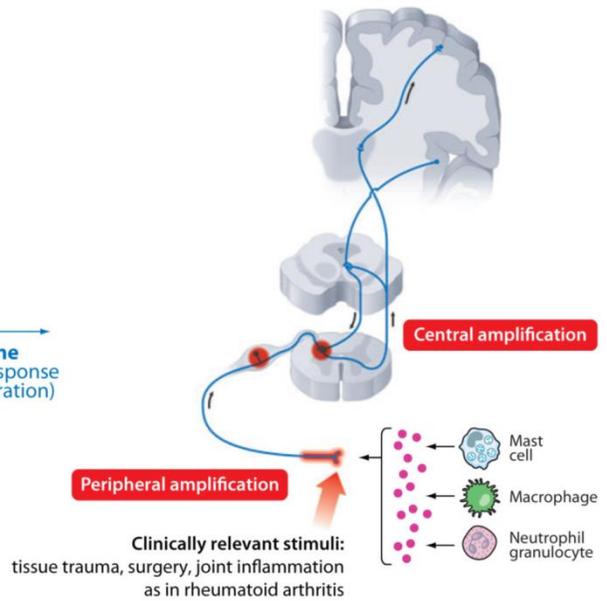
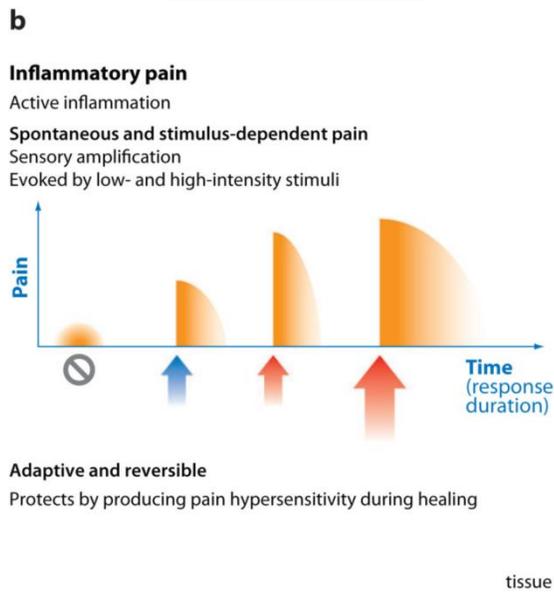
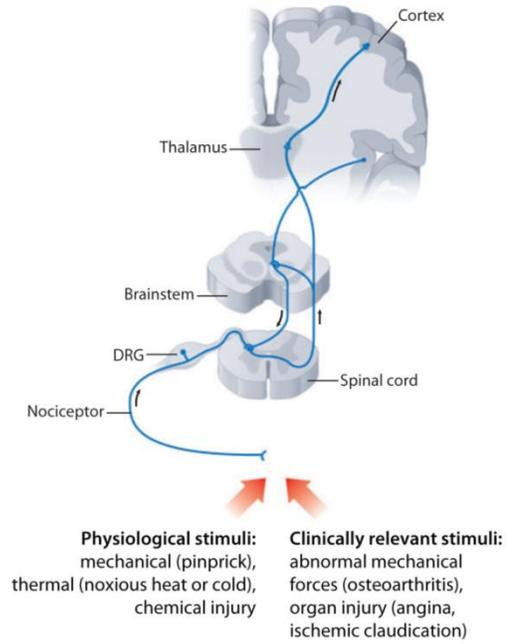
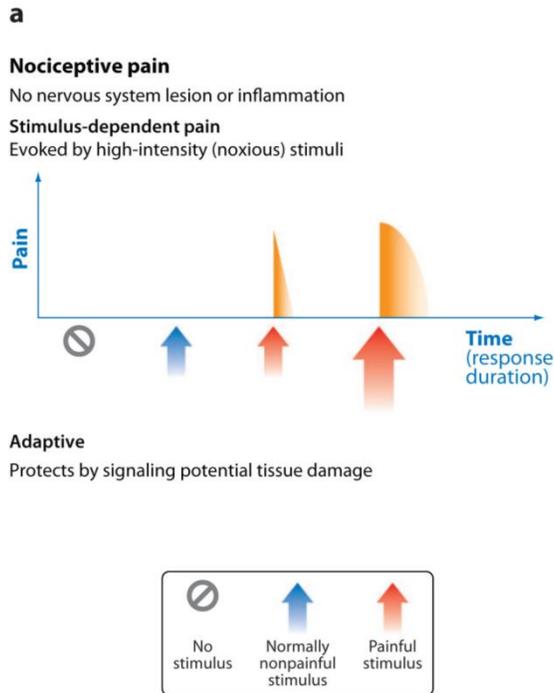
- Sarantopoulos CD, McCallum JB, Rigaud M, Fuchs A, Kwok WM, Hogan QH. Opposing effects of spinal nerve ligation on calcium-activated potassium currents in axotomized and adjacent mammalian primary afferent neurons. *Brain Res* 2007;1132:84-99. [PubMed: 17184741]
- Schmalhofer W, Calhoun J, Burrows R, Bailey T, Kohler MG, et al. ProTx-II, a selective inhibitor of NaV1.7 sodium channels, blocks action potential propagation in nociceptors. *Mol. Pharmacol* 2008;74(5):1476-84. [PubMed: 18728100]
- Scholz J, Abele A, Marian C, Haussler A, Herbert TA, et al. Low-dose methotrexate reduces peripheral nerve injury-evoked spinal microglial activation and neuropathic pain behavior in rats. *Pain* 2008;138:130-42. [PubMed: 18215468]
- Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J. Neurosci* 2005;25:7317-23. [PubMed: 16093381]
- Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci* 2007;10:1361-68. [PubMed: 17965656]
- Seiffers R, Mills CD, Woolf CJ. ATF3 increases the intrinsic growth state of DRG neurons to enhance peripheral nerve regeneration. *J. Neurosci* 2007;27:7911-20. [PubMed: 17652582]
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-18. [PubMed: 1982347]
- Sheets PL, Heers C, Stoehr T, Cummins TR. Differential block of sensory neuronal voltage-gated sodium channels by lacosamide [(2R)-2-(acetilamino)-N-benzyl-3-methoxypropanamide], lidocaine, and carbamazepine. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 2008;326:89-99. [PubMed: 18378801]
- Soares S, Barnat M, Salim C, von Boxberg Y, Ravaille-Veron M, Nothias F. Extensive structural remodeling of the injured spinal cord revealed by phosphorylated MAP1B in sprouting axons and degenerating neurons. *Eur. J. Neurosci* 2007;26:1446-61. [PubMed: 17880387]
- Soares S, von Boxberg Y, Lombard MC, Ravaille-Veron M, Fischer I, et al. Phosphorylated MAP1B is induced in central sprouting of primary afferents in response to peripheral injury but not in response to rhizotomy. *Eur. J. Neurosci* 2002;16:593-606. [PubMed: 12270035]
- Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur. J. Pain* 2008;12(8):1078-89. [PubMed: 18367419]
- Staud R, Robinson ME, Price DD. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *J. Pain* 2007;8:893-901. [PubMed: 17681887]
- Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol* 2006;2:90-98. [PubMed: 16932662]
- Sullivan KA, Lentz SI, Roberts JL Jr, Feldman EL. Criteria for creating and assessing mouse models of diabetic neuropathy. *Curr. Drug Targets* 2008;9:3-13. [PubMed: 18220709]
- Suter MR, Wen YR, Decosterd I, Ji RR. Do glial cells control pain? *Neuron. Glia Biol* 2007;3:255-68. [PubMed: 18504511]
- Takasusuki T, Fujiwara T, Yamaguchi S, Fukushima T, Akagawa K, Hori Y. Enhancement of synaptic transmission and nociceptive behaviour in HPC-1/syntaxin 1A knockout mice following peripheral nerve injury. *Eur. J. Neurosci* 2007;26:2179-87. [PubMed: 17953616]
- Tandrup T, Woolf CJ, Coggeshall RE. Delayed loss of small dorsal root ganglion cells after transection of the rat sciatic nerve. *J. Comp. Neurol* 2000;422:172-80. [PubMed: 10842225]
- Tao YX, Rumbaugh G, Wang GD, Petralia RS, Zhao C, et al. Impaired NMDA receptor-mediated post-synaptic function and blunted NMDA receptor-dependent persistent pain in mice lacking postsynaptic density-93 protein. *J. Neurosci* 2003;23:6703-12. [PubMed: 12890763]
- Tegeder I, Adolph J, Schmidt H, Woolf CJ, Geisslinger G, Lotsch J. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype. *Eur. J. Pain* 2008;12(8):1069-77. [PubMed: 18374612]
- Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat. Med* 2006;12:1269-77. [PubMed: 17057711]

- Thompson SW, Woolf CJ, Sivilotti LG. Small-caliber afferent inputs produce a heterosynaptic facilitation of the synaptic responses evoked by primary afferent A-fibers in the neonatal rat spinal cord in vitro. *J. Neurophysiol* 1993;69:2116–28. [PubMed: 8350135]
- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J. Pain* 2006;7:281–89. [PubMed: 16618472]
- Torres L, Dunlop DD, Peterfy C, Guermazi A, Prasad P, et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1033–40. [PubMed: 16713310]
- Torsney C, MacDermott AB. Disinhibition opens the gate to pathological pain signaling in superficial neurokinin 1 receptor-expressing neurons in rat spinal cord. *J. Neurosci* 2006;26:1833–43. [PubMed: 16467532]
- Tracey I. Imaging pain. *Br. J. Anaesth* 2008;101:32–39. [PubMed: 18556697]
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377–91. [PubMed: 17678852]
- Trang T, Beggs S, Salter MW. Purinoceptors in microglia and neuropathic pain. *Pflugers Arch* 2006;452:645–52. [PubMed: 16767466]
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–35. [PubMed: 18003941]
- Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci. Lett* 2006;399:85–90. [PubMed: 16469445]
- Vera-Portocarrero LP, Zhang ET, Ossipov MH, Xie JY, King T, et al. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization. *Neuroscience* 2006;140:1311–20. [PubMed: 16650614]
- Vierck CJ, Hansson PT, Yeziarski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: Are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135:7–10. [PubMed: 18215466]
- Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, et al. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979;7:103–11. [PubMed: 574931]
- Wallace VC, Blackbeard J, Pheby T, Segerdahl AR, Davies M, et al. Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy. *Pain* 2007;133:47–63. [PubMed: 17433546]
- Wallace VC, Cottrell DF, Brophy PJ, Fleetwood-Walker SM. Focal lysolecithin-induced demyelination of peripheral afferents results in neuropathic pain behavior that is attenuated by cannabinoids. *J. Neurosci* 2003;23:3221–33. [PubMed: 12716929]
- Watanabe K, Konno S, Sekiguchi M, Sasaki N, Honda T, Kikuchi S. Increase of 200-kDa neurofilament-immunoreactive afferents in the substantia gelatinosa in allodynic rats induced by compression of the dorsal root ganglion. *Spine* 2007;32:1265–71. [PubMed: 17515813]
- Watkins LR, Hutchinson MR, Ledebor A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins lecture. Glia as the “bad guys”: implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav. Immun* 2007;21:131–46. [PubMed: 17175134]
- Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. “Listening” and “talking” to neurons: implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Res. Rev* 2007;56:148–69. [PubMed: 17706291]
- Wellcome-Consort. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661–78. [PubMed: 17554300]
- White FA, Jung H, Miller RJ. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104:20151–58. [PubMed: 18083844]
- Witting N, Kupers RC, Svensson P, Jensen TS. A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 2006;120:145–54. [PubMed: 16368192]
- Woodbury CJ, Kullmann FA, McIlwrath SL, Koerber HR. Identity of myelinated cutaneous sensory neurons projecting to nociceptive laminae following nerve injury in adult mice. *J. Comp. Neurol* 2008;508:500–9. [PubMed: 18335545]

- Thompson SW, Woolf CJ, Sivilotti LG. Small-caliber afferent inputs produce a heterosynaptic facilitation of the synaptic responses evoked by primary afferent A-fibers in the neonatal rat spinal cord in vitro. *J. Neurophysiol* 1993;69:2116-28. [PubMed: 8350135]
- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J. Pain* 2006;7:281-89. [PubMed: 16618472]
- Torres L, Dunlop DD, Peterfy C, Guermazi A, Prasad P, et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1033-40. [PubMed: 16713310]
- Torsney C, MacDermott AB. Disinhibition opens the gate to pathological pain signaling in superficial neurokinin 1 receptor-expressing neurons in rat spinal cord. *J. Neurosci* 2006;26:1833-43. [PubMed: 16467532]
- Tracey I. Imaging pain. *Br. J. Anaesth* 2008;101:32-39. [PubMed: 18556697]
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-91. [PubMed: 17678852]
- Trang T, Beggs S, Salter MW. Purinoceptors in microglia and neuropathic pain. *Pflugers Arch* 2006;452:645-52. [PubMed: 16767466]
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-35. [PubMed: 18003941]
- Ulfenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci. Lett* 2006;399:85-90. [PubMed: 16469445]
- Vera-Portocarrero LP, Zhang ET, Ossipov MH, Xie JY, King T, et al. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization. *Neuroscience* 2006;140:1311-20. [PubMed: 16650614]
- Vierck CJ, Hansson PT, Yeziarski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: Are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135:7-10. [PubMed: 18215466]
- Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, et al. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979;7:103-11. [PubMed: 574931]
- Wallace VC, Blackbeard J, Pheby T, Segerdahl AR, Davies M, et al. Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy. *Pain* 2007;133:47-63. [PubMed: 17433546]
- Wallace VC, Cottrell DF, Brophy PJ, Fleetwood-Walker SM. Focal lyssolecithin-induced demyelination of peripheral afferents results in neuropathic pain behavior that is attenuated by cannabinoids. *J. Neurosci* 2003;23:3221-33. [PubMed: 12716929]
- Watanabe K, Konno S, Sekiguchi M, Sasaki N, Honda T, Kikuchi S. Increase of 200-kDa neurofilament-immunoreactive afferents in the substantia gelatinosa in allodynic rats induced by compression of the dorsal root ganglion. *Spine* 2007;32:1265-71. [PubMed: 17515813]
- Watkins LR, Hutchinson MR, Ledebor A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Norman Cousins lecture. Glia as the “bad guys”: implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav. Immun* 2007;21:131-46. [PubMed: 17175134]
- Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. “Listening” and “talking” to neurons: implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Res. Rev* 2007;56:148-69. [PubMed: 17706291]
- Wellcome-Consort. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78. [PubMed: 17554300]
- White FA, Jung H, Miller RJ. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104:20151-58. [PubMed: 18083844]
- Witting N, Kupers RC, Svensson P, Jensen TS. A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 2006;120:145-54. [PubMed: 16368192]
- Woodbury CJ, Kullmann FA, McIlwraith SL, Koerber HR. Identity of myelinated cutaneous sensory neurons projecting to nociceptive laminae following nerve injury in adult mice. *J. Comp. Neurol* 2008;508:500-9. [PubMed: 18335545]

- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353–64. [PubMed: 17678850]
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959–64. [PubMed: 10371588]
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765–69. [PubMed: 10846153]
- Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75–78. [PubMed: 1370574]
- Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke TV, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J. Neurosci* 2002;22:7746–53. [PubMed: 12196598]
- Yamamoto W, Sugiura A, Nakazato-Imasato E, Kita Y. Characterization of primary sensory neurons mediating static and dynamic allodynia in rat chronic constriction injury model. *J. Pharm. Pharmacol* 2008;60:717–22. [PubMed: 18498707]
- Yudin D, Hanz S, Yoo S, Iavnilovitch E, Willis D, et al. Localized regulation of axonal RanGTPase controls retrograde injury signaling in peripheral nerve. *Neuron* 2008;59:241–52. [PubMed: 18667152]
- Zhu W, Oxford GS. Phosphoinositide-3-kinase and mitogen activated protein kinase signaling pathways mediate acute NGF sensitization of TRPV1. *Mol. Cell Neurosci* 2007;34:689–700. [PubMed: 17324588]

- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353-64. [PubMed: 17678850]
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64. [PubMed: 10371588]
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-69. [PubMed: 10846153]
- Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75-78. [PubMed: 1370574]
- Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke TV, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J. Neurosci* 2002;22:7746-53. [PubMed: 12196598]
- Yamamoto W, Sugiura A, Nakazato-Imasato E, Kita Y. Characterization of primary sensory neurons mediating static and dynamic allodynia in rat chronic constriction injury model. *J. Pharm. Pharmacol* 2008;60:717–22. [PubMed: 18498707]
- Yudin D, Hanz S, Yoo S, Iavnilovitch E, Willis D, et al. Localized regulation of axonal RanGTPase controls retrograde injury signaling in peripheral nerve. *Neuron* 2008;59:241-52. [PubMed: 18667152]
- Zhu W, Oxford GS. Phosphoinositide-3-kinase and mitogen activated protein kinase signaling pathways mediate acute NGF sensitization of TRPV1. *Mol. Cell Neurosci* 2007;34:689-700. [PubMed: 17324588]



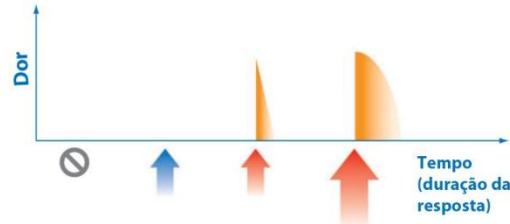
a

Dor Nocetiva

Não há lesão ou inflamação do sistema nervoso

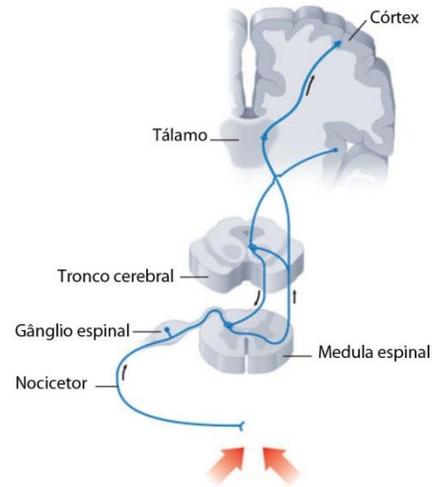
Dor dependente de estímulo

Causada por estímulos de alta intensidade (nocivo)



Adaptativa

Protege assinalando potenciais danos nos tecidos



Estímulos fisiológicos:
mecânico (picada),
termal (calor ou frio
nocivos), lesão química

**Estímulos clinicamente
relevantes:** forças
meânicas anormais
(osteoartrite), lesão nos
órgãos (angina, claudi-
cação isquêmica)

b

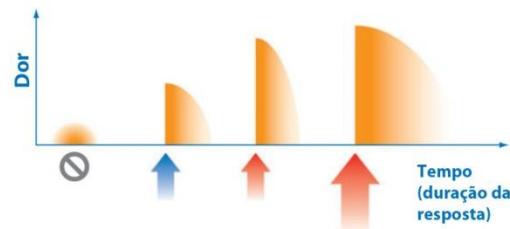
Dor inflamatória

Inflamação ativa

Dor espontânea e dependente de estímulo

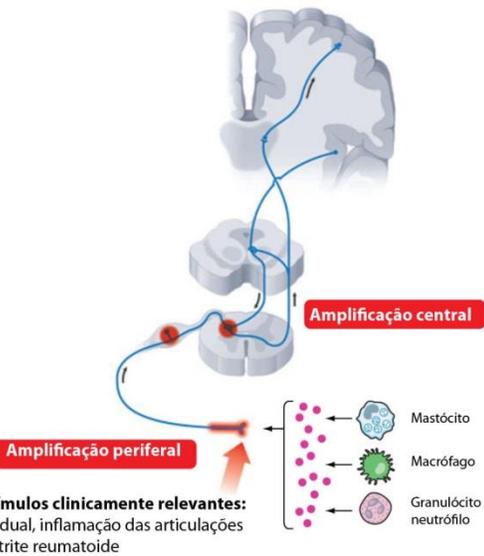
Ampliação sensorial

Causada por estímulos de alta e baixa intensidade



Adaptativa e reversível

Protege produzindo hipersensibilidade à dor durante a cura



Estímulos clinicamente relevantes:
trauma tecidual, inflamação das articulações
como na artrite reumatoide

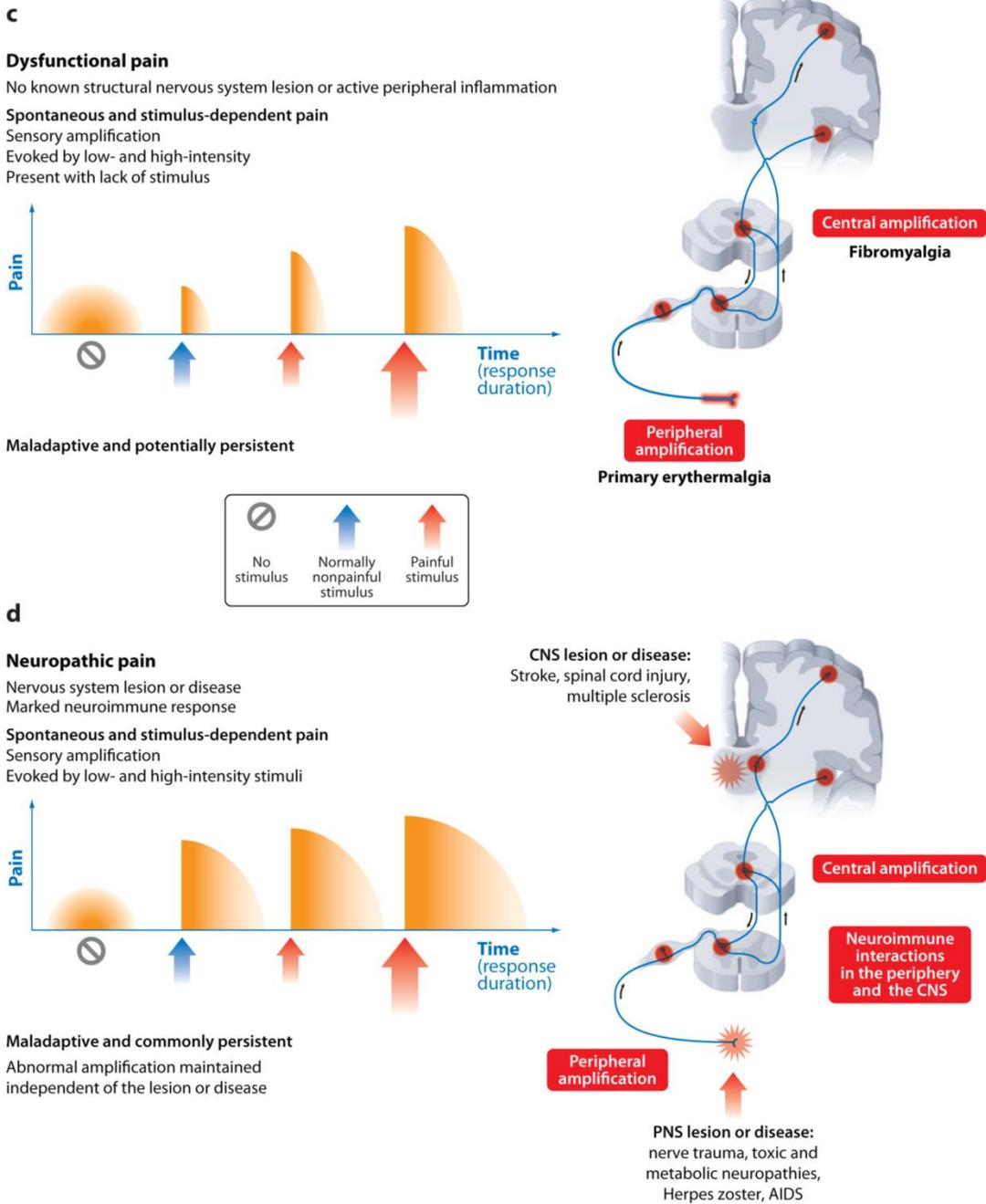


Figure 1. Pain syndromes. A summary of key features that distinguish and characterize the four major pain syndromes; nociceptive pain (a), inflammatory pain (b), dysfunctional pain (c), and neuropathic pain (d). (Image adapted from Griffin & Woolf 2007)

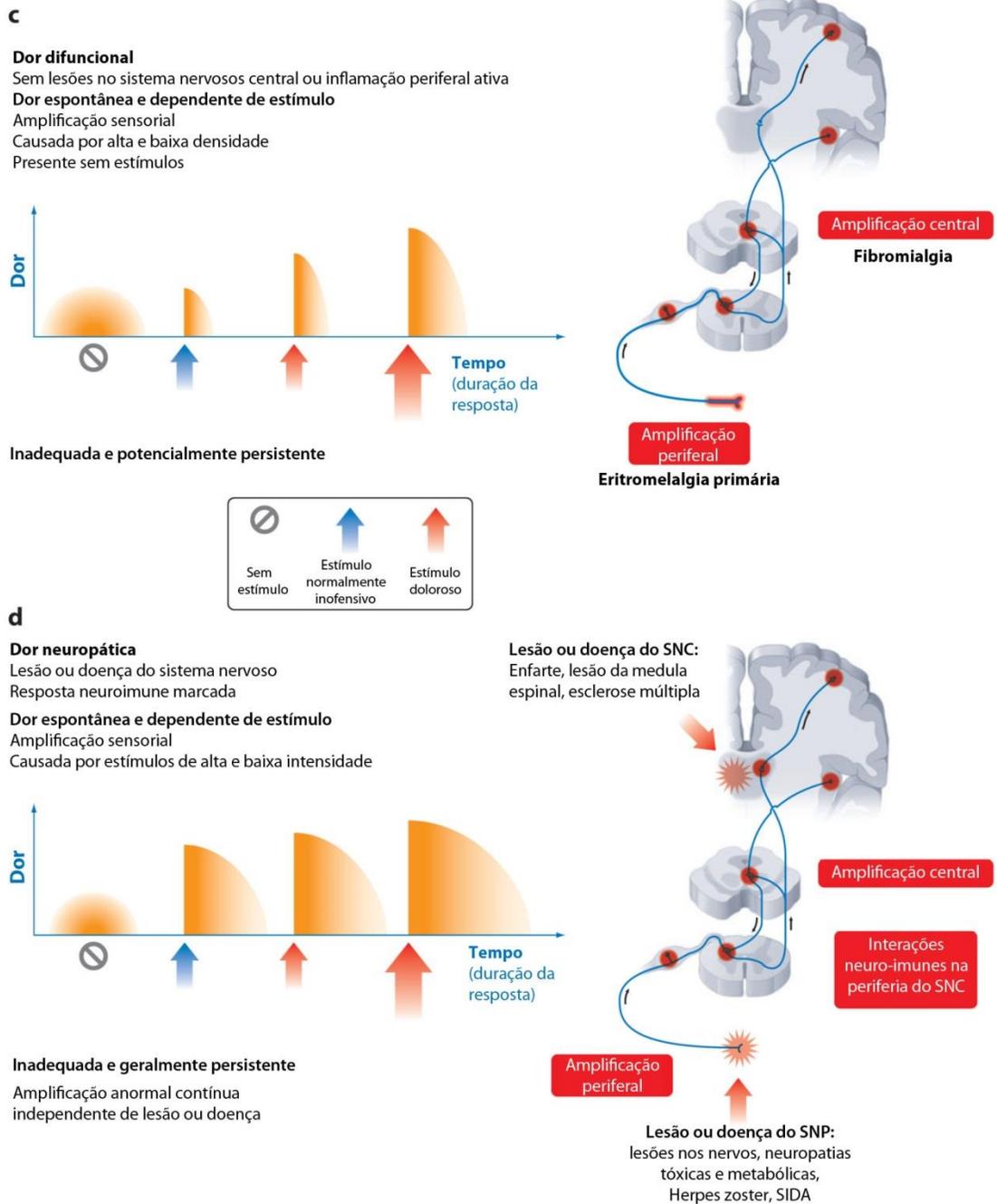


Figura 1. Síndromes de dor. Um resumo das principais características que distinguem e caracterizam as quatro principais síndromes de dor; dor nocetiva (a), dor inflamatória (b), dor disfuncional (c), e dor neuropática (d). (Imagem adaptada de Griffin & Woolf 2007)

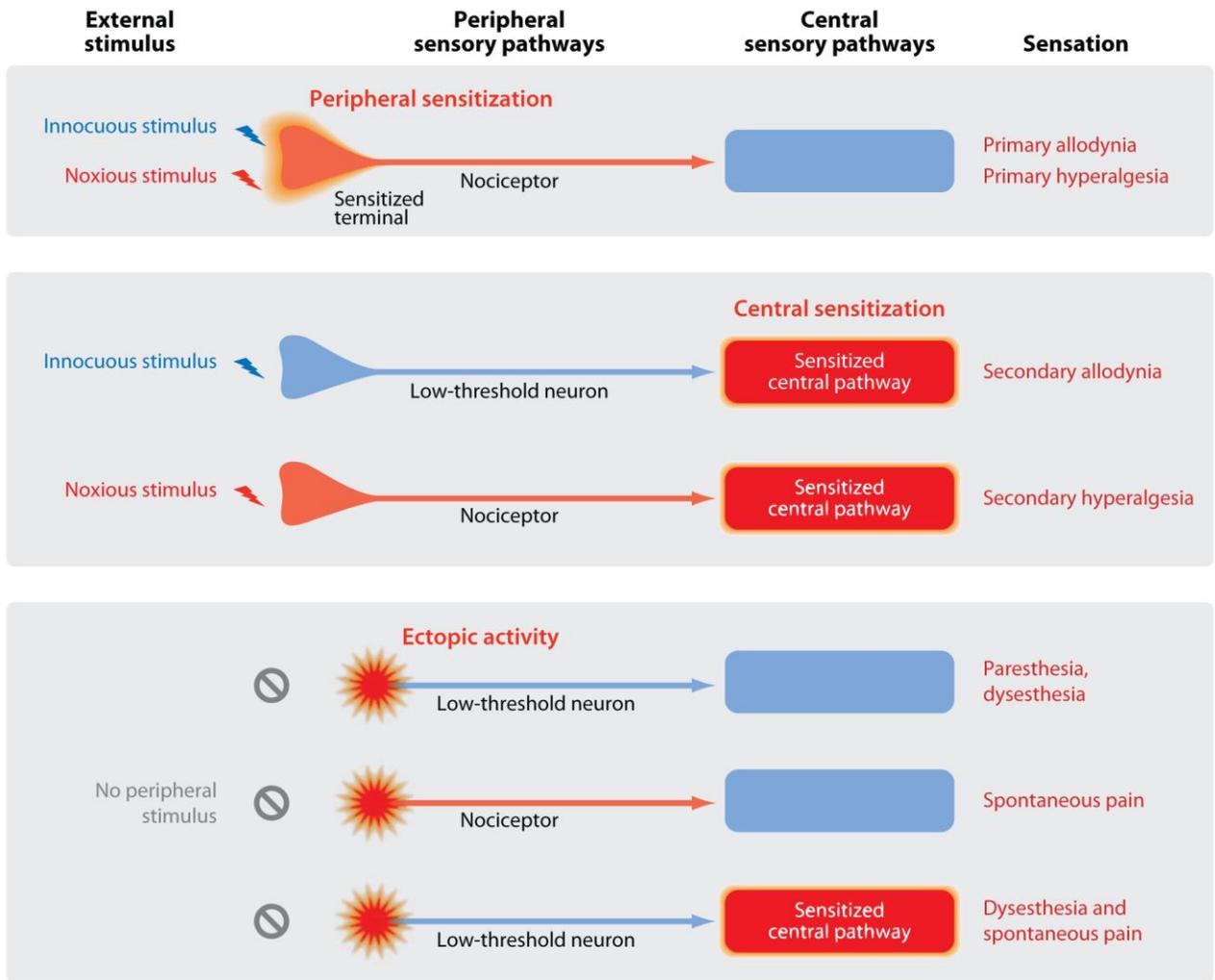


Figure 2. Stimulus-response relations and pain mechanisms. A representation of the relationship between external noxious and innocuous stimuli and the sensory responses they evoke, depending on which afferent fiber is activated (nociceptor or low-threshold neuron) and whether the sensitivity of either the peripheral nervous system (PNS) or the central nervous system (CNS) is disturbed to amplify the response to stimuli (sensitization) and generate ectopic impulses.

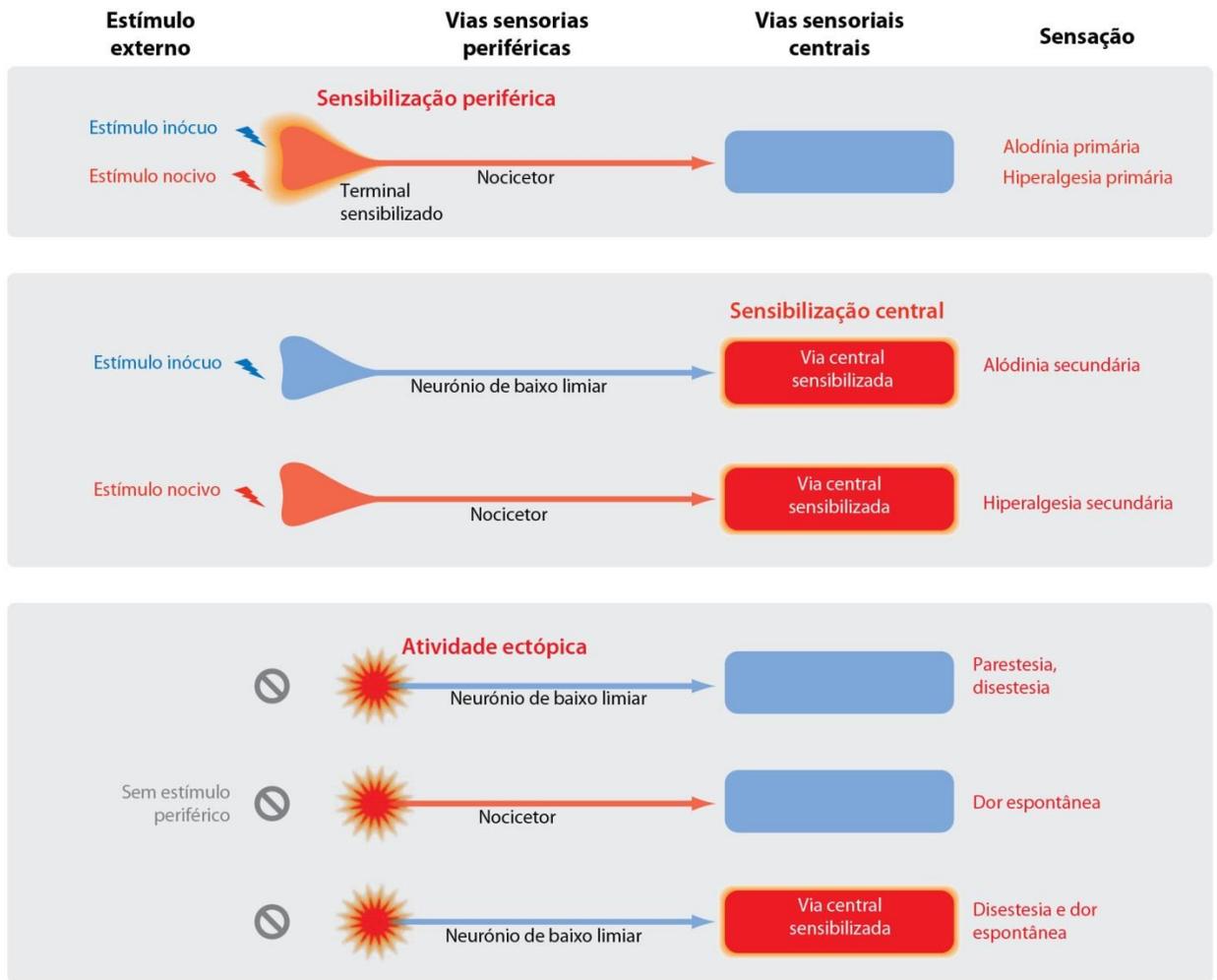


Figura 2. Relações estímulo-resposta e mecanismos da dor. Uma representação da relação entre estímulos nocivos e inócua externos e as respostas sensoriais que estes evocam, dependendo de qual fibra aferente é ativada (nociceptor ou neurónio de baixo limiar) e se a sensibilidade, quer do sistema nervoso periférico (SNP) ou do sistema nervoso central (SNC), é perturbada para amplificar a resposta aos estímulos (sensibilização) e gerar impulsos ectópicos.

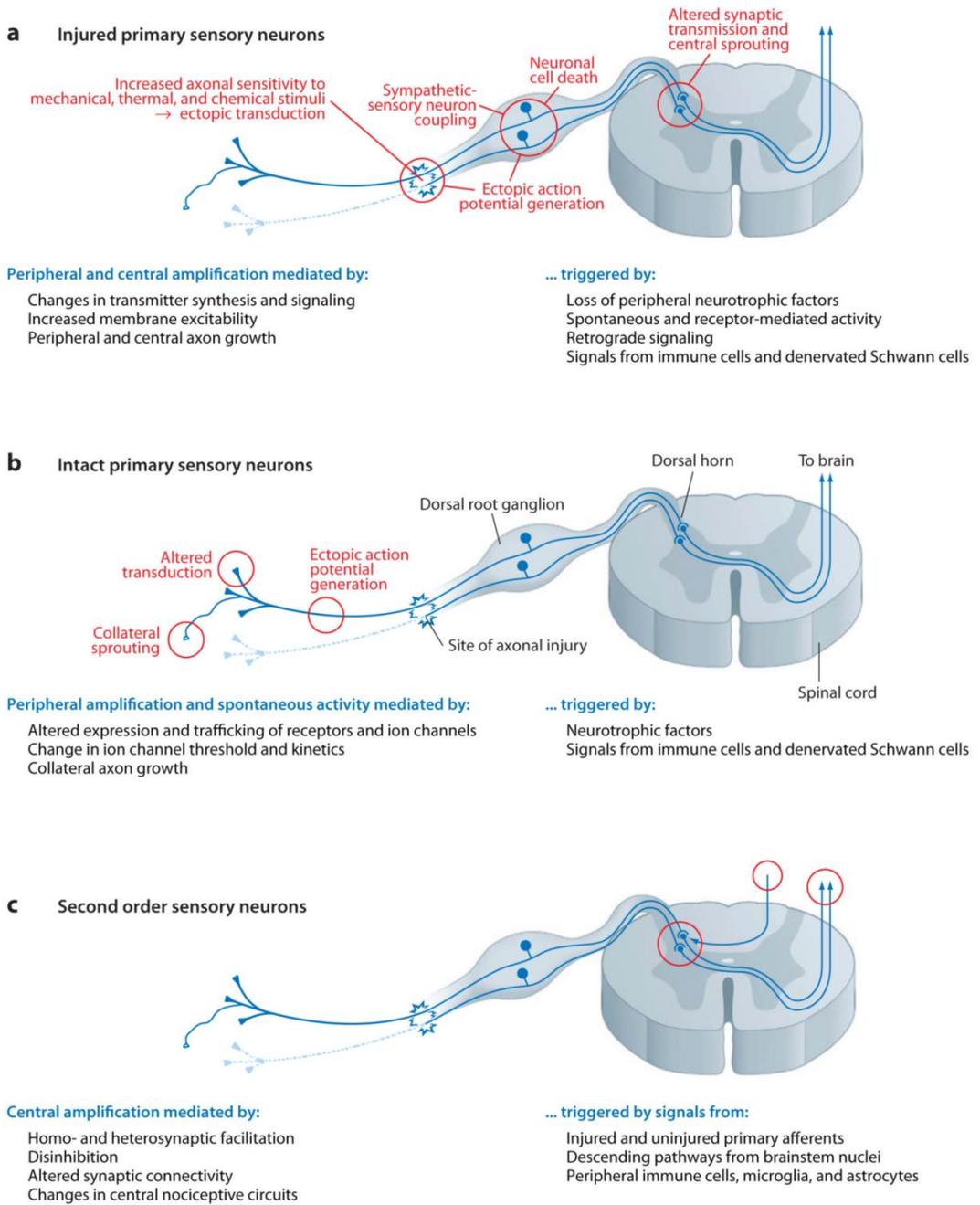


Figure 3. A summary of the major mechanisms underlying peripheral neuropathic pain, their location, and the triggers responsible for their activation. (Image adapted from Griffin & Woolf 2007)

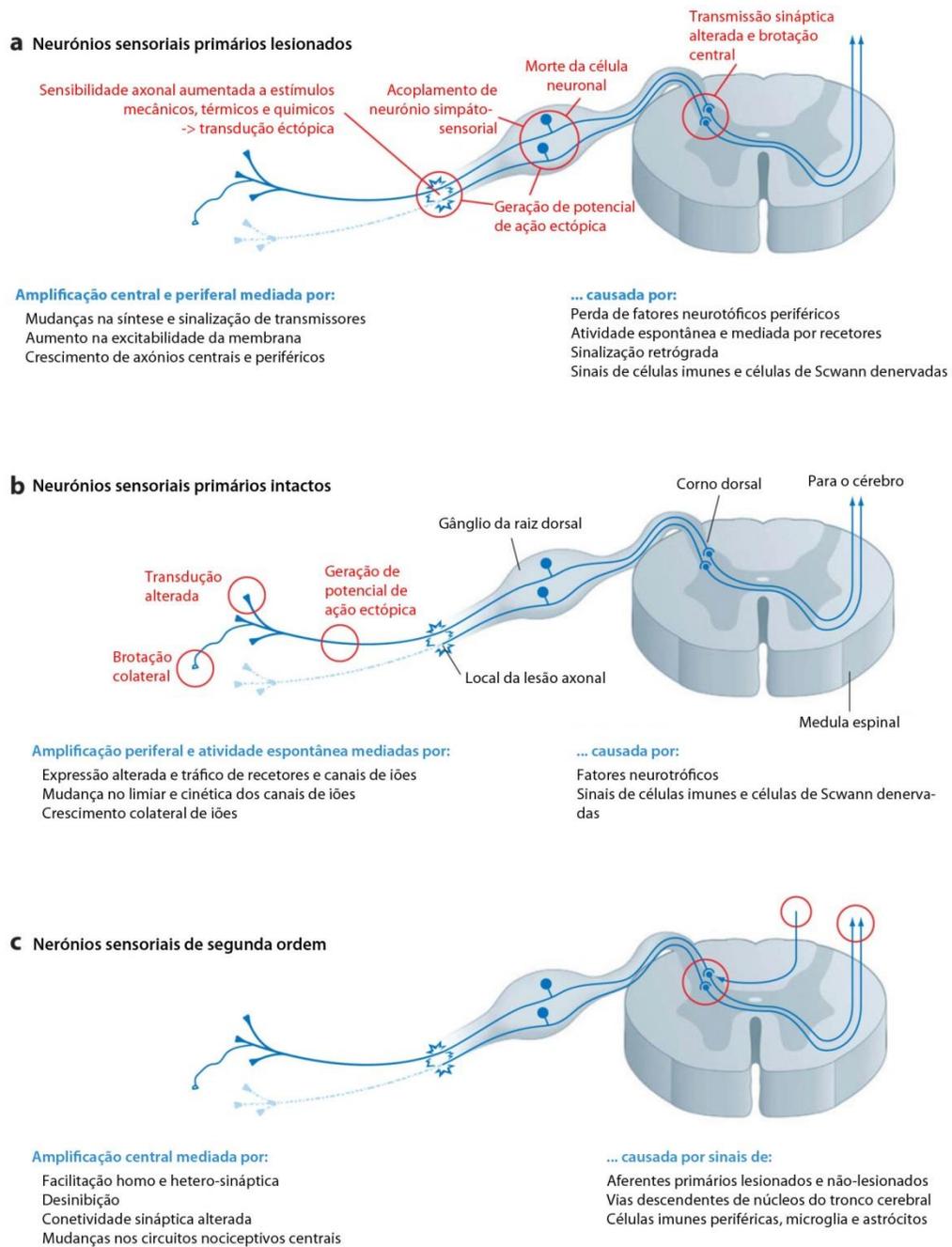


Figura 3. Um resumo dos principais mecanismos subjacentes da dor neuropática periférica, a sua localização, e os gatilhos responsáveis pela sua ativação. (Imagem adaptada de Griffin & Woolf 2007)

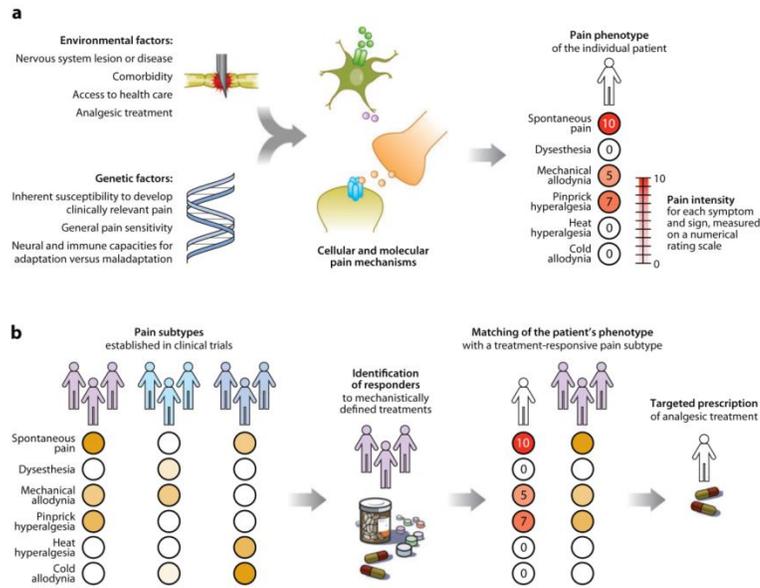
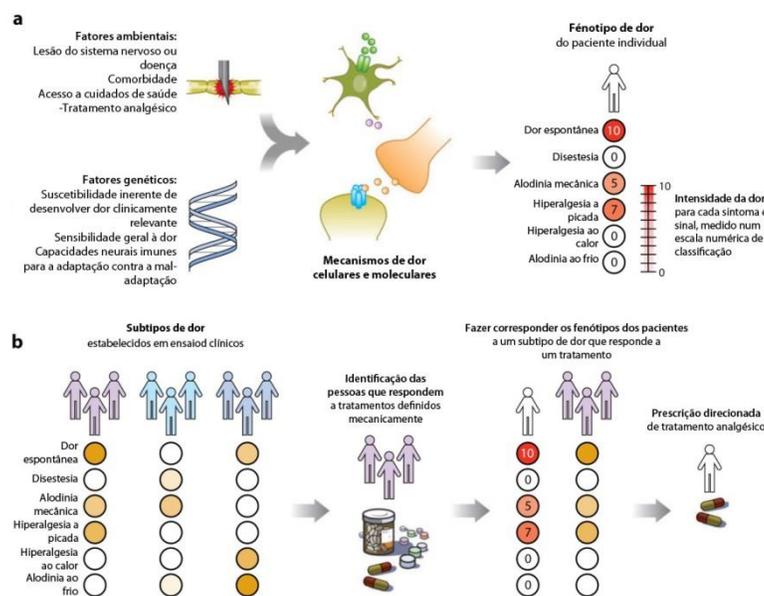


Figure 4. Phenotypic classification of pain. (a) Environmental and genetic factors determine the recruitment of adaptive and maladaptive neurobiological mechanisms. Patients will, depending on the mechanisms active, exhibit distinct constellations of symptoms and signs that constitute their pain phenotype. (b) When symptoms and signs are evaluated with standardized assessment tools, the phenotype of an individual patient can be compared with pain subtypes established in clinical trials. Correlation of treatment response with a matching pain subtype will then allow targeted analgesic therapy.

**Figura 4.**

Classificação fenotípica de dor. (a) Os fatores ambientais e genéticos determinam o recrutamento de mecanismos neurobiológicos adaptativos e mal-adaptativos. Os pacientes, em função dos mecanismos ativos, exibem constelações distintas de sinais e sintomas que constituem o seu fenótipo de dor. (b) Quando os sinais e sintomas são avaliados com instrumentos padronizados de avaliação, o fenótipo de um paciente individual pode ser comparado com os subtipos de dor estabelecidos em ensaios clínicos. A correlação da resposta ao tratamento com um subtipo de dor correspondente irá permitir terapia analgésica direcionada.

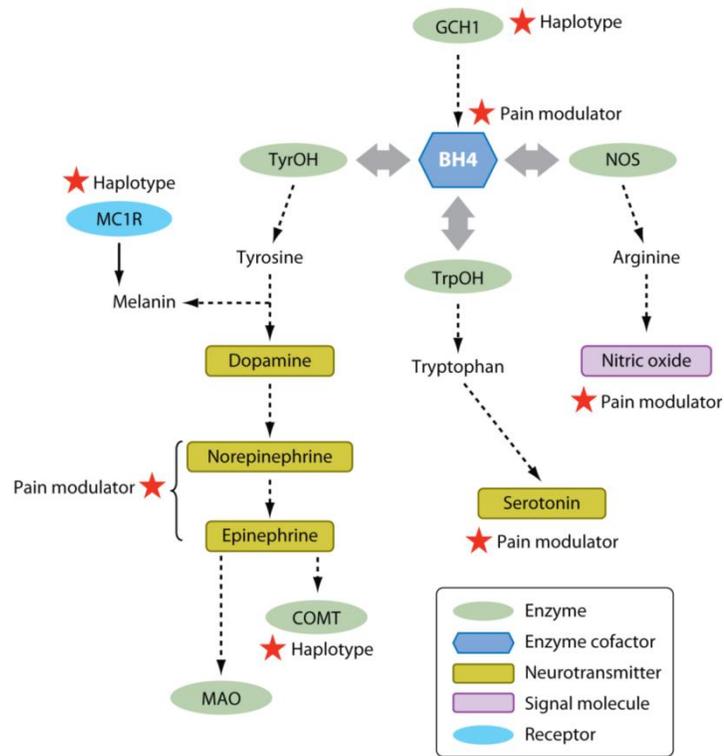


Figure 5. A summary of the major mechanisms connecting tetrahydrobiopterin (BH4) functions as a cofactor and its role in chronic pain.

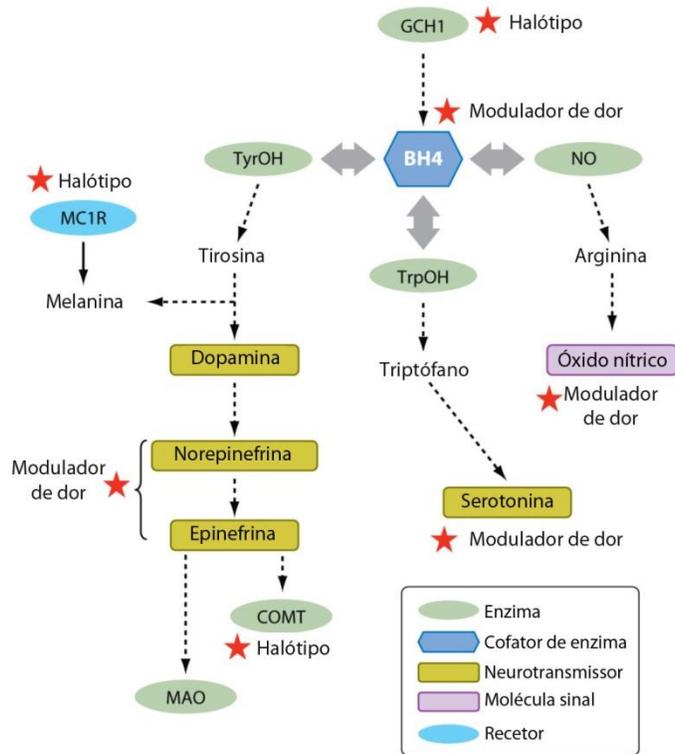


Figura 5.

Um resumo dos principais mecanismos que ligam as funções de tetra-hidrobiopterina (BH4) como um cofator e seu papel na dor crônica.

Table 1

Immune modulators of neuropathic pain

Drug	Mechanism of action	Effect in preclinical neuropathic models	Review/reference
Minoocycline	Tetracycline antibiotic. Immunosuppression in part mediated through p38 inhibition.	Inhibits microglial activation. Reduces tactile allodynia most effectively when treatment begins prior to nerve injury	Mika 2008
Phosphodiesterase inhibitors (Propentofylline, AV-411, Pentoxifylline)	Nonselective phosphodiesterase inhibitors	Reduce mechanical allodynia by suppressing microglial and astrocyte activity. Often associated with a decrease in proinflammatory cytokines	Mika 2008
Methotrexate	Reduces folate, blocks de novo purine and thymidylate synthesis	Inhibits microglial activation and proliferation. Most effective when given early after nerve injury	Scholz et al. 2008
Nucleotide receptor antagonists	Activation of P ₂ X and P ₂ Y receptors modulates the activity of peripheral immune cells and microglia	Block the activation of peripheral macrophages and spinal microglia	Inoue et al. 2007
p38 MAP kinase inhibitors	Inhibit important signaling pathways in microglial cells	Reduce tactile allodynia. Most effective when treatment begins prior to nerve injury	Ji & Suter 2007
Modulators of cytokine synthesis and activity	Neutralizing antibodies and receptor-trapping strategies directed against IL-1, IL-6, IL-10, TNF, and others	Reduce the biological effects of proinflammatory cytokines. IL-10 has antiinflammatory activity	Mika 2008, Watkins et al. 2007
Complement inhibitors	Block activation of complement factors expressed by microglia	Inhibition of complement pathways including the activation of C5, which acts as an immune cell chemoattractant in the spinal cord dorsal horn	Mika 2008
Cannabinoids	Activates the CB ₂ receptor, which is expressed predominantly on microglia	CB ₂ regulates immune cell proliferation and migration. CB ₂ agonists reduce mechanical allodynia	Romero-Sandoval et al. 2008

Imunomoduladores de dor neuropática

Droga	Mecanismo de ação	Efeito em modelos neuronáuticos pré-clínicos	Revisão / referência
Mimociclina	Antibiótico de tetraciclina. Imunossupressão, em parte, mediada através da inibição da p38.	Inibe a ativação da microglia. Reduz alodinia tátil de forma mais eficaz quando o tratamento começa antes da lesão do nervo	Mika 2008
Inibidores da fosfodiesterase (Propentofilina, AV-411, Pentoxifilina)	Inibidores de fosfodiesterase não seletivos	Reduzir a alodinia mecânica através da supressão da atividade da microglia e dos astrócitos. Muitas vezes associados com uma diminuição das citocinas pró-inflamatórias	Mika 2008
Metotrexato	Reduz folato, bloqueia a síntese de novo da purina e timidilato	Inibe a ativação e proliferação da microglia. Mais eficaz quando administrado logo após a lesão do nervo	Scholz et al. 2008
Antagonistas de receptores de nucleótidos	Ativação dos receptores P ₂ X e P ₂ Y modula a atividade das células imunes periféricas e da microglia	Bloquear a ativação dos macrófagos periféricos e da microglia espinal	Inoue et al. 2007
Inibidores de p38 MAP cinase	Inibir importantes vias de sinalização nas células microgliais	Reduzir a alodinia tátil. Mais eficaz quando o tratamento começa antes da lesão do nervo	Ji & Suter 2007
Moduladores da síntese e actividade de citocinas	Anticorpos neutralizantes e estratégias mantedoras de receptores dirigidas contra IL-1, IL-6, IL-10, FNT, e outros	Reduzir os efeitos biológicos de citocinas pró-inflamatórias. IL-10 possui atividade anti-inflamatória	Mika 2008, Watkins et al. 2007
Inibidores de complementos	Bloquear a ativação de factores do complemento expressos pela microglia	A inibição das vias de complemento, incluindo a ativação de C5, o qual actua como uma célula imunitária quimio-atratora no corno dorsal da medula espinal	Mika 2008
Canabinóides	Activa o receptor CB ₂ , que é expresso predominantemente na microglia	CB ₂ regula a proliferação e migração de células imunes. Agonistas CB ₂ reduzem alodinia mecânica	Romero-Sandoval et al. 2008

Table 2

Animal models of neuropathic pain^a

Model	Nature of injury	Extent of neural damage and lesion site	Behavioral phenotype	Clinical correlate
Sciatic nerve transection (Wall et al. 1979)	Transection and ligation of sciatic nerve	~60% of DRG cells; mid nerve	A	Nerve trauma, iatrogenic nerve injury
Partial sciatic nerve ligation (Seltzer et al. 1990)	Partial ligation of sciatic nerve	~80% of DRG cells; mid nerve; axons interacting with Schwann cells	MA, MH, TH, CA	Partial peripheral nerve injury
Spinal nerve ligation (Kim & Chung 1992)	Ligation of the L5 and L6 spinal nerves	~100% DRG cells; proximal nerve; intact axons interacting with Schwann cells	MA, MH, TH, CA	Proximal peripheral nerve damage, e.g., after disc prolaps
Spared nerve injury (Decosterd & Woolf 2000)	Ligation and transection of two of three distal sciatic nerve branches	~40% of DRG cells; distal nerve	MA, MH, CA	Partial peripheral nerve damage
Chronic constriction injury (Bennett & Xie 1988)	Loose ligation of the sciatic nerve with chromic gut suture	Mainly myelinated axons, <30% of DRG cells; mid nerve; intact axons interacting with Schwann cells	MA, MH, TH, CA	Nerve entrapment, e.g., carpal tunnel syndrome
Sciatic inflammatory neuropathy (Chacur et al. 2001) or CFA)	Perineural injection of immune activator (zymosan)	No axonal loss; secondary DRG cell damage; mid nerve	MA	Peripheral neuritis
Peripheral nerve demyelination (Wallace et al. 2003)	Immune- or toxin-mediated demyelination	Minimal axon loss; secondary DRG cell damage; mid nerve	MA, TH	Demyelination, e.g., diabetic neuropathies
Diabetic neuropathy (Sullivan et al. 2008)	Streptozotocin, diet, genetic models	Primarily distal axon loss; systemic injury of the PNS; intact axons interacting with Schwann cells	MA, THypo	Diabetic neuropathy
Viral neuropathy (Wallace et al. 2007)	Herpes simplex virus, varicella zoster virus, HIV (gp120)	Distal axon damage; DRG cell damage; distal nerve; intact axons interacting with Schwann cells	MA	Zoster-associated pain, postherpetic neuralgia HIV-associated neuropathy
Drug-induced neuropathy (Peltier & Russell 2002)	Vincristine, paclitaxel, cisplatin	Distal axon loss; DRG cell damage; systemic injury of the PNS; intact axons interacting with Schwann cells	MA	Polynuropathy caused by tumor chemotherapy

^a Abbreviations: A, autotomy; CA, cold allodynia; MA, mechanical allodynia; MH, mechanical hyperalgesia; TH, thermal (heat) hyperalgesia; THypo, thermal hypoalgesia

Modelos animais de dor neuropática ^a

Modelo	Natureza da lesão	Extensão do dano neural e local da lesão	Fenótipo comportamental	Correlação clínica
Secção do nervo ciático (Wall et al. 1979)	Transecção e ligadura do nervo ciático	~60% de células DRG; nervo médio.	A	Trauma do nervo, lesão iatrogénica do nervo iatrogénica
Ligadura parcial do nervo ciático (Seltzer et al. 1990)	Ligadura parcial do nervo ciático	~30% das células DRG; nervo médio; axónios intactos a interagir com células de Schwann	AM, HM, HT, AF	Lesão parcial do nervo periférico
Ligadura do nervo espinal (Kim & Chung 1992)	Ligadura dos nervos espinhais L5 e L6	~100% das células DRG; nervo proximal; axónios intactos a interagir com células de Schwann	AM, HM, HT, AF	Dano do nervo periférico proximal, por exemplo, depois do prolapso do disco
SNI (Decosterd & Woolf 2000)	Ligadura e transecção de dois dos três ramos do nervo ciático distais	~40% de células DRG; nervo distal.	AM, HM, AF	Lesão parcial do nervo periférico
Lesão de constrição crónica (Bennett & Xie 1988)	Ligadura solta do nervo ciático com sutura crónica intestinal	Principalmenet mielinizados , <30% das células DRG; nervo médio; axónios intactos interagem com as células de Schwann	AM, HM, HT, AF	Compressão do nervo, por exemplo, a síndrome do túnel do carpo
Neuropatia inflamatória ciática (Chacur et al. 2001)	Injeção perineural do ativador imunológico (zymosan ou CFA)	Sem perda axonal; lesões das células DRG secundárias; nervo médio	AM	Neurite periférica
Desmielinização dos nervos periféricos (Wallace et al. 2003)	Desmielinização imune ou mediada por toxina	Perda mínima de axónios; lesões das células	AM, HT	Desmielinização, por exemplo, as neuropatias
Neuropatia diabética (Sullivan et al. 2008)	Estreptozotocina, dieta, modelos genéticos	Principalmenet perda de axónios distais; lesão sistémica dos SNP; axónios intactos interagem com as células de Schwann	AM, HipoT	Neuropatia diabética
Neuropatia viral (Wallace et al. 2007)	Vírus herpes simplex, vírus zoster varicela, HIV (gp120)	Lesões dos axónios distais; lesões das células DRG; nervo distal; axónios intactos interagem com as células de Schwann	AM	Dor associada a zoster, neuropatia associada ao HIV pós-herpético de neuralgia
Neuropatia induzida por drogas (Peltier & Russell 2002)	Vincristina, paclitaxel, cisplatina	Lesões dos axónios distais; lesões das células DRG; lesão sistémica dos SNP; axónios intactos interagem com as células de Schwann	AM	Polineuropatia causada pela quimioterapia do tumor

Table 3

Pharmacological evidence for genes involved in neuropathic pain

Gene product (drug target)	Site of action/Drug	Molecular mechanism of action	Clinical utility in neuropathic pain
Opioid receptor (μ , OPRM1)	CNS Morphine, oxycodone, fentanyl	OPRM1 agonists inhibit synaptic transmission, activate central inhibitory circuits	Mixed results; some utility in PHN and DPN. Multiple routes of administration available
Voltage-gated sodium channels	PNS Lidocaine, bupivacaine	Nonselective sodium channel blocker	Topical application in peripheral NP, e.g., in PHN
Calcium channel (N-type, Cav2.2)	CNS/PNS Carbamazepine, lamotrigine, mexiletine, amitriptyline	Nonselective sodium channel blockers stabilize an inactive channel state	Trigeminal neuralgia, phantom limb pain
Calcium channel auxiliary subunits ($\alpha 2\delta 1$ or CACNA2D1)	CNS ω -conotoxin	N-type calcium channel blocker reduces neurotransmitter release	Intrathecal delivery for severe chronic pain
NMDA receptor	CNS/PNS Gabapentin, pregabalin	Bind to the $\alpha 2\delta 1$ -subunit of voltage-gated calcium channels, reduce trafficking of the channels, decrease transmitter release from primary afferents	Effective in peripheral NP
Monoamine transporters (NAT and SERT)	CNS Ketamine, memantine, dextromethorphan	NMDA receptor antagonists reduce central sensitization	Limited by adverse effects
Cannabinoid receptors (CNR1/CNR2)	CNS Tricyclic antidepressants, selective noradrenaline (SNRIs) or serotonin (SSRIs) reuptake inhibitors	Block monoamine reuptake, reinforce brain stem inhibitory pathways	Effective in NP, especially PHN and painful diabetic neuropathy
TRPV1	PNS, CNS δ -9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, synthetic cannabinoids	CNR1 agonists reduce nociceptor activation and transmitter release. CNR2 suppress immune reactions	Effective in central pain (multiple sclerosis)
	PNS Capsaicin, resiniferatoxin	TRPV1 agonists desensitize C-fiber nociceptors and provoke their degeneration	Topical application in peripheral NP

Provas farmacológicas para genes envolvidos na dor neuropática

Produto do gene (alvo da droga)	Local de ação	Droga	Mecanismos de ação molecular	Utilidade clínica em dor
Receptores opióides (μ , OPRM1)	SNC	Morfina, oxicodona, fentanil	Os agonistas OPRM1 inibem a transmissão sináptica, ativam circuitos inibitórios centrais	Resultados mistos; alguma utilidade no PHN e DPN. Várias vias de administração disponíveis
Canais de sódio dependentes de voltagem	SNP	Lidocaína, bupivacaína	Bloqueador de canais de sódio não seletivo	A aplicação tópica em NP periférico, por exemplo, em PHN
Canais de cálcio (N-type, Cav2.2)	SNC/SNP	Carbamazepina, lamotrigina, mexiletina, amitriptilina	Bloqueadores dos canais de sódio não seletivos estabilizam um estado de canal inativo	Neuralgia trigeminal, dor fantasma do membro
Subunidades auxiliares dos canais de cálcio ($\alpha 2\delta 1$ ou CACNA2D1)	SNC	ω -conotoxina	Bloqueador dos canais de cálcio de tipo N reduz a liberação de neurotransmissores	Injeção intratecal para a dor crônica severa
Receptor de NMDA	SNC/SNP	Gabapentina, pregabalina	Ligar à subunidade $\alpha 2\delta 1$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzir o tráfico dos canais, diminuir a liberação do transmissor de aferentes primários	Eficaz em DN periférica
Transportadores de monoamina (NAT e SERT)	SNC	Ketamina, memantina, dextrometorfano	Antagonistas do receptor de NMDA reduzem a sensibilização central	Limitada por efeitos adversos
Receptores canabinóides (CNR1/CNR2)	SNC	Antidepressivos tricíclicos, noradrenalina seletiva (ISRSN) ou inibidores de recaptação de serotonina (SSRIs)	Bloqueiam da recaptação da monoamina, reforçam as vias inibitórias do tronco cerebral	Eficaz em DN, especialmente PHN e neuropatia diabética
TRPV1	SNP, SNC	δ -9-tetrahidrocannabinol, canabidiol, canabinóides sintéticos	Agonistas CNR1 reduzem a ativação nociceptora e liberação de transmissores. CNR2 suprimem reações imunológicas	Eficaz na dor central (esclerose múltipla)
	SNP	Capsaicina, resiciferatoxina	Agonistas TRPV1 dessensibilizam nociceptores de fibra C e provocam a sua degeneração	Aplicação tópica de DN periférica