

O papel da inibição do receptor 5-HT3 na modulação da dor humana: um estudo duplo-cego cruzado

The role of 5-HT3 receptor inhibition in human pain modulation: a double-blind crossover study

Bruno Vítor Martins Santiago¹ , Bruno Augusto Parada² , Thereza Christina Barja Fidalgo³ , Maud Parise² , Nivaldo Ribeiro Villela² 

¹Anesthesiology, Department of Surgery, Faculty of Medical Sciences, Rio de Janeiro State University, 77 – Boulevard 28 de setembro, 20550-900, Brazil.

²Pain Medicine Center, Department of Surgical Specialties, Faculty of Medical Sciences, Rio de Janeiro State University, 77 – Boulevard 28 de setembro, 20550-900, Brazil.

³Laboratory of Cellular and Molecular Pharmacology, Rio de Janeiro State University, Brazil.

Correspondência para:

Bruno Vítor Martins Santiago
bruno.santiago@hupe.com.br

Apresentado em:

03 de novembro de 2024.

Aceito para publicação em:

17 de maio de 2025.

Conflito de interesses:

não há.

Fontes de fomento:

Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro FAPERJ (E-26/111.826/2013). Verba usada para a compra do aparelho (Medoc TSA-2001; Medoc, Israel).

Editor associado responsável:

Renato Leonardo de Freitas 

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A desregulação da modulação descendente da dor, caracterizada por um desequilíbrio entre as vias facilitatórias e inibitórias, desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na persistência da dor crônica. O paradigma da modulação condicionada da dor (CPM - conditioned pain modulation) é um método bem estabelecido para avaliar o controle descendente da dor em humanos. O receptor 5-HT3 (5-HT3R) está relacionado com a facilitação descendente da dor e tem sido associado a estados de dor persistente. Este estudo fisiológico duplo-cego e cruzado teve como objetivo investigar os efeitos da inibição do 5-HT3R com ondansetrona nos limiares térmicos e mecânicos de dor, avaliados por meio de teste sensitivo quantitativo (QST - quantitative sensory testing), e no CPM (estímulo térmico) em adultos saudáveis.

MÉTODOS: Dezesete voluntários saudáveis foram submetidos a avaliações de QST e CPM no início do estudo e após receberem uma infusão de 8 mg de ondansetrona ou solução salina (NaCl 0,9%) endovenosas. Uma semana depois, eles foram reavaliados usando o tratamento oposto seguindo o mesmo protocolo. As alterações no QST e na CPM antes e depois de cada intervenção foram analisadas por meio de testes t pareados ou testes de Wilcoxon (limiar de significância: $p < 0,05$).

RESULTADOS: A ondansetrona não apresentou efeito significativo nas medidas do QST, mas aumentou significativamente o CPM em comparação com a solução salina.

CONCLUSÃO: Esses achados sugerem que a inibição do 5-HT3R aumenta a inibição endógena da dor sem alterar os limiares de dor aguda, destacando seu papel potencial na modulação central da dor.

DESCRIPTORIOS: Antagonistas do receptor de serotonina 5-HT3, Dor, Ondansetrona, Sensibilização do sistema nervoso central.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Dysregulation of descending pain modulation, characterized by an imbalance between facilitator and inhibitory pathways, plays a key role in the development and persistence of chronic pain. The conditioned pain modulation (CPM) paradigm is a well-established method for assessing descending pain control in humans. The 5-HT3 receptor (5-HT3R) is implicated in descending pain facilitation and has been associated with persistent pain states. This double-blind, crossover physiological study aimed to investigate the effects of 5-HT3R inhibition with ondansetron on thermal and mechanical pain thresholds, assessed via quantitative sensory testing (QST), and on CPM (thermal stimulus) in healthy adults.

METHODS: Seventeen healthy volunteers underwent quantitative sensory testing (QST) and conditioned pain modulation (CPM) assessments at baseline and following an intravenous infusion of either 8 mg ondansetron or saline (NaCl 0.9%). One week later, they were reassessed using the opposite treatment following the same protocol. Changes in QST and CPM before and after each intervention were analyzed using paired t-tests or Wilcoxon matched-pairs signed-rank tests (significance threshold: $p < 0.05$).

RESULTS: Ondansetron had no significant effect on QST measures but significantly enhanced CPM compared to saline.

CONCLUSION: These findings suggest that 5-HT3R inhibition enhances endogenous pain inhibition without altering acute pain thresholds, highlighting its potential role in central pain modulation.

KEYWORDS: Serotonin 5-HT3 receptor antagonists, Pain, Ondansetron, Central nervous system sensitization.

DESTAQUES

- Este estudo fisiológico duplo-cego e cruzado teve como objetivo investigar os efeitos da inibição do 5-HT3R com ondansetrona nos limiares de dor térmica e mecânica, avaliados por meio de teste sensitivo quantitativo (QST), e na modulação condicionada da dor (CPM) em adultos saudáveis.
- Neste estudo, a ondansetrona não teve efeito significativo nas medidas do QST, mas aumentou significativamente a CPM em comparação com a solução salina (NaCl 0,9%).
- Esses achados sugerem que o antagonismo do 5-HT3R pela ondansetrona aumenta a inibição endógena da dor sem alterar os limiares de dor aguda, destacando seu papel potencial na modulação central da dor.

INTRODUÇÃO

A desregulação da modulação descendente da dor, caracterizada por um desequilíbrio entre as vias facilitatórias e inibitórias, desempenha um papel fundamental na patogênese e na persistência da dor crônica (DC)¹. Assim, a restauração do processamento central da dor é uma estratégia de tratamento promissora para melhorar os resultados dos pacientes²⁻⁴.

Uma compreensão abrangente dos mecanismos moleculares subjacentes à transmissão e modulação da dor no sistema nervoso é fundamental para o avanço das opções de tratamento para pacientes com DC. Tal conhecimento pode promover o desenvolvimento de intervenções direcionadas para abordar a plasticidade observada nos sistemas facilitatórios e moduladores nesses indivíduos⁵.

As vias descendentes não são exclusivamente inibitórias; elas também podem facilitar a dor⁶. As vias serotoninérgicas, por exemplo, exercem efeitos inibitórios e facilitatórios no processamento nociceptivo na medula espinhal⁷. Essas respostas dependem dos receptores 5-HT específicos ativados, de sua distribuição no sistema nervoso e do fato de a condição de dor ser aguda ou crônica^{7,8}.

Entre os subtipos de receptores 5-HT, o receptor 5-HT₃ (5-HT₃R) tem atraído atenção especial. Estudos destacam sua função proeminente no sistema facilitatório descendente da dor e seu envolvimento em várias condições de dor persistente, incluindo dor inflamatória, dor pós-operatória, hipersensibilidade visceral, dor neuropática, dor do câncer e hiperalgesia induzida por opioides⁸. A ondansetrona, uma substância antagonista altamente seletiva do 5-HT₃R, comumente usada como antiemético para pacientes cirúrgicos e quimioterápicos, demonstrou efeitos analgésicos em modelos animais^{9,10}.

O paradigma da modulação condicionada da dor (CPM) é um método amplamente utilizado para avaliar a modulação descendente da dor em humanos¹¹. A CPM é um teste psicofísico baseado no conceito de “dor inibindo a dor”, no qual a intensidade de um estímulo teste doloroso, é reduzida durante ou imediatamente após a aplicação de um estímulo de condicionamento.

Recentemente, as pesquisas têm se concentrado em avaliar a confiabilidade da CPM. Embora a CPM tenha demonstrado ser uma medida confiável, sua confiabilidade é fortemente influenciada pelos parâmetros de estimulação e pelas escolhas metodológicas, as quais devem ser cuidadosamente consideradas pelos pesquisadores^{12,13}. A magnitude dessa redução na percepção da dor é chamada de efeito CPM¹¹. Estudos demonstraram que a CPM é menos eficaz em pacientes com dor neuropática de várias etiologias^{2,14-16}.

A hipótese do presente estudo é que a inibição do 5-HT₃R com ondansetrona aumentaria o sistema descendente de modulação da dor, melhorando a CPM em voluntários saudáveis. Para testar essa hipótese, foi realizado um estudo de intervenção fisiológica usando um projeto cruzado cego no qual a sensibilidade e a CPM foram avaliadas antes e depois da administração de ondansetrona ou solução salina em humanos.

MÉTODOS

Procedimentos experimentais

Estudo cruzado, randomizado e duplo-cego, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (Institutional Review

Board) (Número de protocolo: 56649116.0.0000.5259). Todos os experimentos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinque e o Temo de Consentimento Livre e Informado por escrito foi obtido de todos os participantes. O ensaio clínico foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (U1111-1232-3630)¹⁷.

Características dos voluntários

Dezessete indivíduos saudáveis de ambos os sexos, com idade entre 18 e 40 anos, participaram do estudo (amostra de conveniência). A pesquisa foi realizada no Laboratório de Avaliação de Sensibilidade da Clínica de Dor do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Para atenuar possíveis influências térmicas nos testes, a temperatura ambiente foi mantida em 22 °C e todas as condições de avaliação foram padronizadas. Os seguintes critérios de exclusão foram considerados: doenças crônicas ou o uso de analgésicos, antidepressivos, benzodiazepínicos ou qualquer outro fármaco psicoativo nos 14 dias anteriores aos testes. As características demográficas registradas incluíram sexo (feminino e masculino), idade (anos), índice de massa corporal (IMC = massa corporal dividida pelo quadrado da altura do corpo) e raça autodeclarada (branca e não branca).

Teste sensorial quantitativo (QST)

A sensibilidade térmica foi avaliada após a familiarização e a demonstração¹⁸. O estudo usou um equipamento de teste térmico (Medoc TSA-2001; Medoc, Israel), que empregou um dispositivo Peltier com uma superfície ativa de 30×30 mm. A intensidade do estímulo foi aumentada ou diminuída gradualmente a partir de uma linha de base de 32 °C (1 °C/s, limites de corte: 0 °C e 50 °C) até que o indivíduo pressionasse um botão de resposta, registrando a temperatura e retornando-a à linha de base. Os testes foram realizados na área antebraquial anterior não dominante. Os pesquisadores avaliaram os limiares de detecção de calor e frio (quatro estímulos cada), bem como os limiares de dor de calor e frio (três estímulos cada), com os valores médios usados para análise.

Limiar de detecção de frio (CDT) e limiar de detecção de calor (WDT)

Os voluntários foram instruídos a pressionar o botão de parada quando percebessem uma mudança na temperatura da pele para mais fria (CDT) e para quente (WDT). A média de quatro estímulos foi usada como CDT e WDT.

Limiar de dor ao frio (CPT) e limiar de dor ao calor (HPT)

Os voluntários foram instruídos a pressionar o botão de parada quando percebessem uma mudança na temperatura da pele de uma sensação fria para uma sensação de queimação, ardência, perfuração ou dor (CPT) e de uma sensação quente para uma

sensação de queimação, ardência, perfuração ou dor (HPT). A média de três estímulos foi usada como CPT e HPT.

Limiar de dor por pressão (PTT)

A PPT ou pressão de pico (PP) foi medida com um algômetro de pressão manual (Medoc Algometer, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel, 2021) usando uma sonda com uma superfície circular de 1 cm². A dor por pressão foi avaliada na mesma área em que foi realizado o teste sensitivo térmico. A pressão foi aplicada perpendicularmente contra a pele a uma taxa de 50 kPa/s, e os participantes foram instruídos a pressionar um botão quando a sensação de pressão mudasse para uma sensação de queimação, ardência, perfuração ou dor. A média de três estímulos foi considerada como o limiar de dor por pressão.

Modulação condicionada da dor (CPM)

A CPM foi calculada como a diferença na pontuação da dor, usando uma escala numérica de dor (NPS) de 0 a 100, entre dois estímulos de teste nociceptivos idênticos induzidos antes, na linha de base e paralelamente a um estímulo nociceptivo remoto condicionado. O estímulo de teste foi um estímulo térmico de contato de 30x30 mm (TSA-2001, Medoc, Israel) aplicado no antebraço anterior não dominante. A intensidade do estímulo de teste foi predeterminada individualmente, com base no parâmetro psicofísico de uma pontuação de dor de 60, que foi o estímulo térmico que induziu uma sensação dolorosa de 60 pontos na NPS. Após 15 minutos, a mão contralateral foi imersa em uma bacia com água quente a uma temperatura de 46,5 °C (Cooling bath, Carci, Brasil) por 60 segundos (estímulo nociceptivo condicionado) e, durante os últimos 30 segundos, o estímulo de teste foi repetido. Os participantes foram solicitados novamente a pontuar a intensidade da dor. A CPM foi determinada como a diferença entre o segundo e o primeiro valor de intensidade da

dor após os dois estímulos. Assim, um valor de CPM menor ou mais negativo foi considerado uma CPM mais eficiente.

Randomização

A randomização foi realizada por um médico não envolvido no projeto, usando um envelope lacrado que especificava a infusão do tratamento para a primeira semana - ondansetrona ou solução salina isotônica (NaCl 0,9%). O médico preparou a solução e a forneceu ao pesquisador. Nem o voluntário nem o pesquisador sabiam qual solução foi administrada. A identificação da solução administrada a cada voluntário só foi revelada no final do estudo.

Tratamentos

Ondansetrona: Uma antagonista de 5-HT₃R, a ondansetrona (8 mg em 20 mL de solução salina)¹⁹ foi administrado por via intravenosa durante 15 minutos. Um eletrocardiograma de linha de base foi realizado em todos os participantes para garantir um intervalo QTc normal.

Controle (solução salina isotônica): NaCl 0,9% (20 mL) foi administrado por via intravenosa durante 15 minutos.

Projeto experimental (Figura 1)

Os testes foram realizados em quatro períodos:

Período 1: As medições de CPT, WPT, CPT, HPT e CPM foram realizadas 10 minutos após a inserção do cateter intravenoso (linha de base);

Período 2: Imediatamente após o período 1 e a randomização, os voluntários receberam uma injeção intravenosa de 8 mg de ondansetrona em 20 mL de solução salina ou 20 mL de solução salina. As medições de CPT, WPT, CPT, HPT e CPM foram repetidas 30 minutos após a administração da solução;

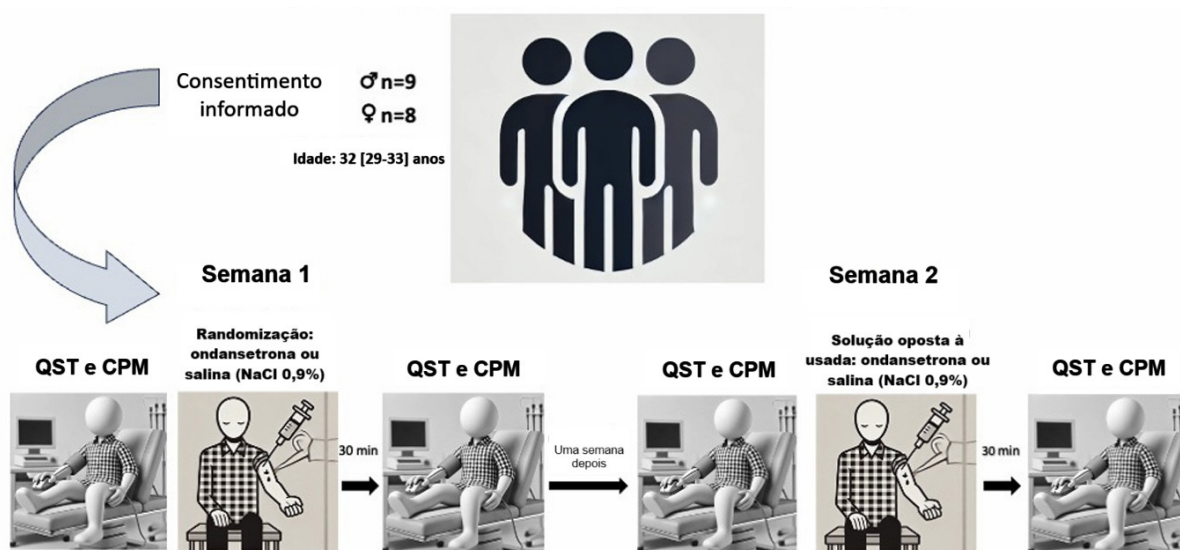


Figura 1. Esquema do desenho experimental.

Período 3: Uma semana depois, as medições de CPT, WPT, CPT, HPT e CPM foram feitas 10 minutos após a inserção do cateter intravenoso (linha de base);

Período 4: Imediatamente após o período 3, os voluntários receberam a solução oposta à que receberam na semana anterior. Assim, cada participante recebeu ambas as soluções, servindo como controle (*crossover*), resultando em 34 experimentos. As medições de CPT, WPT, CPT, HPT e CPM foram repetidas 30 minutos após a administração da solução.

Para aumentar a confiabilidade, as comparações foram realizadas em cada sessão, com a análise da linha de base realizada antes da administração de cada solução²⁰.

Depois da randomização, 17 voluntários saudáveis foram submetidos ao QST e exames de modulação condicionada da dor (CPM) durante a primeira semana, antes e depois da infusão de solução salina ou ondansetrona. Uma semana depois, os mesmos voluntários foram submetidos novamente a exames de QST e CPM, antes e depois de receberem a solução oposta à da primeira semana. O estudo foi duplamente cego.

Análise estatística

Os dados foram apresentados como média (DP), mediana [IQR] ou proporção. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade dos dados. As alterações em CDT, WDT, CPT, HPT, PP e CPM foram calculadas na linha de base e após a infusão das soluções estudadas (ondansetrona ou solução salina). A CPM foi expressa como uma alteração percentual em relação à linha de base. As diferenças entre as condições foram analisadas com o uso de testes t pareados para dados normalmente distribuídos ou testes de Wilcoxon para dados não normalmente distribuídos. As análises estatísticas foram realizadas com o STATA 18, com $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Características dos voluntários

A Tabela 1 resume as características dos voluntários. Um total de dezessete participantes foi incluído no estudo, sendo que nove (52,9%) eram do sexo masculino. A idade média dos voluntários foi de 32 [29-33] anos, e o IMC médio (DP) foi de 25,2 ($\pm 3,0$) kg/m². Nenhum paciente foi removido do estudo.

Todos os pacientes foram acompanhados até a conclusão do estudo. Não houve efeitos adversos relacionados ao fármaco ou aos testes empregados.

Efeitos da inibição do receptor serotoninérgico 5-HT₃ na sensibilidade à dor e na modulação condicionada da dor (CPM)

A Tabela 2 e a Figura 2 ilustram a sensibilidade à dor e os resultados da CPM antes (linha de base) e depois das administrações de ondansetrona ou solução salina.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos voluntários do estudo.

Características	Total (n=17)
Sexo, n(%)	
Masculino	9 (52,9%)
Feminino	8 (47,1%)
Idade (anos), mediana [IQR]	32 [29-33]
Índice de massa corporal (kg/m ²), média (DP)	25,2 ($\pm 3,0$)
Etnia, n(%)	
Branco	6 (35,3%)
Não branco	11 (64,7%)

Detecção térmica e intensidade da dor

Não foram observadas diferenças significativas nas alterações de CDT, WDT, CPT, HPT e PTT antes e depois da infusão de solução salina ou ondansetrona.

Modulação condicionada da dor (CPM)

A ondansetrona melhorou significativamente a CPM, enquanto a solução salina não. A mudança na CPM, avaliada como uma proporção em relação à linha de base, foi maior após a infusão de ondansetrona (91,6% [83,3%-106,2%]) em comparação com a infusão de solução salina (104,5% [92,8%-111,1%]), com um valor de p de 0,013.

Os valores de CPM são apresentados como razões em relação aos valores basais. Dezessete voluntários (n=17) foram submetidos a um exame de CPM no início do estudo. Após a randomização, receberam uma injeção de solução salina ou ondansetrona, seguida por outro exame de CPM. Uma semana depois, os mesmos voluntários foram submetidos novamente ao exame de CPM no início do estudo e após receberem a solução oposta da semana anterior (um estudo cruzado).

Os valores de CPM estão apresentados como proporções em relação aos valores de linha de base. Dezessete voluntários (n=17) foram submetidos a um exame de CPM na linha de base. Após a randomização, eles receberam uma injeção de solução salina ou ondansetrona, seguida de outro exame de CPM. Uma semana depois, os mesmos voluntários foram submetidos novamente ao exame de CPM na linha de base e após receberem a solução oposta da semana anterior (um estudo cruzado).

DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que a inibição do 5-HT₃R com ondansetrona aumentou a modulação condicionada da dor (CPM) sem afetar os limiares de detecção térmica, os limiares de dor térmica ou os limiares de dor por pressão. Tais achados sugerem uma possível função terapêutica para a inibição do 5-HT₃R na restauração do processamento central da dor. Até onde é de conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo a mostrar que a inibição do 5-HT₃R pode melhorar a CPM em humanos.

O receptor 5-HT₃ é amplamente distribuído nos sistemas nervosos periférico e central. Diferentemente de outros subtipos

Tabela 2. Teste sensitivo quantitativo de voluntários durante o período experimental.

Estímulo	Solução salina	Ondansetrona	Valor de p
Limiar de detecção de calor (°C)			
Linha de base (M1)	35,12 (1,77)	35,14 (1,07)	0,316
Após o tratamento (M2)	35,45 (1,27)	36,06 (2,14)	
Diferença (M2–M1)	-0,06 (2,46)	-0,76 (1,61)	
Limiar de detecção de frio (°C)			
Linha de base (M1)	28,59 (3,13)	29,97 (1,47)	0,361
Após o tratamento (M2)	28,57 (1,86)	29,20 (2,07)	
Diferença (M2–M1)	-0,01 (2,46)	-0,76 (1,61)	
Limiar de dor ao calor (°C)			
Linha de base (M1)	45,43 (2,30)	46,42 (2,79)	0,310
Após o tratamento (M2)	46,44 (1,55)	46,62 (2,25)	
Diferença (M2–M1)	1,01 (2,53)	0,20 (2,50)	
Limiar de dor ao frio (°C)			
Linha de base (M1)	9,04 (5,7)	9,66 (5,25)	0,489
Após o tratamento (M2)	11,28 (5,91)	10,25 (7,16)	
Diferença (M2–M1)	2,24 (6,71)	0,60 (5,42)	
Limiar de dor à pressão (kPa)			
Linha de base (M1)	294,2 [263,3 – 395,3]	397,1 [213,0 – 397,4]	0,687
Após o tratamento (M2)	329,4 [209,7 – 428,5]	302,5 [200,6 – 351,5]	
Diferença (M2–M1)	7,6 [–67,2 – 81,6]	–4,6 [–41,8 – 33,6]	

Dados apresentados como média (DP) ou mediana [IQR]. n=17.

de receptores 5-HT₁, que são acoplados à proteína G, o 5-HT₃R é um canal iônico conectado a um ligante que, após a ativação, induz uma rápida despolarização neuronal²¹. Esse receptor foi identificado em várias regiões importantes, incluindo a área postrema, o núcleo do trato solitário, o núcleo motor dorsal do vago, o núcleo caudado, o núcleo accumbens, a amígdala, o hipocampo, o córtex entorrinal, o córtex frontal, o córtex cingulado e o corno dorsal da medula espinhal. Essas regiões estão criticamente envolvidas na regulação do reflexo de vômito, no processamento da dor, nos mecanismos de recompensa e no controle da ansiedade²². Na medula espinhal, o 5-HT₃R está especialmente concentrado nas camadas superficiais do corno dorsal, onde faz mediação das vias excitatórias do tronco cerebral e modula a excitabilidade espinhal por meio de seus efeitos nos neurônios espinais²³.

Os resultados indicam que a inibição do receptor 5-HT₃R não alterou a sensibilidade da dor a estímulos térmicos ou de pressão, o que se alinha com evidências anteriores da função limitada do receptor na modulação da dor aguda. Por exemplo, a administração concomitante de ondansetrona com paracetamol não melhorou a analgesia em pacientes submetidos à cirurgia abdominal²⁴. Por outro lado, um estudo recente descobriu que a ondansetrona reduziu a dor pós-operatória precoce após apendicectomia. Além disso, uma pesquisa anterior¹⁶ demonstrou que a interrupção do 5-HT₃R - genética ou farmacologicamente - reduziu a nocicepção persistente, mas não a aguda, após lesão tecidual em camundongos²⁵. Esses achados sugerem que a inibição do 5-HT₃R pode não modular significativamente a dor fisiológica aguda, embora tenha sido relacionada com a dor inflamatória⁸.

A melhora na CPM após a administração de ondansetrona no estudo sugere que o 5-HT₃R pode desempenhar um papel

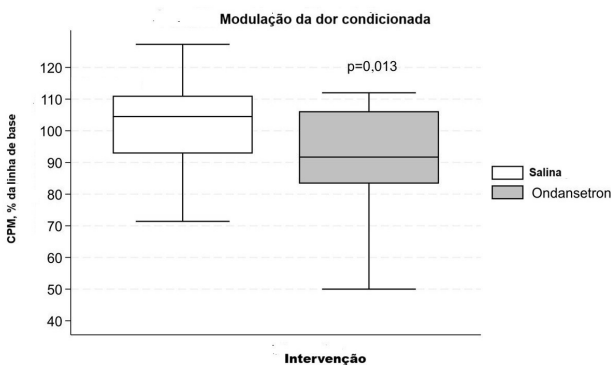


Figura 2. Efeito da injeção de solução salina e ondansetrona na modulação condicionada da dor.

na facilitação serotoninérgica central da nocicepção. Estudos anteriores demonstraram que o 5-HT₃R contribui para a facilitação nociceptiva na medula espinhal^{23,25}, o que é consistente com observações em humanos e com dados de modelos animais. Em estudos com animais, a modulação descendente da dor é frequentemente avaliada por meio do paradigma DNIC (Diffuse Noxious Inhibitory Controls - Controles Inibitórios Nocivos Difusos)²⁶. Em um modelo de neuropatia induzida por ligadura do nervo espinhal em ratos, o DNIC foi abolido, mas restaurado após o tratamento com ondansetrona²⁷.

Investigações recentes destacaram a função dos neurônios que expressam NK1 nas lâminas I-III da medula espinhal, que são principalmente nociceptivos específicos e se projetam para a área parabraquial e o tronco cerebral. Esses neurônios são essenciais para a transmissão da dor, e as evidências sugerem que a facilitação

descendente mediada por 5-HT₃R aumenta o processamento central da dor espinhal, principalmente em estados de DC, como a neuropatia. A lesão dos neurônios que expressam NK1 diminui as respostas dos neurônios espinhais, imitando os efeitos da ondansetrona espinhal e aqueles observados em animais com nocaute do 5-HT₃R. Isso corrobora o envolvimento do 5-HT₃R na modulação da nocicepção por meio de alças espinhais do tronco encefálico¹⁹. Em um modelo de neuropatia induzida por quimioterapia em ratos, foi observada uma expressão aumentada de 5-HT₃R no corno dorsal superficial (lâminas I-II) por meio de imunohistoquímica, e a ondansetrona intratecal reverteu a hiperalgesia mecânica e ao frio²⁸. Ademais, foi demonstrado que uma única injeção de ondansetrona reduziu os escores de dor por até duas horas em pacientes com dor neuropática crônica¹⁹.

As vias descendentes envolvidas no DNIC devem ser ativadas por estímulos nocivos, possuir campos receptivos amplos, conectar-se diretamente à medula espinhal e ser capazes de inibir a atividade dos neurônios de ampla faixa dinâmica (WDR - Wide Dynamic Range)²⁹. Embora o mecanismo exato da inibição da WDR ainda não esteja claro, ele pode envolver a inibição pós-sináptica, a ativação de circuitos inibitórios espinhais ou a modulação pré-sináptica de entradas nociceptivas. Essas características ressaltam a importância de uma via DNIC intacta - e, por extensão, da CPM - para a inibição eficaz da dor. As ferramentas farmacológicas são frequentemente usadas para investigar a CPM, especialmente em indivíduos saudáveis com sistemas de modulação da dor endógena presumivelmente intactos. Assim, os resultados do presente estudo demonstram que a inibição do 5-HT₃R pode aumentar a CPM, sugerindo seu potencial como alvo terapêutico para melhorar o controle da dor endógena³⁰.

Uma revisão abrangente³¹ reuniu evidências substanciais que apoiam o uso de agonistas dos receptores 5-HT(1A) e 5-HT(7), bem como de antagonistas dos receptores 5-HT(2A) e 5-HT(3), como agentes promissores para o tratamento de várias condições de dor³¹. No entanto, são necessárias mais pesquisas para replicar os achados do presente estudo em pacientes com dor neuropática e para determinar se a inibição do receptor 5-HT₃R pode melhorar a CPM e reduzir a dor nessa população^{32,33}.

O presente estudo apresentou algumas limitações que devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, o tamanho relativamente pequeno da amostra pode afetar a generalização dos resultados, embora ofereça informações valiosas sobre os efeitos da modulação serotoninérgica na percepção da dor. Em segundo lugar, embora tenham sido observadas melhoras de curto prazo na CPM, o desenho do estudo não permitiu avaliar a duração desses efeitos, o que pode ser crucial para a compreensão das implicações terapêuticas de longo prazo. Ademais, a natureza inerentemente subjetiva do relato da dor, que pode variar significativamente entre indivíduos, pode introduzir variabilidade na avaliação da intensidade da dor. Apesar dessas limitações, as descobertas fornecem contribuições significativas para a compreensão dos mecanismos de modulação da dor e destacam direções para pesquisas futuras.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que a inibição do 5-HT₃R pela ondansetrona em adultos saudáveis aumenta a modulação condicionada da dor (CPM) sem alterar as respostas à dor fisiológica aguda, destacando o importante papel que esses receptores podem desempenhar no processamento central da dor. Embora esses achados sejam promissores, mais pesquisas são necessárias para confirmar os resultados em pacientes com DC. Estudos futuros devem investigar a duração e a sustentabilidade dos efeitos observados. De todo modo, as percepções preliminares contidas no presente estudo oferecem uma base valiosa para explorar os antagonistas de 5-HT₃R como uma estratégia terapêutica no tratamento da DC, potencialmente abrindo caminho para novas intervenções no tratamento da dor.

REFERÊNCIAS

1. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143-51. <http://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>. PMID:24752199.
2. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012;153(6):1193-8. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.021>. PMID:22480803.
3. Mata JZ, Azkue JJ, Bialosky JE, Saez M, López ED, Arrieta MA, Lascuain-Aguirrebeña I. Restoration of normal central pain processing following manual therapy in nonspecific chronic neck pain. *PLoS One*. 2024;19(5):e0294100. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0294100>. PMID:38781273.
4. Petersen KK, Simonsen O, Olesen AE, Morch CD, Arendt-Nielsen L. Pain inhibitory mechanisms and response to weak analgesics in patients with knee osteoarthritis. *Eur J Pain*. 2019;23(10):1904-12. <http://doi.org/10.1002/ejp.1465>. PMID:31376308.
5. Zhuo M. Long-term cortical synaptic changes contribute to chronic pain and emotional disorders. *Neurosci Lett*. 2019;702:66-70. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.048>. PMID:30503924.
6. Lima D, Almeida A. The medullary dorsal reticular nucleus as a pronociceptive centre of the pain control system. *Prog Neurobiol*. 2002;66(2):81-108. [http://doi.org/10.1016/S0304-0082\(01\)00025-9](http://doi.org/10.1016/S0304-0082(01)00025-9). PMID:11900883.
7. Dogrul A, Ossipov MH, Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res*. 2009;1280:52-9. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.001>. PMID:19427839.
8. Tao ZY, Wang PX, Wei SQ, Traub RJ, Li JF, Cao DY. The role of descending pain modulation in chronic primary pain: potential application of drugs targeting serotonergic system. *Neural Plast*. 2019;2019:1389296. <http://doi.org/10.1155/2019/1389296>. PMID:31933624.
9. Donovan-Rodriguez T, Urch CE, Dickenson AH. Evidence of a role for descending serotonergic facilitation in a rat model of cancer-induced bone pain. *Neurosci Lett*. 2006;393(2-3):237-42. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.09.073>. PMID:16256273.
10. Chen Y, Oatway MA, Weaver LC. Blockade of the 5-HT₃ receptor for days causes sustained relief from mechanical allodynia following spinal cord injury. *J Neurosci Res*. 2009;87(2):418-24. <http://doi.org/10.1002/jnr.21860>. PMID:18798253.
11. Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*. 2009;144(1-2):16-9. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.015>. PMID:19359095.
12. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*. 2016;157(11):2410-9. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000689>. PMID:27559835.

13. Ramaswamy S, Wodehouse T. Conditioned pain modulation: a comprehensive review. *Neurophysiol Clin.* 2021;51(3):197-208. <http://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.11.002>. PMID:33334645.
14. Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Differential pain modulation properties in central neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain.* 2016;157(7):1415-24. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000532>. PMID:26894913.
15. Teles AR, Ocaý DD, Bin Shebreen A, Tice A, Saran N, Ouellet JA, Ferland CE. Evidence of impaired pain modulation in adolescents with idiopathic scoliosis and chronic back pain. *Spine J.* 2019;19(4):677-86. <http://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.10.009>. PMID:30343045.
16. Nahman-Averbuch H, Yarnitsky D, Granovsky Y, Sprecher E, Steiner M, Tzuka-Shina T, Pud D. Pronociceptive pain modulation in patients with painful chemotherapy-induced polyneuropathy. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(2):229-38. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.10.268>. PMID:21458224.
17. Brasil. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) [site na Internet]. 2024 [citado 2024 nov 3]. <https://ensaiosclinicos.gov.br/>
18. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede RD, Rolke R. Quantitative sensory testing (QST), English version. *Schmerz.* 2021;35(Suppl 3):153-60. <http://doi.org/10.1007/s00482-015-0093-2>. PMID:26826097.
19. McClean GJ, Suzuki R, Dickenson AH. Does a single intravenous injection of the 5HT₃ receptor antagonist ondansetron have an analgesic effect in neuropathic pain? A double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Anesth Analg.* 2003;97(5):1474-8. <http://doi.org/10.1213/01.ANE.0000085640.69855.51>. PMID:14570668.
20. Nuwailati R, Bobos P, Drangsholt M, Curatolo M. Reliability of conditioned pain modulation in healthy individuals and chronic pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain.* 2022;22(2):262-78. <http://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0149>. PMID:35142147.
21. Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D. Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science.* 1991;254(5030):432-7. <http://doi.org/10.1126/science.1718042>. PMID:1718042.
22. Faerber L, Drechsler S, Ladenburger S, Gschaidmeier H, Fischer W. The neuronal 5-HT₃ receptor network after 20 years of research: evolving concepts in management of pain and inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2007;560(1):1-8. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.01.028>. PMID:17316606.
23. Suzuki R, Morcuende S, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH. Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nat Neurosci.* 2002;5(12):1319-26. <http://doi.org/10.1038/nn966>. PMID:12402039.
24. Aryafar M, Zamanabadi MN, Farazmehr K, Dehghanmanshadi G, Davoodinejad S, Gholami F. Paracetamol versus paracetamol plus ondansetron on acute postoperative pain. *Surg J.* 2021;7(4):e314-8. <http://doi.org/10.1055/s-0041-1735899>. PMID:34926813.
25. Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, Dirajlal S, Martin WJ, Sun L, Bonhaus DW, Stucky CL, Julius D, Basbaum AI. The 5-HT₃ subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci.* 2002;22(3):1010-9. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-01010.2002>. PMID:11826129.
26. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain.* 1979;6(3):283-304. [http://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](http://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6). PMID:460935.
27. Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain.* 2015;156(9):1803-11. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000240>. PMID:26010460.
28. Costa-Pereira JT, Serrao P, Martins I, Tavares I. Serotonergic pain modulation from the rostral ventromedial medulla (RVM) in chemotherapy-induced neuropathy: the role of spinal 5-HT₃ receptors. *Eur J Neurosci.* 2020;51(8):1756-69. <http://doi.org/10.1111/ejn.14614>. PMID:31691396.
29. Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;40(1-3):29-44. [http://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00186-8](http://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00186-8). PMID:12589904.
30. Sirucek L, Ganley RP, Zeilhofer HU, Schweinhardt P. Diffuse noxious inhibitory controls and conditioned pain modulation: a shared neurobiology within the descending pain inhibitory system? *Pain.* 2023;164(3):463-8. <http://doi.org/10.1097/j.pain.00000000000002719>. PMID:36017879.
31. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol.* 2011;22(5-6):390-404. <http://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328349aae4>. PMID:21808193.
32. Cortes-Altamirano JL, Olmos-Hernandez A, Jaime HB, Carrillo-Mora P, Bandala C, Reyes-Long S, Alfaro-Rodríguez A. 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ and 5-HT₇ receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(2):210-21. PMID:28901281.
33. Tuveson B, Leffler A, Hansson P. Ondansetron, a 5HT₃-antagonist, does not alter dynamic mechanical allodynia or spontaneous ongoing pain in peripheral neuropathy. *Randomized Controlled Trial.* 2011;27(4):323-9. PMID:21178594.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Bruno Vítor Martins Santiago: Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Redação - Preparação do Original
Bruno Augusto Parada: Investigação, Visualização
Thereza Christina Barja Fidalgo: Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Redação - Revisão e Edição, Visualização
Maud Parise: Conceitualização, Redação - Revisão e Edição
Nivaldo Ribeiro Villela: Análise Estatística, Conceitualização, Metodologia, Redação - Revisão e Edição, Supervisão