

## Mecanismos de ocorrência de dor

### Mechanisms of pain

Manoel Jacobsen Teixeira<sup>(1)</sup>

Teixeira MJ. Mecanismos de ocorrência de dor. Rev Med (São Paulo). 2004 jul.-dez.;83(3-4):69-113.

**RESUMO:** Vários mecanismos estão envolvidos na ativação e supressão das unidades nociceptivas. Traumatismos físicos e químicos ambientais ativam e sensibilizam os nociceptores nos tecidos. Disto resulta liberação tecidual de neurotransmissores excitatórios que sensibilizam e ativam as vias nociceptivas no sistema nervoso periférico e central. No sistema nervoso central das unidades envolvidas nos mecanismos sensitivo-discriminativos, afetivo-motivacionais e quantitativo-avaliativos da sensibilidade. Nas unidades nervosas periféricas, nos gânglios sensitivos e nas unidades neuronais da medula espinal e encefálica há mecanismos supressores de dor; são ativados pela liberação de neurotransmissores inibitórios quando da apresentação de estímulos discriminativos. Do desbalanço da atividade das vias excitatórias e da vias supressoras ocorre a dor.

**DESCRITORES:** Dor/fisiopatologia.

#### INTRODUÇÃO

**D**or é uma experiência vivenciada pela quase totalidade dos seres humanos. É por meio dela que a maioria das afecções manifesta-se. Como sintoma ou doença, é freqüentemente objeto da procura pelo

sistema de saúde. Da análise crítica de sua expressão é que, independentemente dos métodos complementares, o diagnóstico é estabelecido e as estratégias terapêuticas visando ao seu controle ou à eliminação das condições causais são implementadas<sup>66</sup>.

O comitê de taxonomia da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceitua

---

<sup>(1)</sup> Neurocirurgião, professor doutor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, diretor da Liga de Dor do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Centro Acadêmico XXXI de Outubro da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

**Endereço para correspondência:** Divisão de Neurocirurgia Funcional, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255, CEP: 05403-000 São Paulo, SP, e-mail: manoelj@alcnet.com.br

dor como “experiência sensorial e emocional desagradável decorrente ou descrita em termos de lesões teciduais”<sup>49</sup>. A dor é subjetiva; cada indivíduo aprender a descrevê-la pessoalmente basando-se em suas experiências prévias.

## FISIOPATOLOGIA DA NOCICEPÇÃO

O primeiro passo na seqüência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo doloroso é a transformação dos estímulos ambientais em potenciais de ação que, das fibras nervosas do sistema nervoso periférico (SNP), são transferidos para o sistema nervoso central (SNC). Algumas fibras são sensíveis a informações oriundas do tegumento; contém receptores mecânicos de baixo limiar que codificam a textura e a conformação dos elementos que entram em contato com o tegumento. Os estímulos causam corrente de geração devido ao fluxo iônico em canais ativado pelo estiramento, presentes praticamente em todos os neurônios, principalmente, nos aferentes nociceptivos. O Na<sup>+</sup> é um íon importante envolvido nesse fenômeno. As fibras que veiculam o calor são predominantemente não mielínicas e sensíveis ao calor discreto; seus campos receptivos são puntiformes. Existe também sub-população de fibras A- $\delta$  que reage seletivamente ao calor discreto e codifica a sensação de calor<sup>62</sup>. O mecanismo da transdução térmica ainda não é bem conhecido; provavelmente, envolve proteínas das membranas ou moléculas efetoras intracelulares com elevado coeficiente de temperatura. Outros receptores cutâneos são sensíveis a estímulos térmicos e mecânicos com elevada intensidade, sendo denominados de nociceptores. Os nociceptivos são representados por terminações nervosas livres presentes nas fibras mielínicas finas A- $\delta$  (velocidade de condução de 25 a 50 m/s) e amielínicas C<sup>18</sup>. O nociceptor é especializado na transformação que eventos físicos e ou químicos que ocorrem nos tecidos em potenciais de ação interpretados como dolorosos no SNC. O processo de transdução de informações é limitado a poucas centenas de micrômetros da terminação axonal. O restante da membrana axonal não apresenta propriedades para a geração de potenciais repetitivos frente aos estímulos naturais. Os estímulos alteram a atividade das membranas dos receptores e, desse modo, deflagram potenciais de geração; estes, somados, geram os potenciais de ação. Fibras,

especialmente amielínicas do tipo C (velocidade de condução inferior a 2 m/s) e fibras A- $\delta$  têm a propriedade de veicular informação capturada pelos nociceptores para o SNC. Besson e Perl<sup>18</sup> observaram que 46% das fibras amielínicas do SNP reage à estimulação mecânica e térmica não nociva e que 54% reage à estimulação mecânica, térmica e ou polimodal. Quando há lesões axonais, potenciais ectópicos podem surgir ao longo das fibras dos troncos nervosos nociceptivos A- $\delta$  e C nas raízes nervosas e nos gânglios sensitivos ou nos correspondentes dos aferentes A- $\beta$  quando há sensibilização central<sup>102,106</sup>. Quase todos os nociceptores são ativados pela estimulação mecânica<sup>32</sup>. Os nociceptores relacionados às fibras C respondem à estimulação mecânica, térmica e química<sup>16</sup>. Há mecanorreceptores relacionadas às fibras C ativados pelo frio intenso e não pelo calor. Há, provavelmente, receptores químicos específicos<sup>148</sup>. Aproximadamente 80% a 90% das fibras nervosas periféricas do grupo C é ativada por receptores polimodais inespecíficos<sup>216</sup>. Os nociceptores relacionados às fibras A- $\delta$  reagem à estimulação mecânica e térmica. Os nociceptores presentes nas fibras C que reagem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos são denominados nociceptores polimodais. Os receptores químicos (polimodais) estão presentes em moléculas de receptores específicos, análogos aos receptores de neurotransmissores; alguns são extorreceptores de pH e reagem frente a toxinas vegetais ou animais.

Recentemente foram identificados canais de iônicos relacionados à transdução de neurônios sensitivos e à sua excitação. Incluem os canais dependentes de ATP, os canais iônicos ativados pelo calor nocivo, os canais regulados por protons (ASIC) e que detectam acidez ou pH abaixo de 6,5 e o canal de Na<sup>+</sup> resistente ao TTX. Alguns receptores são sensíveis à estimulação mecânica enquanto que outros são mecanicamente insensíveis. Foi observado que 50% das fibras nociceptivas A- $\delta$  e 30% das fibras nociceptivas do grupo C são mecanicamente insensíveis. Receptores mecanicamente insensíveis foram observados na articulação do joelho, nas vísceras, na córnea e no tegumento. Essas fibras mecanicamente insensíveis geram potenciais com elevada intensidade quando seus receptores são sensibilizados. A maioria dos receptores não algiogênicos dos aferentes C são interorreceptores apropriados para detectar mediadores intrínsecos da inflamação. As fi-

bras C termomecânicas são comuns nas aferências cutâneas, evocam sensação de queimor e apresentam campos receptivos com cerca de 100 mm<sup>2</sup> em seres humanos<sup>237</sup>. A maioria das fibras C responde também à estimulação química; as fibras C são, portanto predominantemente polimodais. A reação desses nociceptores cresce gradualmente em paralelo ao aumento da intensidade da temperatura. Os nociceptores mecanicamente insensíveis do grupo C são heterogêneos em relação à estimulação química e térmica; alguns respondem somente a estímulos mecânicos de elevada intensidade. Os receptores mecânicos do grupo C reagem à estimulação tátil mas de modo saturado a nível substancialmente inferior ao limiar de dor. A sensibilidade à estimulação mecânica não se correlaciona com o limiar térmico. Há mecanorreceptores de baixo limiar nas fibras C que não respondem ao calor em animais concentrados especialmente nas regiões proximais do tronco e não nas extremidades<sup>200</sup>. Os nociceptores acoplados às fibras A evocam informações mais discriminativas ao SNC ou seja, sensação de dor em picada melhor delineada. Essas fibras reagem com maior frequência de descarga e são de dois tipos. Algumas são mecanossensíveis e reagem ao calor e à estimulação mecânica e química ou seja são fibras A-mecano-térmico-nociceptivas ou relacionadas a nociceptores polimodais; têm o limiar para o calor elevado (> 53°C). Outras fibras são chamadas de mecanorreceptoras de elevado limiar; quando o estímulo térmico é de longa duração os limiares térmicos reduzem-se para 40-50°C. Seu campo receptivo é similar àquele dos receptores mecano-térmicos do tipo C; ocorrem na pele com ou sem cabelos e suas fibras apresentam velocidade de condução de 25 a 50 m/s ou seja, são fibras do tipo A-δ e A-β. Os nociceptores podem, portanto ser classificados como terminações nervosas livres das fibras A-δ e C, terminações nervosas das fibras A-δ e C sensibilizadas por processos inflamatórios e terminações de aferentes A-β de baixo limiar quando ocorre sensibilização central.

Os receptores sofrem fadiga e sensibilização. A aplicação de estímulos repetitivos resulta em redução da sensação. Ocorre aumento da sensação dolorosa quando há sensibilização devido à lesão tecidual. Os estímulos mecânicos também resultam em resposta lentamente adaptativa.

Os receptores nociceptivos são sensibilizados por substâncias químicas, denominadas algio gênias,

liberadas no ambiente tecidual em condições anormais<sup>291</sup>. Dentre elas, destacam-se a acetilcolina (Acho), a bradicinina, a histamina, a serotonina, os leucotrienos, a substância P (sP), o fator de ativação plaquetário, as purinas, os radicais ácidos, os íons K<sup>+</sup>, as prostaglandinas (PGs), especialmente a PGE<sub>2</sub>, a tromboxana (TBX), as interleucinas (IL1β, IL6, IL8), o fator de necrose tumoral α, o fator de crescimento nervoso e a adenosina monofosfatocíclica (AMPc)<sup>14,40,213</sup>. O fato de os nociceptores serem sensíveis também a grande variedade de outras substâncias, não implica que estas apresentem atividade funcional<sup>137</sup>. As substâncias algio gênias são liberadas no ambiente tecidual do interior dos mastócitos e de outros leucócitos, vasos sanguíneos e ou células traumatizadas e são responsáveis pela hiperalgesia termomecânica e pela vasodilatação observada em lesões traumáticas, inflamatórias e ou isquêmicas<sup>12,40,198</sup>.

Os aferentes primários não são apenas vias de condução de estímulos do ambiente tecidual para o SNC, pois colaterais das fibras nervosas periféricas parecem participar da regulação da atividade dos gânglios da cadeia nervosa neurovegetativa e da vasoatividade<sup>40</sup>, assim como, retrogradamente, geram inflamação neurogênica em áreas vizinhas às ativadas originalmente.

Vários mediadores pró-inflamatórios, especialmente os prostanóides como as PGs G<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> e a TBX A<sub>2</sub> que são metabólitos do ácido araquidônico atuam como sensibilizadores das terminações nervosas. O ácido araquidônico é liberado dos proteolipídeos das membranas devido à ação da fosfolipase A<sub>2</sub>. A fosfolipase A<sub>2</sub> produz hiperalgesia mecânica mas não hiperalgesia térmica. As PGs sensibilizam os neurônios aferentes aos estímulos nocivos químicos, ao calor e à estimulação mecânica. A PGE<sub>2</sub> e outros prostanóides apresentam propriedades mecanossensibilizadoras em ratos aos estímulos cutâneos. A PGE<sub>2</sub> potencializa o efeito da bradicinina. O óxido nítrico (NO), produzido a partir da L-arginina devido à ação de sintetase de óxido nítrico (NOS) Ca<sup>++</sup> e outros co-fatores é elemento de comunicação intercelular nos tecidos e no SNC; altera a atividade da guanilatociclase e a produção de 3,5 monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). O ATP é liberado nos tecidos pelas células mortas, durante a isquemia tecidual, durante a estimulação neuronal de elevada frequência ou durante a despolarização

celular. A liberação de ATP no tecido lesado atua nos neurônios sensitivos e nas células inflamatórias; especialmente os macrófagos que apresentam receptores para este neurotransmissor<sup>131</sup>. Elevadas concentrações de AMPc reduzem o limiar dos receptores polimodais. O aumento fisiológico *in vitro* do AMPc nas terminações nervosas pode resultar da ação da PGE<sub>2</sub>. Os purinocetores P2X são canais ionotrópicos que mediam a transmissão sináptica rápida induzida pelo ATP extracelular. Os purinocetores P2X são receptores metabotrópicos acoplados à proteína G que mediam presinapticamente as respostas pós-sinápticas, especialmente a transmissão excitatória rápida na medula espinal. O glutamato despolariza neurônios sensitivos abrindo canais iônicos, gerando inflamação e hiperalgesia. A serotonina (5-HT) é liberada pelas plaquetas e pelos mastócitos durante a lesão tecidual e atua de modo variado nos neurônios sensitivos reduzindo o limiar dos aferentes primários aos estímulos nociceptivos. É removida do espaço extracelular por um transportador. Seu RNA mensageiro está presente em neurônios dos gânglios sensitivos embrionários e nas células neuroepiteliais. A 5-HT e seu transportador estão também implicados na sinaptogênese periférica e na analgesia espinal; seus variados receptores apresentam mecanismos de ação pouco esclarecidos. A histamina é liberada pelos mastócitos e atua nos neurônios sensitivos; evoca dor na dependência de sua concentração. A bradicinina atua nos receptores B-1 e B2, ativa as vias periféricas do sistema nervoso neurovegetativo simpático (SNNV) aumenta a atividade dos receptores aos movimentos e à deformação mecânica. A sensibilização à bradicinina é muito mais intensa nos nociceptores das fibras C. Cerca de 85% das fibras C apresenta sensibilização induzida pela bradicinina e pelo calor. A 5HT, a histamina e a PGE<sub>2</sub>, em concentrações fisiológicas, não sensibilizam significativamente os nociceptores ao calor mas facilitam a ação sensibilizadora da bradicinina. Há vários mediadores químicos nos tecidos, incluindo a histamina<sup>11,186,187</sup>. A hiperalgesia mecânica induzida por estes mediadores pode ser tardia o que significa que a inflamação é induzida, mais que mimetizada, pelos mediadores químicos. A bradicinina pode excitar nociceptores diretamente ou induzir sensibilização intensa ao calor (hiperalgesia ao calor) em concentrações muito menores que aquelas necessárias para a excitação nos

nociceptores. A interação entre o calor e a sensibilidade à bradicinina é recíproca: o calor aumenta a reação dos nociceptores à bradicinina e vice-versa; desta interação resulta a sensibilização que reduz o limiar à dor. O pH intersticial reflete condições anormais como anóxia e hipóxia assim como inflamação. O pH reduzido prolonga a ativação dos neurônios sensitivos. A acidose extracelular resulta em excitação dos nociceptores e em dor que perdura durante o período em que a dor é mantida.

A sP, a neurocinina A e B e o peptídeo relacionado geneticamente à calcitonina (PGRC), entre outros, são liberados nos tecidos pelas terminações nervosas dos aferentes nociceptivos e interagem com elementos celulares envolvidos no processo inflamatório (neutrófilos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos) ou regenerativo (fibroblastos, células de Schwann) atraindo-os ou ativando-os, gerando vasodilatação e instalação de processo inflamatório de origem neurogênica (inflamação neurogênica)<sup>232</sup>. A ativação dos macrófagos resulta na liberação de várias citocinas e prostanóides que sensibilizam os neurônios sensitivos. As ação das substâncias algiogênicas recrutam muitos receptores “silenciosos” em condições normais, especialmente os relacionados às fibras C (Figura 1).



**Figura 1** – Representação esquemática de terminação nervosa nociceptiva, mostrando aumento da quantidade e sensibilidade de receptores durante processo inflamatório prolongado.

Segundo Weinstein<sup>55,273</sup>, a liberação de neuropeptídeos induzida por fatores ambientais e estruturais media a degeneração progressiva das

unidades funcionais porque estimula a síntese de agentes inflamatórios (citocinas, PGE<sub>2</sub>) e enzimas degradativas (proteases, collagenases). As alterações inflamatórias e imunológicas relacionadas à ativação de enzimas proteolíticas e collagenolíticas causam degradação da matriz tecidual. Como resultado direto e indireto das interações químicas teciduais podem ocorrer alterações secundárias nas propriedades mecânicas que perpetuam o processo degenerativo<sup>39,178</sup>.

É provável que muitos eventos envolvidos no fenômeno doloroso de causa inflamatória sejam devidos a reações secundárias que utilizam outros mediadores e unidades celulares. Os mediadores causam hiperalgesia mais que dor, o que está de acordo com o achado de que elevadas doses de bradicinina e de PGE<sub>2</sub> resultem em hiperalgesia somente quando administradas nas camadas vascularizadas sub-epidérmicas do tegumento, mas não no tecido subcutâneo frouxo<sup>22</sup>. Muitos mediadores inflamatórios atraem leucócitos, ativam plaquetas, desgranulam mastócitos e induzem vasodilatação e extravasamento plasmático. O edema resultante da permeação vascular causa grande impacto na transmissão bioquímica nos tecidos e reduz o limiar dos receptores mecânicos. As plaquetas ativadas podem sensibilizar os nociceptores ao calor e induzir dor e hiperalgesia mecânica. A razão pela qual os nociceptores mantêm a atividade prolongada após a estimulação mecânica e ao calor não foi esclarecida. Muitos mediadores inflamatórios incluindo a bradicinina, as PGs, a 5HT e a histamina reduzem o limiar dos nociceptores e recrutam receptores silenciosos; não apresentam efeito excitatório mas facilitam a despolarização evocada pela acidose. Esses mediadores, isoladamente, não justificam a atividade basal dos nociceptores inflamados. O efeito excitatório da bradicinina e a sensibilização induzida pela PGE<sub>2</sub> sofre taquifilaxia e é bloqueado por antagonistas da bradicinina do subtipo B<sub>2</sub>. A sensibilização gerada pela serotonina, é potencializada por outros mediadores (histamina, PGE<sub>2</sub>). A sensibilização ao calor e à acidose justifica o fato de o tecido inflamado ser indolor quando em repouso e tornar-se doloroso quando solicitado, condição em que há, sensibilização pelos mediadores inflamatórios<sup>22</sup>. Os aferentes nociceptivos polimodais não apresentam atividade espontânea a não ser que se tornem sensibilizados pelos mediadores da

inflamação quando, então, passam a fazê-lo e despolarizam prolongamente os neurônios no CPME. As citocinas exercem papel importante na fisiologia do sistema nervoso; informam o SNC sobre a ocorrência de lesões teciduais, incluindo inflamações, modulam as reações que ocorrem após as lesões dos nervos periféricos e atuam como neuromoduladores (eventualmente como neurotransmissores) do SNC, como reação às doenças e às lesões e como substâncias que mediam a neurodegeneração e reparação no sistema nervoso. É possível que as citocinas iniciem ou propaguem a hipersensibilidade que ocorre quando há irritação nervosa em casos de traumatismos de raízes<sup>66</sup>. Quando há lesão tecidual, os neutrófilos atraem os monócitos que se diferenciam em macrófagos. As citocinas são polipeptídeos que afetam as funções de outras células; são mediadores que atuam como sinal de comunicação intracelular<sup>229,243</sup> pois ligam-se a receptores específicos na superfície das membranas celulares e agem por mecanismos que envolvem geralmente segundos mensageiros (AMP-cíclico, fosfocinase-A, fosfolipases)<sup>189</sup>. São moléculas solúveis de baixo peso molecular, geralmente glicosiladas, produzidas e liberadas por grande variedade de células e não exercem função homeostática. Sua síntese é estimulada em casos de traumatismos, infecções, inflamações e câncer. São produzidas por monócitos, macrófagos, mastócitos, fibroblastos, linfócitos B e T, células endoteliais, ceratinócitos, fibras musculares lisas, células do estroma endometrial ou células tumorais<sup>189,252</sup>. São proteínas tróficas e regulatórias que podem influenciar grande variedade de funções celulares incluindo a proliferação, diferenciação, expressão genética, regulação de componentes relacionados ao processo imunitário e inflamatório e ao controle da matriz protéica envolvidos no crescimento celular, no reparo tecidual e no processo de degeneração e regeneração do tecido nervoso<sup>66</sup> e à ação de outras citocinas<sup>243</sup>. São responsáveis por reações locais ou sistêmicas<sup>189,243</sup> e geram alterações imunológicas, metabólicas, hemodinâmicas, endócrinas e neurais. Podem ativar a atividade antimicrobiana, cicatrização de feridas, mieloestimulação e mobilização de substratos. Quando em excesso, causam hipotensão arterial, falência de órgãos e óbito<sup>189</sup>.

Há numerosas citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (ILs), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13,

IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, fator de ativação plaquetária e interferons (IFN). São classificadas em quatro grupos: fatores de crescimento, ILs, interferons e fator de necrose tumoral. Os TNFs e as ILs são mediadores da inflamação e das infecções. Os IFNs e fatores de estimulação de colônias exercem ação no sistema hematopoiético (regulação da ativação, crescimento e diferenciação de leucócitos) e na modulação de respostas imunes (ativação de células inflamatórias em resposta ao reconhecimento de antígenos)<sup>252</sup>. Há receptores de citocinas para imunoglobulinas, interferons e fator de crescimento neuronal,  $\alpha$ -adrenérgico etc<sup>189</sup>. As citocinas não atravessam a barreira hêmato-encefálica; ligam-se, entretanto, a receptores do endotélio vascular encefálico e alcançam tecido periventricular e liberam neuromediadores<sup>287</sup>. As ILs secretadas pelos linfócitos e macrófagos induzem o crescimento e a diferenciação celular. As IL-1, IL-6 e IL-10 estão envolvidas na gênese da dor. A IL-1 é secretada no plasma, no fluido intersticial e no encéfalo (microglia, astrócitos). A IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  são sintetizadas por monócitos, macrófagos, ceratinócitos, células endoteliais, neutrófilos e linfócitos B<sup>78</sup>; sua produção é estimulada por endotoxinas, TNF e IL-1<sup>19,78</sup> em casos de infecção, traumatismos e artrite reumatóide<sup>101,173,176</sup>. A IL-1  $\beta$  induz a produção de sP<sup>134</sup>, inibe a potencialização, a longo prazo, da atividade nervosa em baixas concentrações e causa liberação de NO e ácido araquidônico, em concentrações elevadas, aumentando a potencialização prolongada e causando hiperalgesia; exercem potente efeito anti-nociceptivo nos tecidos inflamados mas não nos não inflamados, talvez porque estimulem a liberação de peptídeos opióides das células imunitárias e aumentem a concentração de receptores opióides transportados pelos axônios<sup>255</sup>. A IL-6 é produzida por monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos durante o processo inflamatório (meningoencefalite, artrites)<sup>3,125,150,173,274,275</sup> ou por células tumorais (mieloma, leucemias, mixoma, osteossarcoma, carcinomas, astrocitoma, glioblastomas)<sup>145,150</sup> como reação à IL-1 e TNF. Toxinas bacterianas, também estimulam produção de IL-6 por monócitos e macrófagos<sup>240,242,269,311,312</sup>. A IL-1  $\beta$  e a IL-6 promovem a liberação de PGs dos monócitos e fibroblastos<sup>141</sup>. Em condições álgicas crônicas, a IL-6 eleva-se na medula espinal. A IL-10 suprime a atividade macrofágica, a adesão celular e a síntese de algumas citocinas (IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF/ $\alpha$ ), ou seja, limita a hiperalgesia inflamatória<sup>24</sup>.

A IL-10 é produzida por macrófagos<sup>38,79,229</sup> e suprime a produção de PGE<sub>2</sub> e de citocinas pró-inflamatórias. O TNF- $\alpha$  e o TNF- $\beta$  são produzidos por macrófagos, monócitos, mastócitos, células de Kupffer, linfócitos, etc<sup>19,20,115</sup> ativados por endotoxinas<sup>20</sup> durante infecções<sup>274</sup> e quando há câncer<sup>97</sup>. O TNF- $\alpha$  desencadeia a cascata de liberação de citocinas<sup>58</sup> e é responsável pela hiperalgesia mediada pelas PGs. As citocinas TNF, IL-1 e a IL-6 são também mediadoras das reações ao estresse<sup>86</sup>. O TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e a IL-8 causam hiperalgesia. O IFN- $\delta$  parece estar envolvido na hiperalgesia pós-traumática<sup>124,264</sup>. Após traumatismos, os macrófagos e os monócitos liberam ILs que induzem crescimento e diferenciação celular e provocam liberação de mais citocinas, especialmente da IL-1, IL-6 e TNF, que induzem a síntese de proteínas da fase aguda pelo fígado que mediam as reações de defesa. As citocinas podem ser transportadas retrogradamente pelo fluxo axonal ou por mecanismos não axonais até o SNC; podem acumular-se nos gânglios das raízes sensitivas, nos neurônios do corno posterior da substância cinzenta do corno posterior da medula espinal (CPME) ou em estruturas perivasculares onde interferem com a atividade neural quando há lesão nervosa periférica<sup>257</sup>. A IL-1, produzida pelas células de Kupffer, liga-se às células glômicas abdominais que formam sinapses com as terminações dos aferentes vagais<sup>286,288</sup>. As terminações nervosas periféricas vagais ativadas por citocinas geram aumento das citocinas encefálicas e ativam o núcleo do trato solitário. Os fatores de crescimento controlam a proliferação celular e regulam os processos celulares como a diferenciação, expressão protéica e a sobrevivência celular. O fator de crescimento nervoso é responsável pela sobrevivência e manutenção dos neurônios centrais e periféricos durante o desenvolvimento e a maturação, processo que envolve diferenciação das células inflamatórias, modulação fenotípica axonal, expressão e secreção de neuropeptídeos, neurotransmissores, proteínas de canais iônicos e outras citocinas, tanto central como periféricamente. Os fatores de crescimento nervoso são elementos importantes na relação inflamação-hiperalgesia<sup>157</sup>. O fator de crescimento nervoso é produzido nos tecidos capturado pelas terminações nervosas e pelos processos axonais e modela o brotamento e a inervação periférica dos elementos nervosos sensoriais e neurovegetativos em

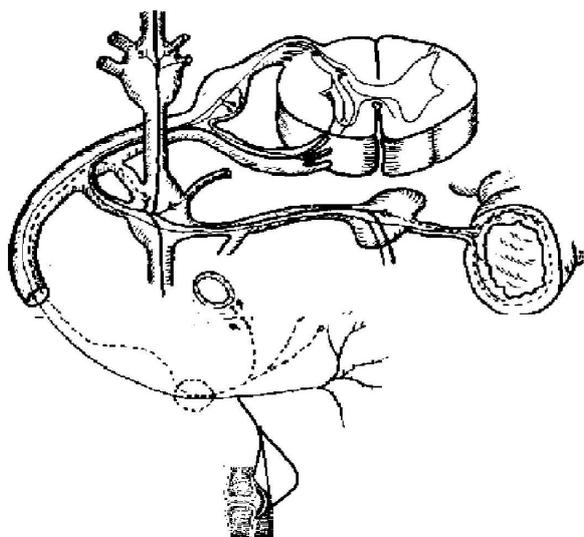
crescimento. Esse fator não é muito expressado nos tecidos maduros. Quando há lesão do tecido nervoso, há aumento do RNA-mensageiro envolvido na síntese do fator de crescimento nervoso ao longo do segmento neural distal e nos tecidos periféricos e liberação de IL-1 pelos macrófagos que invadem o nervo comprometido<sup>116</sup>. Graças à ação do fator de crescimento nervoso, colaterais de neurônios do SNNV brotam a partir das estruturas perivasculares e fazem o contato com neurônios de médios e grandes diâmetros nos gânglios sensitivos, fenômeno que pode estar envolvido no mecanismo da “dor mantida pelo simpático”<sup>177</sup>. O aumento da expressão do fator de crescimento nervoso em condições de desaferentação parcial ou inflamação é causa da hiperalgesia por sensibilização das fibras C aos estímulos térmicos ou da liberação de autocóides, prolongamento dos potenciais de ação nos neurônios aferentes e hiperalgesia térmica mediada pela sensibilização que envolve os receptores NMDA. O fator de crescimento nervoso aumenta a síntese, o transporte axonal e o conteúdo neuronal de neuropeptídeos algésicos (sP, PGRC) e reduz a atividade do ácido-gama-aminobutírico (GABA)<sup>21</sup>, tanto nas terminações nervosas periféricas como centrais. O fator básico de crescimento de fibroblastos estimula a mitogênese e atua como fator neurotrófico na regeneração do neurônios. O TGF- $\beta$  está presente nas meninges, gânglios sensitivos e troncos nervosos. É induzido pela axonotomia e inibe a ativação macrófágica e a proliferação das células T, contrastando com os efeitos pró-inflamatórios das citocinas (IL-6) e do NO produzido pelos macrófagos<sup>144</sup>. Além do fator de crescimento, o fator neurotóxico derivado do cérebro e as neurotrofinas estão envolvidas neste processo. As neurotrofinas iniciam a dimerização e a fosforilação de resíduos de tirosina, que por sua vez, ativam as cascatas citosólicas, o transporte retrógrado dos fatores ativados do corpo celular e a regulação da expressão genética específica<sup>60</sup>.

Apesar de controverso, o conceito de haver no SNP duas vias aferentes, a epicrítica e a protopática, conforme proposto por Head no início deste século, é ainda bastante utilizado para explicar as diferentes qualidades de dor que ocorrem após lesões teciduais<sup>216</sup>. A dor epicrítica, primária ou rápida é localizada, não permanece após cessar o estímulo e está envolvida no mecanismo da codificação e discri-

minação do estímulo nociceptivo. A dor protopática acompanha-se de sensação desagradável, é menos localizada, tem início lento e perdura além do tempo de aplicação do estímulo. Há evidências de que os aferentes A- $\delta$  estejam relacionados com a dor primária ou epicrítica e, os aferentes C, com a dor secundária ou protopática<sup>216,234</sup>. As vias nervosas aferentes primárias têm o corpo celular localizado nos gânglios sensitivos de onde as fibras emergentes seguem curso glomerular e dividem-se em ramos proximais e distais<sup>293</sup>. Os neurônios sediados nos gânglios sensitivos são sensibilizados quando há estimulação nociceptiva<sup>46</sup>. Cerca de 40% a 75% dos neurônios ganglionares são imunorreativos ao glutamato com alguma colocalização com a sP e o PGRC. Os receptores de colecistocinina são poucos expressados nos neurônios da raiz posterior. A colecistocinina, habitualmente ausente nos gânglios sensitivos, torna-se presente em cerca de 30% destas estruturas em condições inflamatórias. O PGRC está presente em cerca de 50% dos neurônios dos gânglios sensitivos. Os receptores de neurotensina ocorrem em várias populações neuronais e em neurônios positivos para o PGRC e são expressados em cerca de 30% dos neurônios de fino calibre das raízes sensitivas; sua expressão é reduzida em condições inflamatórias. Os receptores de galanina estão presentes em 20% destes neurônios. Os receptores de opióides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  estão presentes em alguns neurônios da raiz sensitiva. Quando há inflamação, ocorre aumento da densidade de receptores  $\mu$  e redução da proporção de receptores  $\delta$  e  $\kappa$ . Os neurônios dos gânglios sensitivos contém pequena quantidade de NADH-diaforase/NOS. O fator de crescimento nervoso é importante para a expressão da sP e do PGRC mas não da galanina. Virtualmente, todos os neurônios que sintetizam sP sintetizam também PGRC e contém RNA mensageiro para a somatostatina; muitos deles expressam neuropeptídeo Y (NPY) e receptor Y1. O NPY é identificado em mais da metade dos neurônios de calibre fino da raiz sensitiva. Receptores do NPY1 estão presentes em neurônios positivos para PGRC, mas os dois neurotransmissores não coexistem na mesma raiz. A proteína receptora Y1 da raiz sensitiva não é transportada centrifugamente<sup>22</sup>.

Na zona de entrada das raízes nervosas, os ramos proximais agrupam-se em radículas e penetram na medula espinal pelas raízes posteriores. Em um ponto situado aproximadamente um a cinco milí-

metros antes da penetração das radículas na medula espinal, a bainha de mielina produzida pela oligodendroglia junta-se à bainha de mielina produzida pelas células de Schwann (zona de entrada das raízes nervosas)<sup>246</sup>. Em animais, há evidências de haver maior concentração de aferentes primários nociceptivos nos contingentes cefálicos que nos caudais das raízes sensitivas<sup>247</sup>. No ser humano, tal segregação anatômica parece não ocorrer<sup>246</sup>. As fibras A- $\delta$  e A- $\gamma$  estão localizadas no centro das radículas e concentram-se na região dorsomedial da junção entre a raiz e a medula espinal<sup>239</sup>. Nas raízes ventrais, foram observados também aferentes primários nociceptivos recorrentes das fibras das raízes posteriores<sup>293</sup>; aproximadamente 30% das fibras das raízes ventrais é amielínica e, provavelmente, nociceptiva<sup>246</sup> (Figura 2).



**Figura 2** – Representação artística de seção medular, com as raízes de entrada ventrais e dorsais. Note as fibras recorrentes que tem o corpo celular localizado no gânglio dorsal, mas a sua entrada na medula se faz na raiz ventral.

Na zona de penetração das raízes nervosas na medula espinal há segregação funcional dos aferentes primários. As fibras mielínicas finas e as fibras C destacam-se das fibras aferentes mais calibradas e concentram-se no feixe ventrolateral das radículas, embora algumas permaneçam no feixe dorsomedial<sup>246,247</sup>. Na medula espinal, os aferentes primários bifurcam-se em ramos rostrais e caudais e entram na constituição do trato de Lissauer<sup>161,247</sup>. As vias aferentes

C alcançam a porção lateral da substância branca lateral da medula espinal e, os aferentes primários do grupo A, situam-se medialmente<sup>169</sup>. A penetração dos aferentes primários na substância cinzenta da medula espinal faz-se por toda a superfície de contato com a substância branca; há evidências de que a extensão da superfície de projeção dos aferentes C seja menor que a dos aferentes A- $\delta$ . Projeções para a substância cinzenta da medula espinal contralateral também foram identificadas<sup>40</sup>.

O trato de Lissauer é composto de fibras amielínicas e de menor número de fibras mielinizadas. Suas fibras originam-se das vias aferentes primárias e das projeções axonais dos neurônios localizados no CPME. Apesar das controvérsias<sup>192,256,293</sup>, admite-se que no trato de Lissauer predominem, numericamente, os aferentes primários<sup>94</sup>. Nesta estrutura, as fibras aferentes nociceptivas com projeção rostral deslocam-se lateralmente e, as caudais, medialmente<sup>94</sup>. Na sua porção interna há predomínio de fibras mielínicas finas e amielínicas que se projetam no CPME e, na porção externa, predominam as fibras inter-segmentares oriundas principalmente da substância gelatinosa da medula espinal<sup>246</sup>. Denny-Brown et al.<sup>68</sup> observaram que a secção da porção medial do trato de Lissauer resulta em aumento do campo receptivo das unidades nociceptivas do CPME, enquanto que a secção da sua porção lateral resulta em redução do campo. Os aferentes primários A- $\delta$  formam plexos transversais na superfície do CPME e, nas porções profundas, são orientados longitudinalmente. As fibras aferentes C parecem terminar exclusivamente nas lâminas superficiais do CPME<sup>94,169</sup> como um plexo com orientação longitudinal<sup>260</sup> ou como feixes orientados sagitalmente<sup>94</sup>. Os aferentes primários A- $\beta$  e A- $\delta$  que veiculam a informação captada por receptores de baixo limiar das estruturas superficiais e profundas, também entram na constituição do trato de Lissauer, dividem-se em ramos rostrais e caudais, originam colaterais que penetram na porção medial do CPME e alcançam as lâminas intermediárias e profundas dessa estrutura<sup>293</sup>.

O CPME não é apenas uma estação de coleta de informações transmitidas pelos aferentes primários. Contém interneurônios que interferem no processamento das informações sensitivas, inibindo ou facilitando a transmissão dos potenciais veiculados pelos aferentes primários para os sistemas de projeção suprasegmentares. Além das aferências oriundas dos nervos periféricos destinados aos neurônios nele

situados, o CPME recebe também projeções originadas no córtex cerebral, nas estruturas subcorticais e no tronco encefálico que participam do mecanismo de modulação segmentar da atividade sensitiva.

O CPME localiza-se atrás do canal central da medula espinal<sup>246</sup> e pode ser dividido em lâminas, de acordo com a morfologia celular, bioquímica das unidades celulares, atividade celular frente a estímulos de diferentes naturezas ou em função das fibras de projeção suprasegmentares que originam. O princípio mais aceito atualmente para a organização das unidades que compõem o CPME foi proposto por Rexed<sup>222</sup> que dividiu a substância cinzenta da medula espinal de gatos em 10 lâminas, de acordo com o padrão arquitetônico de suas células. O CPME corresponde às 6 primeiras lâminas da organização proposta por Rexed<sup>276</sup>.

A lâmina I ou lâmina marginal de Waldeyer é constituída de uma camada delgada de células localizadas no ápice do CPME. Feixes de axônios mielinizados penetram-na, gerando aspecto esponjoso ou reticular<sup>293</sup>. É composta por neurônios grandes e por maior número de células de pequenas dimensões<sup>223</sup>. As células dispõem-se transversalmente e os dendritos, orientam-se longitudinalmente no plano mediolateral<sup>235</sup>. Os neurônios grandes apresentam dendritos longos e poucas arborizações que permanecem na mesma lâmina ou projetam-se profundamente na lâmina II<sup>235,259</sup>. Os neurônios da lâmina I recebem aferências do plexo marginal e do trato de Lissauer que se projetam na porção proximal dos dendritos e no corpo celular das células grandes. Os aferentes primários constituídos por fibras finas fazem sinapse nos dendritos distais<sup>235</sup>. A secção da raiz sensitiva resulta em degeneração tardia das fibras da lâmina I. Há evidências de que os aferentes nociceptivos A- $\delta$  projetem-se nesta lâmina<sup>293</sup>. Nela há sinapses de axônios amielínicos de grosso calibre fazendo contato com dendritos de pequenas e grandes dimensões sobre os quais projetam-se terminais axonais delgados. Essas estruturas são similares aos glomérulos presentes nas lâminas II e III. Os neurônios da lâmina I entram na constituição do trato espinotalâmico contralateral<sup>33,270</sup>, trato propioespinal homo e contralateral<sup>260</sup> e trato de Lissauer<sup>235,260</sup>.

A lâmina II do CPME constitui a substância gelatinosa propriamente dita<sup>46,293</sup>. Alguns autores não fazem distinção entre lâmina II e lâmina III<sup>260,276</sup>. O padrão histológico, as características espaciais da árvore dendrítica e os resultados da rizotomia sensitiva demonstram haver alguns aspectos morfológicos dis-

tintos nestas duas lâminas, o que justifica a conveniência da distinção dentre ambas<sup>256,293</sup>. A lâmina II situa-se ventralmente à lâmina I. Seus neurônios são de dimensões menores e mais compactos que os localizados na lâmina III. Têm disposição radial e conformação variada<sup>33</sup>. A lâmina II pode ser subdividida em lâmina II interna e lâmina II externa<sup>46</sup>. Na lâmina II há duas classes importantes de neurônios: as células limítrofes ou em haste, que se localizam na transição entre a lâmina I e a lâmina II, e as células em ilha ou células centrais, que se situam na porção central da lâmina II. As células centrais são numerosas, pequenas e apresentam muitos dendritos finos que se ramificam entre os lóbulos da substância gelatinosa<sup>260</sup>. Esses lóbulos são devidos à arborização em chama dos colaterais dos aferentes primários mielinizados grossos que emergem das porções mediais do funículo posterior e penetram na face ventral da substância gelatinosa<sup>260</sup>. Os dendritos destes neurônios têm disposição longitudinal e projetam-se apenas nas unidades da lâmina II<sup>235,260</sup>. Apesar de haver controvérsias, aceita-se que aferentes primários projetem-se diretamente nos neurônios da lâmina II<sup>46,221,235,260</sup>. Sabe-se que grande número de fibras mielínicas e amielínicas destaca-se, em ângulo reto da porção medial do trato de Lissauer e do trato propioespinal, atravessa a lâmina I e penetra na face dorsal da substância gelatinosa. Parte destas fibras é constituída pelos aferentes primários C e A- $\delta$ <sup>221,235</sup>. Há evidências de que fibras C térmicas e nociceptivas projetem-se na divisão externa da lâmina II e que, as fibras C e A- $\delta$ , não se projetem na divisão interna da lâmina II. Apesar de discutível<sup>148</sup>, admite-se que colaterais das fibras aferentes primárias de grosso calibre que entram na constituição dos funículos posteriores penetram na porção dorsomedial do CPME e curvam-se lateralmente atingindo a substância gelatinosa, onde arborizam-se em chama no plexo transversal e na direção craniocaudal<sup>190,221</sup>. A lesão das raízes nervosas resulta em degeneração mais precoce terminações na lâmina II do que na lâmina III. Na lâmina II, há sinapses axodendríticas, axoaxonais e em glomérulos. Os glomérulos, à microscopia eletrônica, consistem complexas organizações sinápticas axodendríticas e axoaxonais<sup>221,260</sup>. Há evidências de que a porção central do glomérulo seja constituída por colaterais em chama das fibras aferentes de grosso calibre ou das projeções dorsais das células piramidais presentes nas lâminas profundas do CPME<sup>221</sup>. Contatos

sinápticos axoaxonais com aferentes primários do grupo A parecem ocorrer nesta estrutura<sup>256</sup>. Contatos dendríticos também podem ser observados regularmente, mas em número pequeno, no interior dos glomérulos<sup>221</sup>. Os glomérulos correspondem a menos de 5% das sinapses da substância gelatinosa, mas parecem exercer papel integrativo muito importante<sup>221</sup>. Os neurônios da lâmina II projetam-se no trato de Lissauer, fascículo próprio lateral e dorsal, lâmina II e lâmina III contralateral, via comissura posterior, e lâminas I, III, IV e V homolaterais<sup>46,246,260</sup>. Szentagothai<sup>260</sup> considera ser a substância gelatinosa um sistema fechado. Segundo ele, ela é constituída de elementos que realizam conexões intrínsecas intrassegmentares ou transcomissurais e extrínsecas inter-segmentares. É provável que, mediante as projeções que se fazem dos dendritos apicais dos neurônios das lâminas IV e V, a lâmina II projete-se nas vias espinoreticulares, espinotalâmicas e nos neurônios do corno anterior da substância cinzenta da medula espinal<sup>247</sup>. Outros neurônios da lâmina II contêm axônios curtos, características morfológicas das células do tipo II de Golgi<sup>293</sup>, não emergem da substância gelatinosa e constituem um sistema axonal intrínseco<sup>260</sup>. As células limitrofes são grandes e semelhantes aos neurônios da lâmina I. Dão origem a dendritos que se projetam anteriormente, lateralmente e tangencialmente na porção superficial do CPME, originando projeções semelhantes aos neurônios da lâmina I.

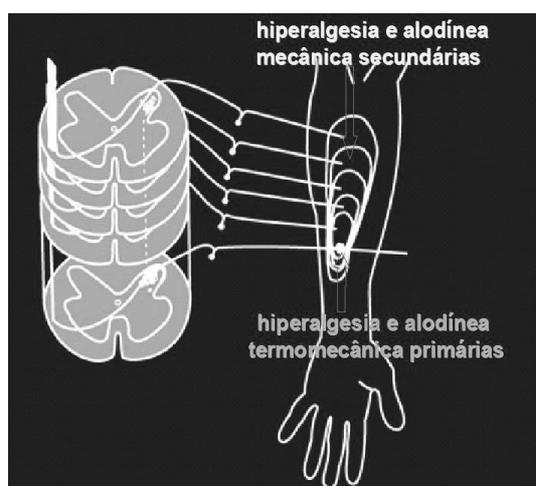
A lâmina III, juntamente com as lâminas IV e V, constitui o núcleo próprio da substância cinzenta da medula espinal<sup>293</sup>. Os neurônios que delas fazem parte são menos densos que os da lâmina II, contêm pouco citoplasma e orientam-se verticalmente em relação à superfície do CPME. Os dendritos são mais longos e numerosos e projetam-se nos neurônios da lâmina I à lâmina V do CPME<sup>260,293</sup>. Fazem contatos com os aferentes primários, representados principalmente pelos colaterais das fibras de grosso calibre, que se projetam em chama<sup>235,260,293</sup>. Parece haver representação somatotópica nos neurônios da lâmina III: as regiões dorsais do corpo são representadas na porção lateral do CPME e, as ventrais, nas porções mediais<sup>256</sup>. Existem controvérsias a respeito da existência de projeções de aferentes primários de fino calibre na lâmina III<sup>235</sup>. Há, entretanto, evidências de que aferentes primários de fino calibre do plexo apical e fibras proprioespinais projetem-se nas porções basais da lâmina III<sup>293</sup>. Nessa lâmina foram descritas sinapses

axodendríticas, axossomáticas, axoaxonais e em glomérulo. Os neurônios da lâmina III parecem ser ativados por estímulos mecânicos de baixo limiar aplicados a receptores de adaptação rápida e lenta. Os neurônios da lâmina III projetam-se no trato de Lissauer, tratos proprioespinais e estruturas intrassegmentares da substância gelatinosa<sup>235,260</sup>.

A lâmina IV é a maior das lâminas do CPME. Apresenta limites precisos e aspecto heterogêneo<sup>246</sup>. Alguns neurônios que a constituem são grandes, apresentam dendritos dorsais com disposição espacial cônica e dendritos ventrais, freqüentemente únicos e longos<sup>226,235</sup>. Contém também células estelares pequenas<sup>46</sup>. A lâmina IV recebe aferências de fibras de grosso calibre que se projetam nos corpos celulares e, em chama, nos dendritos<sup>260</sup> e, de fibras finas<sup>293</sup> ativadas por receptores mecânicos de velocidade de adaptação rápida e lenta. Foi demonstrado que os neurônios da lâmina IV recebem aferências oriundas do trato corticoespinal e do fascículo cornocomissural<sup>235</sup> e dão origem a fibras que trafegam na substância branca lateral e dirigem-se para o núcleo cervical lateral, constituindo o trato espinocervical homolateral<sup>221</sup>, e fibras que entram na constituição do trato espinotalâmico<sup>293</sup>. Dendritos dos neurônios da lâmina IV projetam-se na substância gelatinosa. Esta via é importante para a transferência das informações da substância gelatinosa para outras unidades da medula espinal. As projeções dorsais dos neurônios da lâmina IV que alcançam a substância gelatinosa parecem ser constituídas por dendritos dos glomérulos ao redor do botão central. Os aferentes primários exteroceptivos originam-se da porção dorsal dos funículos posteriores e constituem o plexo longitudinal aferente. Os campos receptivos dos neurônios com que fazem sinapse são pequenos, alguns polimodais e, outros, específicos<sup>246</sup>. O plexo longitudinal localiza-se nas lâminas III e IV, talvez na porção posterior da lâmina V, e ramifica-se na lâmina VI<sup>293</sup>. Os aferentes da lâmina IV projetam-se principalmente nos dendritos dorsais que alcançam a substância gelatinosa. As vias corticoespinais projetam-se nos dendritos mediais. Há aferências oriundas dos feixes comissurais da substância branca adjacente e do CPME contralateral, assim como de colaterais dos aferentes primários. Os plexos longitudinais são constituídos de aferentes primários ou de colaterais de interneurônios<sup>293</sup>. A organização sináptica da lâmina IV é semelhante à das lâminas V e VI. As sinapses são axossomáticas, axodendríticas e axo-axonais.

Não existem glomérulos nesta lâmina<sup>293</sup>.

À lâmina V corresponde ao colo do CPME<sup>246</sup>. O terço lateral da lâmina V tem aspecto reticular e os dois terços mediais são mais claros<sup>293</sup>. Nesta lâmina há menor densidade de axônios mielinizados. A porção lateral é reticulada devido à presença de fibras mielinizadas. Os dendritos e seus neurônios têm disposição dorsoventral e mediolateral; poucos apresentam disposição longitudinal. A lâmina V recebe fibras mielínicas A- $\delta$  originadas do tegumento, das vísceras, das estruturas musculares<sup>246</sup> e do plexo longitudinal<sup>293</sup>. A porção medial da lâmina V recebe aferências de fibras grossas que aí projetam-se sem distribuição somatotópica<sup>235,247</sup>. Recebe também aferências da lâmina IV, das vias corticoespinais motoras e sensitivas, rubroespinais, tetoespinais e retículoespinais. As projeções caudais fazem-se via sinapses axodendríticas e axossomáticas. Em virtude da intensa convergência de informações periféricas e do grande número de neurônios multimodais nesta lâmina, admite-se que o fenômeno da dor referida seja aí processado (fenômeno de convergência-facilitação e convergência-somação) (Figura 3)<sup>94,246</sup>. Os neurônios da lâmina V dão origem a fibras que entram na constituição do trato espinotalâmico contralateral, trato espinocervical homolateral e trato do funículo posterior homo e contralateral<sup>246</sup>. Alguns axônios dos neurônios mediais da lâmina V originam colaterais próximos ao corpo celular que podem alcançar as lâminas II, III e IV, onde exercem, possivelmente, função semelhante àquela dos neurônios do tipo II de Golgi.



**Figura 3** – Representação esquemática da sensibilização neuronal com o aumento do campo receptivo na pele e seu componente medular envolvendo outros níveis de processamento na medula e em centros superiores.

A lâmina VI parece estar presente apenas nos segmentos cervicais e lombossacrais da medula espinhal. Pode ser dividida em porção medial e lateral<sup>293</sup>. Contém menor número de neurônios que a lâmina V. Os dendritos dispõem-se mediolateral e dorsoventralmente, são longos, pouco ramificados e bastante dispersos<sup>235</sup>. Os neurônios recebem projeções de aferentes primários de grosso calibre do tipo Ia e Ib<sup>161</sup> que veiculam informações proprioceptivas e aferências de sistemas rostrocaudais<sup>293</sup>. Os neurônios da lâmina VI originam projeções para o trato espinotalâmico contralateral, trato espinocervical e trato proprioespinal<sup>293</sup>. As unidades neuronais da porção medial da lâmina VI originam projeções para as lâminas IV, V e VII e colaterais recorrentes próximos aos corpos celulares que lhes dão origem.

Além das unidades que compõem o CPME, os aferentes primários nociceptivos alcançam também os neurônios motores presentes no corno anterior da medula espinhal e neurônios da coluna intermediolateral<sup>146</sup>. Portanto, os aferentes primários do grupo A- $\delta$  formam um plexo transversal na superfície do CPME, projetam-se nas porções profundas da lâmina I e originam colaterais para porções externas da lâmina II<sup>94</sup>. Os aferentes primários do grupo C terminam no plexo longitudinal que cobre a lâmina I ou como feixes orientados sagitalmente<sup>260</sup>. Os aferentes primários A- $\beta$  e A- $\delta$  dividem-se em ramos rostrais e caudais no trato de Lissauer e originam colaterais que penetram na porção medial do CPME, alcançam as lâminas IV, V, VI e IX e recorrem para terminar nas lâminas III e II; na lâmina III terminam em arborizações em chama<sup>161,169</sup>. Os aferentes primários A- $\beta$  fazem sinapses simples com dendritos ou com arranjo gromelular. Os aferentes oriundos dos folículos pilosos fazem contato direto com terminais contendo ácido glutâmico, o que sugere serem responsáveis pela inibição pré-sináptica, via GABA<sup>94</sup>. Os aferentes primários A- $\delta$  projetam-se nas lâminas I, II e V e, os aferentes C, nas lâminas I e II. Os neurônios da lâmina IV reagem à estimulação mecânica de baixo limiar e, os da lâmina V, à estimulação de receptores mecânicos de baixo e elevado limiar. Os neurônios da lâmina III reagem à estimulação de mecanorreceptores de baixo limiar<sup>293</sup>.

No CPME existe organização somatotópica dos aferentes primários. As regiões proximais do corpo estão representadas lateralmente e, as distais, medialmente nas lâminas do CPME<sup>276</sup>. Estímulos nociceptivos aplicados nos aferentes primários

amie-línicos produzem atividade prolongada e ampliam o campo receptivo dos neurônios do CPME<sup>54</sup>. Os estudos de potencial de campo confirmam haver grande densidade de projeção dos aferentes nociceptivos nas lâminas I, II e V do CPME<sup>293</sup>. Parecem existir neurônios nociceptivos específicos na lâmina I e na substância gelatinosa<sup>169</sup>. As lâminas III e IV não recebem aferências viscerais e musculares, o que sugere haver estratificação das projeções espinais dos aferentes cutâneos e das estruturas profundas. Os padrões de projeção dos aferentes viscerais e musculares são similares<sup>94,133</sup>. Wall<sup>279</sup>, entretanto, afirma que a divisão citoarquitônica de Rexed<sup>222</sup> não apresenta significado funcional, pois os neurônios apresentam árvores dendríticas muito extensas, não existe relação entre a forma das células e sua função e vários neuro-transmissores estão envolvidos na fisiologia do CPME, atuando, muito deles, em pontos distantes do local em que são liberados. Além disso, vários sistemas neuronais projetam-se em diferentes sítios do CPME.

Mais de uma dezena de neuropéptides foi identificada nos gânglios das raízes sensitivas e nos aferentes primários, incluindo-se entre eles, a sP, a substância K, o octapeptídeo-colecistocinina, a somatostatina, o PGRC, o peptídeo vasoativo intestinal (PVI), a dinorfina, as encefalinas, o fator de liberação de corticotrofina, a arginina, a vasopressina, a oxitocina, o peptídeo liberador de gastrina, a bombesina, a angiotensina II, a galanina e o fator de crescimento do fibroblasto<sup>22,152,224,301</sup>, além de aminoácidos, como o ácido glutâmico e aspártico e aminas como a serotonina e a dopamina, além da tirosina e da adenosina<sup>90</sup>. Alguns dos neurotransmissores dos aferentes primários apresentam precursores similares e, muitos deles, estão presentes nas mesmas vesículas das terminações nervosas<sup>90</sup>. A maioria dos neurotransmissores é produzida nos corpos celulares dos gânglios sensitivos. Aproximadamente 10% dos neurotransmissores é transportado ao longo da raiz proximal para a suas terminações nas lâminas do CPME e, aproximadamente 80%, distalmente<sup>30,178</sup>.

Os principais neurotransmissores excitatórios dos aferentes primários são o glutamato, a sP e o ATP. Há evidências de que aminoácidos e outras substâncias excitatórias com ação rápida sejam liberados juntamente com neuropéptides de ação lenta pelas mesmas terminações nervosas dos aferentes primários

no CPME<sup>232</sup>. O fato de esses neurotransmissores difundirem-se facilmente no tecido nervoso e no líquido cefalorraquidiano implica que possam atuar em pontos distantes daqueles em que foram liberados. A existência de muitos neurotransmissores pode estar relacionada à codificação do estímulo nociceptivo. Assim sendo, a atuação simultânea de vários péptides e aminoácidos pode ser necessária para que haja transmissão adequada de uma determinada modalidade sensorial<sup>233</sup>. Destarte, é provável que os mesmos neurotransmissores relacionados à nocicepção possam estar envolvidos também na transmissão de informações não nocivas. Além de sua atividade como neurotransmissores, os péptides podem ter ação neuromodulatória, modificando a sensibilidade dos receptores da medula espinal aos neurotransmissores rápidos ou alterando sua liberação pré-sináptica<sup>90</sup>.

Foi notada liberação de sP frente a estímulos aplicados nos nociceptores mecânicos polimodais<sup>233</sup> e de somatostatina, frente à estimulação térmica nociceptiva<sup>22,90</sup>. A sP e a neurocinina parecem ter os mesmos precursores e, talvez, sejam liberadas frente a estímulos similares e atuem em receptores distintos nos neurônios de medula espinal<sup>90</sup>. A sP e o PGRC facilitam a transmissão da informação dos aferentes primários para os neurônios do CPME. A sP pertence à família das taquicininas ou neurocininas. A sP é o neurotransmissor mais específico para o receptor NK1. A sP e a neurocinina A são aumentadas em condições inflamatórias. O PGRC é metabolizado pela mesma enzima envolvida no metabolismo da sP. Isto significa que a SP pode difundir-se a longa distância no CPME uma vez que o PGRC ocupa o enzima permitindo que a sP não sofra ação enzimática. Grande número de aferentes primários contém glutamato e aspartato; 70% dos que contém sP contém também glutamato. O glutamato e o aspartato atuam em vários receptores incluindo o NMDA, o AMPA, os metabotrópicos e o Cainato. Existem três fontes de sP na medula espinal: terminações de aferentes primários, neurônios intrínsecos da medula espinal e neurônios do tronco encefálico. A sP exerce atividade excitatória em grande variedade de neurônios multimodais do CPME<sup>293</sup>. A estimulação mecânica dos gânglios e das raízes sensitivas aumenta a concentração de sP nos corpos celulares das raízes sensitivas e na substância gelatinosa CPME<sup>80</sup>. O PGRC é encontrado nas lâminas I e II do CPME e, além de atuar nos neurônios do CPME, ativa a

endopeptidase que sintetiza a sP. Parece que tanto atividade excitatória quanto inibitória ocorrem por ação da somatostatina<sup>90</sup>. A somatostatina é liberada por estímulos térmicos e participa da transmissão nociceptiva e inflamatória, exerce atividade inibitória nos neurônios da lâmina I, II, e V do CPME e potencializa a ação da sP<sup>22</sup>. O PVI está presente no trato de Lissauer, nas lâminas I, V, VII e X do CPME e nos aferentes primários nociceptivos, principalmente oriundos da região sacral<sup>22</sup>; parece estar envolvido no mecanismo de aferência nociceptiva visceral via AMPc e apresenta atividade trófica, uma vez que melhora a perfusão sanguínea, causa glicogenólise e aumenta a sobrevivência neuronal. Está aumentado nos gânglios das raízes sensitivas e em segmentos da medula espinal em que outros neuropeptídeos são depletados após neuropatias periféricas; participa da reorganização do sistema nervoso lesado e parece ter efeito nas desmielinização óssea<sup>34,178</sup>. O NPY exerce atividade inibitória. A galanina exerce efeito trófico na hipófise, inibe a transmissão sináptica no CPME, contrapõem-se ao efeito da sP, do PVI e da PGRC e potencializa o efeito da morfina, evento revertido pela naloxona e potencializado pelos antagonistas das taquicininas. A colecistocinina exerce atividade antagonista nos neurotransmissores opióides. O glutamato presente na lâmina I e na substância gelatinosa é aminoácido neurotransmissor excitatório dos aferentes primários de grande diâmetro<sup>22</sup> como também dos amielínicos<sup>90</sup>. Virtualmente, os neuropeptídeos ocorrem nos neurônios que também contêm outros neurotransmissores como a ACh, a 5-HT e o GABA. É possível que os neuropeptídeos não atuem apenas como moléculas mensageiras; especula-se se essas substâncias atuam como agentes tróficos de longa duração.

Nos neurônios do CPME há um receptor para cada neuropeptídeo; cada peptídeo pode acionar vários subtipos de receptores. O NPY apresenta 6 receptores e, a somatostatina cinco. Foi evidenciada maior concentração de receptores de sP e de neurocinina A e B na lâmina I, II e X e na lâmina III e IV da medula espinal, respectivamente<sup>170</sup> e, de receptores de bombesina com atividade despolarizante na substância gelatinosa<sup>90</sup> e do NPY1 na profundidade da lâmina II. Os neuropeptídeos são mensageiros que atuam em receptores acoplados à proteína G; esta apresenta sete segmentos nas membranas neuronais. Os receptores ionotrópicos AMPA, NMDA e cainato

ativados por aminoácidos excitatórios. Durante o desenvolvimento, há mudanças na cinética de correntes do receptor NMDA e formação de sinapses “silenciosas” que inicialmente expressam-se nas correntes do receptor NMDA e, posteriormente tornam-se funcionais devido à adição de correntes do receptor AMPA. Isto demonstra que a rede funcional é modificada adaptativamente. A importância dos receptores de sP e de NK-1 foi bem estabelecida no processamento da dor. As taquicininas atuam em três tipos de receptores, NK1, NK2 e NK3, a que se ligam à sP, NKA e NKB, respectivamente.

Estímulos leves e moderados liberam pequena quantidade de ácido glutâmico e de sP que despolarizam a membrana neuronal e geram sensação dolorosa momentânea. Quando a estimulação é intensa e prolongada, há sensibilização dos neurônios do CPME, via vários mecanismos. Dois tipos de neurônios no CPME são sensibilizados por estímulos nociceptivos; os neurônios multimodais (*wide dynamic range neurons*) tornam-se mais sensibilizados que os neurônios nociceptivos específicos. Os neurônios nociceptivos e neurônios não nociceptivos geram projeções convergentes para neurônios multimodais. Quando sensibilizados, reagem intensamente à estimulação nociceptiva e não nociceptiva. Como resultado, os estímulos não nociceptivos, como toque leve, podem ser interpretados como dolorosos (alodínea) e estímulos nociceptivos interpretados como mais intensos (hiperalgesia secundária).

A atividade dos aferentes nociceptivos C, mas não de outras fibras, promove somação temporal de estímulos devido à liberação de neurotransmissores que ativam receptores metabotrópicos e ionotrópicos dos neurônios do CPME. A sensibilização depende da atuação de aminoácidos (ácido glutâmico, ácido aspártico) e de taquicininas (sP). Receptores AMPA (ativados pelo ácido 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasole-propionico) e cainato são acionados imediatamente após a liberação de aminoácidos excitatórios e estão envolvidos no mecanismo de localização têmporo-espacial e na quantificação da dor. O glutamato ativa receptores AMPA do que resulta influxo de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Ca<sup>++</sup> para o interior do neurônio e despolarização rápida da membrana neuronal durante curto período de tempo. Alguns segundos após, ocorre ativação dos receptores NMDA (ativados pelo N-metil-D-aspartato) que propicia influxo citoplasmático

de  $\text{Ca}^{++}$  acoplado ao influxo de  $\text{Na}^+$  e efluxo de  $\text{K}^+$ . Os receptores NMDA são canais iônicos operacionalizados por mecanismos dependentes de voltagem, ativados por aminoácidos e modulados por neuropeptídeos (sP); atuam centenas de milissegundos após a chegada dos estímulos. Para o receptor NMDA ser operacionalizado é necessária a presença de glicina e de glutamato<sup>22</sup>. O receptor NMDA normalmente mantém-se inativo mesmo na presença de glutamato, porque seu canal é parcialmente bloqueado pelo  $\text{Mg}^{++}$ . A ativação dos receptores de NMDA e a liberação do glutamato despolarizam parcialmente a membrana neuronal e reduzem o bloqueio do receptor causado pelo  $\text{Mg}^{++}$  possibilitando o influxo de  $\text{Ca}^{++}$  no interior do citoplasma. Em consequência, há despolarização prolongada. O glutamato ativa receptores metabotrópicos incluindo o ACPD (aminociclopentano-1,3-de carboxilato) do que resulta a ativação da fosforilase-C que promove a formação dos segundos-mensageiros (trifosfato de inositol ou  $\text{TPI}_3$ , diacil-glicerol ou DAG) e causa fosforilação das membranas neuronais que se tornam hiperexcitáveis. A DAG estimula a translocação da proteína C-cinase (PCC) para as membranas celulares. O  $\text{TPI}_3$  libera  $\text{Ca}^{++}$  das reservas intracelulares (microsomais) e acarreta formação de ácido araquidônico. O ácido araquidônico é substrato da COX na produção das PGs sendo gerado no encéfalo como reação à ativação de receptores de glutamato. A COX-1 é distribuída em neurônios em todo o encéfalo sendo mais abundante na região occipital; há níveis baixos de COX-2 e de RNA-mensageiro para a COX-2 no encéfalo. A COX-2 pode ser induzida nos neurônios como reação a estímulos excitatórios. A COX-2 também é identificada como produto da ação de gens acionados imediatamente, cuja expressão pode ser rapidamente induzida com atividade encefálica. Os níveis de COX-2 parecem ser dependentes da ativação de receptores NMDA ativados pelo glutamato e estão relacionados com a plasticidade neuronal imediata como resposta à ativação neuronal. A COX-2 está envolvida no desenvolvimento de alterações neuronais de longa duração resultantes da ação de impulsos aferentes prévios. É provável que a COX-2 esteja intimamente relacionada à automodulação do encéfalo a diferentes estímulos e que os antiinflamatórios possam influenciar estas reações. Receptores de PG,  $\text{PGD}_2$  e  $\text{PGE}_2$  e sintetase de PGD e PGE ocorrem em várias regiões do

encéfalo. A ausência de antagonistas específicos para a séries, PGE, D, F e I limita a elucidação exata das suas funções no SNC. A PG aumenta a excitabilidade dos neurônios que recebem impulsos aferentes, facilitando a liberação de neurotransmissores excitatórios, reduzindo a inibição bulbo-espinal pré-sináptica e comprometendo a estabilidade da membrana neuronal. A sP estimula a síntese de  $\text{TPI}_3$  e ativa os canais de  $\text{Ca}^{++}$  dependentes de voltagem. A ativação destes canais resulta na penetração de  $\text{Ca}^{++}$  no interior do neurônio. O aumento da concentração intraneural de  $\text{Ca}^{++}$  ocorre alguns minutos a estimulação nociceptiva. Os íons  $\text{Ca}^{++}$  extracelulares somados aos íons  $\text{Ca}^{++}$  liberados no citoplasma pelas reservas intracelulares atuam como segundos-mensageiros desencadeando a síntese do AMP. A ativação de fosfolipase  $\text{A}_2$  e de PCC ligada à membrana nos neurônios nas lâminas superficiais do CMPE gera o fenômeno da despolarização lenta que mantém o *wind up* ou seja aumento da atividade neuronal decorrente da estimulação das fibras  $\text{C}^{77}$ . O estímulo elétrico repetitivo das fibras C ocasiona aumento cumulativo da atividade dos neurônios segunda ordem na medula espinal. O tratamento com AP-5 ou com antagonistas de receptores NMDA abole o efeito do *wind-up*. Graças ao *wind-up*, há prolongamento da dor após aplicação de estímulos nociceptivos em casos de neuropatias e estímulos de baixo limiar (ativados por fibras  $\text{A}-\beta$ ) encontram acesso aos mecanismos centrais de processamento sensitivo normalmente ativados por aferentes C. Ocorre ampla adaptação das isoformas da PCC e, da PCC- $\gamma$  em particular, em casos de dor neuropática. A PCC- $\gamma$  é um mediador para a dor ou mensageiro e atua como conexão entre a ativação PCC- $\gamma$  e a expressão de c-fos. A PCC- $\gamma$  fosforiliza proteínas envolvidas na neuroplasticidade que acompanha o aprendizado e a memória. A PCC- $\gamma$  tem concentração maior nos neonatos do que nos adultos na medula espinal; é elemento crítico determinante do aprendizado e da memória associada às novas aquisições. Camundongos mutantes sem PCC- $\gamma$  apresentam reações normais à dor aguda mas não desenvolvem dor neuropática após lesões nervosas periféricas. Esses animais apresentam também déficit de memória e de aprendizado. Embora sua transmissão sináptica pareça ser normal, a potencialização, a longo prazo, é comprometida. A PCC modifica a excitabilidade das membranas

neurônios e aumenta a sensibilidade do receptor NMDA por remover o  $Mg^{++}$  dos canais do receptor NMDA. A PCC interfere com a capacidade de a  $G\text{-}\beta\text{-}\gamma$  inibir a corrente de canais de  $Ca^{++}$ . A atividade da PCC nas terminações pré-sinápticas aumenta quando ocorre lesão periférica. A fosfatase regulada pela proteína cálcio/calmodulina facilita a inibição do receptor acoplado à proteína G e o subtipo N dos canais de  $Ca^{++}$ . A inibição da calcineurina reduz o influxo de  $Ca^{++}$ . A PCC parece fosforilar o sítio regulado pela calcineurina. A ativação da PCC e a inibição da calcineurina compromete a capacidade de o receptor acoplado à proteína G inibir o fluxo de  $Ca^{++}$  pelo subtipo N dos canais de  $Ca^{++}$ . A inibição dos canais de  $Ca^{++}$  dependentes de voltagem pela  $G\text{-}\beta\text{-}\gamma$ , pode ser superada *in vitro* pela despolarização. A ativação mantida e o aumento da sensibilidade do receptor NMDA resulta em sensibilização e, conseqüentemente, em aumento do campo receptivo dos neurônios multimodais do CPME aos estímulos mecânicos. Os estímulos dolorosos apresentam grande poder induzir a expressão de c-fos. Após a aplicação de estímulos dolorosos, c-fos é expressado em várias estruturas do SNC envolvidas no processo nociceptivo, incluindo a medula espinal, a substância periquedutal mesencefálica, núcleos parabraquiais e tálamo<sup>130</sup>. Outros proto-oncogenes são também ativados após aplicação de estímulos dolorosos incluindo o Krox-24, c-jun, jun-B, fos-B e MGS-1/A, MGF-1 e SRF. A expressão desses gens está relacionado à atividade neuronal e com a intensidade da dor. Imediatamente após a lesão de nervos periféricos ocorre a expressão dos gens imediatos<sup>130</sup>, do mesmo modo como ocorre condições de nocicepção. A estimulação supraespinal ou a administração de morfina reduz a expressão das proteínas do c-fos da medula espinal. A expressão dos gens imediatos é relacionada ao estado neuronal antes da lesão. A expressão dos gens imediatos é sensível aos mesmos sistemas de receptores excitatórios que estão envolvidos no fenômeno de *wind-up* e, indica hiperexcitabilidade central. Esses proto-oncogenes transcrevem o RNA-mensageiro que é liberado no citoplasma dos neurônios. A seguir, a informação é transferida para moléculas precursoras que contém a seqüência dos neuropeptídeos. Devido à ação enzimática, as proteínas são lisadas e a seqüência de neuropeptídeos formadas. A PCC ativa marcadores de proto-oncogenes e aumenta a formação

de gens imediatos (C-fos, C-jun, Krox-24, jun D, Fos B). Os produtos protéicos dos gens imediatos atuam como terceiros mensageiros (papel transcricional) e modificam a expressão de outros gens resultando na síntese de RNA mensageiro envolvido na geração de novos canais de membrana, fatores de crescimento, neuropeptídeos e enzimas que alteram prolongadamente a atividade da membrana neuronal. A penetração de  $Ca^{++}$  nos neurônios, via receptores NMDA, pode ativar gens sensibilizadores 15 minutos após a estimulação nociceptiva. A ativação da PCC é, portanto, uma condição crítica para a sensibilização neuronal e para a instalação de hiperalgesia. Estes gens ativados podem ser facilmente acionados e transformar a dor temporária em dor permanente. Ocorre também ativação da sintetase de NO, este aumenta o fluxo sanguíneo, relaciona-se com a regeneração nervosa, com a transmissão da informação nociceptiva nos neurônios do CPME e com a manutenção da atividade neuronal após a axotomia. O NO e as PGs, do interior dos neurônios, escoam-se para o interstício e acarretam liberação de maior quantidade de neurotransmissores excitatórios dos aferentes primários, fenômeno que resulta em estados hiperalgésicos de curta duração. Como conseqüência, há liberação de glutamato que gera excessiva despolarização pós-sináptica ou seja, instala-se *feedback* positivo. A somação temporal induzida lentamente gera despolarização contínua e atividade neuronal espontânea e prolongada (*wind-up*) e exagera as reações aos estímulos mecânicos e térmicos, pois os potenciais de membrana são próximos aos limiares dos potenciais de ação. O *wind-up* constitui a fase inicial dos processos sinápticos e celulares que geram a sensibilização central. Como conseqüência, os campos receptivos dos neurônios expandem-se devido à maior efetividade das sinapses do que resulta ampliação da área de dor, instala-se hiperalgesia secundária (redução do limiar aos estímulos mecânicos nociceptivos em áreas distantes das lesões), alodínea mecânica secundária (percepção da sensação dolorosa deflagrada por estímulos que não apresentam magnitude para fazê-lo)<sup>135</sup> e dor referida secundária (sensação de dor em áreas distantes daquela que sofreu a agressão). O campo receptivo para os estímulos dolorosos torna-se maior que para estímulos de outras naturezas<sup>22,135</sup>.

Portanto, mediadores neurogênicos e não neurogênicos exercem papel fundamental na

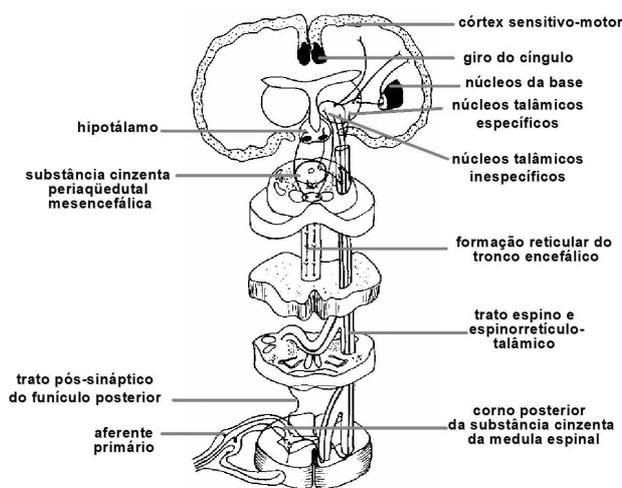
percepção e modulação da dor. A interrelação entre os mediadores neurogênicos e não neurogênicos em casos de traumatismos é importante em várias condições clínicas. A lesão tecidual ativa as terminações nervosas e estas geram mensagens que resultam na liberação de mediadores algio-gênicos como sP, CGRP etc. Esses mediadores químicos atuam centralmente na medula espinal e periféricamente nas células inflamatórias, ou seja, ambos os sistemas trabalham sinergicamente no processo de sensibilização e de reparação tecidual. A lesão neuronal resulta em morte celular programada ou em reações de sobrevivência e de resgate funcional e quíçá anatômico. Os canais de  $Ca^{++}$  sensíveis a voltagem são fundamentais na biologia das membranas plasmáticas e das terminações nervosas. Quando ocorre despolarização, esses canais permitem que os íons  $Ca^{++}$  penetrem na terminação nervosa proporcionando a liberação de neurotransmissores como o glutamato pré-sináptico. Dentre os canais de  $Ca^{++}$ , os do subtipo N e P são mais importantes para a liberação rápida de neurotransmissores. O bloqueio do canal tipo N no neurônio pré-sináptico reduz a liberação dos neurotransmissores e reduz a sinalização da dor.

A dor referida é, em parte, justificada pela sensibilização de neurônios da lâmina V do CPME<sup>46</sup>. A sensibilização neuronal ocorre também nos núcleos talâmicos e nas estruturas do sistema límbico.

Alguns neurônios da medula espinal participam de reflexos motores e neurovegetativos segmentares. O acionamento das unidades da coluna intermediolateral da medula espinal resulta na ativação das vias neurovegetativas simpáticas regionais e acarreta aumento da resistência vascular periférica e de vários órgãos, retenção urinária e alentecimento do trânsito intestinal. A ativação das unidades neuronais da ponta anterior da substância cinzenta da medula espinal é causa de hipertonia muscular que modifica o reflexo de flexão, gera aumento do tônus e induz espasmos musculares com a conseqüente redução da expansibilidade da caixa torácica que resulta em isquemia muscular, anormalidades posturais e síndrome dolorosa miofascial.

A transferência das informações nociceptivas da medula espinal para estruturas encefálicas é realizada mediante vários sistemas neuronais constituídos de fibras longas, representados pelo trato

espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinocervical, pós-sináptico do funículo posterior e trato intracornual<sup>67</sup>. O maior contingente de tratos caudorrostrais envolvidos na nocicepção está presente no quadrante anterior da medula espinal<sup>292</sup>. As fibras nervosas aí presentes são geralmente mielínicas e 50% são de pequeno calibre<sup>142</sup>. A existência de fibras amielínicas é questionada<sup>111</sup> (Figura 4).



**Figura 4** – Representação das vias que veiculam a informação nociceptiva e as várias estações que compõe o sistema de reconhecimento de dor.

Existe controvérsia a respeito da origem das fibras do trato espinotalâmico. Estudos com métodos de degeneração demonstraram que se originam nas lâminas I e V<sup>161,250</sup>, lâminas I e IV<sup>290</sup>, lâminas I, IV, V, VI e VII<sup>270</sup> ou laminae VI, VII e VIII do CPME<sup>106,246</sup>. Cerca de dois terços dos neurônios que originam os tratos espinotalâmicos responde à estimulação nociva. Alguns são ativados rapidamente por estímulos nocivos intensos e outros, reagem lentamente<sup>295</sup>. O maior contingente das fibras do trato espinotalâmico, após sua emergência, cruza a linha mediana na comissura branca anterior e desloca-se rostralmente, via quadrante anterolateral oposto da medula espinal<sup>178</sup>. A maioria das fibras do trato espinotalâmico veicula estímulos dolorosos e não dolorosos, havendo pequeno número de fibras nociceptivas específicas<sup>161</sup>. Devido ao mecanismo da convergência que ocorre no CPME, há menor número de fibras no trato espinotalâmico do que nos aferentes primários<sup>247</sup>. No ser humano, as fibras do trato espinotalâmico projetam-se

nos núcleos do complexo ventrobasal, núcleo centrolateral e núcleos intralaminares do tálamo<sup>30</sup>. A projeção direta no núcleo centromediano é razão de controvérsia<sup>292</sup>. Nos primatas, somente 20% a 30% das fibras do trato espinotalâmico alcança os núcleos do complexo ventrobasal do tálamo<sup>30</sup>. Há evidências de que colaterais do trato espinotalâmico projetam-se na formação reticular do bulbo, ponte e mesencéfalo, incluindo o núcleo gigantocelular, paragigantocelular e substância cinzenta periaquedutal mesencefálica<sup>131</sup>.

A origem das fibras do trato espinoreticular ainda não foi estabelecida com precisão. Há evidências de que se originem das lâminas VII e VIII da substância cinzenta da medula espinal<sup>290,295</sup>. Há fibras espinoreticulares homo e contralaterais na medula espinal<sup>142</sup>. Aquelas que se projetam no núcleo gigantocelular e no tegmento pontino lateral estão relacionadas com o mecanismo da nocicepção<sup>32</sup>. Colaterais do trato espinoreticular projetam-se também no núcleo subcerúleo ventral e dorsal<sup>293</sup>. Da formação reticular ativada pelos tratos espinoreticulares, a informação é transferida para os núcleos intralaminares do tálamo, tálamo ventral e hipotálamo<sup>32</sup>. Os neurônios que originam o trato espinoreticular são ativados por estímulos nocivos e não nocivos, superficiais e profundos. Há evidências de que o sistema espinoreticular não seja fundamental no processamento sensitivo discriminativo; parece estar envolvido com o fenômeno do despertar e contribui para a ocorrência de manifestações emocionais, afetivas e neurovegetativas associadas à dor<sup>32</sup>. Participa também do mecanismo de regulação das vias nociceptivas segmentares, graças aos sistemas rostrocaudais originados na formação reticular do tronco encefálico<sup>13</sup>.

Há evidências de que as fibras do trato espinomesencefálico originem-se nos neurônios nas lâminas I e V e, menos densamente, nas lâminas vizinhas<sup>295</sup> e que se projetem na formação reticular mesencefálica, incluindo o subnúcleo lateral da substância cinzenta periaquedutal e o teto mesencefálico<sup>197</sup>. A maior parte das fibras do trato espinomesencefálico é contralateral à sua origem na medula espinal<sup>278</sup>. A sua lesão reduz as reações nociceptivas<sup>180</sup>.

Tratos de fibras presentes nos quadrantes posteriores da medula espinal participam também da condução da informação nociceptiva no homem e nos animais<sup>231,292</sup>. No trato espinocervical e no trato pós-sináptico dos funículos posteriores há fibras que rea-

gem à estimulação nociceptiva e outras, a estímulos nociceptivos e não nociceptivos<sup>278</sup>. As fibras do trato espinocervical originam-se nas lâminas I, III e IV do CPME<sup>8,278</sup> e projetam-se, via quadrante lateral homolateral da medula espinal, no núcleo cervical lateral onde fazem sinapses com neurônios que originam fibras que cruzam a linha média e projetam-se no complexo ventrobasal do tálamo<sup>26</sup>, formação reticular do tronco encefálico e diencéfalo<sup>278</sup>. O trato pós-sináptico do funículo posterior parece originar-se nas lâminas IV, V e VI<sup>290</sup> ou III, IV e V<sup>36</sup> do CPME e parece ser somatotopicamente organizado.

Nos núcleos talâmicos há unidades celulares respondendo à estimulação nociceptiva e não nociceptiva<sup>106</sup>. As vias nociceptivas discriminativas do trato espinotalâmico projetam-se no complexo ventrobasal, no grupamento nuclear posterior, núcleos intralaminares e núcleo submédio do tálamo e, as vias espinoreticulotâmicas, nos núcleos centromediano, centrolateral e parafascicular do tálamo e componente magnocelular do corpo geniculado medial<sup>131,211</sup>. Os campos receptivos das unidades celulares talâmicas envolvidas na nocicepção, em geral, são bastante amplos, freqüentemente bilaterais<sup>214</sup> e, comumente, multimodais<sup>5</sup>. No complexo ventrobasal do tálamo há organização somatotópica bem definida; seus neurônios projetam-se, com organização somatotópica, no córtex sensitivo SI e SII<sup>263</sup>. Neurônios do núcleo ventral posterolateral projetam-se também no córtex orbitário<sup>131</sup>. Há controvérsias a respeito das projeções diretas dos aferentes nociceptivos no núcleo centromediano<sup>30</sup>. Neurônios do núcleo centromediano, parafascicular e dos núcleos intralaminares reagem a estímulos nocivos e não nocivos, apresentam grandes campos receptivos e recebem aferências bilaterais<sup>30</sup>. A projeção para o estriado e córtex pré-motor sugere que esses núcleos estejam relacionados à reação motora envolvida no mecanismo de defesa aos estímulos nociceptivos<sup>106,235</sup>.

Aferentes espinais que alcançam o sub-núcleo caudal do complexo espinal trigeminal projetam-se no núcleo submédio do tálamo medial<sup>57</sup>. Foram descritas projeções desse núcleo para o córtex fronto-orbitário, porção basomedial da amígdala e áreas de associação do córtex frontal, occipital e temporal<sup>57</sup>.

Há evidências de que 50% a 80% dos neurônios do núcleo gigantocelular reage à estimulação nociva, principalmente recrutada por fibras A- $\delta$ <sup>106</sup>; alguns de seus neurônios reagem apenas à estimulação nociva

e outros, a estímulos nocivos e não nocivos<sup>107</sup>. Suas células apresentam atividade excitatória e inibitória e grandes campos receptivos<sup>106</sup> e originam fibras que compõem o trato reticuloespinal e projeções rostrais para o núcleo centromediano e parafascicular do tálamo<sup>30</sup>.

Na formação reticular mesencefálica há neurônios que reagem à estimulação das vias nociceptivas e do tálamo que parecem estar envolvidos com mecanismos nociceptivos<sup>106</sup>. Projeções reticulotalâmicas exercem atividade inibitória nos núcleos do complexo ventrobasal talâmico. É possível que a via espinomesencefalotalâmica aumenta a inibição tônica no complexo ventrobasal do tálamo<sup>106</sup>. A área pontina parabraqiual parece participar também de alguns aspectos do processamento nociceptivo uma vez que recebe aferências da lâmina I da medula espinal e origina fibras que se projetam na amígdala e, provavelmente, no tálamo<sup>106</sup>. Esta via parece participar dos aspectos emocionais relacionados à dor.

As estruturas que compõem o sistema límbico recebem aferências do núcleo ventral anterior, formação reticular do tronco encefálico e núcleos posteriores do tálamo. O hipotálamo recebe aferências da formação reticular mesencefálica, núcleo ventral anterior do tálamo e córtex frontal. Poucos neurônios da área sensitiva principal reagem à estimulação nociva<sup>30</sup>. Na porção posterior da área SII há neurônios multimodais que reagem à estimulação nociceptiva, apresentam grandes campos receptivos e são ativados por estímulos bilaterais. Na área Ms I há neurônios que reagem a estímulos somáticos menos específicos. Nas áreas de associação fronto-orbitárias há neurônios multimodais que respondem a estímulos nocivos e não nocivos<sup>30</sup>. O núcleo centromediano origina projeções para o córtex cerebral via núcleo ventrolateral, ventromedial, ventral anterior e núcleos da linha média. Os núcleos da linha média projetam-se no córtex cerebral via núcleo dorsal anterior do tálamo. O grupamento nuclear talâmico posterior projeta-se na área SII<sup>30</sup>; a projeção dos núcleos da linha média no complexo ventrobasal do tálamo é inibitória<sup>106</sup>. A dor aguda aumenta a atividade talâmica no núcleo caudado. Em casos de dor crônica, a hiperatividade desaparece. Alguns estudos funcionais que utilizaram tomografia por emissão de positrons (PET) revelaram aumento do fluxo sanguíneo na porção anterior do córtex do cíngulo, no córtex somato-sensitivo primário

e secundário, no tálamo contralateral, insula, córtex pré-frontal, núcleo lentiforme e no cerebelo após a aplicação de estímulos dolorosos<sup>45</sup>.

Existem conexões recíprocas entre as áreas sensitivas primárias e secundárias homo e contralaterais e, entre estas, e o córtex motor primário, córtex parietal e estruturas do sistema límbico. Foram descritas conexões entre o núcleo centromediano, grupamento nuclear posterior do tálamo e estriado e projeções oriundas do córtex sensitivo primário para o complexo ventrobasal, grupamento nuclear posterior, núcleo parafascicular e, talvez, centromediano do tálamo, com atividade excitatória e inibitória. O córtex sensitivo secundário projeta-se nos núcleos do complexo ventrobasal do tálamo, grupamento nuclear posterior e centromediano. A área motora primária projeta-se nos núcleos talâmicos específicos e inespecíficos. Foram descritas projeções oriundas do córtex cerebral sensitivo e motor, córtex orbitário e giro temporal superior com atividade excitatória ou inibitória na formação reticular do tronco encefálico e do córtex sensitivo primário e motor principal no corno anterior e posterior da medula espinal e projeções do córtex orbitário nas lâminas profundas do CPME. Há também projeções oriundas no córtex sensitivo parietal, occipital e temporal nos núcleos do funículo posterior<sup>30</sup>.

Melzack<sup>179</sup> atribui ao complexo espinotalâmico a função discriminativa da dor. A projeção via grupamento nuclear posterior e núcleos intralaminares do tálamo não exerce atividade discriminativa. As vias que se projetam na formação reticular do tronco encefálico e nas estruturas do sistema límbico, mediante o trato espinoreticular, estão relacionadas aos aspectos afetivos e motivacionais associados à nociceção. A conexão recíproca existente entre as estruturas da medula espinal, formação reticular do tronco encefálico, tálamo e córtex cerebral possibilita a avaliação dos aspectos qualitativos e quantitativos dos estímulos nociceptivos, bem como controle sobre o comportamento desencadeado pelos estímulos nociceptivos.

O complexo nuclear envolvido no processamento da informação exteroceptiva da face e da cavidade oral é subdividido citoarquiteticamente em núcleo mesencefálico e principal, situados rostralmente, e núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo, situado caudalmente. Esta última estrutura foi subdividida,

com base na sua composição celular, em subnúcleo caudal, subnúcleo interpolar e subnúcleo oral<sup>203</sup>. Até recentemente, com base em dados anatômicos e clínicos, considerava-se que o subnúcleo caudal fosse a única estrutura responsável pela nocicepção da face. Foram, entretanto, identificadas unidades nociceptivas nas porções superficiais e profundas do subnúcleo interpolar<sup>105</sup> e no núcleo oral e principal<sup>143</sup>. Presentemente, admite-se que todo o complexo nuclear trigeminal espinal e o núcleo trigeminal principal estejam envolvidos na nocicepção facial<sup>69,117</sup>. A sensibilidade nociceptiva da face é, principalmente, mas não exclusivamente, processada no subnúcleo caudal. Este pode participar da nocicepção mediante outras vias que não a projeção trigeminotalâmica direta. O núcleo trigeminal rostral recebe fibras caudorostrais do subnúcleo caudal. Aquele, por sua vez, pode modular a atividade do subnúcleo caudal<sup>35,103,118</sup>. A nocicepção da face é codificada pela somação central de impulsos de muitos aferentes do complexo nuclear trigeminal<sup>118</sup>. O conceito clássico sobre a representação rostrocaudal da projeção central nos aferentes trigeminais, de acordo com a sua origem na primeira, segunda ou terceira divisões do nervo trigêmeo<sup>249</sup>, não é mais aceita<sup>147</sup>. Foi demonstrado que as três divisões do nervo trigêmeo estão representadas em todo o complexo trigeminal e que podem alcançar o CPME de até o quarto segmento cervical. A divisão mandibular, maxilar e oftálmica dispõem-se com arranjo dorsoventral, respectivamente<sup>147</sup>. A representação sensitiva da face é feita como lâminas concêntricas centradas sobre a representação da região oral e nasal, que se situam nas porções mais centrais e rostrais do subnúcleo caudal do trato espinal do nervo trigêmeo<sup>16,147</sup>. Existe grande superposição das terminações centrais das divisões no complexo nuclear trigeminal. As fibras de grosso calibre do nervo trigêmeo ao penetrarem na ponte dividem-se em ramos com projeção rostral que se destinam ao núcleo principal e mesencefálico e em ramos com projeção caudal destinados aos vários componentes do complexo trigeminal do trato descendente. Em animais, 80% das fibras de grosso calibre projetam-se na porção rostral do núcleo caudal e somente 10% alcança o segundo segmento cervical<sup>61</sup>. As fibras A fazem sinapses dentríticas e algumas, em glomérulos, nas estruturas nucleares do complexo trigeminal, que correspondem às

lâminas III, IV e V do CPME<sup>94</sup>. Os potenciais aferentes dos receptores mecânicos de adaptação rápida são conduzidos por fibras mielínicas finas e alcançam a porção rostral da subdivisão caudal do núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo. Vários colaterais, ao longo dessa via, projetam-se nas unidades correspondentes às lâminas III, IV e V do CPME<sup>94</sup>. Cerca de 50% dos aferentes primários das raízes trigeminais são representados pelas fibras C que penetram no trato descendente trigeminal e alcançam a porção caudal do núcleo do trato espinal e do CPME cervical rostral<sup>68,290</sup>. As aferências musculares, veiculadas pelas fibras A-δ e C, projetam-se na porção distal do subnúcleo interpolar e nas lâminas I e V da subdivisão caudal do núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo e da medula cervical rostral. As aferências A-δ nociceptivas, projetam-se na lâmina I, II, III e V da medula cervical<sup>94</sup>. A aferência visceral, veiculada pelo nervo intermediário, vago e glossofaríngeo, cursa pelo trato espinal do nervo trigêmeo e projeta-se na subdivisão caudal do complexo nuclear e no núcleo do trato solitário<sup>94,147</sup>. Do núcleo caudal do complexo trigeminal, as fibras projetam-se no complexo ventrobasal contralateral do tálamo e nos núcleos intralaminares<sup>217</sup>. As fibras do núcleo sensitivo principal projetam-se no complexo ventrobasal homo e contralateral do tálamo<sup>251</sup>.

Os neurônios do subnúcleo caudal exercem importância capital no processamento da dor facial<sup>69</sup>. Há evidências de que o subnúcleo caudal não origine fibras trigeminotalâmicas diretas, tal como era aceito até recentemente<sup>216</sup>, mas que influencie a dor secundariamente, mediante projeções para os núcleos sensitivos principais<sup>69</sup>. Há também evidências de que os núcleos rostrais processem a dor da região oral e da porção central da face e de que o subnúcleo caudal esteja envolvido no processamento da dor das regiões laterais da face<sup>6</sup>.

## MECANISMOS DE MODULAÇÃO DA DOR

A transferência das informações nociceptivas do CPME para estruturas rostrais do SNC sofre profundas modificações devido à participação de grande número de influências excitatórias e inibitórias atuando em circuitos locais ou à distância. Segundo Fields e Basbaum<sup>93</sup>, desde o início deste século,

graças ao trabalho de Head e Holmes, publicado em 1911, os conceitos sobre influências modulatórias no processamento da dor passaram a ser aceitos. Estes autores propuseram ser o tálamo o centro da percepção da dor e, o neocórtex, o centro da percepção discriminativa, que modula a resposta do tálamo aos estímulos nociceptivos. As primeiras evidências concretas sobre a existência de sistemas supraespinhais controladores das vias nociceptivas foram apresentadas na década de 50<sup>105</sup>. Um marco importante na conceituação da existência de sistemas moduladores específicos no CPME foi a apresentação da teoria de comporta por Melzack e Wall em 1965<sup>182</sup>. Segundo esses autores, a inibição pré-sináptica na medula espinal decorreria da colisão entre potenciais dos aferentes primários e potenciais antidrômicos negativos presentes na raiz sensitiva e originados na substância gelatinosa do CPME. A ativação prolongada de interneurônios da substância gelatinosa pelos aferentes primários de grosso calibre geraria potenciais negativos na raízes sensitivas, do que resultaria redução da amplitude dos potenciais nociceptivos que alcançam o CPME. Segundo esta teoria, a ativação das fibras de grosso calibre bloquearia a transferência das informações dos aferentes primários para os neurônios do CPME, assim como as influências hiperpolarizantes dos aferentes de calibre fino. Entretanto, foi demonstrado que as aferências A- $\delta$  e C também geram potenciais negativos na raiz sensitiva. A ausência de correspondência anatômica, eletrofisiológica, neuroquímica e de achados clínicos que sustentassem a teoria de comporta, como originalmente idealizada, foram razões para que ela não mais fosse aceita como apresentada. Entretanto, teve o mérito de propor conceito mais apropriado para justificar os mecanismos da sensibilidade que é o da interação sensorial, segundo o qual, as diferentes modalidades e qualidades sensoriais interagem entre si, modificando-se quanto à sua expressão<sup>46</sup>.

A importância das influências suprasegmentares no processamento da dor na medula espinal foi demonstrada quando se verificou que os neurônios da lâmina V do CPME tornavam-se hipersensíveis à estimulação nociceptiva em animais descerebrados<sup>280</sup>, indicando que estruturas encefálicas, provavelmente da formação reticular do tronco encefálico, exercem atividades inibitórias segmentares. Outros trabalhos<sup>7,47</sup>, ressaltaram a importância que

os estímulos discriminativos veiculados pelo SNP exercem nos circuitos inibitórios nociceptivos da medula espinal.

A hipótese de que os sistemas rostrocaudais contribuem para a modulação da dor foi confirmada pela demonstração, feita por Reynolds em 1969<sup>224</sup>, de que a estimulação elétrica de regiões limitadas da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica em animais resultava em analgesia sem comprometer outras formas de sensibilidade e em depressão da atividade dos neurônios da lâmina I e V do CPME<sup>197</sup>. A reprodução desses resultados com a estimulação elétrica da mesma região e da substância cinzenta periventricular<sup>122</sup> contribuiu significativamente para despertar nos investigadores o interesse pela pesquisa sobre mecanismos de supressão da dor. Em 1973, Pert e Snyder<sup>210</sup> demonstraram existir receptores de morfina na amígdala, hipotálamo, núcleo caudado, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, tálamo e substância gelatinosa do CPME. Verificou-se que a injeção de morfina na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica resultava em aumento da atividade neuronal no núcleo magno da rafe<sup>202</sup> e que o efeito analgésico da estimulação elétrica e da administração de morfina na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica devia-se à ativação de tratos rostrocaudais inibitórios<sup>75</sup>. Demonstrou-se, ulteriormente, que a estimulação elétrica e a administração de morfina nesta estrutura produzem analgesia, via sistemas neuronais e neuroquímicos comuns, já que o emprego de antagonistas de morfina bloqueia a analgesia observada em ambas as situações e há tolerância com ambas as manipulações<sup>89,174,175</sup>. Em 1975, Hughes et al.<sup>129</sup> identificaram peptídios com ação opióide no encéfalo a que deram o nome de encefalinas. Dentre elas destacaram-se a leucina e a metionina-encefalina. Essas substâncias apresentam efeito analgésico quando administradas em muitos locais onde há receptores opióides no SNC. Verificou-se estarem as encefalinas naturalmente presentes nesses locais, muitos dos quais, quando estimulados eletricamente, induzem analgesia<sup>129</sup>. Desde então, vários outros peptídios com ação opióide foram identificados em várias regiões do SNC, principalmente no estriado, mesencefalo, ponte, bulbo e medula espinal<sup>128,197,306,309</sup>. No CPME há péptides opióides endógenos derivados da pró-opiomelanocortina, pró-encefalina e pró-dinorfina e pelo menos três subtipos

de receptores opióides nos neurônios sensitivos primários e nos neurônios do CPME. Dentre eles, destacam-se a  $\beta$ -endorfina, que apresenta fração terminal semelhante à metionina-encefalina, a dinorfina e a  $\alpha$ -neendorfina, com fração terminal semelhante à leucina-encefalina. A leucina e a metionina-encefalina estão presentes nos neurônios e em fibras nervosas da amígdala, tálamo, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e núcleo magno e dorsal da rafe. Ambas são derivadas da pró-encefalina-A<sup>114</sup>. A  $\beta$ -endorfina derivada da propiomelanocortina está presente nos neurônios da região anterior e intermediária da hipófise<sup>289</sup> e em fibras que, do núcleo arqueado, projetam-se no septo, tálamo mesencefalo e substância periaquedutal mesencefálica<sup>114</sup>. A dinorfina é derivada da pró-encefalina-B<sup>114</sup> e está presente na substância negra, estruturas do sistema límbico, no CPME e substância periaquedutal mesencefálica. No sistema nervoso existem vários subtipos de receptores de morfina, alguns envolvidos no mecanismo de supressão da dor<sup>292</sup>. Os receptores  $\mu$  são importantes para a atividade analgésica da morfina no compartimento supra-espinal, estando concentrados nas vizinhanças da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, estriado, habênula, tálamo e córtex cerebral e nas lâminas superficiais do CPME<sup>114</sup>. Os receptores  $\kappa$  estão presentes no hipotálamo, claustró e substância periaquedutal mesencefálica. Os receptores  $\delta$  são escassos no encéfalo e estão presentes em elevada concentração nas lâminas superficiais do CPME<sup>114</sup>. Essas diferenças quanto aos tipos e locais dos receptores de morfina parecem ter importância funcional: há evidências de que os receptores  $\kappa$  estão envolvidos na analgesia frente à estimulação nociceptiva mecânica, somática e visceral<sup>271</sup>. Os receptores  $\delta$  estão relacionados à analgesia quando a dor é induzida por estímulos térmicos<sup>23</sup>. Os receptores  $\mu$  estão envolvidos na analgesia em situações em que a dor é induzida por estímulos variados. Não há, entretanto, dados precisos a respeito de neurotransmissores naturais que se liguem aos receptores  $\mu$ <sup>114</sup>. A leucina e a metionina-encefalina têm afinidade predominante pelos receptores  $\delta$ <sup>114</sup>. É possível que a metionina-encefalina tenha afinidade por receptores  $\mu$ <sup>114</sup>. A dinorfina apresenta afinidade por receptores  $\kappa$  e, a  $\beta$ -endorfina, pelos receptores  $\epsilon$ <sup>114</sup>. É provável que os receptores  $\mu$  e  $\epsilon$  atuem em vias supressoras da

dor no encéfalo e os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , em vias supressoras na medula espinal<sup>300,302,303</sup>. Foi demonstrada ocorrência de encefalina no CPME, nos locais em que há grande concentração de receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , ou seja, na lâmina I, II, III e V, e de dinorfina na lâmina I e V<sup>23</sup>. Os agonistas  $\mu$  e  $\kappa$  suprimem a atividade basal dos nociceptores térmicos e mecânicos. Os receptores opióides são sintetizados nos gânglios das raízes sensitivas; os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  são transportados tanto centralmente como periféricamente. Os receptores opióides ocorrem principalmente nas terminações dos aferentes primários e pós-sinápticamente nos neurônios do CPME e inibem a excitação dos neurônios da medula espinal pois interferem na liberação dos neurotransmissores excitatórios pelos aferentes primários. Aproximadamente 75% dos receptores opióides são encontrados nas regiões pré-sinápticas. Os opióides agem pré-sinápticamente nos receptores  $\mu$  e  $\delta$  das terminações nervosas sensitivas, inibem as correntes de  $Ca^{++}$  dependentes de voltagem e suprimem a liberação de neurotransmissores, incluindo o glutamato e a sP. Agem também em sítios pós-sinápticos e hiperpolarizam neurônios do CPME. Quando os receptores opióides especialmente os  $\mu$  e  $\delta$ , são acionados, ocorre hiperpolarização das terminações das fibras C, devido à abertura dos canais de  $K^+$  e à redução da sua excitabilidade; ocorre redução na liberação de neurotransmissores excitatórios e a transferência dos estímulos sensoriais é reduzida. Aproximadamente 75% dos receptores morfínicos são encontrados nos sítios pré-sinápticos, o restante atua inibindo as reações dos neurônios espinais aos efeitos residuais dos neurotransmissores aferentes<sup>77</sup>. Quando agentes como a morfina ligam-se a um receptor de morfina a conformação do receptor modifica-se. A alteração conformacional ativa um sinal de transdução conhecido como proteína G que contém três sub-unidades de proteínas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ). A ativação da proteína G libera a sub-unidade dimérica  $\beta$ - $\gamma$  (G- $\beta$ - $\gamma$ ). Devido à interação direta com o subtipo N dos canais cálcio, a G- $\beta$ - $\gamma$  compromete o fluxo de  $Ca^{++}$  e, subseqüentemente, reduz a liberação dos neurotransmissores. Quando ocorre lesão nervosa, a morfina e outros agentes que diretamente bloqueiam o canais de  $Ca^{++}$  podem ativar os mecanismos que se opõem tais bloqueios. Isto significa que nervos lesados não apresentam modulação pré-sináptica normal. Os neurotransmissores opióides atuam também na substância periaquedutal mesencefálica,

núcleo magno da rafe, formação reticular e núcleo do loco cerúleo, interagindo, desse modo, com as vias noradrenérgicas e serotoninérgicas que inibem a transmissão nociceptiva da medula espinal. Há evidências de que alodínea possa ser resultante da ação anormal do GABA que normalmente exerce atividade inibitória. Os receptores periféricos opióides não apresentam função em condições normais. Entretanto, passam a ser ativos em condições inflamatórias. Ocorre considerável redução de receptores opióides na medula espinal em condições inflamatórias; cerca de 70% dos receptores opióides centrais podem perder-se durante o processo inflamatório. Em casos de neuropatias de pouca expressão pode haver redução dos receptores funcionalmente ativos. A ação periférica pode ser útil nos locais de inflamação e a redução central reduz alguns efeitos indesejáveis dos opiáceos. Em condições anormais pode ocorrer redução de receptores opióides nos locais onde há lesões teciduais em decorrência da atividade das células imunitárias. A rizotomia não altera a concentração de encefalinas no CPME, o que sugere estarem elas localizadas em neurônios internunciais ou proprioespinais, mas reduz a concentração de receptores de morfina na lâmina II e III, sugerindo que a ação desses neuromoduladores realize-se mediante contatos axo-axonais pré-sinápticos<sup>22</sup>. Foi, contudo, demonstrado que as sinapses axo-somáticas e axodendríticas são mais freqüentes que as axo-axonais<sup>9</sup> o que sugere que as encefalinas apresentem atuação pós-sináptica nos neurônios de origem dos trato que, da medula espinal, projetam-se nas estruturas rostrais do SNC<sup>22</sup>, ou que atuem à distância dos locais em que são liberadas. Há evidências de que a  $\beta$ -endorfina seja liberada no líquido cefalorraquidiano após a estimulação elétrica da substância periaquedutal mesencefálica e que o efeito dessa estimulação seja inibido pelos bloqueadores de morfina<sup>2,174</sup>. A supressão da atividade das unidades nociceptivas da medula espinal resultante da estimulação elétrica das estruturas encefálicas<sup>17,106</sup> depende da integridade das vias rostrocaudais localizadas no funículo dorsolateral da medula espinal<sup>13</sup>. A analgesia resulta também de estimulação das estruturas localizadas na formação reticular ventromedial e rostral do bulbo.

A substância cinzenta periaquedutal mesencefálica recebe aferências de diferentes origens, tais como, hipotálamo, mediante fibras que trafegam pela subs-

tância cinzenta periventricular, córtex frontal e insular, amígdala, núcleo parafascicular do tálamo, núcleo cuneiforme, núcleo do loco cerúleo, formação reticular pontobulbar e CPME. Na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica há grande concentração de receptores  $\mu$ . Há também, em seus neurônios, leucina-encefalina, metionina-encefalina e dinorfina, bem como  $\beta$ -endorfina nas terminações oriundas do hipotálamo. Ainda não foi esclarecido o papel desses neurotransmissores nos efeitos produzidos pela estimulação elétrica dessa estrutura<sup>123,124,308</sup>. Dentre os núcleos do bulbo ventromedial implicados no mecanismo de supressão da dor destacam-se o magno da rafe e os neurônios da formação reticular ventral ao núcleo reticular gigantocelular que recebem projeções oriundas da substância periaquedutal mesencefálica, hipotálamo posterior e de neurônios serotoninérgicos do encéfalo, noradrenérgicos do bulbo, ponte e núcleo reticular gigantocelular dorsolateral<sup>202,304</sup>. Nestes núcleos foram identificados neurônios contendo encefalina e terminações nervosas contendo neurotensina. A projeção da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica na formação reticular bulbar ventromedial é excitatória e utiliza neurotensina como neurotransmissor. Parece que a morfina atua na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica por meio de mecanismos de desinibição, talvez via sistemas GABAérgicos<sup>85,296</sup>. O glutamato e o aspartato atuam também como neurotransmissores excitatórios na conexão entre a substância periaquedutal mesencefálica e os núcleos reticulares ventromedias no bulbo. Foi sugerida a ocorrência de neurônios contendo encefalina que, da substância periaquedutal mesencefálica, projetam-se nos núcleos bulbares rostrais mediais. Demonstrou-se também que a estimulação da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica inibe o núcleo gigantocelular<sup>188</sup>. Foram comprovadas projeções inibitórias oriundas dos núcleos bulbares ventromediais, trafegando pelo quadrante dorsolateral da medula espinal e projetando-se nas lâminas superficiais do CPME<sup>294</sup>.

As vias rostrocaudais que trafegam pelo funículo dorsolateral da medula espinal e que se projetam nas lâminas superficiais do CPME utilizam 5-HT, noradrenalina (Nadr) e sP como neurotransmissores<sup>17,76</sup>. A via serotoninérgica está envolvida no efeito analgésico da morfina administrada no tronco encefálico e no mecanismo da analgesia induzida pela

estimulação elétrica do tronco encefálico<sup>299</sup>. Há, entretanto, evidências da existência de vias rostrocaudais serotoninérgicas, com ação excitatória nos neurônios que dão origem aos tratos espinotalâmicos<sup>299</sup>. A Nadr, presente nos tratos oriundos do tronco encefálico, exerce atividade inibitória nas vias nociceptivas da medula espinal<sup>112,126</sup> e no núcleo magno da rafe<sup>108</sup>. Há vias originadas no núcleo reticular paragigantocelular que contém neurônios encefalinérgicos e serotoninérgicos, alguns dos quais se projetam na medula espinal<sup>120</sup>, via funículo dorsolateral no CPME que recebem projeções da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e que utilizam Nadr com atividade inibitória. As projeções noradrenérgicas para o núcleo da rafe originam-se nos núcleos A5 e A7 do bulbo, e as projeções rostrocaudais, têm origem desconhecida. Foi demonstrado que, fibras rostrocaudais catecolinérgicas inibitórias oriundas do bulbo projetam-se nas unidades nociceptivas do CPME, principalmente na lâmina I, II e X e atuam, via receptores  $\alpha$ -2<sup>178</sup> e talvez mediante a liberação de GABA e glicina ou, indiretamente, via tratos serotoninérgicos<sup>23</sup>.

Os receptores  $\alpha$ -2 noradrenérgicos são similares aos receptores  $\mu$  de morfina. Foi evidenciada, em neurônios e em terminações nervosas, a presença de GABA, provavelmente com atividade supressora, na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, núcleo magno da rafe e núcleo reticular giganteocelular<sup>119,206</sup>. Na medula espinal do adulto, o GABA que produz hiperpolarização da membrana devida à ativação de receptores pós-sinápticos GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> e inibe a liberação dos transmissores graças à ativação de receptores GABA<sub>B</sub> pré-sinápticos. O GABA desempenha papel fundamental na prevenção da difusão de atividade excitatória glutamatérgica. Além de estarem envolvidas na antinocicepção produzida pela morfina, parece que as vias noradrenérgicas, colinérgicas e dopaminérgicas também participam da analgesia induzida pelo GABA<sup>299</sup>. Receptores canabinóides (CB1) estão presentes no CPME e inibem a liberação de neurotransmissores das terminações nervosas dos aferentes primários. Muitos neurônios que expressam CB1 parecem ser GABAérgicos.

A neurotensina, presente na substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, atua nas vias rostrocaudais supressoras de dor oriundas do núcleo magno da rafe<sup>299</sup>. A via neurotensinérgica que atua

na formação reticular mesencefálica origina-se no hipotálamo<sup>299,307</sup>. As vias dopaminérgicas antagonizam a analgesia induzida pela neurotensina<sup>113</sup>. O glutamato está amplamente distribuído no SNC e, provavelmente, participa dos mecanismos moduladores da sensibilidade nociceptiva. Os grupamentos nucleares bulbares medianos e paramedianos recebem projeções que contêm glutamato e exercem atividade excitatória nos neurônios do CPME<sup>299</sup>. Há evidências de que a ação supressora na nocicepção da calcitonina seja mediada pelas vias catecolaminérgicas<sup>299</sup>, que a histamina exerça atividade supressora sobre por interagir com a morfina<sup>50</sup>, que a dopamina e seus agonistas e antagonistas noradrenérgicos exerçam atividade supressora quando administrados no núcleo da rafe<sup>108</sup> e que a atividade supressora da Acho esteja relacionada à ação no sistema opióide<sup>34</sup>.

A Nadr e a 5-HT são neurotransmissores importantes no controle do humor, transtornos afetivos e no estresse.

Os neurônios do núcleo rostroventral do bulbo contêm 5-HT, sP, encefalina e TRH. A sP está presente nos núcleos da rafe que contêm 5-HT<sup>120</sup>.

A coexistência de numerosos neurotransmissores nos tratos rostrocaudais oriundos do tronco encefálico que se projetam no CPME dificulta a interpretação do efeito excitatório ou inibitório dessas vias. A estimulação das vias nervosas supressoras rostrocaudais libera peptídios antes de monoaminas, o que sugere que, na dor aguda e na dor crônica, haja atuação diferenciada dos sistemas supressores<sup>76</sup>. A sP coexiste em neurônios e em terminações nervosas contendo encefalinas na substância periaquedutal mesencefálica, núcleo da rafe, núcleo do trato espinal do nervo trigêmeo e CPME. Parece que, em alta concentração, exerce atividade excitatória nos neurônios nociceptivos e, em baixa concentração, libera endorfina e inibe a nocicepção<sup>186</sup>. As vias rostrocaudais contendo sP são ativadas pela estimulação elétrica do mesencéfalo e acionam neurônios do CPME que contêm encefalinas.

Parecem exercer atividade supressora no CPME: adenosina e análogos<sup>294</sup>, GABA<sup>310</sup>, neurotensina<sup>298</sup>, somatostatina<sup>23</sup>, vasopressina<sup>16</sup>, glicina<sup>23</sup> e, possivelmente, dopamina<sup>108</sup>. Parece exercer atividade excitatória nos neurônios do CPME: calcitonina<sup>42</sup>. Parece exercer atividade excitatória e inibitória: sP<sup>80</sup>, colecistocinina<sup>23</sup> e Nadr<sup>299</sup>. Quando ocorre elevado nível de excitabilidade no circuito nociceptivo, os receptores

NMDA tornam os neurônios hipersensíveis. A ativação dos receptores pré-sinápticos opióides nas fibras C inicialmente reduz ou bloqueia as aferências das fibras C nos neurônios nociceptivos, mas o mecanismo de *wind-up* supera a inibição. Os antagonistas NMDA como a cetamina, nemantadina e o dextrometorfano tem a potencialidade de prevenir ou bloquear os estados hipersensíveis centrais.

As projeções rostrais das estruturas do tronco encefálico parecem também ser relevantes para o processamento da dor. É provável que os núcleos serotoninérgicos dorsais da rafe, sob a influência de vias encefalinérgicas, apresentem função moduladora no núcleo acumbente, amígdala e habênula. A projeção do núcleo pedunculopontino e do núcleo reticular talâmico exerce atividade inibitória no complexo ventrobasal do tálamo<sup>59</sup>.

Pouco se conhece a respeito dos mecanismos da modulação da dor no telencéfalo. A analgesia induzida pela administração de morfina na amígdala parece ser independente da atividade dos neurônios do CPME. Há evidências de que colaterais do trato corticoespinal oriundos do córtex motor e da área sensitiva primária e secundária, exerçam atividade inibitória nos neurônios da lâmina IV e V do CPME<sup>37,91,197,260</sup>. Há evidências de que o fascículo rubroespinal exerce atividade inibitória nos neurônios da lâmina V, VI e VII do CPME<sup>246</sup> e que as vias vestibuloespinais exerçam atividade inibitória em neurônios da lâmina V e VI do CPME, via tratos presentes no funículo anterior da medula espinal<sup>37,87,260</sup>.

O efeito inibidor tônico rostrocaudal na nocicepção parece ser influenciado por vários mecanismos<sup>53,276</sup>. A modificação dos paradigmas comportamentais parece influenciar a resposta dos neurônios do CPME<sup>53</sup>. A atividade das unidades supressoras segmentares também é influenciada pela atividade do SNP<sup>278</sup>. Muito freqüentemente, os indivíduos não percebem imediatamente a dor gerada por traumatismos<sup>183</sup>, enquanto que, em outras situações, o estímulo nociceptivo é percebido com intensidade exagerada<sup>155</sup>. Estes mecanismos de controle da nocicepção parecem atuar rapidamente, mesmo antes que haja percepção do estímulo nociceptivo<sup>179</sup>. Quando a dor torna-se crônica, o comportamento do indivíduo modifica-se e há alterações na fisiologia de vários órgãos<sup>279</sup>. O sistema analgésico intrínseco, atuando como mecanismo regulador complexo, é ativado pela estimulação nociceptiva e atenua a dor<sup>151</sup>. No rato e,

provavelmente em outras espécies animais, inibe neurônios polimodais presentes nas lâminas superficiais do CPME e no subnúcleo do trato espinal do nervo trigêmeo<sup>151</sup>. Este sistema é ativado por estímulos álgicos aplicados em qualquer região do corpo, mesmo distante do campo de distribuição do neurônio nociceptivo estudado. Parece que estímulos não nociceptivos não são atuantes. A inibição resultante da sua ativação perdura durante vários minutos. O sistema difuso parece ser bloqueado pela morfina<sup>132</sup>, dependente da atuação de estruturas supraespinais, incluindo-se entre elas, o núcleo magno da rafe e porção ventral do núcleo reticular paragigantocelular<sup>305</sup> e depende da integridade das vias rostrocaudais presentes no funículo dorsolateral homolateral da medula espinal<sup>151</sup>. Parece permitir que neurônios multimodais reconheçam sinais nociceptivos e atenuem a atividade de neurônios convergentes vizinhos aos ativados, melhorando, desse modo, o caráter discriminativo dos estímulos processados por essas unidades sensitivas. É esse o mecanismo da atenuação da dor pelo método da contrairritação<sup>151</sup>. A estimulação nociceptiva intensa resulta em elevação dos níveis basais de 5-HT, Nadr e encefalinas no líquido cefalorraquidiano<sup>305</sup> e de encefalinas no CPME<sup>49</sup>. Isto significa que, estímulos nociceptivos liberam neurotransmissores envolvidos na modulação segmentar da aferência nociceptiva. Os neurônios da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e da formação reticular bulbar ventromedial são ativados por estímulos nocivos e pelo despertar, sugerindo que a atenção e o alerta estejam envolvidos na sua atividade<sup>149,151</sup>. O estímulo nocivo é um dos mais eficazes na indução da analgesia, talvez por acionar de modo marcante o sistema supressor. Em seres humanos e em animais, parece atuar na supressão da dor de longa duração mas não na dor aguda<sup>151</sup>. Isto sugere que a duração da dor e o estresse sejam elementos importantes na ativação dos sistemas moduladores. No mecanismo de ativação do sistema supressor interagem fatores ambientais complexos, de atenção e de condicionamento.

Podemos concluir, portanto, que as unidades neuronais, os canais sensoriais e os neurotransmissores envolvidos no mecanismo de supressão e ativação das vias nociceptivas parecem atuar conjugadamente<sup>92</sup>. Assim, a ativação dos receptores de morfina ou de glutamato no tronco encefálico, a estimulação elétrica do tálamo,

hipotálamo lateral, substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e estruturas da formação reticular ventromedial do bulbo podem bloquear as unidades nociceptivas espinais, via excitação das vias bulboespinais inibitórias<sup>9,218,225</sup>. As vias rostrocaudais podem inibir os circuitos nociceptivos diretamente ou excitar vias segmentares que liberam neurotransmissores inibitórios. A sP e o glutamato parecem liberar encefalinas nas terminações nervosas do CPME<sup>49</sup>. A supressão do mecanismo de modulação resulta em aumento aparente da intensidade do estímulo, tal como ocorre em situações em que há bloqueio da ação do GABA, da glicina ou após administração da estricnina ou bicuculina<sup>114</sup>. Isso sugere que exista atividade tônica inibitória intensa que é ativada por estímulos aferentes de vários limiares. A atuação deste sistema resulta na interpretação de ser ou não nociceptivo, o estímulo<sup>299</sup>.

Esses dados, aparentemente conflitantes, refletem a complexidade dos sistemas neuronais sensitivos. Entretanto, a maioria dos trabalhos faz referência ao que ocorre em situações de dor aguda. Poucos dados existem a respeito dos mecanismos de supressão de dor crônica e das modificações do padrão da atividade dos neurotransmissores nessa eventualidade. É bem provável que os mecanismos envolvidos na manifestação da dor crônica sejam diferentes daqueles observados em casos de dor aguda. Em animais submetidos a regime de dor crônica há aumento da concentração de metionina-encefalina e de dinorfina no CPME e de dinorfina no tálamo<sup>114</sup> e redução do limiar aos estímulos mecânicos. Esse último fenômeno acentua-se quando há bloqueio dos receptores k. Ocorre também redução do número de receptores k e aumento dos receptores  $\mu$ , o que indica haver elevação da atividade dinorfinérgica<sup>114</sup>. Esses, entre outros mecanismos, podem ser responsáveis pela modificação do padrão funcional nos neurônios convergentes na medula espinal<sup>99</sup> e no complexo ventrobasal e núcleo intralaminar do tálamo<sup>151</sup>, nessas eventualidades.

O desequilíbrio funcional que resulta na ocorrência de dor ainda é motivo de muitas controvérsias. Não há conceito ou definições que se apliquem a todos os casos de dor. A intensidade da dor e a expressão do sofrimento variam grandemente de indivíduo para indivíduo e nas diferentes espécies de animais. Numerosos fatores individuais e ambientais, incluindo-se entre eles, aspectos raciais, sociais, culturais,

religiosos, filosóficos, experiências pregressas e o estado mental dos indivíduos podem exercer efeito amplificador ou atenuador da expressão nociceptiva<sup>212</sup>. O estresse, o medo, a ansiedade e a duração da dor interferem no mecanismo de ativação do sistema opióide envolvido na modulação da analgesia<sup>35,280</sup>. As endorfinas e outros neuromodulares da nocicepção são liberados quando a dor é muito intensa e quando há estresse associado<sup>158,266</sup>. A depressão e a ansiedade também interagem na percepção da dor via mecanismos inibitórios e facilitatórios ainda não adequadamente elucidados<sup>156,186</sup>. Talvez vias noradrenérgicas e serotoninérgicas estejam envolvidas no mecanismo da ansiedade e da depressão, condições habitualmente associadas à dor crônica<sup>10,147</sup>.

A dor, portanto, pode ser gerada por excesso de estímulos nociceptivos ou por hipoatividade do sistema supressor, tal como ocorre em casos de dor por desaferentação<sup>178</sup>. Em muitas situações há participação de mecanismos nociceptivos e de desaferentação na sua gênese, como ocorre em casos de distrofia simpático-reflexa e de causalgia<sup>64</sup>.

## DOR POR NOCICEPÇÃO

Ocorrendo traumatismo, os receptores nociceptivos modificam-se lentamente, gerando dor prolongada em decorrência da alteração da estrutura subcelular e da funcionalidade do SNP e da liberação de substâncias algio gênicas nos tecidos e de neurotransmissores excitatórios no SNC. A sensibilização dos neurônios periféricos gera hiperalgesia e alodínea termomecânica primária e, a dos neurônios centrais, hiperalgesia e alodínea mecânica secundária. As anormalidades neuroplásticas segmentares e suprasegmentares, as anormalidades comportamentais psíquicas primárias ou secundárias e a adoção de comportamentos anormais pelo reforço da condição de mal estar contribuem para sua cronificação.

## DOR POR DESAFERENTÇÃO

Em condições normais, a informação sensorial é captada pelas estruturas do SNP e transmitida para unidades do SNC onde é decodificada e interpretada. Da interação entre as unidades excitatórias e inibitórias em várias regiões do sistema nervoso, do estado funcional das estruturas nervosas e da

relação destes aspectos com traços constitucionais, experiências da vida pregressa e presente e ocorrência de anormalidades orgânicas ou funcionais, do estado de alerta do indivíduo e das condições ambientais, a informação nociceptiva é ou não transferida para centros nervosos que participam da percepção ou das reações reflexas frente à ocorrência da dor. A função dos neurônios sensitivos é a de modificar a biologia dos tecidos e conduzir e transferir informações para vários centros do SNC envolvendo elevado grau de especialização regional. As terminações nervosas são especializadas em codificar a informação sensitiva e originar potenciais de geração e de ação nos nervos periféricos. Via tais estruturas, as informações alcançam o CPME, normalmente sem modificações qualitativas e quantitativas marcantes. As projeções centrais e suas sinapses são especializadas na transferência das informações do SNP para os sistemas de processamento central. As propriedades funcionais dos axônios e das unidades centrais devem ser mantidas íntegras para que a informação sensitiva seja processada de modo adequado. Havendo modificações na função ou na anatomia das terminações nervosas e troncos nervosos periféricos ou das vias de condução e de processamento central da informação sensitiva, dor espontânea ou gerada por estímulos não nocivos, pode manifestar-se. A dor neuropática é associada a sucessão de fenômenos que incluem alterações biológicas no SNP e no SNC. Muitas anormalidades teciduais contribuem para a ocorrência de dor neuropática incluindo a sensibilização dos nociceptores por substâncias algio gênicas e pela atividade do SNNVS, aumento da atividade dos neurônios lesados e de seus neuromas, hiperatividade dos gânglios das raízes nervosas sensitivas e brotamento dos troncos nervosos relacionados a estruturas nervosas vizinhas àquelas danificadas. Colaterais de fibras vizinhas podem invadir o território desaferentado e contribuir para a geração das sensações anormais. A sensibilização dos receptores, a ocorrência de focos ectópicos de potenciais de ação nas fibras nervosas periféricas e nas unidades neurais centrais, bem como a atividade anormal das unidades de processamento central da aferência sensitiva são os mecanismos mais importantes envolvidos na gênese da dor por desaferentação. Em doentes com neuropatias periféricas e centrais, há modificações anatômicas, eletrofisiológicas e neuroquímicas signifi-

ficativas nas vias nervosas periféricas e nos núcleos e tratos implicados no processamento sensitivo. Há evidências de que essas modificações morfofuncionais estejam correlacionadas aos achados clínicos e experimentais compatíveis com a dor rebelde persistente<sup>265</sup>.

## MECANISMOS DA DOR EM DOENTES COM NEUROPATIAS

A fisiopatologia da dor por desaferentação ainda não foi esclarecida. Vários argumentos de experimentação animal e de achados clínicos suportam o papel de fenômenos periféricos e centrais na sua gênese<sup>265</sup>, incluindo a sensibilização dos nociceptores por substâncias algio gênicas produzidas nos tecidos ou nelas liberadas pela atividade do sistema nervoso neurovegetativo simpático (SNNVS) ou pela ativação das vias sensitivas (inflamação neurogênica), a atividade neuronal ectópica nos neurônios lesados e nos gânglios das raízes sensitivas, as correntes efáticas, a sensibilização das unidades neuronais centrais, o desenvolvimento de sinapses aberrantes e as reações físicas, psíquicas, neuroendócrinas e neurovegetativas associadas à dor e à incapacidade<sup>265</sup>.

**Neuropatias periféricas.** Os aferentes primários exercem outras funções, além de codificar as informações nociceptivas. Incluem-se, entre elas, a liberação de substâncias neurotransmissoras no ambiente tecidual, a ativação ou supressão dos circuitos nociceptivos na medula espinal e o transporte de substâncias químicas, visando a detectar o estado metabólico do ambiente em que estão presentes<sup>293</sup>. Vários enzimas e peptídeos coexistem nas mesmas fibras nervosas. A composição dos neurotransmissores parece modificar-se de acordo com o tecido. Ocorrendo traumatismo no SNP, os nociceptores modificam-se lentamente, gerando dor prolongada em decorrência da alteração da sua estrutura anatômica e funcional e da liberação de substâncias algio gênicas nos tecidos. Quando há lesão de estruturas do SNP, os neutrófilos atraem monócitos que se diferenciam em macrófagos. As células de Schwann reagem fagocitando os resíduos da lesão celular e regenerando a bainha de mielina ao redor dos axônios lesados. Os macrófagos ativados e as células de Schwann sintetizam citocinas incluindo fatores de crescimento nervoso envolvidos na regeneração nervosa<sup>199</sup>.

Quando há lesão das fibras nervosas, os cotos proximais dos axônios seccionados são selados e a

bainha de mielina adjacente, bem como os axônios, degeneram na extensão de alguns milímetros. Após algum tempo, grupos de axônios emergem dos bulbos terminais e, sob condições adequadas, alcançam as terminações nervosas nos tecidos<sup>32</sup>. Quando o crescimento do nervo é bloqueado, ocorre a formação dos neuromas. Quando a lesão é parcial e a regeneração interrompida a diferentes intervalos, surgem microneuromas disseminados. Nas neuropatias periféricas há degeneração disseminada ao longo das fibras do SNP, do que resulta a ocorrência freqüente de dor espontânea<sup>180</sup>. Há evidências de que o crescimento do neuroma cesse por ação enzimática, havendo equilíbrio entre sua formação e degeneração<sup>265</sup>. As células de Schwann e as células gliais reagem quando há lesão nervosa, fagocitando os resíduos da lesão celular e regenerando as bainhas de mielina ao redor dos axônios lesados. Os macrófagos ativados e as células de Schwann sintetizam citocinas incluindo os fatores de crescimento nervoso envolvidos na regeneração nervosa<sup>135</sup>.

A IL-1 tem produção aumentada quando há traumatismo dos nervos periféricos e do SNC. A IL-6 atua tanto centralmente (astrócitos, micróglia), como periféricamente (células de Schwann), quando há lesão nervosa e é importante para a ativação astrocitária em casos de neuropatias periféricas; parece estar envolvida na alodínea que se segue à lesão de nervos periféricos. Está aumentada na porção medial e lateral da substância gelatinosa e no corno anterior da substância cinzenta da medula espinal após lesões de nervos periféricos quando ocorre alodínea. Em casos de traumatismos agudos de raízes nervosas foi constatada abundância de macrófagos expressando IL-1  $\delta$ , FGF e TGF- $\beta$ <sup>122</sup>. Após lesões nervosas, há liberação de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, células de Schwann e gliais que produzem TNF, IL-1 e IL-6. A sensibilidade e a atividade neural aberrante espontânea, que se observam nesses casos, devem-se à sua ação<sup>266</sup>. As citocinas teciduais são transportadas retrogradamente pelo fluxo axonal ou por vias não axonais até o SNC, acumulam-se nos gânglios das raízes sensitivas, nos neurônios do CPME ou estruturas perivasculares e interferem com a atividade neural<sup>257</sup>. Há aumento do RNA-mensageiro envolvido na síntese do fator de crescimento nervoso ao longo do segmento nervoso distal e nos tecidos periféricos e liberação de IL-1 pelos macrófagos que invadem o nervo comprometi-

do<sup>127</sup>. O fator de crescimento nervoso aumenta a síntese, o transporte axonal e o conteúdo neuronal de neuropeptídeos algésicos ou seja de sP nas terminações nervosas periféricas e centrais<sup>21</sup>. O aumento da síntese do fator de crescimento nervoso em condições de desafferentação parcial, sensibiliza as fibras C aos estímulos térmicos, causa hiperalgesia térmica, libera autocóides e prolonga os potenciais de ação nos neurônios aferentes. O fator básico de crescimento de fibroblastos estimula a mitogênese e atua como fator neurotrófico na regeneração dos neurônios. O TGF- $\beta$  é induzido pela axotomia e inibe a ativação macrófágica e a proliferação das células T, contrastando com os efeitos pró-inflamatórios da IL-6 e do NO produzido pelos macrófagos<sup>144</sup>. A IL-1, IL-6 e IL-10 estão envolvidas na gênese da dor. A IL-1 é secretada no plasma, no fluído intersticial e no encéfalo. Sua produção é aumentada em casos de traumatismo de nervos periféricos e do SNC (microglia, astrócitos). A IL-6 é sintetizada pelos monócitos, células endoteliais, fibroblastos, microglia, astrócitos e células de Schwann como reação à IL-1 e ao TNF e parece estar envolvida na alodínea que segue a lesão de nervos periféricos. A IL-1  $\beta$  induz a produção de sP<sup>134</sup>, causa hiperalgesia e exerce potente efeito antinociceptivo nos tecidos inflamados mas não nos não inflamados, talvez porque estimule a liberação de peptídeos opióides das células imunitárias e aumente os receptores opióides transportados pelos axônios<sup>255</sup>. A IL-10 suprime a atividade macrófágica, a adesão celular e a síntese de algumas citocinas (IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF/ $\alpha$ ), ou seja, limita a hiperalgesia inflamatória<sup>11</sup>. A IL-1  $\beta$  inibe, em baixas concentrações, a potencialização a longo prazo da atividade nervosa e causa, em concentrações elevadas, liberação de NO e de ácido araquidônico, aumentando a potencialização neuronal prolongada. O IFN- $\delta$  parece estar envolvido na hiperalgesia pós-traumática<sup>66</sup>. Indiretamente, o NO, altera a sensibilidade dos neurônios sensitivos, mediando a hiperalgesia crônica produzida pelas lesões compressivas dos nervos periféricos. O NO é fator de vasodilatação; a atividade da sintetase do óxido nítrico ocorre em vários tecidos, incluindo o endotélio, o encéfalo, nervos periféricos, musculatura lisa vascular, miocárdio, macrófagos, neutrófilos e micróglia. A liberação do NO é dependente da ativação de receptores de membranas por glutamato, bradicinina, 5-HT, Acho, histamina, endotelina-1, SP

e, provavelmente, PGRC. A ação do NO é medida pela ativação da guanilatociclase que gera aumento do monofosfato cíclico de guanosina e resulta na redução do  $Ca^{++}$  intracelular. O NO, liberado por estruturas nervosas não adrenérgicas e não colinérgicas causa vasodilatação, media a neurotransmissão nervosa no SNC (causa hiperalgesia), contribui para transmissão sensitiva nos nervos periféricos, controla a atividade plaquetária e as reações de defesa do indivíduo quanto ao mecanismo de imunidade inespecífica e neurotoxicidade e pode liberar PGRC das terminações nervosas perivasculares.

Imediatamente após o traumatismo, surgem potenciais de grande amplitude nos aferentes primários, durante alguns segundos. As fibras nervosas em crescimento geram potenciais de ação espontaneamente e são sensíveis a estímulos mecânicos e à ação da adrenalina<sup>69,74</sup>; foram registrados potenciais espontâneos oriundos nos neuromas das fibras A- $\delta$  e C que alcançam o CPME<sup>69</sup>. A atividade ectópica surge alguns dias após a lesão, aumenta durante a primeira semana e decai, progressivamente, a seguir<sup>71,73,244,281</sup>. A atividade ectópica pode originar-se de várias fontes. Há evidências de que as membranas celulares contenham canais latentes que passam a ser atuantes quando ocorre regeneração das estruturas nervosas periféricas<sup>74</sup>. Evidenciou-se surgimento de marca-passos nos nervos periféricos degenerados, modificação da permeabilidade da membrana axonal e do número, distribuição e cinética dos canais de  $Ca^{++}$  e  $K^{+74,219,299}$  e, principalmente, acúmulo de canais de  $Na^{+72}$ , especialmente daqueles resistentes à tetrodotoxina (TTX) ou nos troncos nervosos em regeneração<sup>72</sup>. Há evidência de que os canais de  $Ca^{++}$  sensíveis à voltagem, em particular do subtipo N, desempenhe papel importante na gênese das descargas anormais e das dores que ocorrem após lesões nervosas. As descargas prolongadas espontâneas parecem reduzir a capacidade de os agentes opióides bloquear os receptores do subtipo N sensíveis à voltagem. A atividade espontânea causa dor e contribui para a manutenção do estado de hiperexcitabilidade central que sustenta condições anômalas como hiperalgesia e alodínea. Atividade ectópica pode também surgir quando os potenciais de ação dos aferentes primários prolongam-se além do período refratário absoluto, gerando reexcitação da membrana neuronal<sup>72</sup>. Os nervos em brotamento apresentam sensibilidade aumentada à Nadr, bloqueadores de canais de  $K^{+}$ , prostanóides e

citocinas. O SNNVS participa do mecanismo de geração de dor em neuropatias, provavelmente por liberar Nadr que age nos receptores  $\alpha$ -1 adrenérgicos dos aferentes primários e excita ou inibe as descargas ectópicas<sup>281,284</sup>. Os potenciais ectópicos são mais abundantes quando há isquemia tecidual, elevação da concentração de  $K^{+}$  e outros íons extracelulares e acúmulo de peptídios<sup>74</sup>. A atividade ectópica dos neuromas das fibras mielimizadas eleva-se com o calor e reduz-se com o frio e, nas fibras amielínicas, reduz-se com o calor e eleva-se com o frio<sup>74</sup>. Após certo tempo, há restauração da função normal dos receptores nociceptivos. Correntes efáticas ocorrem nos neuromas de amputação e nas fibras nervosas em degeneração<sup>241</sup>; a atividade dos neuromas pode, portanto, gerar despolarização nas fibras nervosas vizinhas<sup>72</sup>. A lesão dos nervos periféricos gera modificações anatômicas nos núcleos dos neurônios dos gânglios sensitivos<sup>281</sup>. A síntese de proteínas responsáveis pela constituição dos canais iônicos e receptores ocorre nos corpos celulares das raízes sensitivas. Estes têm a atividade aumentada em situações em que há lesão dos nervos periféricos e constitui fonte adicional de potenciais anormais que se somam àqueles produzidos pelos neuromas<sup>248</sup>. A sensibilização dos mecanorreceptores nos nervos lesados é a causa do sinal de Tinel observado quando são percutidas regiões dos encarcerados ou troncos nervosos comprometidos.

Os gânglios sensitivos são particularmente sensíveis às lesões. A atividade espontânea nos gânglios é detectada precocemente<sup>139</sup> e, somada à que ocorre nos troncos periféricos, concorre para a instalação da dor neuropática. Foi constatada abundância de macrófagos expressando IL-1- $\delta$ , FGF e TGF- $\beta$ <sup>122</sup> nas raízes nervosas em casos de traumatismos radiculares agudos. É possível que as citocinas iniciem ou propaguem a hipersensibilidade que ocorre em nervos irritados quando há traumatismos de raízes nervosas<sup>66</sup>. A estimulação mecânica dos gânglios sensitivos e das raízes nervosas aumenta a concentração da sP nos corpos celulares dos gânglios e na substância gelatinosa do CPME<sup>52,273</sup>. A compressão crônica das raízes nervosas gera aumento da sP e CGRP nos gânglios sensitivos, reduz a concentração de sP e de somatostatina nas terminações nervosas da medula espinal e resulta em aumento das fibras aminérgicas e serotoninérgicas<sup>53,273</sup> e da expressão c-fos na medula espinal ou seja de

pró-oncogênicos envolvidos nas reações prolongadas dos neurônios da medula espinal aos estímulos nociceptivos em animais de experimentação. O PVI eleva-se nos gânglios das raízes sensitivas em áreas da medula espinal em que outros neuropeptídeos são depletados após neuropatias periféricas e participa da reorganização do sistema nervoso após lesões neurológicas; parece ter efeito na desmineralização óssea<sup>48,273</sup>. As alterações na expressão genética e não apenas a atividade de neuropeptídeos é importante para a instalação da hiperalgesia prolongada à estimulação térmica.

Há evidências de que, para a ocorrência de dor em casos de neuropatias periféricas, exista a participação de mecanismos centrais, além dos periféricos<sup>122</sup>, uma vez que, freqüentemente, a dor atinge territórios distantes dos da distribuição das estruturas nervosas lesadas e o bloqueio anestésico dos troncos periféricos não controla o desconforto de muitos doentes<sup>6,152</sup>. A sP atua como neuromodulador da dor na sinapse da substância gelatinosa<sup>44,273</sup>. A somatostatina é liberada após estímulos térmicos e participa da transmissão nociceptiva e inflamatória. As lesões do SNP acarretam alterações funcionais nos neurônios de segunda ordem do CPME<sup>150,152,173,256</sup>. Verificou-se aumento do número de receptores e das dimensões das sinapses das fibras nervosas remanescentes após traumatismos de fibras nervosas periféricas<sup>50</sup>.

Quando há lesão de um tronco nervoso periférico, ocorre modificação na anatomia e fisiologia das projeções centrais dos aferentes primários<sup>208,250</sup> resultando em desorganização sináptica central. Em animais, ocorre proliferação das terminações axonais nas regiões desaferentadas<sup>235</sup>. A lesão das raízes sensitivas espinais e trigeminais resulta em degeneração dos axônios e das suas projeções no SNC<sup>116</sup> e, após alguns meses, no aumento na distribuição espacial das terminações dos aferentes intactos nos locais desaferentados, fenômeno esse atribuído ao mecanismo de brotamento<sup>135</sup>. Entretanto, estudos recentes demonstraram que, no ser humano, se o brotamento ocorre, ele é de pequeno significado e, provavelmente, limitado a pequena população de aferentes primários ou de axônios no SNC<sup>249</sup>. Hiperatividade neuronal, caracterizada por hiperatividade celular que perdura durante longos períodos de tempo<sup>146,147</sup> é observada na lâmina V do CPME após a secção de raízes espinais<sup>26,142</sup> ou após a rizotomia trigeminal<sup>5,231</sup>. Observou-se que as unida-

des neuronais predominantemente excitadas por estímulos nociceptivos passam a reagir também a estímulos de baixa intensidade, quando há desaferentação<sup>260</sup>. Esta inicia-se horas ou dias após a rizotomia e é progressivamente mais intensa com o passar do tempo<sup>5</sup>. Em animais, depois de um período latente de dois a 10 dias após a rizotomia, ocorre hiperatividade neuronal de elevada freqüência, espontânea ou evocada, associada a surtos intermitentes de atividade neuronal aberrante no CPME, tálamo e córtex cerebral<sup>26</sup> que se mantém durante meses ou, indefinidamente<sup>141</sup>. Não foi determinado se a hiperatividade é devida à participação das unidades neuronais que originam as vias de projeção rostral ou dos neurônios internunciais. Foi postulado que o produto de degradação neuronal durante o processo de degeneração e proliferação as células gliais altere a constituição do meio ambiente no CPME<sup>184</sup> e contribua para a hiperatividade neuronal segmentar em casos de neuropatias periféricas.

Após a axonotomia ou constricção nervosa, existe redução de sP e de CGRC no CPME e surgem ou apresentam atividade aumentada alguns peptídeos como o NPY, a galanina e o PIV. É provável que aminoácidos excitatórios participem de ocorrência das alterações plásticas que se seguem às lesões nervosas, uma vez que estão envolvidos no mecanismo da plasticidade sináptica e de morte celular após a estimulação excessiva. Os potenciais ectópicos repetitivos de elevada freqüência oriundos nos aferentes primários produzem alterações prolongadas pós-sinápticas (potenciação prolongada) que parecem exercer papel importante na hiperalgesia e na dor crônica em condições neuropáticas, achado que significa que os receptores NMDA devem participar desse fenômeno.

Após a rizotomia, há redução na concentração de sP na lâmina I, II e V do CPME, seguida de retorno aos níveis progressos em cerca de quatro semanas. Isto é devido, provavelmente, à presença de sP em interneurônios ou ao brotamento das fibras nervosas residuais<sup>22</sup>. Ocorre também redução, seguida de elevação, do PIV no CPME. A colecistocinina, o GABA, a neurotensina e a bombesina não se alteram nessa eventualidade<sup>23,195</sup>. Em casos de gangliectomia, a atividade da colecistocinina e da sP recupera-se, não sendo o mesmo observado em relação à somatostatina<sup>267</sup>. Estes achados sugerem que a atividade excitatória da sP e a ausência da atividade

inibitória das encefalinas que atuam pré-sinápticamente nas lâminas I e II e, pós-sinápticamente, na lâmina V do CPME, aliados à redução na atividade da somatostatina, com ação inibitória na lâmina II e V, resultem em hiperatividade por desnervação, observada na lâmina I, II e V, de onde emergem as fibras que dão origem aos tratos de projeção suprasegmentar<sup>22</sup>. A rizotomia não altera a concentração de leucina e metionina-encefalina no CPME<sup>74</sup> o que sugere estarem elas localizadas em neurônios internunciais ou proprioespinais, mas reduz a concentração de receptores de morfina na lâmina II e III, sugerindo que a ação desses neuromoduladores realize-se mediante contatos axoaxonais pré-sinápticos<sup>22</sup>; ocorre, portanto, redução do número de receptores opióides nos aferentes primários<sup>298</sup>. As alterações nas concentrações dos neurotransmissores do CPME são, em parte, revertidas pela aplicação do fator de regeneração nervosa na extremidade proximal da estrutura nervosa seccionada<sup>95</sup>. A normalização dos níveis de alguns neurotransmissores é atribuída à reorganização dos sistemas neuronais intrínsecos ao CPME. As citocinas são também produzidas no SNC pela micróglia ativada e pelos astrócitos<sup>110,114</sup>. É provável que algumas citocinas estejam envolvidas na plasticidade sináptica e na hiperexcitabilidade neural que resulta em dor de longa duração<sup>81</sup>. O fator de crescimento nervoso causa hiperalgesia térmica mediada pela sensibilização dos receptores NMDA. Está aumentado na porção medial e lateral da substância gelatinosa e no corno anterior da substância cinzenta da medula espinal após lesões de nervos periféricos quando há alodínea. A micróglia atua semelhantemente aos macrófagos quando há lesão do SNC; produz IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN- $\delta$  e TGF- $\beta$ , envolvidos na ativação astrocitária e na indução de reações celulares e no recrutamento das células T para o local das lesões. Além de sintetizar mediadores inflamatórios, a microglia atua como elemento efetor tóxico para as células graças à liberação de substâncias lesivas como proteases, intermediários reativos de oxigênio e NO<sup>99</sup>. É provável que algumas citocinas estejam envolvidas na plasticidade sináptica e na hiperexcitabilidade neural que produz a potencialização da dor de longa duração<sup>96</sup>. Além de sintetizar mediadores inflamatórios, a microglia libera substâncias lesivas como proteases, intermediários reativos de oxigênio e NO<sup>77</sup>. Ocorre hipoatividade das unidades inibitórias segmentares e das fibras rostrocaudais contendo

monoaminas em casos de dor neuropática periférica<sup>162,208</sup> fenômeno que contribui para hiperatividade neuronal. A desinibição das vias nociceptivas e a excitação e a supressão do mecanismo de modulação resulta no aumento aparente da intensidade do estímulo, tal como ocorre em situações em que há bloqueio da ação do GABA ou da glicina ou após administração de estricnina<sup>84</sup>. Isso sugere que exista atividade tônica inibitória intensa que é ativada por estímulos aferentes de vários limiares. A atuação deste sistema resulta na interpretação de o estímulo ser ou não nociceptivo<sup>162,230</sup>. A alodínea cede com a interrupção das aferências dolorosas, enquanto que a hiperalgesia pode ser evocada quando as aferências sensitivas calibrosas são interrompidas, o que demonstra o papel inibitório mediado, possivelmente, pelo GABA e pela glicina liberados quando da ativação das fibras de grosso calibre<sup>72</sup>.

Imediatamente após a lesão de nervos periféricos, ocorre expressão dos gens imediatos c-fos, Krox-24, c-jun, jun-B, fos-B e MGS-1/A, MGF-1 e SRF em várias estruturas do SNC envolvidas no processamento nociceptivo incluindo a medula espinal, a substância periquedutal mesencefálica, núcleos parabraquiais e tálamo<sup>130</sup>, envolvidos no fenômeno do *wind-up* e de outros mecanismos que acarretam hiperexcitabilidade central<sup>77</sup>. Estes gens transcrevem o RNA-mensageiro que é liberado no citoplasma dos neurônios e codifica a ação enzimática que gera lise de proteínas e estabelece a seqüência dos neuropeptídeos dos elementos constitucionais neuronais e dos neurotransmissores. Aumento do campo receptivo resultante da rizotomia deve-se à melhor eficácia das conexões sinápticas entre os aferentes oriundos de regiões vizinhas às desaferentadas devido ao mecanismo de sensibilização central e à hipoatividade das unidades inibitórias segmentares. Permite que estímulos nociceptivos de áreas distantes excitam neurônios desaferentados no CPME e no núcleo cervical lateral<sup>282,283,293</sup>. Os aferentes A- $\delta$  e C mantêm a capacidade de excitação dos neurônios do CPME, mas há redução do mecanismo inibitório segmentar<sup>297</sup> e modificação da quantidade de neurotransmissores liberados pelas terminações nervosas<sup>293</sup>. Os aferentes de grosso calibre do tipo A excitam neurônios de segunda ordem que estão sob controle de interneurônios GABAérgicos e colinérgicos. A eliminação desse controle pode resultar no desenvolvimento de alodínea mediada pela

ativação de fibras A- $\beta$ <sup>72</sup>. Com o transcorrer do tempo, estas anormalidades morfofuncionais estruturam-se. O RNA-mensageiro para as imunofilinas aumenta agudamente após a lesão do tecido nervoso. As imunofilinas aumentam a liberação de transmissores induzidos pela despolarização particularmente quando há lesões neurais. Inicialmente, as imunofilinas ligam-se à calcineurina e inibem a atividade da fosfatase. A sinaptocina-1, vesícula de fosfoproteína, é mais efetiva na presença de agentes estimulantes de imunofilina. Os agentes morfínicos interferem na despolarização induzida pela fosfolização da sinaptocina 1, sugerindo um novo modo pelos quais opióides inibem a liberação de neurotransmissores.

A degeneração das projeções centrais dos aferentes primários e, provavelmente, dos neurônios

que originam os tratos caudorrostrais, o comprometimento das conexões sinápticas normais, o aumento do número de receptores da membrana neuronal, o aumento das dimensões dos botões remanescentes, a modificação do padrão celular, caracterizada pelo aumento do volume das células do CPME, a alteração do padrão de organização da chegada dos potenciais de ação ao CPME, o aumento do número de potenciais ectópicos contribuem, portanto, para a ocorrência da hipersensibilidade segmentar por desnervação segmentar em casos de neuropatias periféricas<sup>204</sup>. Há diferenças na expressão dos neurotransmissores e de receptores nos gânglios sensitivos e no CPME em condições de dor por nocicepção e por desaferentação por neuropatias periféricas (Quadro 1 e 2).

**Quadro 1.** Modificação na atividade ou concentração de neurotransmissores, receptores e enzimas nos gânglios das raízes sensitivas em condições de axonotomia ou de inflamação<sup>121</sup>.

Peptídeo/ Receptor/ Enzima	Axonotomia	Inflamação
SP	↓↓↓	↑
PGRC		↓↓ ↑
Somatostatina	↓↓↓	?
PVI		↑↑↑↔
Galanina		↑↑↑↓
Neuropeptídeo Y	↑↑↑	↔
Peptídeo AMPc do lobo anterior de hipófise	↑↑↑	?
Colecistocinina	↓↓↑	↔
Receptor Y1	↑	↑
Receptor $\delta$		↓↓ ↓
Receptor $\mu$	↓	↓↓
Receptor $\kappa$	?	↑↑
Receptor de neurotensina	↓↓	?
Receptor de colecistocinina	↑↑↑	↔
Sintetase de NO	↑↑	↔

**Quadro 2.** Modificação na atividade ou concentração de neurotransmissores, receptores e enzimas no CPME em condições de axonotomia ou de inflamação<sup>121</sup>.

Peptídeo/Receptor/Enzima	Axonotomia	Inflamação
Encefalinas	↔	↑
Dinorfina	↔	↑↑↑
Neuropeptídeo Y	↔	↑↑↑
Galanina	↔	↑↑
Neurotensina	↓↓	↑
sP	↔	↑
Somatostatina		? ↔
Receptor Y1		↔ ↑
Receptor $\delta$	↓	?
Receptor $\mu$	?	?
Sintetase de NO	↓	↑

Ocorrem também modificações anatômicas e funcionais nas vias rostrocaudais e caudorrostrais da medula espinal e nos neurônios das unidades neurais no tronco encefálico e tálamo em casos de neuropatias periféricas<sup>140</sup>. Hiperatividade neuronal talâmica contralateral à lesão das raízes nervosas<sup>168,193</sup> e aumento do campo receptivo dos neurônios dos núcleos dos tratos dos funículos posteriores<sup>156</sup> e do tálamo<sup>282</sup> ocorrem tardiamente em animais de experimentação. Nestas condições, a estimulação do núcleo magno da rafe excita as unidades desaferentadas e inibe os neurônios não desaferentados do CPME. Durante atos cirúrgicos, a estimulação do complexo ventrobasal do tálamo, mesencéfalo, radiação talâmica e córtex sensitivo evoca sensações dolorosas e queimor nos territórios desaferentados quando há dor neuropática precedendo o procedimento<sup>197,262</sup>. Em animais que apresentam dor após a rizotomia cervical, ocorre aumento das ligações proteína-cálcio nessas unidades celulares<sup>230</sup>. Em casos de neuropatia, foi observada redução do fluxo sanguíneo no tálamo contralateral e ativação do giro do cíngulo direito entre outros achados. Isto sugere que o cíngulo direito exerça função de processar a informação da dor neuropática<sup>127</sup>.

Não há, entretanto, elementos clínicos ou morfológicos que permitam a distinção entre neuropatias dolorosas e não dolorosas. Parece haver diferença genética entre os indivíduos, determinado maior ou menor excitabilidade dos receptores e ocorrência de maior ou menor frequência de dor em casos de neuropatias periféricas<sup>74</sup>.

**Dor secundária à amputação.** O fenômeno fantasma é habitualmente observado em casos de amputação de membros, mama, reto, nariz, genitais externos e ânus, avulsões ou neuropatias plexulares e mielopatias, quando há secção transversa da medula espinal. O esquema corporal é condicionamento geneticamente e desenvolve-se no córtex cerebral como resultado de estímulos periféricos de diferentes modalidades<sup>154</sup>. Como este esquema não se altera com a amputação, surge o fenômeno fantasma. A dor fantasma por sua vez caracteriza-se pela incorporação da sensação dolorosa à imagem do membro fantasma<sup>160</sup>. A ocorrência de manifestações neurovegetativas, tais como vasoconstricção e diaforese na região do coto, o agravamento da dor em situações em que há hiperatividade visceral, como

durante a micção e defecação<sup>220</sup>, ou quando há formação de neuromas, abscessos ou tecido cicatricial<sup>89</sup>, ou quando é induzida irritação mecânica, química ou elétrica no coto e a melhora observada em alguns casos após bloqueios anestésicos<sup>220</sup>, indicam haver participação de mecanismos periféricos em sua gênese. São contrários à teoria periférica, o fato de a rizotomia ou o bloqueio da cadeia simpática não aliviar a dor<sup>244</sup>, de a dor não guardar relação com a distribuição dermatomérica dos nervos seccionados e de manifestar-se, com menor frequência, antes dos seis anos de idade<sup>219,293</sup>. A possibilidade de a dor ocorrer indefinidamente, de as zonas de gatilho dispersarem-se para regiões sadias do corpo, bem como o fato de ser abolida após a apresentação de estímulos discriminativos sugere haver participação do SNC na sua gênese. Devem estar envolvidas na sua ocorrência, anormalidades dos mecanismos supressores<sup>43</sup> e sensibilizadores do SNC. Segundo Melzack<sup>179</sup>, Livingston em 1943 propôs que o traumatismo da amputação gera hiperatividade anormal dos circuitos neurais auto-excitatórios do CPME que é conduzida ao encéfalo. A atividade reverberante, difundindo-se para a substância cinzenta anterior e lateral da medula espinal, acarretaria eventos motores (espasmos no coto de amputação) e neurovegetativos referidos no órgão amputado. Quando a atividade neuronal torna-se independente, a retirada dos focos periféricos de geração de potenciais não bloqueia a dor. Gerard<sup>100</sup> postulou que a lesão dos nervos periféricos causa comprometimento do controle da atividade dos neurônios internunciais do CPME. A atividade sincrônica dessas unidades recrutaria circuitos neuronais adicionais que se deslocaria ao longo da substância cinzenta e seria incrementada por estímulos diferentes daqueles que a originaram. A estimulação elétrica do núcleo ventral posterior do tálamo evoca dor em doentes com síndrome pós-amputação<sup>153</sup>. A hipoatividade do sistema supressor da dor parece também contribuir para a ocorrência da dor fantasma. A formação reticular exerce atividade inibitória tônica nos circuitos neuronais nociceptivos segmentares. A ausência dos estímulos sensitivos oriundos do órgão amputado reduziria a inibição tônica e possibilitaria a ocorrência de atividade nociceptiva auto-alimentadora. A dor prolongada seria conseqüência da persistência da atividade neuronal aberrante segmentar, do recrutamento de unidades neuronais adjacentes e da ocorrência de

numerosos focos de anormalidade neuronal no SNC. Esses fenômenos segmentares sofrem influência de estruturas encefálicas, justificando a modificação da expressão da síndrome algica frente a mudanças do estado emocional dos doentes. Há, obviamente, contribuição de fatores psicológicos para a ocorrência da dor fantasma já que a crise pode ser desencadeada por transtornos emocionais e aliviada pela hipnose, psicoterapia e técnicas de relaxamento mas não, freqüentemente, pelos procedimentos cirúrgicos<sup>220</sup>. As teorias psicogênicas baseiam-se no fato de os conflitos gerados pela mutilação e pela incapacidade serem mais evidentes em doentes que apresentam ansiedade e dificuldade no ajustamento social. Os doentes com dor fantasma não aceitariam a mutilação e apresentariam alucinações que se manifestariam como sensação da presença do membro; a dor seria um sonho e o desejo da preservação da integridade anatômica do corpo, expresso de modo distorcido<sup>220</sup>. A participação de fatores psicológicos na manifestação da dor envolve a atuação do córtex cerebral na formação reticular do tronco encefálico. Esta correlação anatômica justifica a melhora da síndrome algica mediante métodos psicoterápicos. Entretanto, a teoria de que a dor fantasma seja essencialmente psicogênica não é sustentável, uma vez que ela pode ser aliviada em alguns casos por bloqueios nervosos e não é mais freqüente em doentes neuróticos<sup>1</sup>. Os transtornos emocionais ocorrem nos doentes com dor no membro fantasma mas não são a causa principal da dor<sup>220</sup>. Apesar de as alterações funcionais e anatômicas no SNP e no SNC poderem contribuir para a gênese da dor fantasma<sup>136</sup>, nem as teorias periféricas nem as centrais explicam o início imediato da dor referido por alguns doentes e, a melhora que ocorre, às vezes, após a cordotomia<sup>299</sup>.

**Síndrome complexa de dor regional.** Em muitas condições neuropáticas, especialmente após o comprometimento do SNP ocorrem manifestações neurovegetativas. A fisiopatologia da síndrome complexa de dor regional (SCDR), dor mantida pela atividade do sistema nervoso simpático, distrofia simpático-reflexa e causalgia não foi totalmente esclarecida<sup>100,230</sup>. Segundo Roberts<sup>228</sup>, Mitchell et al., em 1864, ao realizarem a descrição clássica da síndrome causálgica, admitiram que as alterações circulatórias e nutricionais na região acometida pela causalgia eram decorrentes de anormalidades reflexas e funcionais na medula espinal que resultavam

na excitação de unidades nervosas responsáveis pela inervação de locais remotos do território de distribuição dos nervos lesados. As anormalidades neurovegetativas não estariam, entretanto, relacionadas à ocorrência da dor. Desde então, várias teorias atribuindo a anormalidades teciduais nos locais das lesões dos troncos nervosos, no CPME e nas estruturas rostrais do SNC, foram propostas para justificar a ocorrência da SCDR<sup>204</sup>. Alguns autores, desde o início deste século, enfatizaram o papel sensibilizador dos nociceptores pelas vias e unidades do SNNVS e atribuíram à hiperatividade simpática a ocorrência da SCDR<sup>26,109,196,284</sup>. Graças à ação do fator de crescimento nervoso, colaterais de neurônios do SNNVS brotam a partir das estruturas perivasculares e fazem contato com neurônios com médio e grande diâmetros nos gânglios sensitivos, fenômeno que pode estar envolvido na dor relacionada à “dor mantida pelo simpático”<sup>177</sup>. Nos locais da lesão nervosa, haveria ativação das vias eferentes simpáticas resultando em vasoespasmo, isquemia<sup>124,205</sup> e ativação dos mecanorreceptores resultando em alodínea e hiperpatia<sup>4,155,245</sup>, fenômenos que não se manifestam em indivíduos normais<sup>82</sup>. Imagina-se que concorram para a expressão da dor, o aumento da densidade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos nos nociceptores periféricos<sup>63</sup>, o comprometimento da modulação dos receptores opióides nos gânglios do SNNVS<sup>110</sup>, a ocorrência de processo inflamatório tecidual<sup>84</sup> secundário à peroxidação de radicais livres<sup>273</sup> e o aumento da perfusão e da permeabilidade vascular com o resultante acúmulo de macromoléculas no ambiente tecidual<sup>207</sup> como produto da inflamação neurogênica<sup>159</sup>, a instalação de correntes efáticas entre as fibras simpáticas eferentes e sensitivas aferentes<sup>83,84,277</sup> e a atividade neuronal ectópica que é agravada por estímulos mecânicos, isquemia, adrenalina e Nadr nos locais onde há formação de neuromas<sup>26,109,196,284</sup>. A intensificação da atividade dos neurônios internunciais da medula espinal e a hiperatividade das unidades simpáticas<sup>84</sup> e dos neurônios do CPME e as modificações anatômicas centrais trans-sinápticas parecem também contribuir para a instalação da dor em casos de SCDR<sup>51,166,228,236</sup>. A atividade aferente decorrente do traumatismo sensibiliza<sup>228</sup> e torna mais efetivas as sinapses entre os mecanorreceptores de baixo limiar e os neurônios multimodais da lâmina V do CPME resultando na ocorrência de dor e de alodínea<sup>12</sup>. A liberação de sP e de

outros neuropeptídeos na medula espinal seria responsável pelas anormalidades motoras, como tremor, dificuldade para iniciação dos movimentos e espasmos musculares nestes casos. Segundo Evans<sup>88</sup>, Lorente De Nó (1938) propôs que a prolongada atividade dos aferentes primários desencadearia ciclo vicioso autossustentável nos neurônios internúcleares espinais que se propagaria via conexões nervosas para estruturas rostrais e caudais ípsio ou contralaterais da medula espinal e do tálamo. A atividade dos neurônios do corno anterior e da coluna intermediolateral da medula espinal seria responsável pelos espasmos musculares e pela disfunção neurovegetativa simpática<sup>163</sup>. A disfunção ou necrose das células ganglionares induziriam reações anormais no CPME e desorganização funcional dos neurônios internúcleares em áreas progressivamente mais amplas na medula espinal e nas regiões rostrais do SNC, propiciando a criação de focos de hiperatividade neuronal autossustentáveis<sup>258</sup>. O processamento distorcido das informações na medula espinal gera desregulação da função neurovegetativa do membro afetado e comprometimento do mecanismo de alternância da atividade vasomotora cutaneomuscular nos locais acometidos pela SCDR. A lesão seletiva das fibras mielinizadas calibrosas do SNP resultaria em desbalanço entre as atividades das unidades neuronais do SNP de diferentes calibres e comprometimento da atividade inibitória destas nas fibras finas que teriam sua atividade facilitada no SNC. A hipofunção dos neurônios inibitórios do CPME e da formação reticular do tronco encefálico propiciaria a geração de circuitos neuronais auto-alimentadores<sup>182</sup>. A alteração da fisiologia do sistema límbico é causa de hiperatividade  $\alpha$ -adrenérgica que, por sua vez, resulta na intensificação da dor em momentos de tensão emocional<sup>44,272</sup>. A modificação da atividade dos centros vasoconstritores do encéfalo em doentes com anormalidades psíquicas estariam correlacionadas com as manifestações e com a progressão da SCDR<sup>215</sup>.

#### **Dor secundária à avulsão de raízes nervosas.**

Admite-se que a dor resultante da avulsão de plexos nervosos seja produto da hiperatividade neuronal segmentar em conseqüência da desaferentação<sup>192,205</sup>. O queimor constante seria resultado de descargas neuronais de baixa amplitude e, os paroxismos, de surtos de atividade de elevada freqüência. É possível que a lesão associada do trato espinotalâmico, do trato espinoreticular e do trato de Lissauer contribuam

para a geração de dor nessa eventualidade<sup>194,268,298</sup>. O campo receptivo dos neurônios do CPME em casos de avulsão radicular amplia-se em grau menor que após a rizotomia<sup>55,204</sup>, talvez em decorrência da lesão dos componentes do trato de Lissauer que exercem atividade facilitatória em unidades sensitivas da medula espinal<sup>168,69</sup>. Nestas eventualidades, ocorre redução da  $\beta$ -encefalina e da sP nas terminações da lâmina I e II e da somatostatina na lâmina II, fenômeno que se acentua na semana subsequente à lesão, em associação ao desaparecimento quase completo da sP na lâmina V. Após 16 semanas, ocorre discreta elevação na concentração de somatostatina na lâmina II e da sP nas lâminas I e V, mas não das encefalinas nas lâminas I, II e V<sup>22</sup>.

**Dor mielopática.** A dor, em doentes com lesões raquimedulares, pode resultar de anormalidades musculares, viscerais, psicogênicas e radiculares ou do comprometimento da medula espinal. A dor por lesão da medula espinal pode decorrer da interrupção do trato de Lissauer (dor segmentar) ou ser projetada distalmente (dor fantasma). A dor nos segmentos desaferentados é atribuída à hiperatividade neuronal segmentar<sup>141,142</sup> e à modificação do padrão de chegada dos estímulos sensitivos ao tálamo<sup>7</sup>. Quando há secção transversal da medula espinal, ocorre expansão dos campos receptivos<sup>188</sup> e hiperatividade<sup>141,142</sup> dos neurônios do CPME justapostos aos dos segmentos lesados. A hiperatividade dos neurônios do CPME é causa de dor segmentar em faixa localizada na transição entre o tegumento que está com a sensibilidade preservada e o que está com a sensibilidade comprometida. A lesão dos funículos posteriores provoca surtos de atividade espontânea no núcleo grácil<sup>9</sup> e a lesão deste núcleo resulta em aumento do campo receptivo nas unidades neuronais desaferentadas no complexo ventrobasal do tálamo<sup>255</sup>. As zonas de gatilho nas áreas de faixa de transição que se observam em doentes com paraplegia é devida à instalação e prolongamento da atividade excitatória originada em áreas distantes e com inervação normal<sup>164</sup>. É necessária a lesão das vias espinotalâmicas para o desenvolvimento de dor central<sup>18,28</sup>. Nessa eventualidade, existe maior influência de aferências inibitórias contralaterais, sugerindo que estas conexões sofram interferência de vias rostrocaudais<sup>187</sup>. A lesão das vias rostrocaudais supressoras é uma das causas da expansão do campo receptivo nas unidades neuronais da lâmina

V do CPME e da redução da proporção dos neurônios que reagem aos estímulos não nocivos<sup>184</sup>. Há evidências de que a hiperatividade neuronal no CPME seja reduzida pela estimulação da cápsula interna, núcleos do complexo ventrobasal do tálamo e do córtex cerebral nestas condições<sup>165,185,246</sup>. Observou-se que há queda na concentração de catecolaminas e aumento na concentração da sP no CPME em casos de secção da medula espinal em animais de experimentação<sup>10</sup>. A dor central é quase que exclusivamente observada nos doentes com hiperalgesia ou alodínea referidas nas áreas dolorosas, indicando que a sensibilização do SNC seja elemento importante para a sua ocorrência e que este fenômeno esteja diretamente relacionado com o comprometimento do processamento sensitivo<sup>126</sup>. Neurônios são sensibilizados em várias regiões do SNC incluindo aquelas localizadas além da medula espinal, tronco encefálico, córtex e subcórtex cerebral. No tálamo ocorre hiperatividade neuronal. Anormalidades eletroencefalográficas foram observadas em doentes com lesões medulares e mesencefálicas<sup>180,225</sup>. Esse fato pode indicar que exista reorganização e aumento da área de projeção dos aferentes nociceptivos nessas unidades neuronais<sup>178</sup> e que há inibição  $\alpha$ -2-adrenérgica nos aferentes primários no CPME. O fator de crescimento nervoso aumenta a síntese, o transporte axonal e o conteúdo de neuropeptídeos (sP, PGRC) e reduz a atividade do GABA<sup>8</sup>. Há evidências de que a estimulação das vias discriminativas da medula espinal reduza a hiperatividade neuronal espontânea nos núcleos mediais<sup>169</sup> e no complexo ventrobasal do tálamo<sup>235</sup> e que, em doentes com dor mielopática, ocorra incremento da atividade neuronal no núcleo talâmico ventral posterior que representa as áreas desferentadas, como produto da ação excitatória mediada pelo aspartato e glutamato nos receptores NMDA<sup>108</sup>. Quando há lesão da medula espinal, há alteração da somatotopia e evocação de dor após estimulação do núcleo ventral póstero-medial e lateral do tálamo. Nos núcleos talâmicos ocorre hiperatividade neuronal e surgem espículas; há aumento da atividade neuronal nos momentos em que há dor. Foi demonstrado que a estimulação elétrica do núcleo ventral posterior do tálamo suprime a atividade neuronal excessiva devida à lesão da medula espinal<sup>126</sup>. A modificação da atividade talâmica é devida a anormalidades na atuação de neurônios

aminérgicos no tronco encefálico, na atividade excitatória do trato espinotalâmico mediada pelos receptores NMDA e na atividade GABAérgica. Colaterais de neurônios corticotálâmicos destinados aos núcleos da formação reticular podem influenciar a atividade neuronal nessa região do tálamo.

**Dor nas lesões encefálicas.** As lesões encefálicas que provocam dor central variam quanto à localização e dimensões<sup>28</sup>. É possível que haja mecanismos comuns e formas de dor central resultantes de mecanismos particulares, na dependência do sítio lesional. É pouco provável que as alterações neurofisiológicas sejam absolutamente idênticas em lesões situadas em áreas distintas do SNC<sup>285</sup>.

Em casos de dor central, os neurônios em várias regiões do SNC são sensibilizados, incluindo aqueles localizados na medula espinal, tronco encefálico, córtex e subcórtex cerebral e, particularmente, no tálamo. Foi observado que há lesões no tálamo, especialmente na região ventral posterior<sup>25,65,111</sup>, na maioria dos casos de dor decorrente lesões isquêmicas do encéfalo. O núcleo ventral posterior, incluindo seus segmentos inferiores e posteriores, o complexo centro mediano-intralaminar e o núcleo reticular do tálamo que recebem projeções espinotalâmicas, direta ou indiretamente<sup>27,138,153,232</sup> parecem estar intimamente envolvidos na geração da dor central<sup>70</sup>. Ocorre aumento da atividade metabólica no tálamo medial em doentes com hiperpatia. Esta é parcialmente abolida durante o tratamento com amitriptilina<sup>48,111</sup>. A lesão do núcleo submediano do tálamo, que apresenta projeções nociceptivas para o córtex orbitário ventral e lateral e conexões recíprocas com a área 3, região caudal do córtex SM II, área 5 e porção anterior do giro do cíngulo (que origina projeções para a substância branca periaquedutal ventrolateral) parece também exercer papel importante na fisiopatologia da dor central<sup>56</sup>. É necessária lesão da via néo-espinotalâmica para a ocorrência de dor central. O sistema espinotalâmico e leminiscal diferem neuroquimicamente entre si<sup>18</sup>. A lesão das terminações do trato espinotalâmico lateral na região ventrocaudal do núcleo ventral posterior, resultaria em hipalgesia e em liberação da atividade da área cortical somatomotora, justificando o aparecimento da dor<sup>28</sup> ou em instalação de um foco irritativo talâmico onde potenciais anormais poderiam ser gerados<sup>65</sup>. Há neurônios, com estrutura arquetípica que os predispõem a apresentar

atividade espontânea intensa sediados no pulvinar posterior e anterior, no núcleo intralaminar caudal, núcleo ventral posterior e inferior, ventral posterolateral e medial e parte do núcleo ventrolateral e ventromedial do tálamo<sup>138</sup>, que recebem aferências espinotalâmicas e quintotalâmicas e que originam projeções para todo o córtex encefálico. A magnitude da dor é proporcional à extensão da área onde a dor é referida. O aumento da representação sensitiva na área S e da referência de dor são devidos à sensibilização e à expansão dos campos receptivos nos neurônios que processam as informações dolorosas ou multimodais<sup>136,232</sup>. Os receptores NMDA estão relacionados à sensibilização das vias nociceptivas no tálamo<sup>28</sup>. Segundo Melzack<sup>180</sup>, as experiências sensitivas e a percepção corporal são produto da atividade intrínseca do SNC; ou seja, da “matriz neural”. As lesões no SNC não apenas privam partes do encéfalo de suas aferências como também rompem o padrão de atividade neuronal que, em grande parte, é determinado em etapas precoces do desenvolvimento embrionário e é responsável pela percepção sensitiva e do esquema corporal. O fato de a estimulação talâmica gerar dor em regiões desaferentadas, indica que, provavelmente, a memória do esquema corporal e da sensibilidade não se esgota a longo prazo, mas não que o mecanismo de geração da dor esteja necessariamente sediado no tálamo. É possível que cada unidade de memória possa ser ativada mesmo muito tempo depois da lesão. O cérebro é ativo continuamente e gera e modifica as experiências, mesmo na ausência de estímulos aferentes. Isto significa que, apesar da importância das aferências sensitivas para a experiência sensorial e percepção corporal, esta continua ocorrendo mesmo na ausência de informações externas ao cérebro. Os neurônios especializados no processamento da experiência nociceptiva podem modificar sua responsividade de forma duradoura após a privação, transitória ou permanente, das suas aferências. As lesões no SNC podem, desta forma, alterar a atividade dos mecanismos excitatórios ou inibitórios à distância da lesão original. Estas alterações seriam produto das alterações quantitativas e qualitativas nos receptores sediados das membranas neuronais. Os receptores NMDA e as vias de condução dependentes dos canais de Ca<sup>++</sup> foram implicados na sensibilização sensitiva que mantém a memória da dor a longo prazo<sup>52</sup>. Este fenômeno explica o aparecimento tardio da dor central

em alguns doentes. A sobrecarga de canais sensoriais poderia também ser causa da dor central<sup>160,209,253</sup>. Hipofunção de sistema cortical inibidor ou regulador das vias corticotalâmicas ou da formação reticular do tronco encefálico projetando-se na medula espinal<sup>261</sup>, a anormalidade anatômica e funcional das vias neurais em consequência do comprometimento intenso e extenso das fibras mielinizadas, resultando em disfunção na atividade de vários tratos de fibras no SNC e nos aferentes primários<sup>199</sup>, comprometimento do controle da sensibilidade epicrítica ou seja das vias lemnisciais, comprometendo a função das estruturas inibitórias neostriatais<sup>262</sup>; comprometimento da unidade espinotalâmica resultando em liberação da atividade neuronal nos núcleos centromediano e intralaminar do tálamo<sup>48,172,238</sup>; comprometimento das fibras colaterais provenientes das projeções talamocorticais no núcleo reticular do tálamo gerando hiperatividade nos núcleos talâmicos inespecíficos<sup>28</sup> foram invocados para justificar a ocorrência de dor central. Entretanto, observaram que a ressecção cortical cerebral ou a lobotomia pré-frontal não alivia a dor<sup>254</sup>; a via lemniscal, em muitos doentes, pode estar afetada, mas este evento aparentemente, não é necessário para a ocorrência da dor<sup>19,53,127</sup>.

Alguns autores admitem que a dor central seja o resultado da desorganização no mecanismo de integração funcional das unidades neuronais sensitivas<sup>98</sup>. O desarranjo fundamental na percepção, a desintegração e o alentecimento da condução da informação nociceptiva nas estruturas infrassegmentares do SNC resultaria na ocorrência de sensações desagradáveis e de disestesias e de atividade anormal no tálamo ventral posterior que poderiam constituir o evento primário ou a reflexão de eventos ocorrendo em outras regiões do SNC incluindo a medula espinal, tronco encefálico, núcleos talâmicos ou córtex cerebral<sup>153</sup>. Foi observado, em estudos realizados com tomografia computadorizada por emissão de fótons, redução da atividade neuronal na região do lobo parietal e aumento da atividade talâmica contralateral em doentes com dor central<sup>41,48</sup>. Entretanto, as populações neuronais talâmicas que se sensibilizam em casos de dor central encefálica não são conhecidas. Os neurônios de projeção cortical e os interneurônios gabaérgicos causam inibição local. Os neurônios talâmicos atuam segundo dois padrões distintos: padrão de disparo quando a membrana celular é hiperpolarizada e padrão de espículas

isoladas quando a membrana é despolarizada. O núcleo reticular exerce inibição gabaérgica nos neurônios de projeção. Neurônios talâmicos são ativados quando hiperpolarizados; a atividade dos núcleos reticulares hiperpolarizaria os neurônios de projeção que, então, passariam a atuar no modo de disparo. Grupos de neurônios desafereçados do núcleo reticular são aparentemente capazes de gerar potenciais espontâneos intrínsecos que são transmitidos aos neurônios de projeção e os hiperpolarizam, sendo a informação transmitida ao córtex parietal. Neurônios corticais projetam-se nos núcleos reticulares talâmicos, configurando parte do circuito tálamo-cortical. Entretanto, a atividade neuronal aberrante na região ventral posterior do tálamo não justifica a ocorrência de dor central em muitas eventualidades. Em alguns doentes, esta região torna-se inativa, principalmente quando a dor central é devida a infarto ou hemorragia talâmica<sup>201</sup>. Há fortes indícios de que as vias ou as unidades que compõem o sistema espinotalâmico devam estar comprometidas nos doentes com dor central<sup>29,209,261</sup>, o que é comprovado com o achado de ela manifestar-se quando há anormalidades da sensibilidade dolorosa e térmica, mas não da tátil, vibratória e cinestésica<sup>15,29</sup>. É o que ocorre em situações em que há preservação da via lemniscal mas não da espinotalâmica, representadas pelo infarto nas porções caudais do tronco encefálico e pela dor pós-cordotomia ântero-lateral. A necessidade do comprometimento da via neoespinotalâmica, ou seja, das projeções para os núcleos ventrais posteriores do tálamo é matéria controversa<sup>31,98,209</sup>. É possível que a lesão da via espinotalâmica resultaria na liberação da atividade das vias e centros extralemnisciais responsáveis pela veiculação da sensibilidade dolorosa não discriminativa<sup>28,29,81,209,261</sup>. Pode-se, portanto concluir que a dor central seja devida ao comprometimento das vias espinotalâmicas, incluindo o trato espinoreticulotalâmico e das projeções espinomesencefálicas e não, necessariamente, das vias lemnisciais e que possa decorrer de lesões sediadas em qualquer região do neuroeixo; não há região exclusivamente relacionada à ocorrência de dor central. O glutamato parece participar da transmissão da informação nociceptiva no SNC e, possivelmente na ocorrência da dor central encefálica, o que justifica a melhora observada com o uso da cetamina e de lamotrigina, que são agentes antigluta-

matérgicos. A ocorrência de hipoatividade gabaérgica é sugerida pelo fato de o propofol, agonista dos receptores GABA-A, proporcionar analgesia em doses sub-hipnóticas. O desequilíbrio entre a atividade glutamatérgica no núcleo ventral posterior, zona de convergência das aferências somatossensitivas, e as unidades gabaérgicas intratalâmicas e corticotálâmicas parece exercer papel marcante na gênese da dor central. Os núcleos reticulares, cujos neurônios são quase exclusivamente gabaérgicos e a principal aferência inibitória dos núcleos ventrais posteriores em casos de dor central tornam-se hipoativos em modelos experimentais e clínicos; a dor central seria produto do desbalanço da neurotransmissão gabaérgica/glutamatérgica nas vias spinoalamocorticais. A micróglia atua semelhantemente aos macrófagos quando há lesão do SNC; produz IL-1 e IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\delta$  e TGF- $\beta$ , que ativam astrócitos e induzem reações celulares e recrutamento de células T no local das lesões.

Sinais de disfunção neurovegetativa simpática são comuns em doentes com neuropatias centrais e periféricas<sup>96,227</sup>. Baseados nestes achados, postulou-se que as alterações funcionais do SNNVS, desempenhariam papel fundamental na gênese da dor central<sup>28</sup>. Demonstrou-se, entretanto, que estas anormalidades podem ser secundárias a alterações motoras e à imobilização pela dor; o imobilismo altera a fisiologia microcirculatória e neurovegetativa simpática. Este ponto de vista é corroborado pelo achado de que bloqueios das vias simpáticas em doentes com dor central proporcionam resultados inconclusivos<sup>167</sup>.

### Mecanismos de dor em doentes com cefaléias

**Cefaléia em salvas.** Em casos de cefaléia em salvas, a dor e a vasodilatação são devidos à ativação dos nociceptores de sistema trigeminovascular. A vasodilatação segue a instalação da dor e não a precede. Há evidências de que substâncias algiogênicas estejam envolvidas na ocorrência da dor; existe aumento do PGRC e do PVI na veia jugular ipsilateral durante o ataque de cefaléia, enquanto que a concentração sP e o NPY é normal. As alterações neurovegetativas observadas nessas circunstâncias parecem ser conseqüências de anormalidades do seio cavernoso, possivelmente vasculopatias venosas, que envolveriam as fibras nociceptivas do

nervo trigêmeo e fibras simpáticas e parassimpáticas. A periodicidade dos ataques de cefaléia seria decorrente da atividade do marcapasso cicardiano, possivelmente localizado no núcleo supra-óptico que apresenta conexões recíprocas com o centro serotoninérgico do tronco encefálico e dos núcleos trigeminais. A disfunção nesse mecanismo poderia justificar a ativação do sistema trigeminovascular<sup>171</sup>.

**Cefaléias funcionais.** A cefaléia tensional e as enxaquecas são decorrentes da ativação de nociceptores sediados nos grandes vasos cerebrais, vasos gliais, grandes seios venosos e dura-máter, estruturas estas inervadas pelos plexos nervosos oriundos do gânglio de Gasser e das raízes sensitivas cervicais que contém sP e PGRC e que podem ser liberados quando o gânglio trigeminal é estimulado<sup>90,102</sup>. A estimulação dos vasos cerebrais de grande calibre gera dor na região da divisão oftálmica do nervo trigêmeo<sup>181</sup> e processo de inflamação neurogênica que envolve a liberação de vários neuropeptídeos incluindo a sP e o PGRC. Disto resulta desgranulação dos mastócitos, anormalidades vênulares e agregação plaquetária. Essas alterações são responsáveis pelas modificações na atividade da 5-HT e pelo aumento de seus metabólitos na circulação<sup>148</sup>. As fibras trigeminais perivasculares contém re-

ceptores 5HT<sub>1D</sub> e os vasos sanguíneos cerebrais e durais receptores 5HT<sub>1B</sub>. A concentração de PGRC na veia jugular externa é elevada durante a crise de enxaqueca<sup>67</sup> e a concentração da sP, do NPY e do PVI é normal, mas há aumento da excreção de ácido hidroxindolacético que é o principal metabólico da 5-HT. A 5-HT nas plaquetas reduz-se rapidamente após a instalação da enxaqueca. A injeção IV de 5-HT pode abortar a cefaléia espontânea ou induzida pela reserpina. A serotonina injetada intravenosamente não causa dor, mas agrava a dor induzida pela bradicinina. Durante as crises, há aumento do PGRC na veia jugular externa mas não na jugular interna. Há evidências de que a liberação de NO nos vasos cerebrais, nos nervos perivasculares e no tecido cerebral possa ser a razão do desencadeamento das crises de enxaqueca. O aumento do fluxo vascular e o aumento da tensão nas células endoteliais também podem estimular a produção de sintetase de óxido nítrico. A depressão alastrante de Leão é produto da liberação de glutamato e NO no córtex cerebral. O NO causa vasodilatação temporária, embora outros neurotransmissores como o PGRC estejam envolvidos na reação vascular. O PGRC é, provavelmente, liberado das fibras que circundam os vasos piais.

Teixeira MJ. Mechanisms of pain. Rev Med (São Paulo). 2004 jul.-dez.;83(3-4):69-113.

**ABSTRACT:** Physiopatology of nociception and supression of pain is very complex. Pain is the result of activation or sensitization of the peripheral receptors by physical or chemical stimuli in the tissues. The excitation and sensitization of central nervous system units in the spinal cord and brain is involved in the sensitive-discriminative, affective-motivacional and quantitative-evaluative dimensions of pain. The discriminative afferences induces the synthesis and activation of suppressive neurotransmitters. Pain is the product of the disbalance between the excitatory and inhibitory systems.

**KEY WORDS:** Pain/physiopathology.

## REFERÊNCIAS

1. Abramson AS, Feibel A. The phantom phenomenon: its use and disuse. Bull NY Acad Med. 1977;57:99-112.
2. Adams JE. Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. Pain. 1976;2:161-6.
3. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. Adv Immunol. 1993;54:1-78.
4. Akoev GN. Catecholamines acetylcholine and excitability of mechanoreceptors. Progr Neurobiol. 198;15:269-94.
5. Albe-Fessard D, Nashold Jr BS, Lombard MC, Yamaguchi Y, Boureau T. Rat after dorsal rhizotomy, a possible animal model for chronic pain. In: Bonica JJ, Liebeskind JD, Albe-Fessard DG, editors. Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press; 1979. v.3, p.761-66.
6. Amano N, Hu JW, Sessle BJ. Responses of neurons in feline trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) to cutaneous, intraoral and muscle afferent stimuli. J Neurophysiol. 1986;55:227-43.
7. Andersen P, Eccles JC. Inhibitory phasing of neuronal discharge. Nature. 1962;196:645-7.
8. Apkarian AV, Stevens RT, Hodge CJ. Funicular location of ascending axons of lamina I cells in the cat spinal cord. Brain Res. 1985;334:160-4.
9. Aronin N, Difiglia M, Liotta AS, Martin JB. Ultrastructural

- localization and biochemical features of immunoreactive leu-enkephalin in monkey dorsal horn. *J Neurosci*. 1981;1:561-77.
10. Asberg M, Thoren P, Traskman L, Bertilsson L, Ringberger V. Serotonin depression - a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*. 1976;191:478-80.
  11. Barolat G, Schwartzmann R, Woo R. Epidural cord stimulation in the management of reflex sympathetic dystrophy. *Appl Neurophysiol*. 1987;50:442-3.
  12. Basbaum AI. Effects of central lesions on disorders produced by multiple dorsal rhizotomy in rats. *Exp Neurol*. 1974;42:490-501.
  13. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol*. 1978;4:451-62.
  14. Bedbrook GM. Injuries of the thoracolumbar spine with neurological symptoms. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1976. v.25, p.437-66.
  15. Beric A, Drimitrijevic MR, Lindblom U. Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. *Pain*. 1988;34:109-16.
  16. Berson BS, Berntson GG, Zip FW, Torello MW, Kirk WT. Vasopressin-induced antinociception: an investigation into its physiological and hormonal basis. *Endocrinology*. 1983;11:337-43.
  17. Besson JM, Oliveras JL. Analgesia induced by electrical stimulation of the brain stem in animals: involvement of serotonergic mechanisms. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1980;30:201-17.
  18. Besson P, Perl ER. Responses of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol*. 1969;39:1025-43.
  19. Beutler B, Cerami A. The common mediator of shock, cachexia, and tumor necrosis. *Adv Immunol*. 1988;42:213-31.
  20. Beutler B, Krochin N, Milsark IV, Luedke C, Cerami A. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science*. 1997;232:977-9.
  21. Bevan S, Winteran J. Nerve growth factor (NGF) differentially regulates the chemosensitivity of adult rat cultured sensory neurons. *J Neurosci*. 1995;15:4918-26.
  22. Blumenkopf B. Neuropharmacology of the dorsal root entry zone. *Neurosurgery*. 1984;15:900-03.
  23. Blumenkopf B. Neurochemistry of the dorsal horn. *Appl Neurophysiol*. 1988;51:89-103.
  24. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin-10. *J Exp Med*. 1991;174:1549-55.
  25. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology and prognosis. *Neurology*. 1988;38:837-48.
  26. Boivie J. The termination of the cervicothalamic tract in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *Brain Res*. 1970;19:333-60.
  27. Boivie J. Hyperalgesia and allodynia in patients with CNS lesions. In: Willis WDJ, editors. *Hyperalgesia and allodynia*. New York: Raven Press; 1992. p.363-73.
  28. Boivie J. Central pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. New York: Raven Press; 1994. p.871-902.
  29. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989;13:173-85.
  30. Bowsher D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain*. 1957;80:606-22.
  31. Bowsher D. The anatomy of thalamic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1959;22:81-2.
  32. Bowsher D. Role of the reticular formation in response to noxious stimulation. *Pain*. 1976;2:361-78.
  33. Bowsher D, Abdel-Maguid TE. Superficial dorsal horn of the adult human spinal cord. *Neurosurgery*. 1984;15:893-99.
  34. Brodie MS, Proudfit HK. Hypoalgesia induced by the local injection of carbachol into the nucleus raphe magnus. *Brain Res*. 1984;291:337-42.
  35. Broton JG, Rosenfeld JP. Rostral trigeminal projections signal perioral facial pain. *Brain Res*. 1982;243:395-400.
  36. Brown AG. Cutaneous axons and sensory neurons in the spinal cord. *Br Med Bull*. 1977;33:109-12.
  37. Brown AG, Gordon G. Subcortical mechanisms concerned in somatic sensation. *Br Med Bull*. 1977;33:121-8.
  38. Buelens C, Willens F, Delvaux A, Pierárd G, Delville JP, Velu T, et al. Interleukin-10 differentially regulates B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression on human peripheral blood dendritic cells. *Eur J Immunol*. 1995;25:2268-72.
  39. Calvino B, Villanueva L, Bars D. Dorsal horn (convergent) neurons in the intact anaesthetized arthritic rat. I. Segmental excitatory influences. *Pain*. 1987;28:81-98.
  40. Campbell JN, Raja SN, Cohen RH, Manning DC, Khan AA, Meyer RA. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.22-45.
  41. Canavero S, Pagni, Castellano CA. The role of cortex in central pain syndromes: preliminary results of a long-term technetium-99 hexamethyl-propyleneamineoxine single photon emission computed tomography study. *Neurosurgery*. 1993;32:185-91.
  42. Candelehi S, Romualdi P, Spadaro C, Spampinato S, Ferri S. Studies on the antinociceptive effect of intrathecal salmon calcitonin. *Peptides*. 1985;6:273-6.
  43. Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H, Steinback T. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology (NY)*. 1978;28:211-7.
  44. Carson OH, Simon H, Wegner W. Bone scanning and diagnosis of reflex sympathetic dystrophy secondary to herniated lumbar disks. *Neurology (NY)*. 1977;27:791-3.
  45. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol*. 1994;71:802-7.
  46. Cervero F, Iggo A. The substantia gelatinosa of the spinal cord: a critical review. *Brain*. 1980;103:717-72.
  47. Cervero F, Iggo A, Ogawa H. Nociceptor driven dorsal horn neurones in the lumbar spinal cord of the cat. *Pain*. 1976;2:5-24.
  48. Cesaro P, Mann MW, Moretti JL. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain*. 1991;47:329-36.
  49. Cesselin F, Bourgoin S, Artaud F, Hamon M. Basic and regulatory mechanisms of in vitro release of met-enkephalin from the dorsal zone of the rat spinal cord. *J Neurochem*. 1984;43:763-73.
  50. Chung YH, Miyake H, Kamei C, Tasaka K. Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. *Agents Actions*. 1984;15:137-42.
  51. Clough GC. Post traumatic pain syndromes. *Br Med J*. 1984;288:169-70.
  52. Collingridge GL, Singer W. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:290-96.
  53. Collins JG. Discussion of the paper by A.W. Duggan and C.R. Morton, entitled "Tonic descending inhibition and spinal nociceptive transmission". *Prog Brain Res*. 1988;77:38-42.
  54. Comier JM, Feny J. Paralysie plexique dans les cancers du sein traités. *Nouv Presse Med*. 1974;3:1000-04.
  55. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary

- afferent input. *Nature*. 1987;325:151-3.
56. Craig AD. Supraspinal pathways and mechanisms relevant to central pain. In: Casey KL, editor. *Pain and central nervous disease: the central pain syndromes*. New York: Raven Press; 1991. p.157-70.
  57. Craig AD, Wiegand SJ, Price JL. The thalamocortical projections of the nucleus submedius in the cat. *J Comp Neurol*. 1982;206:28-48.
  58. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor  $\alpha$  in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*. 1992;107:660-4.
  59. Curtis DR, Tebecis AK. Bicuculline and thalamic inhibition. *Exp Brain Res*. 1972;16:210-8.
  60. Curtis R, Adryan KM, Stark JL, Park JS, Compton DL, Wescamp G, et al. Differential role of the low affinity neurotrophin receptor (p75) in retrograde axonal transport of the neurotrophins. *Neuron*. 1995;14:1201-11.
  61. Darian-Smith I. Neural mechanisms of facial sensation. *Int Rev Neurobiol*. 1965;9:302-92.
  62. Darian-Smith I, Johnson KO, Dykes R. Cold fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. *J Neurophysiol*. 1973;36:325-46.
  63. Davis KD, Treed RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*. 1991;47:309-17.
  64. Davis L, Martin J. Studies upon spinal cord injuries. Nature and treatment of pain. *J Neurosurg*. 1947;4:483-91.
  65. Déjerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)*. 1906;14:521-32.
  66. DeLeo JA, Colburn RW. The role of cytokines in nociception and chronic pain. In: Weinstein JN, Gordon SL, editors. *Low back pain. A scientific and clinical overview*. San Diego: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. p.163-85.
  67. Denis SG, Melzack R. Pain-signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord. *Pain*. 1977;4:97-132.
  68. Denny-Brown D, Kirk EJ, Yahagisawa N. The tract of Lissauer in relation to sensory transmission in the dorsal horn of spinal cord in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 1973;151:175-200.
  69. Denny-Brown D, Yanagisawa N. The function of thees. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.63-81.
  70. Devic M, Michel F, Lenglet JP. Nystagmus rétractorius, paralysie de la verticalité, aréflexie pupillaire et anomalie de la posture du regard par ramollissement dans le territoire de la choroïdienne postérieure. *Rev Neurol (Paris)*. 1964;110:399-404.
  71. Devor M. The pathophysiology of damaged peripheral nerves. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p. 63-81.
  72. Devor M. The pain mechanisms and pain syndromes In: Campbell JN, editor. *IASP Committee on Refresher Courses*. Seattle: IASP Press; 1996. p.103-12.
  73. Devor M, Wall PD. The effect of peripheral nerve injury on receptive fields of cells in the cat spinal cord. *J Comp Neurol*. 1981;199:277-91.
  74. Devor M, Wall PD. Plasticity in the spinal cord sensory map following peripheral nerve injury in rats. *J Neurosci*. 1981;1:679-84.
  75. Dewey WI, Snyder JW, Harris LS, Howes JF. The effect of narcotics and narcotic antagonists on the tail-flick response in spinal mice. *J Pharm Pharmacol*. 1964;21:548-50.
  76. Dickenson AH. A new approach to pain relief? *Nature*. 1986;320:681-2.
  77. Dickenson AH. A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesic. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:307-9.
  78. Dinarello CA. Biology of interleukin-1. *FASEB J*. 1988;2:108-15.
  79. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, Berhheim HA, Beutler B, Cerami A, Figari IS, Palladino MA, O'Connor JV. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1. *J Exp Med*. 1986;163:1433-49.
  80. Doi T, Jurna J. Intrathecal substance P depresses the tail-flick response antagonism by naloxone. *Arch Pharmacol*. 1981;317:135-9.
  81. Dostrovsky JO, Millar J. Receptive fields of gracile neurons after transection of the dorsal columns. *Exp Neurol*. 1977;56:610-21.
  82. Dotson RM. Causalgia: reflex sympathetic dystrophy - sympathetically maintained pain: myth and reality. *Muscle Nerve*. 1993;16:1049-55.
  83. Doupe J, Cullens CH, Chance GO. Post-traumatic pain and the causalgia syndrome. *J Neurol Psychiatry*. 1944;7:33-48.
  84. Drucker WR, Hubbay CA, Holden WD, Burovnic JA. Pathogenesis of post-traumatic sympathetic dystrophy. *Am J Surg*. 1959;97:454-63.
  85. Engel GZ. Psychogenic pain and the pain-prone patient. *Am J Med*. 1959;26:899-918.
  86. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin*. 1999;15:17-33.
  87. Erulkar SD, Sprague JM, Whitsel BI, Dogan S, Janetta PJ. Organization of the vestibular projection to the spinal cord of cat. *J Neurophysiol*. 1966;29:626-64.
  88. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy; report on 57 cases. *Ann Int Med*. 1947;26:417-26.
  89. Falconer MA. Surgical treatment of intractable phantom-limb pain. *Br Med J*. 1953;1:299-304.
  90. Fessell TM, Dodd F. Function chemistry of primary afferent neurons. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.82-99.
  91. Fetz E. Pyramidal tract effects on interneurons in cat spinal cord. *Am J Med*. 1984;10:54-68.
  92. Fields HL. Neurophysiology of pain and pain modulation. *Am J Med*. 1984;10:54-68.
  93. Fields HL, Basbaum AI. Endogenous pain control mechanisms. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.206-17.
  94. Fitzgerald M. The course and termination of primary afferent fibers. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.46-62.
  95. Fitzgerald M, Wall PD, Goedert M, Emson PC. Nerve growth factor counteracts the neurophysiological and neurochemical effects of chronic sciatic nerve injury. *Brain Res*. 1985;332:131-41.
  96. Foix C, Chavany JA, Bascourret R. Syndrome thalamique avec troubles végétatifs. *Rev Neurol (Paris)*. 1925;32:124-8.
  97. Fong Y, Moldawer LI, Shires T, Lowry SF. The biological characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170:363-78.
  98. Garcin R. Thalamic syndrome and pain of central origin. In: Soulaïrac A, Cahn J, Charpentier J, editors. *Pain*. London: Academic Press; 1968. p.521-41.
  99. Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW. Microglia: intrinsic immune effector cell of the brain. *Brain Res Rev*. 1995;20:269-87.
  100. Gerard RW. The physiology of pain: abnormal neuron states in causalgia and related phenomena. *Anesthesiology*. 1951;12:1-13.
  101. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the

- antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1997;85:1394-8.
102. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigemino vascular system. *Ann Neurol*. 1988;23:193-6.
  103. Gobel S. Golgi studies of the substantia gelatinosa neurons in the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol*. 1975;162:397-416.
  104. Gobel S, Binck JM. Degenerative changes in primary trigeminal axons and in neurons in nucleus caudalis following tooth pulp extirpation in the cat. *Brain Res*. 1977;132:347-54.
  105. Gordon G, Landgren S, Seed WA. The functional characteristics of single cells in the caudal part of the spinal nucleus of the trigeminal nerve of the cat. *J Physiol*. 1961;158:544-59.
  106. Guilbaud G, Besson JM, Oliveras JL, Wyon-Maillard MC. Modification of the firing rate of bulbar reticular units (nucleus gigantocellularis) after intra-arterial injection of bradykinin into the limb. *Brain Res*. 1973;63:131-40.
  107. Guilbaud G, Peschanski M, Besson JM. Experimental data related to nociception and pain at the supraspinal level. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.141-53.
  108. Hammond DZ, Levy RA, Proudfit HK. Hypoalgesia following microinjection of noradrenergic antagonists in the nucleus raphe magnus. *Pain*. 1980;9:85-101.
  109. Hannington-Kiff JG. Intravenous regional sympathetic lock with guanetidide. *Lancet*. 1974;2:1019-20.
  110. Hannington-Kiff JG. Does failed natural opioid modulation in regional sympathetic ganglia cause reflex sympathetic dystrophy? *Lancet*. 1991;1(338):1125-7.
  111. Hassler RH. Integration in pain therapy against disintegration in pathological pain. *Neurosurgery*. 1984;15:890-2.
  112. Headley PM, Duggan AW, Griersmith BT. Selective reduction by noradrenaline and 5-hydroxytryptamine of nociceptive responses of cat dorsal horn neurones. *Brain Res*. 1978;145:185-9.
  113. Hernandez DE, Drago F, Mason GA, Stanley DA, Prange AJ Jr. Effect of dopamine agonists and antagonists on neurotensin-induced antinociception. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986;24:425-8.
  114. Hertz A. Opiates, opioids and their reception in the modulation of pain. *Acta Neurochir Suppl*. 1987;38:36-40.
  115. Hesse D, Davatelis G, Felsen D, Seniuk S, Fong Y, Tracey K, et al. Cachectin/tumor necrosis factor gene expression in kupffer cells. *J Leuk Biol*. 1987;42:422.
  116. Heumann R, Lindholm D, Bandtlow C, Meyer M, Radeke MJ, Misko TP, et al. Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration, and regeneration: role of macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:8735-9.
  117. Hill RG, Salt TE. An iontophoretic study of the responses of the rat caudal trigeminal nucleus neurons to non-noxious mechanical sensory stimuli. *J Physiol*. 1982;327:65-78.
  118. Hitchcock ER, Teixeira MJ. Pontine stereotactic surgery and facial nociception. *Neurobiol Res*. 1987;9:113-7.
  119. Hodge CJ JR, Apakrian AV, Owen MP, Hanson BS. Changes in the effects of stimulation of locus coeruleus and nucleus raphe magnus following dorsal rhizotomy. *Brain Res*. 1983;288:325-9.
  120. Hökfelt T, Ljungdahe A, Steibusch H, Elde R. Immunohistochemical evidence of substance P-like immunoreactivity in some 5-hydroxytryptamine-containing neurons in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1978;3:517-38.
  121. Hökfelt T, Zhang XY, Xu ZQ, Rong JR, Shi T, Corness J, et al. Cellular and synaptic mechanisms in transition of pain from acute to chronic. In: Jensen TS, Turner JA, Hallin ZW, editors. *Proceeding of 8<sup>th</sup> Work Congress on Pain*. Seattle: IASP Press; 1996. v. 8, p.133-53.
  122. Hosobuchi Y. Dorsal periaqueductal gray-matter stimulation in humans. *PACE*. 1987;10:213-6.
  123. Hosobuchi Y, Adams J, Linchitz R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science*. 1977;197:183-6.
  124. Hosobuchi Y, Rossier J, Bloom FE, Guillemin R. Stimulation of human periaqueductal gray for pain relief increases immunoreactive beta-endorphin in ventricular fluid. *Science*. 1979;203:279-81.
  125. Houssiau FA, Devogelaer JP, Van Damme J, Deuchaisnes CN, Van Snick J. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 1988;31:784-8.
  126. Howe Jr, Zieglgansberger W. Spinal peptidergic and catecholaminergic systems and nociception. *Neurosurgery*. 1984;15:904-12.
  127. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain*. 1995;17:22-30.
  128. Hughes J, Kosterlitz HW. Opioid peptides. *Br Med Bull*. 1977;33:157-61.
  129. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent agonist activity. *Nature*. 1975;258:577-9.
  130. Hunt SP, Pini A, Evan G. Induction of c-fos-like proteins in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature*. 1987;328:632-4.
  131. Ignelzi RJ, Atkinson JH. Pain and its modulation. *Neurosurgery*. 1980;6:577-83.
  132. Jaquet YF, Lajtha A. Morphine action at central nervous system sites in rat: analgesia or hyperalgesia depending on site and dose. *Science*. 1973;182: 490-2.
  133. Janig W. Neuronal mechanisms of pain with special emphasis on viscera and deep somatic pain. *Acta Neurochir Suppl*. 1987;38:16-32.
  134. Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, Laduron PM. Interleukin-1 beta induces long-term increase of axonally transported opiate receptors and substance P. *Neuroscience*. 1995;68:151-7.
  135. Jensen TS. Mechanisms of neuropathic pain. In: Campbell JN, editor. *IASP Committee on Refresher Courses*. Seattle: IASP Press;1996. p.77-86.
  136. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rammussen P. Immediate and long term phantom limb pain in amputees. Incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*. 1985;21:267-78.
  137. Jessell TM. Neurotransmitters and CNS disease. *Pain*. 1982;13:1084-8.
  138. Jones EG. Thalamus and pain. *Int Assoc Study Pain J*. 1992;1:58-612.
  139. Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ . Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett*. 1992;138:225-8.
  140. Kalaska J, Pomeranz B. Chronic peripheral nerve injuries alter the somatotopic organization of the cuneate nucleus in kittens. *Brain Res*. 1982;236:35-47.
  141. Kawakami M, Weinstein NJ. Associated neurogenic and

- nonneurogenic pain mediators that probably are activated and responsible for nociceptive input. In: Weinstein JN, Gordon SL, editors. *Low back pain: a scientific and clinical overview*. San Diego: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. p.265-73.
142. Kerr FWL. The divisional organization of afferent fibers of the trigeminal nerve. *Brain*. 1973;86:721-32.
  143. Khayyat GF, Yu YJ, King RB. Response patterns to noxious and non-noxious stimuli in rostral trigeminal relay nuclei. *Brain Res*. 1975;97:47-60.
  144. Kiefer R, Lindholm D, Kreutzberg GW. Interleukin-6 and transforming growth factor-beta 1 mRNAs are induced in rat facial nucleus following motoneuron axotomy. *Eur J Neurosci*. 1993;5:75-781.
  145. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989;74:1-10.
  146. Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer; 100 cases. *Neurology (NY)*. 1981;31:45-50.
  147. Kunc Z. Significance of fresh anatomic data on spinal trigeminal tract for possibility of selective tractotomies. In: Knighton RS, Dumke PR, editors. *Pain, Henry Ford Hospital International Symposium*. Boston: Little Brown, 1966. p.351-63.
  148. La Motte RM, Campbell JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgements of thermal pain. *J Neurophysiol*. 1978;41:509-28.
  149. Le Bars D, Villanueva L. Electrophysiological evidence for the activation of descending inhibitory controls by nociceptive afferent pathways. *Prog Brain Res*. 1988;77:275-99.
  150. Le J, Vilcek J. Interleukin-6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest*. 1989;61:588-602.
  151. Leavens ME, Hill CS Jr, Cech DA, Weyland JB, Weston JS. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients: initial study. *J Neurosurg*. 1982;56:241-45.
  152. Leeman SE, Mroz EA. Substance P. *Life Sci*. 1974;15: 2033-44.
  153. Lenz AF, Tasker RR, Dostrovsky JP. Abnormal single-unit activity and response to stimulation in the presumed ventrocaudal nucleus of patients with central pain. In: Dubner R, Gebhart GF, Bond MR, editors. *Pain research and clinical management*, Amsterdam: Elsevier; 1988. p.157-64.
  154. Leriche R. De la causalgie, envisagée comme une névrite du sympathique et son traitement par la dénudation et excision des plexus nerveux péri-arteriels. *Presse Med*. 1916;24:178-80.
  155. Levine JD, Gordon NC, Fields HW. The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2:654-7.
  156. Levine JD, Gordon NC, Jones RT, Light A. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature*. 1978;272:826-7.
  157. Lewin GR, Ritter AM, Mendell LM. Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J Neurosci*. 1993;13:2136-48.
  158. Lewis T. Experience relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic fibers. *Clin Sci*. 1935;2:373-423.
  159. Lewis T. *Vascular disorders of the limbs*. London: MacMillan; 1936.
  160. Lhermitte J. Les syndromes thalamiques dissociés; les formes analgiques et hémialgiques. *Ann Med (Paris)*. 1925;17:488.
  161. Light AR. Normal anatomy and physiology of the spinal cord dorsal horn. *Appl Neurophysiol*. 1988;51:78-88.
  162. Light AR, Perl ER. Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers. *J Comp Neurol*. 1979;186:133-50.
  163. Livingston WK. Post-traumatic pain syndromes. An interpretation of the underlying pathological physiology. Division I. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1938;46:341-3.
  164. Loewenstein WR. Mechano-electric transduction in the Pacinian corpuscle: Initiation of sensory impulses in mechanoreceptors. In: Autrum H, editor. *Handbook of sensory physiology*. Berlin: Springer-Verlag; 1971. v.1. p.267-90.
  165. Logan A. CNS growth factors. *Br J Hosp Med*. 1990;43:428-37.
  166. Loh L, Nathan PW, Schott GD, Wilson PG. Effects of regional guanethidine infusion in certain pain states. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43:446-51.
  167. Loh L, Nathan PW, Schott GD. Pain due to lesions of central nervous system removed by sympathectomy. *Br Med J*. 1981;282:1026-8.
  168. Lombard MC, Nashold BS Jr, Pelessier T. Thalamic recordings in rats hyperalgesia. In: Bonica JJ, Liebeskind D, Albe-Fessard D, editors. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press; 1979. v.3. p.767-72.
  169. Lught AR, Perl ER. Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers. *J Comp Neurol*. 1979;186:133-50.
  170. Mantyh PW, Hunt SP. The autoradiographic localization of substance P receptors in the rat and bovine spinal cord and the rat and cat spinal trigeminal nucleus pars caudalis and the effects of neonatal. *Brain Res*. 1985;332:315-24.
  171. Mathew NT. Cluster Headache. In: Campbell JN, editor. *IASP Committee on Refresher Courses*. Seattle: IASP Press; 1996. p.135-42.
  172. Mauguière F, Desmedt JE. Thalamic pain syndrome of Déjerine-Roussy. Differentiation of four subtypes assisted by somatosensory evoked potentials data. *Arch Neurol*. 1988;38:1312-20.
  173. May LT, Ghayeb J, Santhanam U, Tatter SB, Sthoeger Z, Helfgott DC, et al. Synthesis and secretion of multiple forms of b2-interferon/B-cell differentiation factor 2/hepatocyte-stimulating factor by human fibroblasts and monocytes. *J Biol Chem*. 1989;263:7760-6.
  174. Mayer DJ, Hayes RL. Stimulation-produced analgesia: development of tolerance and cross-tolerance to morphine. *Science*. 1975;188: 941-3.
  175. Mayer DJ, Wolfe TJ, Akil H, Carder B, Liebeskind JC. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science*. 1971;174:1351-4.
  176. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth*. 1995;75:724-33.
  177. McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*. 1993;363:543-6.
  178. Meher WR, Feferman ME, Nauta WJH. Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in monkey. *Brain*. 1960;83:718-51.
  179. Melzack R. *The Puzzle of pain*. Auckland: Penguin Books; 1977. 232p.
  180. Melzack R. Central pain syndromes and theories of pain. In: Casey KL, editor. *Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes*. New York: Raven Press; 1991. p.59-64.
  181. Melzack M, Wall PD. On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain*. 1962;85:331-56.
  182. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-9.

183. Melzack R, Wall PD, Ty TC. Acute pain in an emergency clinic: latent of onset and descriptor patterns related to different injuries. *Pain*. 1982;14:33-43.
184. Merskey H. Some features of the history of the idea of pain. *Pain*. 1980;9:3-8.
185. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FWL, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6:249-52.
186. Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Coupling of action potential activity between unmyelinated fibers in the peripheral nerve of monkey. *Science*. 1985;227:184-7.
187. Meyer RA, Raja SN, Campbell JN, Mackinnan SE, Dellon AL. Neural activity originating from a neuroma in the baboon. *Brain Res*. 1985;325:255-60.
188. Mohrland S, Gebhart G. Effects of local electrical stimulation and morphine microinjection in the periaqueductal gray of the rat mesencephalon on neuronal activity in the medullary reticular formation. *Brain Res*. 1980;201:23-37.
189. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg*. 1993;80:289-97.
190. Moosy JJ, Nashold BS Jr. Dorsal root entry zone lesion for conus medullaris root avulsions. *Appl Neurophysiol*. 1988;51:198-205.
191. Mosso JA, Kruger L. Spinal trigeminal neurons excited by noxious and thermal stimuli. *Brain Res*. 1972;38:206-10.
192. Nashold BS Jr, Ost Dahl RH. Pain relief after dorsal root entry zone lesions. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1980;30:383-9.
193. Nashold BS Jr. Introduction to Second International Symposium on Dorsal Root Entry Zone (DREZ) Lesions. *Appl Neurophysiol*. 1988;51:76-7.
194. Nashold BS Jr. Neurosurgical technique of the dorsal root entry zone operation. *Appl Neurophysiol*. 1988;51:136-45.
195. Nashold Jr BS. Deafferentation pain in man and animals as it relates to the DREZ operation. *Can J Neurol Sci*. 1988;15:5-9.
196. Nathan PW. On the pathogenesis of causalgia in peripheral nerve injuries. *Brain*. 1947;70:145-70.
197. Nathan PW. Pain. *Br Med Bull*. 1977;33:149-56.
198. Nennesmo I, Reinholt F. Mast cells in nerve end neuromas of mice. *Neurosci Lett*. 1986;69:296-301.
199. Noordenbos W. Einige theorestische berklungen ueber den zentralen schmerz. *Acta Neurochir (Wien)*. 1960;8:113.
200. Nordin M. Low-threshold mechanoreceptive and nociceptive units with unmyelinated (C) fibres in the human supraorbital nerve. *J Physiol (London)*. 1990;426:229-40.
201. Obrador S, Dierssen G, Ceballos R. Consideraciones clinicas, neurologicas anatomicas sobre el llamado dolor talamico. *Acta Neurol Lat Am*. 1957;3:58.
202. Oleson TD, Liebeskind JC. Relationship of neural activity in the raphe nuclei of the rat to brain stimulation-produced analgesia. *Physiologist*. 1975;18:338.
203. Olszewski J. On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol*. 1950;92:401-9.
204. Olvelmen-Levitt J. Abnormal physiology of the dorsal horn as related to the deafferentation syndrome. *Appl Neurophysiol*. 1988;51:104-16.
205. Olvelmen-Levitt J, Johnson B, Bedenbaugh P, Nashold BS Jr. Dorsal root rhizotomy and avulsion in the cat: a comparison of long term effects on dorsal horn neuronal activity. *Neurosurgery*. 1984;15:921-7.
206. Ottersen JP, Storm-Mathisen J. Glutamate - and GABA - containing neurons in the mouse and rat brain, as demonstrated with a new immunocytochemical technique. *J Comp Neurol*. 1984;229:374-92.
207. Oyen WJG, Arntz IE, Claessens RAMJ, Van Der Meer E JWM, Costens FHM, Goris RJA. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain*. 1993;55:151-7.
208. Pagni CA. Central pain and painful anesthesia. *Prog Neurol Surg*. 1976;8:132-257.
209. Pagni CAS. Central pain due to spinal cord and brain stem damage. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone;1989. p.634-55.
210. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973;179:1011-4.
211. Peslhanski M, Lee CL, Ralston HJ. III the structural organization of the ventrobasal complex of the rat as revealed by the analysis of physiologically characterized neurons injected intracellularly with horseradish peroxidase. *Brain Res*. 1984;297:63-74.
212. Pia HW. Introduction. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1987;38:99-100.
213. Piotrowski W, Foreman JC. Some effects of calcitonin generated peptide in human skin and on histamine release. *Br J Dermatol*. 1986;114:37-46.
214. Poggio GF, Mountcastle VE. A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic system to somatic sensibility: central nervous mechanisms in pain. *Bull Hopkins Hosp*. 1960;106:266-316.
215. Poplawski ZJ, Wiley AM. Post-traumatic dystrophy of the extremities. A clinical review and trial of treatment. *J Bone Joint Surg*. 1983;65A:642-55.
216. Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. *J Invest Dermatol*. 1977;69:167-71.
217. Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. *J Invest Dermatol*. 1977;69:167-71.
218. Roudfit HK, Anderson EG. Morphine analgesia: blockade by magnus lesions. *Brain Res*. 1975;98:612-8.
219. Rasminsky M. Ectopic generation of impulses and cross-talk in spinal nerve roots of "dystrophic" mice. *Ann Neurol*. 1978;3:351-7.
220. Rasmussen TB, Freedman H. Treatment of causalgia: an analysis of 100 cases. *J Neurosurg*. 1946;3:165-73.
221. Rethelyi M, Szentagothai. The large synaptic complexes of the substantia gelatinosa. *Exp Brain Res*. 1969;7:258-74.
222. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol*. 1952;96:514-495.
223. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol*. 1954;100:297-380.
224. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;164:444-5.
225. Rhodes DL, Liebeskind JC. Analgesia from rostral brain stem stimulation in the rat. *Brain Res*. 1978;143:521-32.
226. Richardson RR, Siqueira E. Spinal epidural neurostimulation in acute and chronic intractable pain: initial and long-term results. *Neurosurgery*. 1979;5:344-8.
227. Riddoch G. The clinical features of central pain. *Lancet*. 1938;234:1093-8,1150-6,1205-9.
228. Roberts W J. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain*. 1986;24:297-311.
229. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 4th ed. London: Mosby; 1996.
230. Rosenthal AK, Wostmann RL. Diagnosis pathogenesis, and management of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Comp Ther*. 1991;17:46-50.
231. Rustioni A, Hayes NI, O'neils S. Dorsal column nuclei and

- ascending spinal afferents in macaques. *Brain*. 1979;102:95-125.
232. Salt TE. The possible involvement of excitatory amino acids and NMDA receptors in thalamic pain mechanisms and central pain syndromes. *Am Pain Soc J*. 1992;1:52-4.
233. SARIA A. The role of substance P and other neuropeptides in transmission of pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1987;38:33-5.
234. Scadding FW. Peripheral neuropathies. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.522-34.
235. Schady WJL, Torebjork HE. Projected and receptive fields: a comparison of projected areas of sensations evoked by intraneural stimulation of mechanoreceptive units, and their innervation territories. *Acta Physiol Scand*. 1983;119:267-75.
236. Scheibel ME, Scheibel AB. Structural organisation of nonspecific thalamic nuclei and their projection toward cortex. *Brain Res*. 1967;6:60-94.
237. Schmidt R, Schmelz M, Ringkamp M, Handwerker HO, Torebjork HE. Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. *J Neurophysiol*. 1997;78:2641-8.
238. Schott B, Laurent B, Mauguierre F. Les douleurs thalamiques. *Psychiatrie Nervenkrankheiten*. 1936;105:550-662.
239. Schvarcz JR. Stereotatic extralemniscal myelotomy. *J Neurol Psychiatry*. 1976;39:53-7.
240. Sehgal PB, Walther Z, Tamm I. Rapid enhancement of b - interferon/B-cell differentiation factor BSF-2 gene expression in human fibroblasts by diacylglycerols and the calcium ionophore A23187. *Proc Natl Acad Sci*. 1987;84:3363-7.
241. Seltzer Z, Devor M. Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. *Neurology (NY)*. 1979;29:1061-4.
242. Shalaby MR, Waage A, Aarden L, Espevik T. Endotoxin, tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 induce interleukin-6 production in vivo. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;53:488-98.
243. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1997;78:201-19.
244. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among american veterans: results of a survey. *Pain*. 1984;18: 83-95.
245. Simons DG. Myofascial trigger points, a possible explanation. *Pain*. 1981;10:106-9.
246. Sindou M. Étude de la jonction radiculo-médullaire postérieure. La radiculotomie postérieure sélective dans la chirurgie de la douleur [Tese]. Lyon: l'Hospital Neurologique et de l'Unité de Recherchers de Physiopathologie du Système Nerveux; 1972.
247. Sindou M, Keravel Y. La thermocoagulation percutanée du trijumeau. Nouveau traitement neurochirurgical de la névralgie faciale essentielle. *Nouv Presse Med*. 1976;5:1583-4.
248. Sindou M, Quox C, Baleyrier C. Fiber organization at posterior spinal cordrootlet junction in man. *J Comp Neurol*. 1974;153:15-26.
249. Sjoqvist O. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve. A contribution to the surgical treatment of facial pain, *Acta Psychiatry Scand Suppl*. 1938;17:1-139.
250. Smith MC. Retrograde cell changes in human spinal cord after anterolateral cordotomies. Location and identification after different periods of survival. In: Bonica JJ, Abe-Fessard D, editors. *Advances in pain research and therapy*, v. 1. New York: Raven Press; 1976. p.91-8.
251. Smith RL. Axonal projections and connections of the principal sensory trigeminal nucleus in the monkey. *J Comp Neurol*. 1975;163:347-76.
252. Souba WW. Cytokine control of nutrition and metabolism during critical illness. *Curr Probl Surg*. 1994;31:577-643.
253. Spiegel EA, Kletzkyn M, Szekely EG, Wycis TT. Role of hypothalamic mechanisms in thalamic pain. *Neurology*. 1954;4:739.
254. Spiegel EA, Wycis HT. Mesencephalotomy in treatment of "intractable" facial pain. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago)*. 1953;69:1.
255. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*. 1995;332:1685-90.
256. Sterling P, Kuypers CFM. Anatomical organization of the brachial spinal cord of the cat. I The distribution of dorsal root fibers. *Brain Res*. 1967;4:1-15.
257. Streit WJ. Microglial-neuronal interactions. *J Chem Neuroanat*. 1993;6:261-6.
258. Sunderland S. *Nerves and nerve injuries*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1978. p.377-420.
259. Swanson DW, Floreen AC, Swenson WM. Program for managing chronic pain. II. Short-term results. *Mayo Clin Proc*. 1976;51:409-11.
260. Szentagothai J. Neuronal and synaptic arrangement in the substantia gelatinosa. *Rolandi. J Comp Neurol*. 1964;122:219-40.
261. Tasker R. Pain resulting from nervous system pathology (central pain). In: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p.264-80.
262. Tasker RR, Dostrovsky FO. Deafferentation and central pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.154-80.
263. Tasker RR, Emmers R. Patterns of somesthetic projection in SI and SII of the human thalamus. *Confin Neurol*. 1967;29:160.
264. Teixeira MJ. A rizotomia percutânea por radiofrequência e a descompressão vascular do nervo trigêmeo no tratamento das algias faciais [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1984.
265. Teixeira MJ. A lesão do trato de Lissauer e do corno posterior da substância cinzenta da medula espinal e a estimulação elétrica do sistema nervoso central para o tratamento da dor por desafereção [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1990.
266. Terman GW, Shavit Y, Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress. *Science*. 1984;236:231-5.
267. Tessler A, Himes BT, Soper K, Murray M, Goldberger ME, Reichlin S. Recovery of substance P but not somatostatin in the cat spinal cord after unilateral lumbosacral dorsal rhizotomy: a quantitative study. *Brain Res*. 1984;305:95-102.
268. Thomas DG, Jones SJ. Dorsal root entry zone lesions (Nashold's procedure) in brachial plexus avulsion. *Neurosurgery*. 1984;15:966-8.
269. Tosato G, Jones KD. Interleukin-1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes. *Blood*. 1990;15:1305-10.
270. Trevino D, Coulter JD, Willis WD. Location of cells of origin of the spinothalamic tract in the lumbar enlargement of the monkey. *J Neurophysiol*. 1973;36: 750-61.
271. Tyers MB. A classification of opiate that mediate antinociception in animals. *Br J Pharmacol*. 1980;69:503-12.
272. Van Houdenhove BL, Vasquez G, Onghena P, Stans L, Vandepuit C, Vermaut G, et al. Etiopathogenesis of sympathetic dystrophy: a review and biopsychosocial

- hypotesis. *Clin J Pain*. 1992;8:300-6.
273. Veldman PHJM, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993;342:1012-6.
  274. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med*. 1989;169:333-8.
  275. Waage A, Kaufmann C, Espevik T, Husby G. Interleukin-6 in synovial fluid from patients with arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;50:394-8.
  276. Waisbrod H, Hansen D, Gerbershagen HV. Chronic pain in paraplegics. *Neurosurgery*. 1984;15:993-4.
  277. Walker AE, Nulson F. Electrical stimulation of the upper thoracic portion of the sympathetic chain in man. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948;59:559-60.
  278. Wall DM. Effect of peripheral nerve injury on receptive fields of cells in the cat spinal cord. *J Comp Neurol*. 1981;199:277-91.
  279. Wall PD. Introduction. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.1-18.
  280. Wall PD. The dorsal horn. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989. p.102-11.
  281. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve-injured rats. *Pain*. 1983;17:321-39.
  282. Wall PD, Egger MD. Formation of new connections in adult brains after partial deafferentation. *Nature*. 1971;232:542-5.
  283. Wall PD, Fitzgerald M, Nussbaumer JC, Van Der Loos H, Devor M. Somatotopic maps are disorganized in adult rodents treated with capsaicin as neonates. *Nature*. 1982;295:691-3.
  284. Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature*. 1974;248:740-3.
  285. Waltz TA, Elini G. The thalamic syndrome and its mechanism. *J Neurosurg*. 1966;24:735-42.
  286. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*. 1995;63:289-302.
  287. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci*. 1995;57:1011-26.
  288. Watkins LR, Wiertelak EO, Goehler LE, Smith KP, Martin D, Maier SF. Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Res*. 1994;654:15-26.
  289. Watson CPN, Morshead C, Vander Kooy D, Deck J, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia; post-mortem analysis of a case. *Pain*. 1980;34:129-38.
  290. Watson SJ, Akil H. Alpha-MSH in rat brain; occurrence within and outside of beta-endorphin neurons. *Brain Res*. 1980;182:217-23.
  291. Webster KE. Somaesthetic pathways. *Br Med Bull*. 1971;33:113-20.
  292. Weddell G, Milles S. Cutaneous sensibility. *Annu Rev Physiol*. 1962;24:199-222.
  293. Willis WD. The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.112-27.
  294. Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. New York: Plenum Press; 1978. p.485.
  295. Willis WD, Haber LH, Martin RG. Inhibition of spinothalamic tract cells and interneurons by brain stem stimulation in the monkey. *J Neurophysiol*. 1977;40:968-81.
  296. Willis WD, Kenshalo DRJR, Leonard RB. The cells of origin of the primate spinothalamic tract. *J Comp Neurol*. 1979;188:543-74.
  297. Woolf CJ, Wall PD. Chronic peripheral nerve section diminishes the primary afferent A-fibre mediated inhibition of rat dorsal horn neurones. *Brain Res*. 1982;242:77-85.
  298. Wynn Parry CB. Brachial plexus injuries. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1970. v. 7. p.143-55.
  299. Yaari Y, Devor M. Phenytoin suppresses spontaneous ectopic discharge in rat sciatic nerve neuromas. *Neurosci Lett*. 1985;58:117-22.
  300. Yaksh TL, Aimone ID. The central pharmacology of pain transmission. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p.181-205.
  301. Yaksh TL, Dirksen R, Harty GL. Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the cat and rat. *Eur J Pharmacol*. 1985;117:81-8.
  302. Yaksh TL, Farb DH, Leeman SE, Jessel JM. Intrathecal capsaicin depletes substance P in the rat spinal cord and produces prolonged thermal analgesia. *Science*. 1979;206:481-3.
  303. Yaksh TL, Gaumann DM, Stevens C Jr. Receptors in the dorsal horn and intrathecal drug administration. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;132:90-107.
  304. Yaksh TL, Hammond DL. Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain*. 1982;13:1-85.
  305. Yaksh TL, Hammond DL, Tyce GM. Functional aspects of bulbospinal monoaminergic projections in modulating processing of somatosensory information. *Fed Proc*. 1981;40:2786-94.
  306. Yaksh TL, Harty GG, Onofrio BM. High doses of spinal morphine produce a monoamine receptor mediated hyperesthesia: clinical and theoretic implications. *Anesthesiology*. 1986;64:590-7.
  307. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*. 1976;192:1357-58.
  308. Yaksh TL, Tischmauss C, Micevych PE, Abay EO, Go VLW. Pharmacological studies on the application, disposition and release of neurotensin in the spinal cord. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;400:228-42.
  309. Yaksh TL, Tyce GM. Microinjection of morphine into the periaqueductal gray evokes the release of serotonin from spinal cord. *Brain Res*. 1979;171:176-1.
  310. Yaksh TL, Yeung JC, Rudy TA. Systemic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effect within the periaqueductal gray. *Brain Res*. 1976;114:83-103.
  311. Zhang Y, Lin JX, Vilcek J. Synthesis of interleukin-6 (interferon- $\beta_2$ /B cell stimulatory factor 2) in human fibroblasts is triggered by an increase in intracellular cyclic AMP. *J Biol Chem*. 1988;263:6177-82.
  312. Zhang Y, Lin JX, Yip YK, Vilcek J. Enhancement of cAMP levels and protein kinase activity by tumor necrosis factor and interleukin-1 in human fibroblasts: role in the induction of interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:6802-5.