

# Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central\*

## Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization

Anita Perpétua Carvalho Rocha<sup>1</sup>, Durval Campos Kraychete, TSA<sup>2</sup>, Lino Lemonica, TSA<sup>3</sup>, Lídia Raquel de Carvalho<sup>4</sup>,  
Guilherme Antônio Moreira de Barros, TSA<sup>5</sup>, João Batista dos Santos Garcia, TSA<sup>6</sup>, Rioko Kimiko Sakata, TSA<sup>7</sup>

### RESUMO

Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, Carvalho LR, Barros GAM, Garcia JBS, Sakata RK — Dor: Aspectos Atuais da Sensibilização Periférica e Central.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** As pesquisas recentes têm focado a plasticidade bioquímica e estrutural do sistema nervoso decorrente da lesão tissular. Os mecanismos envolvidos na transição da dor aguda para crônica são complexos e envolvem a interação de sistemas receptores e o fluxo de íons intracelulares, sistemas de segundo mensageiro e novas conexões sinápticas. O objetivo deste artigo foi discutir os novos mecanismos que envolvem a sensibilização periférica e central.

**CONTEÚDO:** A lesão tissular provoca aumento na resposta dos nociceptores, chamada de sensibilização ou facilitação. Esses fenômenos iniciam-se após a liberação local de mediadores inflamatórios e a ativação de células do sistema imune ou de receptores específicos no sistema nervoso periférico e central.

**CONCLUSÕES:** As lesões do tecido e dos neurônios resultam em sensibilização de nociceptores e facilitação da condução nervosa central e periférica.

**Unitermos:** DOR: mecanismos, sensibilização periférica, sensibilização central.

### SUMMARY

Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, Carvalho LR, Barros GAM, Garcia JBS, Sakata RK — Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Current research has focused on the biochemical and structural plasticity of the nervous system secondary to tissue injury. The mechanisms involved in the transition from acute to chronic pain are complex and involve the interaction of receptor systems and the flow of intracellular ions, second messenger systems, and new synaptic connections. The aim of this article was to discuss the new mechanisms concerning peripheral and central sensitization.

**CONTENTS:** Tissue injury increases the response of nociceptors, known as sensitization or facilitation. These phenomena begin after the local release of inflammatory mediators and the activation of the cells of the immune system or specific receptors in the peripheral and central nervous system.

**CONCLUSIONS:** Tissue and neuronal lesions result in sensitization of the nociceptors and facilitation of the central and peripheral nervous conduction.

**Key Words:** PAIN: mechanisms, peripheral sensitization, central sensitization.

### INTRODUÇÃO

A pesar de a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) ter definido a dor como uma sensação subjetiva relacionada com uma lesão tissular, há evidências que essa associação possa não ocorrer. A cefaléia e a dor pélvica crônica, por exemplo, parecem existir sem lesão tissular detectável pelos métodos diagnósticos disponíveis na prática clínica atual, favorecendo a hipótese de que pode haver alterações neurofuncionais restritas ao âmbito biomolecular, cuja interação é pouco conhecida entre neuromediadores, neurotransmissores e transdutores de sinais, em uma rede de bilhões de sinapses, o que dificulta a compreensão da etiologia da dor<sup>1</sup>. Por outro lado, o trauma e a estimulação do sistema nervoso periférico ou central também podem alterar as respostas imunes. Como consequência, observa-se a ativação de peptídeos e receptores, com posterior tradução do sinal para o meio intracelular. Nesse contexto, o avanço no conhecimento da neuroanatomia das vias de condução, da neurofarmacologia e da fisiopatologia da dor facilita o desenvolvimento de pesquisas visando a novas modalidades de tratamento. Assim, a analgesia efetiva para as síndromes dolorosas ainda é um grande desafio.

\*Recebido do (Received from) CET/SBA da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual de São Paulo (FMB – UNESP), Botucatu, SP

1. Mestre em Anestesiologia pela FMB – UNESP; Coordenadora do Serviço de Dor Aguda do Hospital da Sagrada Família
2. Professor Doutor, Disciplina de Anestesiologia da UFBA; Coordenador do Ambulatório de Dor da UFBA
3. Professor Doutor do Departamento de Anestesiologia da FMB – UNESP; Responsável pelo Serviço de Terapia Antálgica e Cuidados Paliativos
4. Professor Doutor do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências, UNESP
5. Professor Doutor do Departamento de Anestesiologia da FMB – UNESP
6. Professor Doutor da Disciplina de Anestesiologia, Universidade Federal do Maranhão; Presidente do Comitê de Dor da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
7. Professor Doutor da Disciplina de Anestesiologia da Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Setor DOR da UNIFESP

Apresentado (Submitted) em 12 de janeiro de 2006  
Aceito (Accepted) para publicação em 07 de setembro de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):  
Dra. Anita Perpétua Carvalho Rocha  
Rua Pacífico Pereira, 457/404  
Garcia  
40100170 - Salvador-BA  
E-mail: anitaperpetua@bol.com.br

No Brasil <sup>2</sup> e em outros países <sup>3,4</sup>, 10% a 50% dos indivíduos procuram clínicas-gerais por causa da dor <sup>5-8</sup>. A dor está presente em mais de 70% dos pacientes que buscam os consultórios brasileiros por motivos diversos, sendo a razão de consultas médicas em um terço dos casos. Esse argumento enfatiza a importância da busca de elementos que permitam uma melhor abordagem da dor aguda e crônica. O objetivo desta revisão foi discutir a fisiopatologia da dor, enfatizando os mecanismos periféricos e centrais da transmissão dolorosa.

**MECANISMOS PERIFÉRICOS DA DOR**

O primeiro passo na seqüência dos eventos que originam o fenômeno doloroso é a transformação dos estímulos agressivos em potenciais de ação que, das fibras nervosas periféricas, são transferidos para o sistema nervoso central <sup>9</sup>. Os receptores específicos para a dor estão localizados nas terminações de fibras nervosas Aδ e C <sup>10,11</sup> e, quando ativados, sofrem alterações na sua membrana, permitindo a deflagração de potenciais de ação.

As terminações nervosas das fibras nociceptivas Aδ e C (nociceptores) são capazes de traduzir um estímulo agressivo de natureza térmica, química ou mecânica, em estímulo elétrico que será transmitido até o sistema nervoso central e interpretado no córtex cerebral como dor. As fibras Aδ são mielinizadas e as fibras C não são mielinizadas e possuem a capacidade de transmitir estímulos dolorosos em diferentes velocidades. As fibras Aδ, em função da presença da bainha de mielina, transmitem o estímulo doloroso de forma rápida, enquanto as fibras C são responsáveis pela transmissão lenta da dor. Ambas são classificadas em subtipos Aδ1, Aδ2, C1 e C2 (Tabela I). O tipo de fibra nociceptiva parece estar envolvido com alterações periféricas distintas nas

diversas síndromes dolorosas, e poderá, no futuro, contribuir para o tratamento mais eficaz da dor.

Os nociceptores, então, são sensibilizados pela ação de substâncias químicas, denominadas algio gênicas, presentes no ambiente tissular <sup>12</sup>: acetilcolina, bradicinina, histamina, serotonina, leucotrieno, substância P, fator de ativação plaquetário, radicais ácidos, íons potássio, prostaglandinas, tromboxana, interleucinas, fator de necrose tumoral (TNFα), fator de crescimento nervoso (NGF) e monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) <sup>13-15</sup> (Figura 1).

Quando o estímulo provoca a lesão tecidual, há o desencadeamento de processo inflamatório seguido de reparação. As células lesadas liberam enzimas de seu interior, que no ambiente extracelular degradam ácidos graxos de cadeia longa e atuam sobre os cininogênios, dando origem à formação de cininas. As cininas são pequenos polipeptídeos da α<sub>2</sub>-caliceína presente no plasma ou nos líquidos orgânicos. A caliceína é uma enzima proteolítica que é ativada pela inflamação e outros efeitos químicos ou físicos sobre o sangue ou os tecidos. Ao ser ativada, a caliceína atua imediatamente sobre a α<sub>2</sub>-globulina, liberando a cinina denominada calidina, que é, assim, convertida em bradicinina por enzimas teciduais. Uma vez formada, a bradicinina provoca intensa dilatação arteriolar e aumento da permeabilidade capilar, contribuindo para a propagação da reação inflamatória <sup>16</sup>.

Também, a ação da fosfolipase A na membrana celular provoca a liberação de ácido araquidônico. Este é metabolizado por três sistemas enzimáticos principais: a cicloxigenase, de cuja atuação obtêm-se as prostaglandinas, os tromboxanos e as prostacilinas; a lipoxigenase, que provoca a produção de leucotrienos e lipoxinas; e o citocromo P-450, que origina os denominados produtos da via da epoxige-

Tabela I – Subtipos das Fibras Nervosas Aδ e C

Tipo de Fibra	Características
Fibras Aδ tipo I	Respondem a temperatura em torno de 52°C, são insensíveis a capsaicina e possuem resposta mediada pelos receptores VRL-1
Fibras Aδ tipo II	São sensíveis a temperatura em torno de 43°C, a capsaicina e ativam, via receptores VR1, canais catiônicos não-seletivos permeáveis ao cálcio
Fibras C tipo I	Contêm substância P e CGRP e expressam receptores tirosinase A, para o fator de crescimento nervoso. São responsivas a capsaicina e a prótons
Fibras C tipo II	Expressam receptores purinérgicos P2X <sub>3</sub> para adenosina e um grupo de carboidratos de superfície, a α-D-galactose, capaz de se ligar a lecitina IB-4, sensíveis seletivamente a prótons

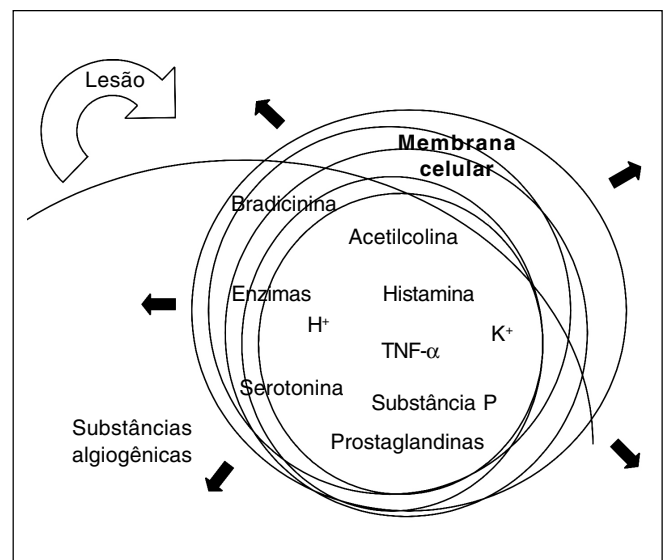


Figura 1 – Liberação de Substâncias Algio gênicas após a Lesão Tecidual

nase. Essas substâncias, sobretudo as prostaglandinas  $E_2$  ( $PGE_2$ ), promovem diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores <sup>17</sup>.

Do mesmo modo, células inflamatórias, macrófagos e leucócitos liberam citocinas que vão contribuir para a migração de novas células para o local da lesão. Há produção e liberação de interleucina-1 e 6, fator de necrose tumoral, selectina, fatores quimiotáticos, óxido nítrico e substâncias oxidantes. Novos receptores, então, são recrutados e passam a fazer parte do processo inflamatório. A substância P e a neurocinina A produzem vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, contribuindo também para a manutenção do processo inflamatório <sup>18</sup>.

A bradicinina, a prostaglandina  $E_2$ , o fator de crescimento nervoso (NGF) e as interleucinas, contudo, parecem exercer papel fundamental na nocicepção periférica. A prostaglandina e a bradicinina causam alterações em receptores específicos (TRPV1) acoplados a canais iônicos ligante-dependente via ativação do AMPc, e das proteínas cinases A (PKA) e C (PKC), reduzindo o tempo pós-hiperpolarização da membrana neural, causando redução do limiar para disparo da fibra nervosa.

As neurotrofinas aumentam a síntese, o transporte axonal anterógrado e quantidade de SP e CGRP nas fibras C tipo 1 e reduzem a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), tanto nas terminações nervosas periféricas quanto nas centrais. Ao lado disso, provocam mudanças nos receptores vanilóides (VR1) de fibras A $\delta$  acoplados a canais iônicos ligante-dependente e acionam as proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK) que podem fosforilar o AMPc e iniciar a transcrição genética responsável por alterações fenotípicas, as quais contribuem para a amplificação da eficácia sináptica. A persistência da agressão causa modificações no sistema nervoso periférico e sensibilização de fibras nervosas, com conseqüente hiperalgesia e aumento dos níveis de AMPc e cálcio nos nociceptores. Esse fenômeno ocorre por ação dos mediadores inflamatórios e conseqüente atividade espontânea dos neurônios, aumento da resposta a estímulos supraliminares e diminuição do limiar de ativação dos nociceptores <sup>18-20</sup>. Um tipo particular de nociceptor é referido como nociceptor silente, o qual é ativado após inflamação ou depois de ter ocorrido lesão tissular. As estimativas são de que 40% das fibras C e 30% das fibras A $\delta$  contribuem com nociceptores silentes. Após a liberação dos produtos químicos da lesão, esses receptores previamente silenciosos são ativados por estímulos térmicos e mecânicos e desenvolvem descargas espontâneas, tornando-se capazes de responder de maneira intensa a estímulos nociceptivos e não-nociceptivos <sup>21-22</sup> (Figura 2).

Em resumo, a agressão tecidual resulta na acumulação de metabólitos do ácido araquidônico. A produção de prostaglandinas e de leucotrienos leva a degranulação de mastócitos e a ativação direta de fibras nervosas, macrófagos e linfócitos. Há liberação de mediadores, como potássio, serotonina, substância P, histamina e cininas. Ocorrem al-

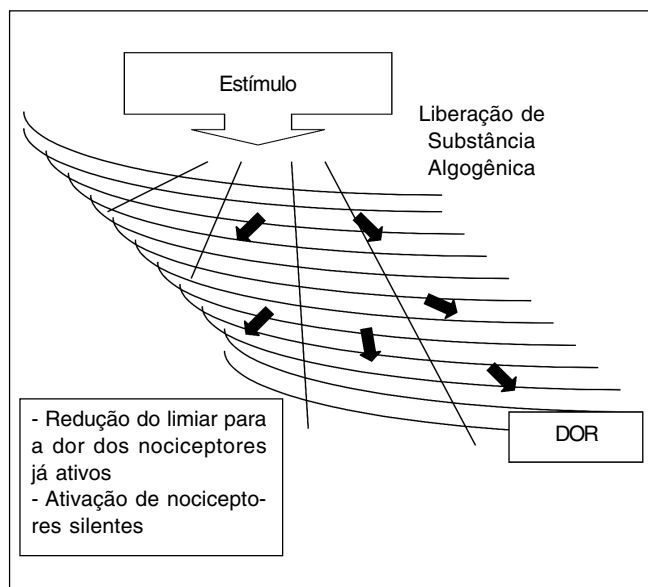


Figura 2 – Processo de Sensibilização Periférica

terações na permeabilidade vascular, no fluxo sangüíneo local e produção dos sinais clássicos inflamatórios de rubor, calor, dor, tumor e impotência funcional. Tem início o processo de sensibilização periférica com conseqüente exacerbação da resposta ao estímulo doloroso <sup>20-22</sup>.

Os neuromediadores periféricos levam a despolarização da membrana neural por tempo prolongado, com conseqüente aumento da condutividade dos canais de sódio e cálcio e redução do influxo de potássio e cloro para o meio intracelular. Os canais de sódio estão envolvidos na gênese da hiperexcitabilidade neuronal e podem estar e podem ser classificados em dois grandes grupos: os sensíveis à tetrodotoxina (TTXs), que estão presentes nas fibras A $\delta$ , em todo sistema nervoso e no gânglio da raiz dorsal; e os resistentes à tetrodotoxina (TTXr), que são encontrados especialmente nas fibras C do gânglio da raiz dorsal <sup>23</sup>.

Apesar de a lesão periférica da fibra nervosa tipo C provocar redução no corno dorsal da medula espinhal de SP, de neurotrofinas (BDNF), de receptores (VR1 e P2X<sub>3</sub>), de canais de cálcio tipo N de alta voltagem, há regulação ascendente de canais TTXs tipo III e existe a translocação do corpo celular para o neuroma de canais de sódio (TTXr), facilitando o aumento da excitabilidade nervosa <sup>24</sup>. O exposto acontece caso a fibra nervosa esteja intacta (inflamação), ou seja, existe um aumento de neuromediadores excitatórios no corno dorsal da medula espinhal e uma maior expressão de canais de sódio (TTXr), fato que facilita a hiperexcitabilidade neuronal e dificulta a resposta ao tratamento com anestésicos locais <sup>24</sup>.

Também pode haver em ambas as situações descritas, sobretudo na lesão de fibras C, aumento de SP e BDNF nas fibras A $\beta$  (mecanorreceptores de baixo limiar), assim como brotamento dessas no local das conexões aferentes das fi-

bras C (lâmina II), ampliando o campo receptivo do neurônio e facilitando a interpretação de estímulos mecânicos periféricos inócuos como agressivos<sup>25</sup>. Isso explica, por exemplo, a alodinia mecânica que acontece na neuralgia pós-herpética<sup>26</sup>. Outra possibilidade seria a do brotamento de axônio noradrenérgico simpático no gânglio da raiz dorsal, ao redor de neurônios de diâmetro largo (fibras A $\delta$ ), sugerindo a hipótese da ativação de fibras aferentes sensitivas após a estimulação simpática<sup>27</sup>. Além disso, pode existir alguma desproporção entre as vias excitatórias e as de supressão da dor, com redução da atividade inibitória da glicina, da GABA e dos opióides<sup>24</sup>.

### MECANISMOS CENTRAIS DA DOR

A transmissão dos estímulos nocivos através da medula espinhal não é um processo passivo. Os circuitos intramedulares têm a capacidade de alterar o estímulo e a consequente resposta dolorosa. A interação entre esses circuitos medulares determinará as mensagens que atingirão o córtex cerebral<sup>21</sup>.

Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que estímulos nocivos provocam alterações no sistema nervoso central, modificando os mecanismos desencadeados pelos estímulos aferentes. A estimulação persistente de nociceptores provoca dor espontânea, redução do limiar de sensibilidade e hiperalgesia. Esta pode ser classificada como hiperalgesia primária e secundária. A hiperalgesia primária é conceituada como sendo o aumento da resposta ao estímulo doloroso no local da lesão, enquanto a hiperalgesia secundária é aquela que se estende para áreas adjacentes. A presença de todos esses elementos sugere que a sensibilização periférica não é o único fenômeno responsável por todas essas mudanças e que deve haver envolvimento do sistema nervoso central neste processo<sup>21,28,29</sup>.

A sensibilização central implica alterações dos impulsos periféricos, com adaptações positivas ou negativas. Ocorre redução do limiar ou aumento da resposta aos impulsos aferentes, descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos campos receptivos de neurônios do corno dorsal.

Impulsos repetidos em fibras C amplificam sinais sensoriais em neurônios espinhais, enviando mensagens para o encéfalo<sup>13</sup>. Lesões periféricas induzem plasticidade em estruturas supra-espinhais por meio de mecanismos que envolvem tipos específicos de receptores para o glutamato. Após a agressão tecidual há liberação de neurotransmissores, como substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato. Essas substâncias estão relacionadas com a ativação de potenciais pós-sinápticos excitatórios e dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA. Estímulos freqüentes dos aferentes geram a somação dos potenciais de ação e consequente despolarização pós-sinápticas cumulativa. Depois da ativação de receptores

NMDA pelo glutamato há remoção do íon magnésio do interior do receptor e o influxo de cálcio para a célula, do que resulta a amplificação e o prolongamento da resposta ao impulso doloroso<sup>30,31</sup>.

O aumento do cálcio tem como consequência a ativação da enzima óxido nítrico-sintetase e a estimulação da transcrição de protoncogenes. Estes são genes localizados no sistema nervoso central e estão envolvidos na formação de dinorfinas e encefalinas. As encefalinas têm ação antinociceptiva e estão envolvidas no processo de redução da neuroplasticidade e hiperalgesia. Entretanto, as dinorfinas têm um efeito complexo, já que possuem ação algogênica e antinociceptiva<sup>32,33</sup>.

Estudos recentes têm sugerido que a ativação do *c-fos* e *c-jun* promove a transcrição de RNA mensageiro responsável pela síntese de proteínas fundamentais, as quais estão envolvidas na alteração da expressão fenotípica e, consequentemente, na perpetuação da hipersensibilidade neuronal<sup>28,33</sup> (Figura 3).

A sensibilização do corno dorsal da medula espinhal pode ser de diferentes modalidades: *wind up*, sensibilização sináptica clássica, potencialização de longo termo, fase tardia da potenciação de longo termo e facilitação de longo termo<sup>34</sup>.

A sensibilização sináptica clássica é causada por uma seqüência sincronizada de estímulos periféricos nociceptivos repetidos por uma única estimulação nociceptiva assíncrona, aumentando a resposta de aferentes de fibras A $\delta$  e C (potencialização homossináptica) e de aferentes de fibras A $\beta$  não-estimulados (potenciação heterossináptica). Isto é consequência da liberação de aminoácidos excitatórios, peptídeos e de neurotrofinas no corno dorsal da medula espinhal<sup>35</sup>.

Os aminoácidos excitatórios são representados pelo glutamato e pelo aspartato e se ligam a receptores específicos do tipo ionotrópico ou metabotrópico. Os receptores ionotrópicos, ou receptores rápidos, são aqueles nos quais o local de ligação do neurotransmissor é parte integrante de um canal iônico, enquanto os receptores metabotrópicos ou receptores lentos são ligados à proteína G. Dentre os receptores para os aminoácidos excitatórios destacam-se o AMPA, o cainato e o N-metil-D-aspartato (NMDA), que são ionotrópicos, e o receptor Mrglu, que tem a sua ação mediada pela proteína G, sendo portanto um receptor metabotrópico. Os peptídeos, a substância P e o peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina (CGRP) ligam-se as neurocininas do tipo NK-1 e NK-2, enquanto as neurotrofinas possuem como receptores as tirocinases tipo A e B (trkA, trkB).

Após a liberação de aminoácidos excitatórios, peptídeos e neurotrofinas e sua interação com receptores específicos, há a ativação de segundos mensageiros, do tipo AMPc, PKA, PKC, fosfotidilinositol, fosfolipase C, fosfolipase A<sub>2</sub>. Isto promove a abertura de canais de cálcio, e, consequentemente, a produção de prostaglandinas e óxido nítrico. Estes migram do intracelular em direção à fenda sináptica e causam a liberação de glutamato, aspartato, substância P e

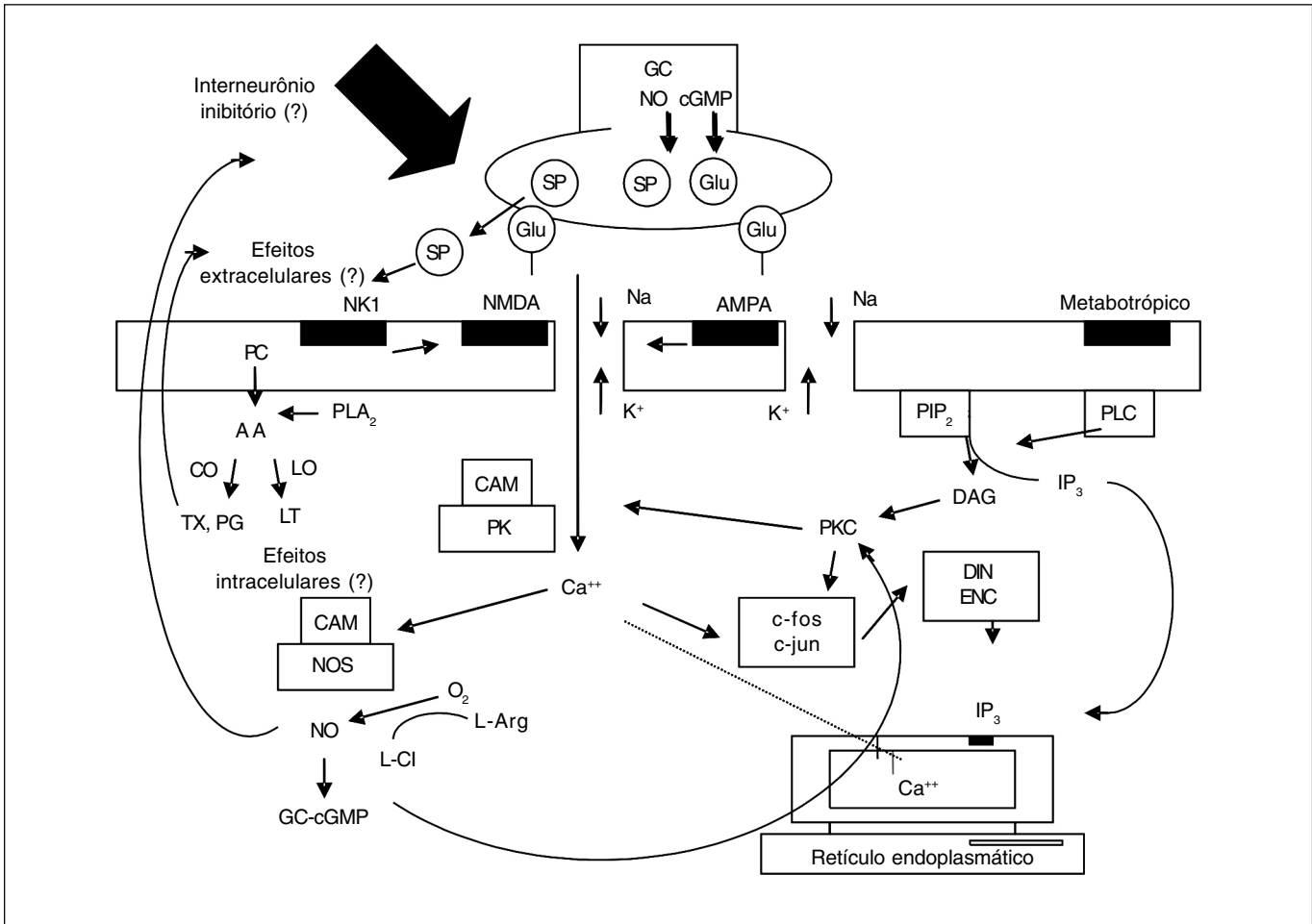


Figura 3 – Seqüência de Eventos que Levam a Sensibilização dos Neurônios do Corno Dorsal após Estimulação Nociceptiva Intensa e Contínua. Ativação intensa de neurônios aferentes primários estimula a liberação de glutamato (Glu) e substância P (SP). O receptor NMDA, em função do papel do magnésio ( $Mg^{2+}$ ), é inicialmente não-responsivo ao Glu; mas seguindo a despolarização do receptor AMPA pelo Glu no receptor metabotrópico estimula a ativação de fosfolipase C (PLC) mediada pela proteína G, levando a hidrólise e transformação do 4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol ( $PIP_2$ ) em trifosfato de inositol ( $IP_3$ ) e diacilglicerol (DAG). O DAG estimula a produção de proteína cinase C (PKC), a qual é ativada na presença de elevados níveis de cálcio ( $Ca^{2+}$ ) intracelular.  $IP_3$  estimula a liberação de cálcio intracelular de estoques intracelulares no retículo sarcoplasmático. PKC aumentada induz o sustentado aumento da permeabilidade da membrana e, em conjunção com o aumento do  $Ca^{2+}$  intracelular, leva ao aumento da expressão de protooncogenes, como *c-fos* e *c-jun*. As proteínas produzidas por esses protooncogenes codificam neuropeptídeos como as encefalinas (EKN), dinorfinas (DYN) e taquicinas (TK). Esse aumento também leva a ativação de fosfolipase  $A_2$  ( $PLA_2$ ) e a ativação da síntese de óxido nítrico (NOS) por um mecanismo cálcio-calmodulina dependente.  $PLA_2$  catalisa a conversão de fosfatidilcolina (PC) para prostaglandina (PG), tromboxano (TX) e pela lipoxigenase (LO) para produzir leucotrienos (LT). NOS catalisa a produção de proteína cinase e alterações na expressão genética. NO difunde-se do interior da célula para o terminal do aferente primário, onde aumenta a liberação de glutamato.

CGRP, contribuindo para a ampliação do processo algico <sup>34</sup>. O *wind up* é o resultado da somação de potenciais sinápticos lentos após estimulação aferente repetida de baixa frequência, inferior a 5 Hz, e por tempo prolongado. Isto estimula a liberação de neurotransmissores excitatórios, glutamato e aspartato, no corno dorsal da medula espinal e produz a despolarização relacionada com a remoção do bloqueio voltagem-dependente exercido pelo magnésio nos receptores NMDA. Ocorre, então, aumento da condutividade ao cálcio e a resposta à dor, a cada estímulo repetido e da mesma intensidade <sup>36</sup>.

A potencialização de longo termo, embora mais estudada no hipocampo e nas áreas corticais, pode ser decorrente de seqüência de estímulos nociceptivos breves e de alta frequência. Isso provocaria a ativação de receptores AMPA e NK1 e de canais de cálcio, ocorrendo resposta pós-sináptica prolongada e excitatória, sobretudo em neurônios da lâmina I <sup>37</sup>. Os mecanismos que contribuem para o aumento da eficácia da transmissão sináptica seriam decorrentes da fosforilação dos receptores de membrana e das alterações do tempo de abertura dos canais iônicos, ou da formação e do transporte de substâncias excitatórias do interior da célula

para a fenda sináptica. Além disso, no corno dorsal da medula espinhal, as proteinocinasas ativadas por mitógenos (MAPK) modulam a fosforilação dos receptores NMDA e AMPA, amplificando a resposta nociceptiva <sup>38</sup>.

A facilitação de longo termo envolve a ativação de fatores de transcrição e alterações na transcrição. Os fatores de transcrição modulam a relação entre o complexo receptor-neuromediador e as alterações na expressão gênica <sup>39</sup>.

O estímulo nociceptivo aciona a mesma cascata de receptores e segundo mensageiros descritos para a sensibilização sináptica clássica; contudo, também provoca a expressão de genes de formação imediata c-fos (B,C,D), c-jun, de enzimas COX-2 e de genes de resposta lenta que codificam a pró-dinorfina, o receptor NK1 e a trkB no corno dorsal da medula espinhal. Ocorre regulação ascendente das vias para síntese de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. Assim, há mudança fenotípica no gânglio da raiz dorsal <sup>40</sup>.

### RESPOSTAS SEGMENTARES E SUPRA-SEGMENTARES À DOR

As fibras nociceptivas cruzam a linha média no nível do corno dorsal da medula espinhal e ascendem pelos tratos espinotalâmicos, espinoreticular, espinomesencefálico, coluna dorsal pós-sináptica e sistema espinopontoamigdaliano. Algumas dessas fibras terminam no núcleo talâmico ventroposteromedial (VPM) e depois ascendem para o córtex cerebral somestésico (S1 e S2), córtex insular e cingular anterior. Outros neurônios projetam axônios para o hipotálamo, formação reticular, substância cinzenta periaquedutal, núcleo medial e intratálamico, e estruturas encefálicas anteriores que são responsáveis pelas respostas neuroendócrinas e emocionais a dor <sup>41</sup>.

A ativação de fibras nociceptivas periféricas provoca migração retrógrada de fator de crescimento nervoso (NGF) para a medula espinhal e induz resposta segmentar reflexa, com transporte anterógrado de substância P para a periferia, ocasionando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, atração de células do sistema imune para o local da lesão e degranulação de mastócitos com liberação de diversos neuromediadores. Desse modo, a substância P ajuda na manutenção e na expansão do processo inflamatório para o campo receptivo de fibras nervosas adjacentes à área lesada, constituindo a hiperalgesia secundária <sup>42</sup>.

Por outro lado, as fibras adrenérgicas, além de contribuírem com o processo supracitado, aumentam a sensibilidade de fibras nociceptivas à ação de bradicinina. Potencializam esses efeitos, o vasoespasmo e o espasmo muscular, reflexos que proporcionam liberação de radicais ácidos e, conseqüentemente, a redução do limiar "para disparos" da fibra nociceptiva <sup>43</sup>.

Do ponto de vista da resposta supra-segmentar, a pessoa com dor crônica parece apresentar possível inabilidade de aumentar a secreção de hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário e adrenal ou amplificando a resposta simpática

ao lidar com o estresse físico e emocional. Isso repercute nos níveis de secreção do cortisol, da adrenalina, da noradrenalina, do hormônio do crescimento (GH), dos tireoidianos e dos gonadais, tornando o sistema de defesa hipotativo. Esse modelo tenta explicar a fibromialgia ou a dor miofascial; nessas doenças, é possível que aconteça aumento da secreção hipotalâmica de CRH com regulação descendente dos receptores na hipófise, níveis elevados de ACTH e baixos de cortisol, e resistência periférica a ação do cortisol <sup>44</sup>. O eixo hipotálamo-hipofisário parece interagir, então, com o processo doloroso em vários níveis ou estágios. A ausência de glicocorticóide pode: 1) diminuir a conversão do glutamato, neurotransmissor excitatório, para glutamina, aumentando a neurotoxicidade do glutamato no sistema nervoso central; 2) aumentar a produção de fator de crescimento nervoso (NGF) e da substância P; e 3) aumento da produção de citocinas e, conseqüentemente, de NGF <sup>45</sup>.

A lesão do tecido e do neurônio resulta em sensibilização de nociceptores e facilitação da condução nervosa periférica e central. O estudo desses mecanismos poderá elucidar em um futuro próximo meios para o diagnóstico e o tratamento de síndromes dolorosas agudas e crônicas.

---

## ***Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization***

Anita Perpétua Carvalho Rocha, M.D.; Durval Campos Kraychete, TSA, M.D.; Lino LEMONICA, TSA, M.D.; Lídia Raquel de Carvalho, M.D.; Guilherme Antônio Moreira de Barros, TSA, M.D.; João Batista dos Santos Garcia, TSA, M.D.; Rioko Kimiko Sakata, TSA, M.D.

### INTRODUCTION

Although the International Association for the Study of Pain (IASP) defined pain as a subjective sensation related to tissue injury, there is evidence that this association might not occur. Headache and chronic pelvic pain, for example, seem to exist without tissue damage that can be detected by the diagnostic methods currently available, favoring the hypothesis that there can be neurofunctional changes restricted to the biomolecular level, with the little known interaction among neuromediators, neurotransmitters, and signal transducers in a network of billion of synapses, making it difficult to understand the etiology of pain <sup>1</sup>. On the other hand, trauma and stimulation of the peripheral or central nervous system can also change immune responses. As a consequence, peptides and receptors are activated, followed by the translation of the signal to the intracellular environment. In this context, advances in the knowledge of the neuroanatomy of conduction pathways, neuropharmacology, and pathophysiology of pain facilitate the development

of research on new treatment modalities. Thus, effective analgesia for painful syndromes is still a great challenge. In Brazil <sup>2</sup> and in other countries <sup>3,4</sup>, 10% to 50% of the people seek clinics to treat their pain <sup>5-8</sup>. In Brazil, pain is present in over 70% of the patients who seek medical attention for several reasons, and is the main reason for the medical visit in one third of the cases. This argument stresses the importance of searching for elements that could lead to a better approach of acute and chronic pain. The aim of this review was to discuss the pathophysiology of pain, emphasizing the peripheral and central mechanisms of pain transmission.

**PERIPHERAL PAIN MECHANISMS**

The first step on the sequence of events that originate the painful phenomenon is the transformation of aggressive stimuli in action potentials that are transmitted from the peripheral nerve fibers to the central nervous system <sup>9</sup>. Specific pain receptors are located at the nerve endings of Aδ and C nerve fibers <sup>10,11</sup> and, when they are activated, there are changes in their membranes, allowing the deflagration of the action potentials.

Nerve endings of nociceptive Aδ and C fibers (nociceptors) are capable to translate an aggressive thermic, chemical, or mechanical stimulus into an electrical stimulus that will be transmitted to the central nervous system and interpreted in the cerebral cortex as pain. The Aδ fibers are myelinated while C fibers are non-myelinated; therefore, they are capable of transmitting painful stimuli at different speeds. Due to the presence of the myelin shaft, Aδ fibers transmit the painful stimulus fast, while C fibers are responsible for the slow transmission of pain. Both are classified as subtypes Aδ1, Aδ2, C1, and C2 (Table I). The type of nociceptive fiber seems

to be related to distinct peripheral changes on the different painful syndromes and could, in the future, contribute for a more effective pain treatment.

The nociceptors are then sensitized by the action of chemical substances, known as angiogenic, present in the tissue environment <sup>12</sup>: acetylcholine, bradykinin, histamine, serotonin, leukotriene, substance P, platelet activating factor, acid radicals, potassium ions, prostaglandins, thromboxane, interleukins, tumor necrosis factor (TNFα), nerve growth factor (NGF), and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) <sup>13-15</sup> (Figure 1).

When the stimulus causes tissue injury, the inflammatory process is triggered, which is followed by repair. Damaged cells release their enzymes that, once in the extracellular environment, degrade long chain fatty acids and act on kininogens, originating the kinins. Kinins are small polypeptides of α<sub>2</sub>-calicrein present in the plasma or body fluids. Kallikrein is a proteolytic enzyme activated by inflammation and other chemical or physical effects on blood or tissues. Once activated, kallikrein works immediately on the α<sub>2</sub>-globulin, liberating the kinin called kallidin that is then converted in bradykinin by tissue enzymes. Once formed, bradykinin causes intense dilation of the arterioles and increases capillary permeability, contributing to the dissemination of inflammation <sup>16</sup>.

The action of phospholipase A on the cell membrane causes the release of arachidonic acid, which is metabolized by three enzymatic systems: cyclooxygenase that originates prostaglandins, thromboxanes, and prostacyclins; lipoxigenase that induces the production of leukotrienes and lipoxins; and P-450 cytochrome that originates the products of the epoxigenase pathway. These substances, especially prostaglandins E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), decrease the excitability threshold of nociceptors <sup>17</sup>. Inflammatory cells, macrophages, and leu-

Table I – Subtypes of Aδ and C Fibers

Fiber Type	Characteristics
Type I Aδ fibers	Respond to temperatures of about 52°C, they are not sensitive to capsaicin and their response is modulated by VRL-1 receptors
Type II Aδ fibers	Sensitive to temperatures of about 43°C, activated by capsaicin, and activate, through VR1 receptors, non-selective cationic channels permeable to calcium
Type I C fibers	Contain substance P and CGRP and express thyrokinase A receptors for the nerve growth factor. They respond to capsaicin and protons
Type II C fibers	Express purinergic P2X <sub>3</sub> receptor for adenosine and a group of surface carbohydrates, α-D-galactose, capable of binding lectin IB-4, and have selective sensitivity to protons

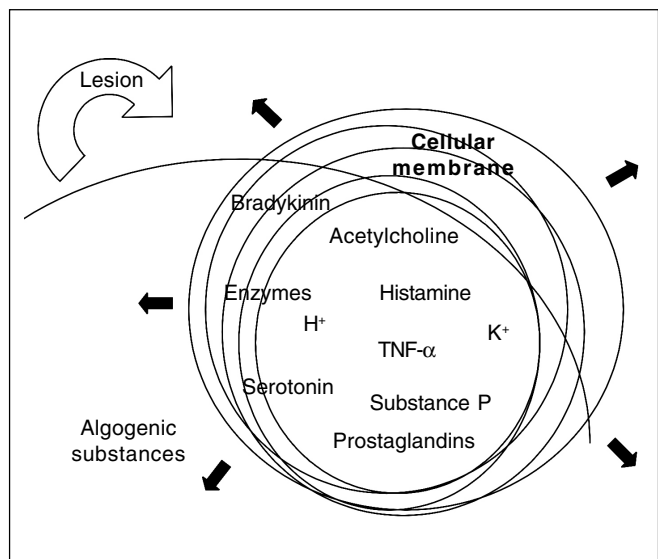


Figure 1 – Release of Algogenic Substances After Tissue Injury

cocytes release cytokines that contribute to the migration of new cells to the site of injury. There is production and release of interleukins 1 and 6, tumor necrosis factor, selectin, chemotactic factors, nitric oxide, and oxidizing substances. New receptors are then recruited, and participate in the inflammatory process. Substance P and neurokinin A cause vasodilation and increase vascular permeability, which also for maintaining the inflammatory process<sup>18</sup>.

However, bradykinin, prostaglandin E2, nerve growth factor (NGF), and interleukins seem to be fundamental in peripheral nociception. Prostaglandin and bradykinin cause changes in specific receptors (TRPV1) attached to ligand-dependent ion channels through the activation of cAMP and protein kinases A (PKA) and C (PKC), reducing the post-hyperpolarization time of the neural membrane, and decreasing the triggering threshold of the nervous fiber.

Neurotrophins increase the synthesis, anterograde axonal transport, and the amount of SP and CGRP in type 1 C fibers, and reduce the activity of gamma-aminobutyric acid (GABA), both in peripheral and central nerve endings. They also cause changes in the vanilloid receptors (VR1) of A $\delta$  fibers attached to ligand-dependent ion channels and trigger protein kinases activated by mitogens (MAPK) that can phosphorylate cAMP and initiate the genetic transcription responsible for phenotypic changes that contribute to the increase in synaptic efficacy.

If the aggression is persistent, it leads to changes in the peripheral nervous system and sensitizes nerve fibers, with consequent hyperalgesia and increase in the levels of cAMP and calcium in the nociceptors. This phenomenon is secondary to the action of inflammatory mediators and consequent spontaneous activity of neurons, increase in the response to suprathreshold stimuli, and reduction of the activation threshold of nociceptors<sup>18-20</sup>. An especial type of nociceptor, known as silent nociceptor, is activated after inflammation or after tissue injury. It is estimated that 40% of C fibers and 30% of A $\delta$  fibers contribute with silent nociceptors. After the release of chemical products in the lesion, these receptors, previously silent, are activated by thermal and mechanical stimuli, developing spontaneous discharges, being capable of an intense response to nociceptive and non-nociceptive stimuli<sup>21-22</sup> (Figure 2).

In short, tissue injury results in accumulation of arachidonic acid metabolites. The production of prostaglandins and leukotrienes leads to the degranulation of mast cells and direct activation of nerve fibers, macrophages and lymphocytes. Mediators, such as potassium, serotonin, substance P, histamine, and kinins are released. There are changes in vascular permeability, local blood flow, resulting in the classical signs of inflammation, like erythema, increased temperature, edema, and functional impotence. The process of peripheral sensitization is initiated with the consequent exacerbation of the response to the painful stimulus<sup>20-22</sup>.

Peripheral neuromediators prolong the depolarization of the neural membrane, with the consequent increase of sodium

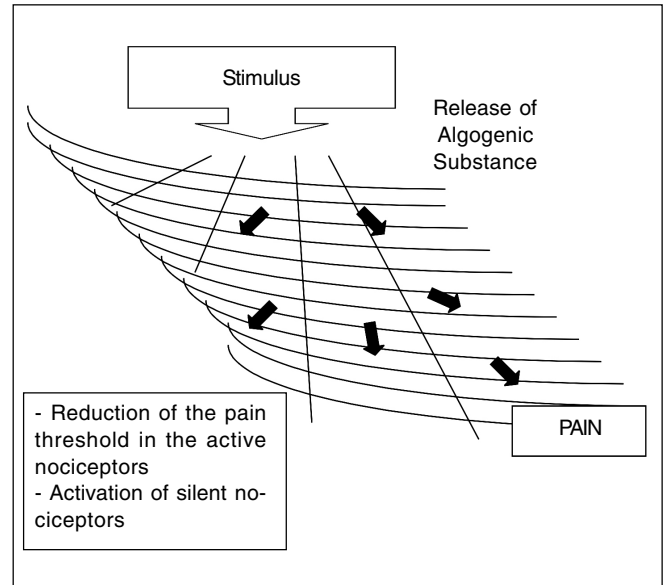


Figure 2 – Process of Peripheral Sensitization

and calcium channels conductivity, and a decrease in the influx of potassium and chloride.

Sodium channels are involved in the genesis of neuronal hyperexcitability and can be classified in two large groups: those sensitive to tetrodotoxin (TTXs), present in A $\delta$  fibers, in the entire nervous system, and in the dorsal root ganglion; and those resistant to tetrodotoxin (TTXr), found especially in C fibers of the dorsal root ganglion<sup>23</sup>. Although the peripheral lesion of C fiber decreases SP, neurotrophins (BDNF), receptors (VR1 and P2X<sub>3</sub>), and high-voltage type N calcium channels in the dorsal horn of the spinal cord, there is upregulation of type III TTXs channels, and sodium channels (TTXr) are translocated from the cell body to the neuroma, facilitating the increase in nervous excitability<sup>24</sup>. This happens if the nerve fiber is intact (inflammation), i.e., there is an increase in excitatory neuromediators in the dorsal horn of the spinal cord and greater expression of sodium channels (TTXr), which facilitates neuronal hyperexcitability and hinders the response to the treatment with local anesthetics<sup>24</sup>.

In both situations described, especially in the lesion of C fibers, there can also be an increase in SP and BDNF in A $\delta$  fibers (low threshold mechanoreceptors), as well as budding of those at the connections of afferent C fibers (lamina II), increasing the receptive field of the neuron and facilitating the interpretation of harmless stimuli as aggressive<sup>25</sup>. This explains, for example, the mechanical allodynia that occurs in post-herpetic neuralgia<sup>26</sup>. Other possibility would be the budding of sympathetic noradrenergic axons at the dorsal root ganglion, around large diameter neurons (A $\delta$  fibers), suggesting the hypothesis of activation of afferent sensitive fibers after the sympathetic stimulation<sup>27</sup>. Besides, there can also be a disproportion between excitatory and pain sup-



pressing pathways, with a decrease in the inhibitory activity of glycine, GABA, and opioids<sup>24</sup>.

## CENTRAL PAIN MECHANISMS

The transmission of noxious stimuli in the spinal cord is not a passive process. Intraspinous circuits have a capacity to change both the stimulus and painful response. The interaction among the intramedullary circuits determines which messages will reach the cerebral cortex<sup>21</sup>.

Clinical and experimental studies have demonstrated that noxious stimuli cause changes in the central nervous system, which modify the mechanisms triggered by afferent stimuli. Persistent stimulation of nociceptors causes spontaneous pain, reduces the sensitivity threshold, and causes hyperalgesia. This can be divided in primary and secondary hyperalgesia. Primary hyperalgesia is defined as the increased response to the painful stimulus at the site of injury, while secondary hyperalgesia is the extension of that response to adjacent areas. The presence of all of those elements suggests that peripheral sensitization is not the only phenomena responsible for them, and that the central nervous system must be involved in this process<sup>21,28,29</sup>.

Central sensitization implies changes in peripheral impulses, with positive or negative adaptations. There is a reduction in the threshold or an increase in the response to afferent impulses, persistent discharges after repeated stimuli, and widening of the receptive fields of dorsal horn neurons.

Repeated impulses in C fibers amplify sensorial signals in spinal neurons, sending messages to the brain<sup>13</sup>. Peripheral lesions induce plasticity in supraspinal structures through mechanisms that encompass specific types of glutamate receptors. Neurotransmitters, such as substance P, somatostatin, peptide genetically linked to calcitonin, neurokinin A, glutamate, and aspartate are released after tissue injury. These substances are connected to the activation of excitatory post-synaptic potentials, and of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptors. Frequent stimulation of afferent fibers generates a summation of action potentials and the consequent cumulative post-synaptic depolarization. After activation of NMDA receptors by glutamate, the ion magnesium is removed from the receptor, leading to the influx of calcium into the cell, amplifying and prolonging the response to the painful stimulus<sup>30,31</sup>.

The increase in calcium concentration leads to activation of nitrous oxide synthase and stimulation of the transcription of protooncogenes. These genes are located in the central nervous system, being involved in the formation of dinorphins and enkephalins. Enkephalins are antinociceptive and connected to the reduction of neuroplasticity and hyperalgesia<sup>32,33</sup>. However, dinorphins have a complex mechanism of action, since they have algogenic and antinociceptive actions. Recent studies have suggested that the activation of *f-fos* and *c-jun* promotes the transcription of the messenger RNA responsible for the synthesis of fundamental proteins invol-

ved in changing the phenotypic expression, and the consequent perpetuation of neuronal hypersensitivity<sup>28,33</sup> (Figure 3). The sensitization of the dorsal horn of the spinal cord can be of several modalities: wind up, classical synaptic sensitization, long-term potentiation, late phase of the long-term potentiation, and long-term facilitation<sup>34</sup>.

The classical synaptic sensitization is caused by a synchronized sequency of repeated peripheral nociceptive stimuli for one asynchronous nociceptive stimulus, increasing the afferent response of A $\delta$  and C fibers (homosynaptic potentiation) and the afferent response of non-stimulated A $\beta$  fibers (heterosynaptic potentiation). This is a consequence of the release of excitatory amino acids, peptides, and neurotrophins in the dorsal horn of the spinal cord<sup>35</sup>.

Excitatory amino acids, represented by glutamate and aspartate, bind to specific ionotropic or metabotropic receptors. In ionotropic, or fast, receptors the neurotransmitter binding site is an integral part of an ion channel, while metabotropic, or slow, receptors are bound to protein G. Among the receptors for excitatory amino acids, we should mention AMPA, cainate, and N-methyl-D-aspartate (NMDA), that are ionotropic, and the Mrglu receptor, whose action is mediated by protein G, making it a metabotropic receptor. Peptides, substance P, and calcitonin gene-related peptide (CGRP) bind to neurokinins type NK-1 and NK-2, while neurotrophins bind to thyrokinases types A and B (trkA and trkB) receptors.

After the release of excitatory amino acids, peptides, and neurotrophins and their binding to specific receptors, there is activation of second messengers, such as cAMP, PKA, PKC, phosphatidylinositol, phospholipase C, and phospholipase A<sub>2</sub>. This opens the calcium channels and, consequently, the production of prostaglandins and nitrous oxide, which migrate from the intracellular environment to the synaptic cleft and cause the release of glutamate, aspartate, substance P, and CGRP, contributing to the amplification of the painful process<sup>34</sup>.

Wind up is the summation of slow synaptic potentials after repeated low frequency, below 5 Hz, stimulation of the afferent fibers for a prolonged time. This triggers the release of excitatory neurotransmitters, glutamate, and aspartate in the dorsal horn of the spinal cord and produces depolarization secondary to the removal of the voltage-dependent blockade caused by the presence of magnesium in NMDA receptors. There is an increase in calcium conductivity and response to pain to each repeated stimulus of the same intensity<sup>36</sup>.

Although long-term potentiation is better known in the hippocampus and cortical areas, it may be the result of a sequence of short, high frequency nociceptive stimuli. This would activate AMPA and NK1 receptors and calcium channels, leading to the prolonged, excitatory post-synaptic response, especially in the neurons in lamina I<sup>37</sup>.

The mechanisms that contribute to the increased efficacy of synaptic transmission would be the result of phosphorylation of membrane receptors and changes in the opening time of

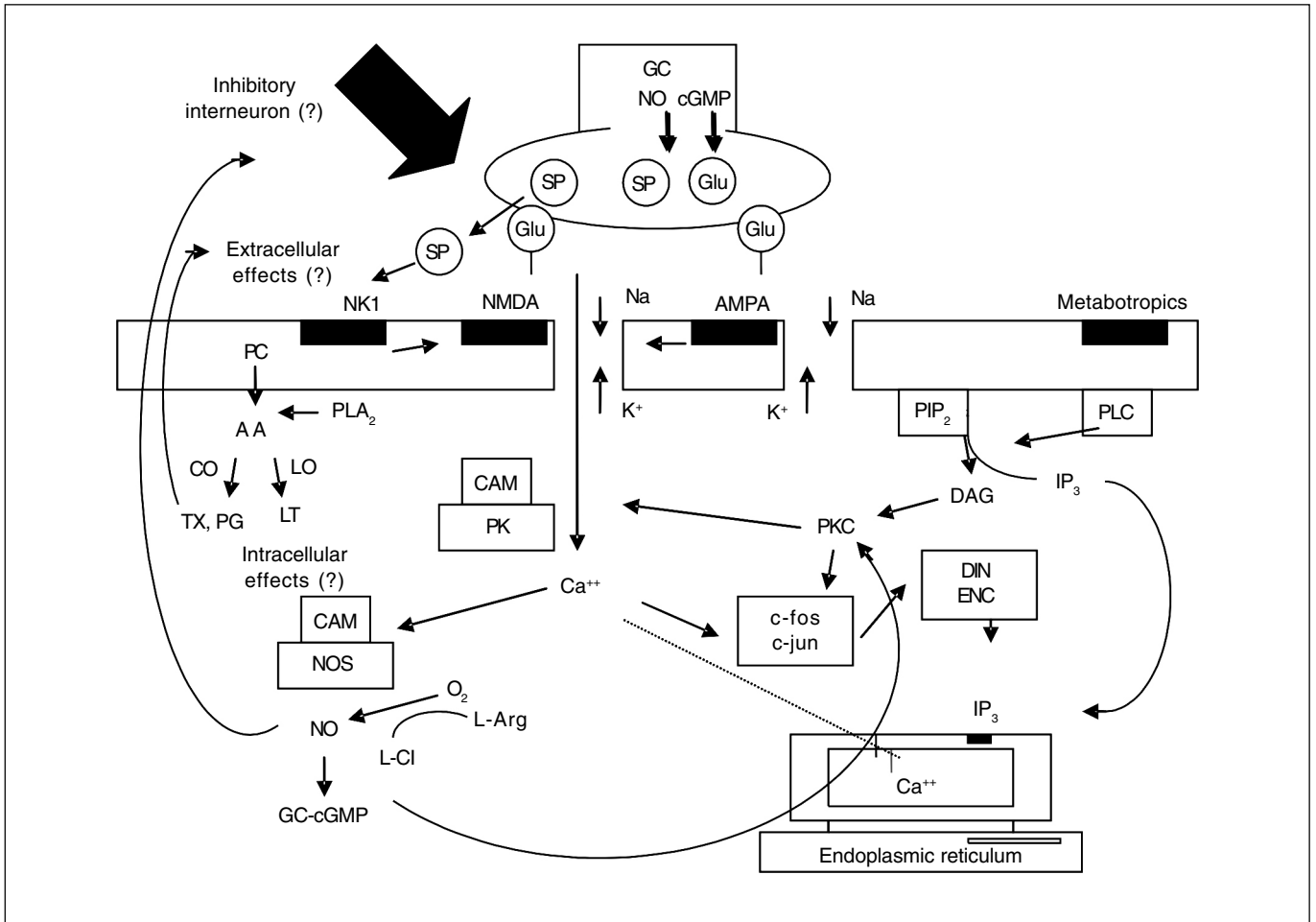


Figure 3 – Sequence of Events that Lead to Sensitization of the Neurons in the Dorsal Horn After Intense and Continuous Nociceptive Stimulation. The intense activation of primary afferent neurons triggers the release of glutamate (Glu) and substance P (SP). Due to the role of magnesium ( $\text{Mg}^{2+}$ ), the NMDA receptor is not responsive to Glu initially; but the depolarization of AMPA receptors by the presence of Glu in the metabotropic receptor activates phospholipase C (PLC), which is mediated by protein G, causing hydrolysis and transformation of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ( $\text{PIP}_2$ ) in inositol triphosphate ( $\text{IP}_3$ ) and diacylglycerol (DAG). Diacylglycerol stimulates the production of protein kinase C (PKC), which is activated in the presence of elevated intracellular calcium ( $\text{Ca}^{+2}$ ) levels. Inositol triphosphate stimulates the release of calcium from intracellular storage sites in the sarcoplasmic reticulum. The increase in PKC induces the sustained increase in membrane permeability and, along with an increase in intracellular  $\text{Ca}^{+2}$ , increases the expression of protooncogenes, such as *c-fos* and *c-jun*. The proteins produced by these protooncogenes encode neuropeptides, such as enkephalins (EKN), dinorphins (DYN), and tachykinin (TK). This increase also leads to the activation of phospholipase A<sub>2</sub> ( $\text{PLA}_2$ ) and activation of the nitric oxide synthetase (NOS) by a calmodulin-dependent mechanism. Phospholipase A<sub>2</sub> catalyzes the conversion of phosphatidilcholine (PC) to prostaglandin (PG), and thromboxane (TX) and to produce leukotrienes (LT) by lipoxygenase (LO). Nitric oxide synthetase catalyzes the production of protein kinase and leads to changes in the genetic expression. Nitric oxide diffuses from the intracellular environment to the terminal of the primary afferent where it increases the release of glutamate

ion channels, or the formation and transport of excitatory substances from the cell to the synaptic cleft. Besides, protein kinases activated by mitogens (MAPK) in the dorsal horn of the spinal cord modulate the phosphorylation of NMDA and AMPA receptors, amplifying the nociceptive response<sup>38</sup>.

Long-term facilitation involves the activation of transcription factors and changes in transcription. Transcription factors modulate the relationship between the receptor-neuromediator complex and changes in gene expression<sup>39</sup>.

The nociceptive stimulus triggers the same receptor cascade and second messengers described previously for the classical synaptic sensitization, but it also triggers the expression of immediate early genes *c-fos* (B, C, D), *c-jun*, COX-2 enzymes, and slow response genes that encode prodinorphin, NK1 receptor, and trkB in the dorsal horn of the spinal cord. There is upregulation of the pathways for the synthesis of cytokines, chemokines, and adhesion molecules. This causes phenotypic changes in the dorsal root ganglion<sup>40</sup>.

## SEGMENTAR AND SUPRA-SEGMENTAR RESPONSES TO PAIN

Nociceptive fibers cross the midline at the level of dorsal horn of the spinal cord and ascend through the spinothalamic, spinoreticular, and spinomesencephalic tracts, post-synaptic posterior column, and spino-ponto-amigdala system. Some of those fibers end at the ventroposteromedial thalamic nucleus (VPM) and ascend posteriorly to the somesthetic (S1 and S2) cerebral cortex, insular cortex, and posterior cingular cortex. Other neurons project their axons to the hypothalamus, reticular formation, periaqueductal gray matter, medial and intrathalamic nucleus, and anterior brain structures responsible for the neuroendocrine and emotional responses to pain <sup>41</sup>.

The activation of peripheral nociceptive fibers leads to retrograde migration of nerve growth factor (NGF) to the spinal cord and induces reflex segmental response with antero-grade transport of substance P to the periphery, causing vasodilation, increase in vascular permeability, attraction of cells of the immune system to the site of injury, and degranulation of mast cells and the release of several neuro mediators. Thus, substance P helps the maintenance and expansion of the inflammatory process to the receptive field of nerve fibers adjacent to the site of injury, constituting the secondary hyperalgesia <sup>42</sup>.

On the other hand, adrenergic fibers contribute not only to the process described above but also increase the sensitivity of nociceptive fibers to bradykinin. Vasospasm, muscular spasm, reflexes that trigger the release of acid radicals and, consequently, reduce the discharge threshold for nociceptive fibers, potentiate those effects <sup>43</sup>.

In supra-segmental response, the individual with chronic pain seems to have a possible inability to increase the secretion of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis hormones or increase the sympathetic response when dealing with physical and emotional stress. This is reflected on the increased levels of cortisol, adrenaline, noradrenaline, growth hormone (GH), and thyroid and gonadal hormones, decreasing the activity of the defense system. This model tries to explain fibromyalgia or myofascial pain; it is possible that there is an increase in the hypothalamic secretion of CRH with down regulation of receptors in the pituitary, increased levels of ACTH and low levels of cortisol, and peripheral resistance to cortisol <sup>44</sup>.

The hypothalamus-pituitary axis seems to interact with the painful process in several levels or stages. The absence of glucocorticoids can: 1) decrease the conversion of glutamate, an excitatory neurotransmitter, to glutamine, increasing the neurotoxicity of glutamate in the central nervous system; 2) increase the production of nerve growth factor (NGF) and substance P; and 3) increase the production of cytokines and, consequently, of NGF <sup>45</sup>.

Tissue and neuronal injury result in sensitization of nociceptors and facilitate peripheral and central nervous systems

conduction. The study of those mechanisms may, in the future, elucidate ways to diagnose and treat acute and chronic pain syndromes.

## REFERÊNCIAS — REFERENCES

- Lacerte M, Shah RV - Interventions in chronic pain management. 1. Pain concepts, assessment, and medicolegal issues. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003;84:S35-S38.
- Turk DC, Melzack R - The Measurement of Pain and the Assessment of People Experiencing Pain. *Handbook of Pain Assessment*. New York, Guildford, 1992;3-12.
- Jacobsson L, Lindgarde F, Manthorpe R - The commonest rheumatic complaints of over six week duration in a twelve-month period in a defined Swedish population. Prevalences and relationships. *Scand J Rheumatol*, 1989;18:353-360.
- James FR, Large RG, Bushnell JA et al - Epidemiology of pain in New Zealand. *Pain*, 1991;44:279-283.
- Bonica JJ - Treatment of Cancer Pain: Current Status and Future Needs, em: Dubner R, Cervero F - *Advances in Pain Research and Therapy*, 1985;589-616.
- Bovim G, Schrader H, Sand T - Neck pain in the general population. *Spine*, 1994;19:1307-1309.
- Brattberg G - Epidemiological studies of pain. *Acta Universitatis Upsaliensis, Comprehensive Summaries of Upsala Dissertations from the Faculty of Medicine*, 1989;196:52.
- Walco GA, Oberlander TM - Musculoskeletal Pain Syndromes in Children, em: Schechter NL, Berde CB, Yaster M - *Pain in Infants, Children, and Adolescents*. Baltimore, Williams & Williams 1996;459-472.
- Besson P, Perl ER - Responses of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol*, 1969; 32:1025-1043.
- Levine JD, Taiwo Y - Inflammatory Pain, em: Wall PD, Melzack R, Bonica JJ - *Textbook of Pain*. 3<sup>rd</sup> ed., Edinburgh, Scotland, Churchill Livingstone, 1994;45-56.
- Loewenstein WR - Mechano-Electric Transduction in the Pacinian Corpuscle: Initiation of Sensory Impulses in Mechanoreceptors, em: Autrum H - *Handbook of Sensory Physiology*. Berlin. Springer-Verlag, 1971;267-290.
- Webster KE - Somaesthetic pathways. *Br Med Bull*, 1977; 33:113-120.
- Bedbrook GM - Injuries of the Thoracolumbar Spine with Neurological Symptoms, em: Vinken PJ, Bruyn GW - *Handbook of Clinical Neurology Amsterdam*. 25<sup>th</sup> ed., North-Holland, 1976;437-466.
- Campbell JN, Raja SN, Cohen RH et al - Peripheral Neural Mechanisms of Nociception, em: Wall PD, Melzack R - *Textbook of Pain*. Edinburgh, Scotland, Churchill Livingstone, 1989;22-45.
- Piotrowski W, Foreman JC - Some effects of calcitonin gene-related peptide in human skin and on histamine release. *Br J Dermatol*, 1986;114:37-46.
- Guyton AC, Hall JE - Controle Local do Fluxo Sanguíneo pelos Tecidos, em: Guyton AC, Hall JE - *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002;166-173.
- O'Banion MK - Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol*, 1999;13:45-82.
- Ferreira SH - Hiperálgia inflamatória, óxido nítrico y control periférico del dolor. *Rev Latino Americana de Dolor*, 1995;12:6-17.
- Fletcher D, Kayser V, Guilbaud G - Influence of timing of administration on the analgesic effect of bupivacaine infiltration in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology*, 1996;84:1129-1137.

20. Aida S, Baba H, Yamakura T et al - The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*, 1999;89:711-716.
21. Woolf CJ - Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth*, 1989;63:139-146.
22. Woolf CJ, Chong MS - Preemptive analgesia – treating postoperative pain by prevention of the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993;77:362-379.
23. Lai J, Gold MS, Kim CS et al - Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002;95:143-152.
24. McMahon SB - Neuropathic Pain Mechanisms, em: Giamberardino MA – Pain 2002 – an Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle, IASP, 2002;155-161.
25. Mannion RJ, Doubell TP, Coggeshall RE et al - Collateral sprouting of uninjured primary afferent A-fibers into the superficial dorsal horn of the adult rat spinal cord after topical capsaicin treatment to the sciatic nerve. *J Neurosci*, 1996;16:5189-5195.
26. Rowbotham MC, Fields HL - The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain*, 1996; 119:347-354.
27. Choi B, Rowbotham MC - Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain*, 1997;69:55-63.
28. Alan NS - Controle da dor no período perioperatório. *Clin Cirurg Am Norte*, 1999;79:197-211.
29. Dickenson AH, Sullivan AF - Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurons in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or pos formalin. *Pain*, 1987; 30:349-360.
30. Woolf CJ - Somatic pain – pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth*, 1995;75:169-176.
31. Dickenson AH - Recent advances in the physiology and pharmacology of pain: plasticity and its implications for clinical analgesia. *J Psychopharm*, 1991;5:342-351.
- 32.Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R - Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res*, 1990;535:155-158.
33. Malmberg AB, Yaksh TL - Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*, 1992;257:1276-1279.
34. Ji RR, Kohno T, Moore KA et al - Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*, 2003;26:696-705.
35. Woolf CJ, Salter MW - Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000;288:1765-1769.
36. Li J, Simone DA, Larson AA - Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*, 1999;79:75-82.
37. Randic M, Jiang MC, Cerne R - Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci*, 1993;13:5228-5241.
38. Ji RR, Samad TA, Jin SX et al - p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*, 2002;36:57-68.
39. Sandkuhler J - Learning and memory in pain pathways. *Pain*, 2000;88:113-118.
40. Hunt SP, Pini A, Evan G - Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature*, 1987; 328: 632-634.
41. Basbaum A, Bushnell MA - Pain: Basic Mechanisms, em: Giamberardino MA – Pain 2002 – an updated Review: Refresher Course Syllabus. 1<sup>st</sup> ed., Seattle, IASP, 2002;3-7.
42. Otten U, Goedert M, Mayer N et al - Requirement of nerve growth factor for development of substance P-containing sensory neurones. *Nature*, 1980;287:158-159.
43. Basbaum AI - Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. *Proc Natl Acad Sci*, 1999;96:7739-7743.
44. Neeck G - Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Res Rev*, 2002;1:243-255.
45. Desein PH, Shipton EA, Stanwix AE et al - Neuroendocrine deficiency-mediated development and persistence of pain in fibromyalgia: a promising paradigm? *Pain*, 2000;86:213-215.

#### RESUMEN

Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, Carvalho LR, Barros GAM, Garcia JBS, Sakata RK — Dolor: Aspectos Actuales de la Sensibilización Periférica y Central.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *Las recientes investigaciones se han centrado en la plasticidad bioquímica y estructural del sistema nervioso proveniente de la lesión tisular. Los mecanismos involucrados en transición del dolor agudo para crónico son complejos e involucran la interacción de sistemas receptores y el flujo de iones intracelulares, sistemas de segundo mensajero y nuevas conexiones sinápticas. El objetivo de este artículo fue discutir los nuevos mecanismos que envuelven la sensibilización periférica y central.*

**CONTENIDO:** *La lesión tisular provoca un aumento en la respuesta de los nociceptores, llamada sensibilización o facilitación. Esos fenómenos empiezan después de la liberación local de mediadores inflamatorios y de la activación de células del sistema inmune o de receptores específicos en el sistema nervioso periférico y central.*

**CONCLUSIONES:** *Las lesiones del tejido y de las neuronas resultan en una sensibilización de nociceptores y en la facilitación de la conducción nerviosa central y periférica.*