

Citocinas Pró-inflamatórias e Dor

Pro-inflammatory Cytokines and Pain

Durval Campos Kraychete⁽¹⁾, Maria Thais de Andrade Calasans⁽²⁾, Camila Motta Leal Valente⁽³⁾

RESUMO

Este artigo revisa a interação entre citocinas, células da glia e o mecanismo de dor. O ser vivo é capaz de identificar um estímulo agressivo e memorizá-lo para sua defesa diante de uma nova ameaça, através de fenômenos motores de retirada e ativação do sistema nervoso simpático. Como as células da glia possuem os mesmos sistemas de receptores e de transdutores do sinal que os neurônios, há interação dinâmica entre essas células na amplificação da resposta neuronal à agressão periférica ou central. Em ambas, a lesão tissular ativa as células endoteliais, a microglia e os astrócitos, com conseqüente infiltração de células do sistema imune no local da agressão, e a produção de citocinas e de quimiocinas. De forma que, na persistência do estímulo agressivo local, as propriedades auto-regulatórias da resposta glial não seriam mais capazes de manter adequadamente a homeostase bioquímica, evoluindo o neurônio para disfunção celular e morte programada. Por outro lado, em doenças que cursam com processo inflamatório agudo ou crônico, é possível que as citocinas induzam o organismo a criar uma série de respostas na tentativa de acelerar as reações enzimáticas defensivas, reduzir a replicação de patógenos, aumentar a proliferação de células imune, imobilizar a área que foi lesada e conservar energia. Desse modo, as citocinas podem ser reconhecidas por neurônios e utilizadas para desencadear diversas reações intracelulares que irão determinar alterações na atividade elétrica do nervo por tempo indefinido.

Palavras-chave: dor, citocinas, neuroplasticidade.

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso sensorial é especializado em detectar e reagir a um estímulo externo e, na medida da evolução da complexidade genética característica de cada espécie, as proteínas transdutoras possibilitaram diferenciar o estímulo agressivo do inócuo. Os receptores nervosos periféricos para a dor foram, então, se desenvolvendo ao longo do tempo, de maneira a ampliar e facilitar a condução nervosa

ABSTRACT

This review aims to describe the interaction between cytokines, glial cells and pain mechanism. Humans can identify an aggressive stimulus and memorize it for their own defense to face new threats through a withdrawal motor phenomenon and sympathetic nervous system activation. As the glial cells have the same receptors and transduction systems as neurons, there is dynamic interaction between these cells in the amplification of neuronal response to the peripheral or central aggression. In both, tissue injury activates endothelial cells, the microglia, the astrocytes, permeating the site with immune cells and producing cytokines and chemokines. If the aggressive stimulus persists, glial responses' self-regulatory properties would not be able to maintain appropriate biochemical homeostasis making the neuron develop to cell dysfunction and programmed death. From the other side, in diseases with chronic or acute inflammatory process it is possible that cytokines induce responses in order to accelerate defensive enzymatic reactions, reduce pathogenic replication, increase immune cells proliferation, fix injured site and conserve energy. And so, cytokines can be recognized by neurons and used to provoke several intracellular reactions that will determine electric nervous activity alterations for undetermined time.

Keywords: pain, cytokines, neuroplasticity.

após estímulo de alto limiar. Isso com o objetivo de evitar situações desagradáveis, manter as funções fisiológicas e preservar a vida⁽¹⁾.

O conceito de neuroplasticidade enfatiza as modificações funcionais e estruturais dos nociceptores decorrentes da lesão tissular. Assim, o ser vivo memoriza que aquele estímulo foi agressivo e pode apresentar, prontamente, quando diante de uma nova ameaça, reações nervosas

Recebido em 14/07/05. Aprovado, após revisão, em 28/01/06

1. Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Coordenador Médico do Centro de Dor do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES).

2. Enfermeira mestranda na área do cuidar pela Escola de Enfermagem da UFBA, Coordenadora de Enfermagem do Centro de Dor do HUPES, especialista em Dor, integrante do Grupo de Estudos sobre a Saúde da Criança e do Adolescente (CRESCER/UFBA) e professora titular da Faculdade de Tecnologia e Ciências.

3. Acadêmica da Escola de Enfermagem da UFBA, Estagiária do Centro de Dor da HUPES, voluntária do CRESCER/UFBA.

Endereço para correspondência: Durval Campos Kraychete, Rua Rio São Pedro 327, apto 401, Graça, CEP 40350-150, BA, Brasil, tel: (71) 9983-2772, e-mail: dkt@terra.com.br

de escape ou fuga, caracterizada por fenômenos motores de retirada e ativação do sistema nervoso simpático. Esse aumento da eficácia da condução sináptica é descrito na literatura como sensibilização, está presente em todo paciente com dor crônica e pode acometer o sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP)⁽²⁾.

A história de trauma, de infecções virais, de doenças vasculares, de distúrbios endócrinos ou metabólicos, de deficiência nutricional, de processos inflamatórios ou auto-imunes contribui de forma evidente para a lesão ou estimulação do sistema nervoso. Dessa forma, as alterações da localização e da expressão de canais iônicos, de receptores e de sinapses nervosas e as mudanças da distribuição e da cinética de neurotransmissores e de neuromediadores permitem que os neurônios centrais ou periféricos atinjam o limiar para despolarização mais precocemente, gerando descargas ectópicas que se amplificam e ativam células vizinhas. Pode-se inferir, então, que a dor crônica é um estado de constante facilitação da condução nervosa, quando estímulos que outrora inócuos podem ser interpretados como dor (alodínia) ou quando a resposta ao estímulo doloroso não é proporcional à intensidade da agressão (hiperalgesia).

A SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Diversos são os neuromediadores inflamatórios que, quando liberados de macrófagos, mastócitos, células endoteliais ou nervos traumatizados, ativam os nociceptores (fibras nervosas tipos A δ e C), facilitando a transmissão dolorosa e as alterações inflamatórias periféricas e, conseqüentemente, o quadro de hiperalgesia. Dentre esses, destacam-se a acetilcolina, a bradicinina, o leucotrieno, a substância P, o fator de ativação plaquetário, os radicais ácidos, os íons potássio, as prostaglandinas, as tromboxanas, as interleucinas e fator de crescimento nervoso (NGF)⁽³⁾.

A bradicinina, a prostaglandina E₂, o fator de crescimento nervoso (NGF) e as interleucinas pró-inflamatórias, contudo, parecem exercer papel fundamental na nocicepção periférica. A prostaglandina e a bradicinina causam alterações em receptores vanilóides específicos (TRPV1) acoplados a canais iônicos ligante-dependente via ativação do adenosinomonofosfato cíclico (AMPC), e das proteinocinasas A (PKA) e C (PKC), reduzindo o tempo pós-hiperpolarização da membrana neural, causando, então, redução do limiar para disparo da fibra nervosa⁽⁴⁾.

As neurotrofinas aumentam a síntese, o transporte axonal anterógrado e quantidade de substância P (SP) e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) nas fibras C tipo I e reduzem a atividade do ácido gama-

aminobutírico (GABA), tanto nas terminações nervosas periféricas quanto nas centrais⁽⁵⁾. Ao lado disso, provocam mudanças nos receptores vanilóides (VRI) de fibras A δ acoplados a canais iônicos ligante-dependente e acionam as proteinocinasas ativadas por mitógenos (MAPK) que podem fosforilar o AMPC e iniciar a transcrição gênica, responsável por alterações fenotípicas que contribuirão para amplificação da eficácia sináptica⁽⁶⁾.

Conclui-se, então, que os neuromediadores periféricos facilitam a despolarização da membrana neuronal por tempo prolongado, exacerbando a hiperalgesia ou a alodínia. Isso pode ser evidenciado pelo aumento da condutividade de canais de sódio ou cálcio ou pela redução do influxo de potássio ou cloro para o intracelular⁽³⁾.

Os canais de sódio estão envolvidos na gênese da hiperexcitabilidade neuronal e podem ser classificados em dois grandes grupos: os sensíveis à tetrodoxina (TTXs), que estão presentes nas fibras A δ , em todo sistema nervoso e no gânglio da raiz dorsal, e os resistente à tetrodoxina (TTXr), que são encontrados especialmente nas fibras C do gânglio da raiz dorsal⁽⁷⁾.

Apesar de a lesão periférica da fibra nervosa tipo C provocar redução no corno dorsal da medula espinhal de substância P, de fatores neurotróficos derivados do cérebro (BDNF), de receptores vanilóides e purinérgicos (VRI e P2X₃) e de canais de cálcio Tipo N de alta voltagem, há regulação para cima 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⁽⁸⁾. O oposto 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⁽⁸⁾.

Também pode haver, em ambas as situações descritas, especialmente na lesão de fibras C, aumento de substância P (SP) e de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) nas fibras A β (mecanorreceptores de baixo limiar), assim como brotamento dessas no local das conexões aferentes das fibras C (lâmina II), ampliando o campo receptivo do neurônio e facilitando a interpretação de estímulos mecânicos periféricos inócuos como agressivos⁽⁹⁾. Isso explica, por exemplo, a alodínia mecânica que acontece na neuralgia pós-herpética⁽¹⁰⁾. Outra possibilidade seria a do brotamento de axônio noradrenérgico simpático no gânglio da raiz dorsal, ao redor de neurônios de diâmetro largo (fibras A δ), sugerindo a hipótese da ativação de fibras aferentes

sensitivas após a estimulação simpática⁽¹¹⁾. 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⁽⁸⁾.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As lesões que se iniciam no SNP modificam a anatomia e a fisiologia do SNC com hiperatividade celular que é predominante nas lâminas I, II e V do corno dorsal da medula espinhal, no tálamo e no córtex cerebral. Isso pode se manter por um longo período ou indefinidamente, justificando o caráter crônico da dor⁽¹²⁾. A sensibilização do corno dorsal da medula espinhal pode ser independente (*wind up*, sensibilização sináptica clássica e potenciação de longo termo) ou dependente da transcrição gênica (fase tardia da potenciação de longo termo e facilitação de longo termo)⁽⁶⁾.

A sensibilização sináptica clássica é causada por uma seqüência sincronizada de estímulos periféricos nociceptivos repetidos ou uma única estimulação nociceptiva assíncrona, aumentando a resposta de aferentes de fibras A δ e C (potenciação homosináptica) e de aferentes de fibras A β não-estimulados (potenciação heterosináptica). Isso é conseqüência da liberação de aminoácidos excitatórios (aspartato e glutamato), de peptídeos (a substância P e o CGRP) e de neurotrofinas (NGF, BDNF) no corno dorsal da medula espinhal⁽²⁾.

Os receptores para os aminoácidos excitatórios são os ionotrópicos (Aminohidroximetilisoaxasolepropionico - AMPA; cainato; N-metil-D-aspartato, NMDA) e os metabotrópicos (Mrglu); para os peptídeos, as neurocininas (NK-1) e para as neurotrofinas, as tirosinases (trkA, trkB). Após a interação dessas substâncias nesses receptores específicos, ocorre a ativação de segundos mensageiros (cAMP, PKA, PKC, fosfatidilinositol, fosfolipase C, fosfolipase A₂) que promovem a abertura de canais de cálcio e, conseqüentemente, a produção de prostaglandinas e óxido nítrico, que saem do intracelular em direção à fenda sináptica, causando mais liberação de glutamato, aspartato, substância P e CGRP⁽⁶⁾.

O *wind up* é o resultado da somatória de potenciais pós-sinápticos lentos após estimulação aferente de baixa freqüência (< 5Hz) repetida e por tempo prolongado. Isso estimula a liberação de neurotransmissores excitatórios (aspartato e glutamato) no corno dorsal da medula espinhal e produz a desmortalização relacionada à remoção do bloqueio voltagem-dependente exercido pelo magnésio nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Ocorre, então, aumento da

condutividade de cálcio e da resposta à dor, a cada estímulo repetido e de mesma intensidade⁽¹³⁾.

A potenciação de longo termo, embora mais estudada no hipocampo e nas áreas corticais, pode ser decorrente de seqüência de estímulos nociceptivos breves e de alta freqüência. Isso provocaria a ativação de receptores AMPA e NK1 e de canais de cálcio, ocorrendo resposta pós-sináptica prolongada e excitatória, principalmente em neurônios da lâmina I⁽¹⁴⁾.

Os mecanismos que contribuem para o aumento da eficácia da transmissão sináptica seriam, então, decorrentes da fosforilação dos receptores de membrana e das alterações do tempo de abertura dos canais iônicos, ou da formação e transporte de substâncias excitatórias do interior da célula para a fenda sináptica. No corno dorsal da medula espinhal as proteinocinas ativadas por mitógenos (MAPK) modulam a fosforilação dos receptores NMDA e AMPA, amplificando a resposta nociceptiva⁽¹⁵⁾.

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⁽¹⁶⁾.

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 jun), de enzimas COX-2 e de genes de resposta lenta que codificam a pró-dinorfina, o receptor NK-1 e a tirosinase-b (trb) no corno dorsal da medula espinhal. Há, além disso, regulação “para cima” das vias para síntese de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. Dessa forma, ocorre mudança fenotípica no gânglio da raiz dorsal⁽¹⁷⁾. Todos esses genes possuem locais para o elemento resposta do AMPc (CRE) na região dos promotores, e a via ERK-CREB e media a ativação do CRE⁽¹³⁾.

A facilitação de longo termo pode ser uma resposta restrita ao aferente da fibra nociceptiva (devido à lesão tissular) ou difusa, caso o estímulo nociceptivo seja decorrente de alterações sistêmicas. Isso pode levar várias horas para se manifestar e se prolongar por tempo indeterminado⁽⁶⁾.

Outro fator transcricional que pode ser ativado durante o estímulo nociceptivo é o NF- κ B. O NF- κ B é também ativado por mais de 150 estímulos e resulta na indução de inúmeros genes que influenciam na sobrevivência e na manutenção da integridade da função celular. Genes regulados pela NF- κ B incluem os : ciclooxigenases tipo 2 (COX-2), óxido nítrico sintetase (iNOS), prostaglandina-sintetase-2, interleucina 6, interleucina 1- β , dinorfina e moléculas de adesão vascular e intercelular⁽¹⁸⁾.

RESPOSTAS SEGMENTARES E SUPRA-SEGMENTARES À DOR

As fibras nociceptivas cruzam a linha média ao nível do corno dorsal da medula espinhal e ascendem pelos tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, coluna dorsal pós-sináptica e sistema espinopontoamigdaliano. Algumas dessas fibras terminam no núcleo talâmico ventroposteromedial (VPM) e posteriormente ascendem para o córtex cerebral somestésico (S1 e S2), córtex insular e cingular anterior. Outros neurônios projetam axônios para o hipotálamo, formação reticular, substância periaquedutal cinzenta, núcleo medial e intratalâmico e estruturas do cérebro anterior que são responsáveis pelas respostas neuroendócrinas e emocionais à dor⁽¹⁹⁾.

A ativação da fibra nociceptiva periférica 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⁽²⁰⁾. 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⁽²¹⁾.

Por outro lado, as fibras adrenérgicas, além de contribuir com o processo supracitado, aumentam a sensibilidade da fibra nociceptiva à ação de bradicinina. Potencializa esses efeitos, o vasoespasmo e o espasmo muscular, reflexos que proporcionam liberação de radicais ácidos e, conseqüentemente, a redução do limiar “para disparo” da fibra nociceptiva⁽²²⁾.

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 amplificar 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 tireoideanos e dos gonadais, tornando o sistema de defesa hipoativo⁽²³⁾. Esse modelo tenta explicar a fibromialgia ou a dor miofascial. Nessas doenças é possível que aconteça aumento da secreção hipotalâmica de CRH com regulação “para baixo” dos receptores na hipófise, níveis elevados de ACTH e baixos de cortisol, e resistência periférica à ação do cortisol⁽²⁴⁾.

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 SNC; 2) aumentar a produção de fator de crescimento nervoso (NGF) e da substância P e 3) aumentar a produção de citocinas e, conseqüentemente, de NGF⁽²⁵⁾.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

No SNC ou SNP, a lesão tissular ativa as células endoteliais, a micróglia e os astrócitos. Ocorrem, então, a infiltração de células do sistema imune no local da agressão e a produção de citocinas e de quimiocinas⁽²⁶⁾. A micróglia, célula de origem monocítica, é o macrófago do sistema nervoso relacionada ao sistema imune⁽²⁷⁾. Apesar de o sinal inicial para ativação da micróglia não estar claramente definido, acontecem alterações metabólicas, ácido-básicas e dos canais iônicos no micro-ambiente da agressão tissular, com excitabilidade neuronal, de forma que, na persistência do estímulo agressivo local, as propriedades auto-regulatórias da resposta glial não seriam mais capazes de manter adequadamente a homeostase bioquímica, evoluindo, o neurônio, para disfunção celular e morte programada⁽²⁸⁾. Assim, as pesquisas mais recentes que estabelecem a relação entre a função neuroimune e a nocicepção estão focadas na compreensão do papel das citocinas, quimiocinas e neurotrofinas no início e na manutenção das síndromes dolorosas crônicas, principalmente a dor neuropática.

Citocinas são um grupo heterogêneo de proteínas de baixo peso molecular, extremamente potentes, que iniciam sua ação através da ligação a receptores específicos, provocando alteração da síntese do RNA e de proteínas de diferentes células do organismo. Podem agir no local onde são produzidas, em células próximas ou são secretadas para circulação, com efeitos à distância⁽²⁹⁾.

Os moluscos são um modelo experimental bem utilizado para estudar as alterações neuroimunes decorrentes da lesão tissular. Na *Aplysia californica*, invertebrado semelhante a uma lesma, o sistema imune pode reconhecer uma partícula estranha pelos amebócitos (células com características morfológicas semelhantes aos leucócitos polimorfonucleares) e desenvolver as respostas de quimiotaxia, fagocitose e encapsulação. Assim, a lesão ou ligadura de nervos periféricos, sem lesão anatômica, resultaria em quimiotaxia de amebócitos para o local e liberação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e o TNF. Esse processo provoca um transporte axonal retrógrado de proteínas para o corpo celular que é reconhecido por neurônios e

utilizado para desencadear reações intracelulares que irão determinar: 1) redução do limiar do potencial de repouso e da amplitude da onda de hiperpolarização; 2) aumento da duração da amplitude do potencial de ação e 3) tendência do neurônio disparar descargas elétricas subsequentes em resposta ao breve estímulo intracelular despolarizante⁽³⁰⁾. Isso aumenta a sensibilidade dos nociceptores mecânicos e protege aqueles animais invertebrados, de forma a desencadear reflexos imediatos a estímulos agressivos subsequentes. Além disso, a presença de lectinas (complexo de proteínas que se ligam a carboidratos específicos) confere a capacidade dos invertebrados de aglutinar e opsonizar partículas estranhas e induzir a produção de IL-2 em células T estimuladas em humanos⁽³¹⁾, constatando que o princípio básico da resposta imune é semelhante em vertebrados e invertebrados. As semelhanças das reações neuroimunes entre moluscos e mamíferos foram constatadas porque a liberação parácrina de citocinas pelos mastócitos de porcos causa alterações na atividade elétrica de neurônios do plexo mioentérico e do gânglio cervical desses animais^(32, 33). Assim, existem em ambas as espécies a modulação da atividade sináptica pelas citocinas, aumentando a eficácia da transmissão nervosa, semelhante à encontrada nos casos de dor neuropática, ou seja, a redução do limiar para resposta nociceptiva e a geração de atividade neuronal ectópica nos aferentes sensitivos das fibras Aδ e C⁽³⁰⁾.

O TNF é o protótipo da citocina pró-inflamatória pela capacidade de iniciar a cascata de ativação de outras citocinas e de fatores tróficos⁽³⁴⁾. O TNF pode ser liberado por diversas células, inclusive as de Schwann, e exercer seus efeitos através da interação com o receptor do TNF tipo I (sTNRF1), que tem sua expressão aumentada após a lesão neuronal⁽³⁵⁾. O complexo TNF-receptor exerce sua ação via molécula transdutora de sinal p38 MAPK⁽¹⁵⁾, aumentando a condutividade de canais de sódio dependente de voltagem. Essa hipótese é fortalecida porque a infusão intratecal de inibidor do p38 reduz a alodínia e a fosforilação da p38 MAPK⁽³⁵⁾. De outro modo, a IL-1 β interage com o receptor para IL-1 β tipo I (IL1RI), ativando a proteinocinase (PKC) específica. Há, também, expressão desses receptores no gânglio da raiz dorsal, sugerindo a ação autócrina e parácrina da IL-1 β no processo sensorial⁽³⁶⁾. Em modelos murinos de neuropatia, a administração de antagonistas de receptores IL1RI reduz o comportamento doloroso dos animais⁽³⁷⁾.

O efeito neuronal da IL-6 também depende da presença do seu receptor solúvel, e esse complexo age como agonista em células que expressam a molécula transdutora de sinal gp130, como a subunidade β do receptor IL-6 alterando

a dinâmica intracelular. Estudos prévios *in vivo* e *in vitro* demonstraram a liberação de CGRP à exposição do complexo IL6/sIL6-R em neurônios nociceptivos, ocorrendo hiperalgesia térmica⁽³⁸⁾.

A hiperalgesia térmica e a alodínia mecânica podem ser constatadas pós a injeção intraperitoneal⁽³⁹⁾, intraplantar⁽⁴⁰⁾, subcutânea⁽⁴¹⁾, endo⁽⁴²⁾ ou perineural⁽⁴³⁾ de citocinas (IL-1β, TNF, IL-6 e IL-8). Esse fato pode ser decorrente: 1) do transporte axonal retrógrado de citocinas do aferente nociceptivo para o corno dorsal da medula espinhal⁽⁴⁴⁾; 2) do transporte centrífugo dessas substâncias através de projeções do funículo dorso-lateral com produção de substância P e CGRP, ativação de receptores NMDA e produção de prostaglandinas⁽³⁹⁾; 3) da liberação de bradicinina e ativação de receptores para bradicinina tipo I⁽⁴⁵⁾; 4) da ativação do sistema nervoso neurovegetativo⁽⁴⁶⁾; 5) ativação direta de tradutores de sinal, receptores e canais dos aferentes nociceptivos⁽³⁶⁾.

A IL-1β e o TNF podem regular “para cima” a expressão de fator de crescimento nervoso (NGF), da ciclooxigenase-2 (COX-2), do óxido nítrico sintetase (NOS) e estimular o brotamento simpático no gânglio da raiz dorsal, alterando a plasticidade sináptica para o estado de facilitação de longo termo⁽⁴⁰⁾. Além disso, é possível que a IL-1β iniba a habilidade das células da glia de remover o glutamato da fenda sináptica, contribuindo para hiperexcitabilidade neuronal. De modo adicional, as células da glia possuem os mesmos sistemas de receptores e de transdutores do sinal que os neurônios, de forma que há interação dinâmica entre essas células na amplificação da resposta neuronal à agressão periférica ou central⁽⁴⁷⁾. O interessante e curioso, entretanto, é que esse fenômeno pode ser observado apenas com o aumento da concentração de citocinas nos tecidos e na ausência de níveis plasmáticos detectáveis⁽²⁸⁾. Dessa forma, ainda não foi identificado o marcador específico que diferencie o trauma do estímulo nociceptivo⁽³⁹⁾.

Por outro lado, em doenças que cursam com processo inflamatório agudo ou crônico, é possível que as citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF) induzam o organismo a criar uma série de respostas caracterizadas por febre, aumento do sono e da síntese de proteínas pelo fígado, redução da ingestão de água e de alimentos, aumento da liberação de corticosteróides, alteração da atividade cerebral das monoaminas, diminuição da atividade do cotidiano e da interatividade social e hiperalgesia^(48, 49). Essas alterações ocorrem na tentativa de acelerar as reações enzimáticas defensivas, reduzir a replicação de patógenos, aumentar a proliferação de células imune, imobilizar a área que foi lesada e conservar energia. Como essas respostas possuem

características de ativação do sistema nervoso supra-segmentar, parecem que são mediadas pela ação das citocinas no encéfalo⁽⁵⁰⁾. Alguns autores demonstraram que a injeção sistêmica de IL-1 β produz o aumento na ativação de genes de formação imediata c-Fos em determinadas regiões cerebrais⁽⁵¹⁾. O mecanismo de ação das citocinas sistêmicas no encéfalo é motivo de várias especulações, visto que essas substâncias não atravessam a barreira hematoencefálica⁽⁵²⁾. Assim, as citocinas pró-inflamatórias poderiam penetrar no encéfalo por via de locais circunventriculares (áreas onde os capilares são fenestrados), por um processo de transporte ativo através de carreador, ou induzir a geração de outros neuromediadores através da ligação ao endotélio vascular⁽⁴⁹⁾. Também existe a possibilidade das citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 e IL-6) ativarem vias aferentes vagais na região subdiafragmática e nos ramos do hilo hepático e, conseqüentemente, a atividade vagal aferente no núcleo do trato solitário⁽⁵³⁾. Isso pode ser evidenciado em alguns estudos em que a vagotomia subdiafragmática, a ruptura funcional das células de Küpfer no fígado, a lesão do núcleo do trato solitário e o bloqueio do receptor da IL-1 β suprimem a resposta central⁽⁵⁴⁾.

Desse modo, nos traumas agudos, caso os níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias se mantenham elevados, a hiperalgesia, necessária para preservar a área agredida, pode se ampliar e se prolongar. Isso caracteriza a sensibilização da fibra nervosa periférica e pode explicar a síndrome dolorosa crônica⁽⁵⁵⁾.

As citocinas pró-inflamatórias parecem estar envolvidas na hiperalgesia e na alodínia mecânica decorrente da lesão nervosa por compressão. Diversos autores já demonstraram que em modelos de isquemia de troncos nervosos periféricos

em ratos ocorre maior expressão tissular de genes da família citocinas pró-inflamatórias que podem estar relacionadas à vacuolização da mielina, lesão da célula de Schwann e edema^(56, 57). Outro estudo, através de diversos modelos de compressão nervosa, evidenciou o aumento da expressão de células positivas para IL-6 ou TNF em ratos com alodínia em relação aos normais, correlacionando citocinas pró-inflamatórias com a intensidade do quadro patológico⁽⁵⁸⁾.

A compressão das raízes nervosas pelo disco intervertebral extruso ou herniado caracteriza outro modelo em que se pode estudar a fisiopatologia da dor nociceptiva e da neuropática, bem como a inter-relação com citocinas pró-inflamatórias⁽⁵⁹⁾. É provável que a ruptura do anel fibroso cause a liberação de substâncias (histamina, prostaglandinas e leucotrienos), as quais provocam a reação inflamatória e a sensibilização das terminações nervosas, surgindo o edema e a dor. Assim, ocorre a maior expressão de moléculas de adesão e infiltração de macrófagos e células T no local, causando aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1, IL-6 e IL-8) no disco intervertebral. Isso já foi constatado em estudos clínicos^(60, 61) e em animais de experimentação⁽⁶²⁾, assim como a relação entre citocinas pró-inflamatórias, metaloproteínases, moléculas tradutoras de sinal e severidade da lesão do disco⁽⁶³⁾. Outros autores encontraram aumento de citocinas no líquor⁽⁶⁴⁾ ou no soro⁽⁶⁵⁾, favorecendo a hipótese de que essas substâncias podem estar envolvidas na fisiopatologia do trauma do disco (extrusão ou seqüestro) e da nocicepção ou no relato da intensidade do sintoma. Desse modo, as citocinas podem ser reconhecidas por neurônios e utilizadas para desencadear reações intracelulares que irão determinar alterações na atividade elétrica do nervo por tempo indefinido.

REFERÊNCIAS

1. Walters ET: Injury-related behavior and neuronal plasticity: An evolutionary perspective on sensitization, hyperalgesia and analgesia. *Int Rev Neurobiol* 36: 325-427, 1994.
2. Woolf CJ, Salter MW: Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 288: 1765-9, 2000.
3. Wright A: Recent concepts in the neurophysiology of pain. *Manual Therapy* 4: 196-202, 1999.
4. Chuang HH, Prescott ED, Kong H et al: Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from ptdins(4,5)p2-mediated inhibition. *Nature* 411: 957-62, 2001.
5. Heppenstall PA, Lewin GR: Neurotrophins, nociceptors and pain. *Curr Op Anaesthesiol* 13: 573-6, 2000.
6. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ: Central sensitization and ltp: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 26: 696-705, 2003.
7. Lai J, Gold MS, Kim CS et al: Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, nav1.8. *Pain* 95: 143-52, 2002.
8. McMahon SB: Neuropathic pain mechanisms. In: Giamberardino MA (ed.), *Pain 2002 - an updated review: Refresher course syllabus*. IASP Press: Seattle, 155-161p., 2002.
9. Mannion RJ, Doubell TP, Coggeshall RE, Woolf CJ: 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* 16: 5189-95, 1996.
10. Rowbotham MC, Fields HL: The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 119: 347-54, 1996.

11. Choi B, Rowbotham MC: Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* 69: 55-63, 1997.
12. Bennett GJ: Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: Focus on the nmda-receptor. *J Pain Sympt Man* 19: S2-6, 2000.
13. Li J, Simone DA, Larson AA: Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 79: 75-82, 1999.
14. Randic M, Jiang MC, Cerne R: Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 13: 5228-41, 1993.
15. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmolz R, Woolf CJ: P38 MAPk activation by ngf in primary sensory neurons after inflammation increases trpv1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 36: 57-68, 2002.
16. Sandkuhler J: Learning and memory in pain pathways. *Pain* 88: 113-8, 2000.
17. Hunt SP, Pini A, Evan G: Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 328: 632-4, 1987.
18. Jue DM, Jeon KI, Jeong JY: Nuclear factor kappa b (NF-kappa b) pathway as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *J Kor Med Sci* 14: 231-8, 1999.
19. Basbaum A, Bushnell MA: Pain: Basic mechanisms. In: Giamberardino MA (ed.), *Pain 2002-an updated review: Refresher course syllabus*. 1st ed., IASP Press: Seattle, 3-7p., 2002.
20. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, Crilly P, Winter J: Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neurosci* 62: 327-31, 1994.
21. Otten U, Goedert M, Mayer N, Lembeck F: Requirement of nerve growth factor for development of substance p-containing sensory neurones. *Nature* 287: 158-9, 1980.
22. Basbaum AI: Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 96: 7739-43, 1999.
23. Riedel W, Layka H, Neeck G: Secretory pattern of gh, tsh, thyroid hormones, acth, cortisol, fsh, and lh in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Rheumatology* 57: 81-7, 1998.
24. Neeck G: Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ag Res Review* 1: 243-55, 2002.
25. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI: Neuroendocrine deficiency-mediated development and persistence of pain in fibromyalgia: A promising paradigm? *Pain* 86: 213-5, 2000.
26. Nelson PT, Soma LA, Lavi E: Microglia in diseases of the central nervous system. *Ann Med* 34: 491-500, 2002.
27. Rezaic P, Male D: Mesoglia & microglia--a historical review of the concept of mononuclear phagocytes within the central nervous system. *J Histol Neurosci* 11: 325-74, 2002.
28. DeLeo JA, Yezierski RP: The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 90: 1-6, 2001.
29. Sheeran P, Hall GM: Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 78: 201-19, 1997.
30. Clatworthy AL, Castro GA, Budelmann BU, Walters ET: Induction of a cellular defense reaction is accompanied by an increase in sensory neuron excitability in alypsia. *J Neurosci* 14: 3263-70, 1994.
31. Zipris D, Gilboa-Garber N: Stimulation of human peripheral lymphocytes and induction of interleukin 2 production by a lectin from the gonad of the sea hare, *aplysia fasciata*. *Devel Compl Immunol* 11: 501-11, 1987.
32. Weinreich D, Udem BJ: Immunological regulation of synaptic transmission in isolated guinea pig autonomic ganglia. *J Clin Invest* 79: 1529-32, 1987.
33. Wood JD: Communication between mimi-brain in gut and the enteric immune system. *N Physioll Science* 6: 64-9, 1991.
34. McDermott MF: TNF and TNFr biology in health and disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 47: 619-35, 2001.
35. Schafers M, Svensson CI, Sommer C, Sorkin LS: Tumor necrosis factor-alpha induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 mapk in primary sensory neurons. *J Neurosci* 23: 2517-21, 2003.
36. Sommer C, Kress M: Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscien Letters* 361: 184-7, 2004.
37. Sommer C, Petrusch S, Lindenlaub T, Toyka KV: Neutralizing antibodies to interleukin 1-receptor reduce pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. *Neuroscience Letters* 270: 25-8, 1999.
38. Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M: Interleukin-6 in combination with its soluble il-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. *Pain* 96: 57-62, 2002.
39. Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, Smith KP, Martin D, Maier SF: Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Research* 654: 15-26, 1994.
40. Woolf CJ, Allchorne A, Safieh-Garabedian B, Poole S: Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: The contribution of tumour necrosis factor alpha. *Br J Pharmacol* 121: 417-24, 1997.
41. Junger H, Sorkin LS: Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF. *Pain* 85: 145-51, 2000.
42. Wagner R, Myers RR: Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport* 7: 2897-901, 1996.
43. Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR: Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience* 81: 255-62, 1997.
44. Shubayev VI, Myers RR: Axonal transport of tnf-alpha in painful neuropathy: Distribution of ligand tracer and tnf receptors. *J Neuroimmunol* 114: 48-56, 2001.
45. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Cunha FQ, Poole S: Bradykinin release of tnf-alpha plays a key role in the development of inflammatory hyperalgesia. *Agents Actions* 38: C7-9, 1993.
46. Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, Ferreira SH: Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. *Br J Pharmacol* 104: 765-7, 1991.
47. Meller ST, Dykstra C, Grzybycki D, Murphy S, Gebhart GF: The possible role of glia in nociceptive processing and hyperalgesia in the spinal cord of the rat. *Neuropharmacology* 33: 1471-8, 1994.
48. Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265: 621-36, 1990.
49. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE: Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 57:1011-26, 1995.
50. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE: Immune activation: The role

- of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 63: 289-302, 1995.
51. Ericsson A, Kovacs KJ, Sawchenko PE: A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *J Neurosci* 14: 897-913, 1994.
 52. Banks WA, Kastin AJ: Saturable transport of peptides across the blood-brain barrier. *Life Science* 41: 1319-38, 1987.
 53. Fleshner M, Goehler LE, Hermann J, Relton JK, Maier SF, Watkins LR: Interleukin-1 beta induced corticosterone elevation and hypothalamic ne depletion is vagally mediated. *Brain Res Bull* 37: 605-10, 1995.
 54. Goehler LE, Busch CR, Tartaglia N, et al: Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaphragmatic vagotomy: Further evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* 185: 163-6, 1995.
 55. Thompson ME, Barkhuizen A: Fibromyalgia, hepatitis c infection, and the cytokine connection. *Curr PainHeadache Rep* 7: 342-7, 2003.
 56. Arruda JL, Colburn RW, Rickman AJ, Rutkowski MD, DeLeo JA: Increase of interleukin-6 mRNA in the spinal cord following peripheral nerve injury in the rat: Potential role of il-6 in neuropathic pain. *Brain Res: Mol Brain Res* 62: 228-35, 1998.
 57. Okamoto K, Martin DP, Schmelzer JD, Mitsui Y, Low PA: Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in rat sciatic nerve chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Exp Neurol* 169: 386-91, 2001.
 58. Cui JG, Holmin S, Mathiesen T, Meyerson BA, Linderth B: Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain* 88: 239-48, 2000.
 59. Homma Y, Brull SJ, Zhang JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. *Pain* 95: 239-46, 2002.
 60. Winkelstein BA, Rutkowski MD, Weinstein JN, DeLeo JA. Quantification of neural tissue injury in a rat radiculopathy model: Comparison of local deformation, behavioral outcomes, and spinal cytokine mRNA for two surgeons. *J Neurosci Meth* 111: 49-57, 2001.
 61. Burke JG, Watson RW, McCormack D, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM: Spontaneous production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by the human lumbar intervertebral disc. *Spine* 27: 1402-7, 2002.
 62. Omarker K, Myers RR: Pathogenesis of sciatic pain: Role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion. *Pain* 78: 99-105, 1998.
 63. Specchia N, Pagnotta A, Toesca A, Greco F: Cytokines and growth factors in the protruded intervertebral disc of the lumbar spine. *Eur Spine J* 11: 145-51, 2002.
 64. Brisby H, Omarker K, Larsson K, Nutu M, Rydevik B: Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J* 11: 62-6, 2002.
 65. Geiss A, Varadi E, Steinbach K, Bauer HW, Anton F: Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neurosci Lett* 237: 65-8, 1997.