

Dor Neuropática – Aspectos Neuroquímicos*

Neuropathic Pain – Neurochemical Aspects

Durval Campos Kraychete, TSA¹, Judymara Lauzi Gozzani, TSA², Angiolina Campos Kraychete³

RESUMO

Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC — Dor Neuropática – Aspectos Neuroquímicos.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor neuropática é causada por lesão ou inflamação do sistema nervoso. É síndrome complexa, com mecanismos biológicos pouco esclarecidos, envolvendo teorias inflamatórias e imunes. O objetivo desta revisão foi descrever os principais fatores biológicos relacionados com a dor neuropática, associando de forma lógica as hipóteses sugeridas pela literatura.

CONTEÚDO: Foram descritos os principais neuromediadores, canais iônicos e células, incluindo as do sistema imune envolvidos na excitabilidade neuronal, assim como enfatizada possível sequência de ativação ou interação desses agentes na alteração neuropilástica decorrente da agressão ao nervo.

CONCLUSÕES: Do estudo, foi possível concluir que os avanços no conhecimento da fisiopatologia da dor neuropática podem determinar novos alvos para abordagem farmacológica dessa síndrome.

Unitermos: DOR: neuropática; FISILOGIA: neurotransmissores.

SUMMARY

Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC — Neuropathic Pain – Neurochemical Aspects.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Neuropathic pain is caused by damage or inflammation of the nervous system. It is a complex syndrome and its biological mechanisms, involving inflammatory and immunologic theories, are not clear. The objective of this review was to describe the main biologic factors associated with neuropathic pain, making a logical association between hypotheses suggested in the literature.

*Recebido da (Received from) Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA

1. Professor Adjunto de Anestesiologia – UFBA; Coordenador do Ambulatório de Dor – UFBA

2. Editor-Chefe da Revista Brasileira de Anestesiologia; Coordenador do Serviço de Dor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, SP

3. Médica Estagiária do Ambulatório de Dor – UFBA

Apresentado (Submitted) em 16 de fevereiro de 2008
Aceito (Accepted) para publicação em 23 de junho de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dr. Durval Campos Kraychete
Rua Rio de São Pedro, 327/401 — Graça
40150-350 Salvador, BA
E-mail: dkt@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

CONTENTS: The main neuromediators, ion channels, and cells, including cells in the nervous system involved in neuronal excitation are described, and the possible activation sequence or interaction among those agents in the neoplastic change secondary to nerve damage are emphasized.

CONCLUSIONS: It was possible to conclude that the advances on the knowledge of the pathophysiology of neuropathic pain can determine new pharmacologic approaches for this syndrome.

Key Words: PAIN: neuropathic; PHYSIOLOGY: neurotransmitters.

INTRODUÇÃO

A dor neuropática é definida como dor decorrente de lesão ou disfunção do nervo e de modo mais amplo, como consequência de lesão ou doença do sistema somestésico¹. É uma síndrome complexa, com mecanismos biológicos pouco esclarecidos, envolvendo teorias inflamatórias e imunes.

MODELOS EXPERIMENTAIS PARA ESTUDO DA DOR NEUROPÁTICA

A maioria dos modelos experimentais descritos na literatura foi em ratos e se desenvolveu a partir de lesões periféricas traumáticas, metabólicas ou tóxicas:

1. Ligadura do nervo espinal (SNL) – um ou mais nervos espinais que vão para a pata são apertados por laço e cortados.
2. Ligadura isquiática parcial (PSL) – parte do nervo isquiático é apertada por laço.
3. Lesão constritiva crônica (CCI) – inclui a colocação de quatro ligaduras apertadas com fio cromado no nervo isquiático.
4. Lesão limitada do nervo (SNI) – são cortados os nervos fibular e tibial posterior e poupado o sural. Essa técnica provoca alterações comportamentais de longa duração.

Outros métodos incluem a injeção intraperitoneal de estrep-tococina para mimetizar neuropatia diabética ou de paclitaxel e vincristina para neuropatia induzida por quimioterapia. Os modelos para dor central usam a contusão (trauma utilizando a força do impacto com deslocamento tissular), ou lesões isquêmicas por compressão lenta por meio de pinçamento ou da insuflação com balonetes. Métodos citotóxicos empregam a injeção de análogos de glutamato (cainato) ou de substâncias que permitem a lesão de locais específicos da substância cinzenta. As técnicas descritas visam a provocar hiperalgesia mecânica e térmica^{2,3}.

HIPERALGESIA SECUNDÁRIA E SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Hiperalgia secundária é decorrente do comprometimento de tecidos neurais e não-neurais adjacentes à lesão primária e está associada à sensibilização central. Assim, pacientes com dor neuropática podem sentir alodinia mecânica na pele, relacionada com a transmissão nervosa por fibras A β . Isso porque o estímulo nocivo proveniente de fibras A δ ao alcançar o corno dorsal da medula espinal (lâmina I) pode ativar as células de variação dinâmica ampla (lâmina V) e aumentar a eficácia sináptica das fibras A β . Assim, a perda da função tátil em pacientes com dor neuropática pode provocar o desaparecimento da alodinia ⁴.

Papel dos Aferentes Primários

O fato de receptores que se expressam predominantemente nas fibras nervosas de pequeno diâmetro, como os canabíoides e fatores neurotróficos, quando estimulados reverterem a hiperalgia térmica e mecânica após SNL, fortalece a hipótese de que dor neuropática está relacionada com o trauma do aferente primário ^{5,6}.

Hipótese do Aferente Primário Lesado

Na lesão do aferente primário está bem documentado que há atividade espontânea e ectópica a estímulos térmicos, químicos e mecânicos do neuroma traumático ⁷. Lesão de fibras distais ao gânglio da raiz dorsal provoca degeneração valeriana no local, associada a fenômenos inflamatórios e ativação de macrófagos, facilitando descargas elétricas anormais de regiões não comprometidas pela lesão. Ocorre, então, aumento da expressão de receptores TRPV1 (receptor potencial transitório vanilóide tipo I), fatores neurotróficos derivados do encéfalo (BDNF) e neurotransmissores excitatórios, como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). As fibras C adjacentes e intactas, então, por pertencerem a um mesmo nervo ou fascículo das lesadas, desenvolvem aumento de sensibilidade a catecolaminas e da expressão de canais de sódio Nav 1.8. Isso poderia explicar por que a rizotomia de L₄ pode aliviar a hiperalgia mecânica decorrente da lesão de L₅ em ratos ^{2,3}. Também, a injeção de anestésico local direto no gânglio da raiz dorsal de L₅ em ratos submetidos ao modelo SNL reverteu alterações decorrentes da dor neuropática ⁸. Isso apesar da lesão de L₅ provocar atividade neuronal espontânea preferencial em fibras A δ . Esse fato sugere que a atividade espontânea da fibra A δ inicia a sensibilização central e altera a expressão fenotípica do aferente primário (fibras C). Uma nova expressão de neuropeptídeos normalmente relacionados com fibras C pode ocorrer, assim como aumento da atividade espontânea de fibras A β ^{2,3}.

Hipótese do Aferente Primário Intacto

Após lesão do nervo periférico, atividade neuronal espontânea se desenvolve em aferentes primários que dividem a mesma inervação com fibras seccionadas. A incidência de

atividade neuronal espontânea é alta e em torno de 50%. Contudo, a lesão de nervo espinal em roedores provoca, em nervos intactos, sensibilidade aumentada à adrenalina e ao fator de necrose tumoral (TNF α)⁹. Há aumento da resposta ao calor e ao frio decorrente da maior expressão de proteínas para receptores potenciais transitórios (TRPV1) e canais sensíveis ao frio (TRPA1) no corno dorsal da medula espinal ¹⁰. Também existe aumento da expressão de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) para o gene relacionado com o peptídeo da calcitonina (CGRP), fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e receptores purinérgicos (P2X3) ^{2,3}.

Dor Mediada pelo Sistema Nervoso Simpático

A influência do sistema nervoso simpático em quadros de dor neuropática é muito relevante. Síndrome complexa regional é quadro clínico que se manifesta normalmente com dor intensa em extremidade. Os pacientes apresentam edema, hiperalgia ou alteração motora que pode melhorar com o emprego de bloqueio simpático ou de antagonistas de receptores α -adrenérgicos, indicando um componente simpático. Em modelos animais de dor neuropática de SNL no nível de L₆, mais de 60% dos nociceptores intactos exibem atividade espontânea e mais de 50% respondem a agonistas α -adrenérgicos ^{2,3}.

Canais de Sódio

Os canais de sódio Nav 1.3, 1.7, 1.8 e 1.9 são encontrados no gânglio da raiz dorsal e estão envolvidos na geração de potencial de ação e condução de nociceptores. Os Nav 1.3 e 1.7 são sensíveis a tetrodoxina e os outros dois insensíveis. Há um aumento da expressão de Nav 1.3 no gânglio da raiz dorsal de axônios lesados. Esse canal possui propriedades cinéticas que facilitam a descarga repetitiva. A subunidade β 2 regula a abertura do canal, e ratos que não expressam essa subunidade não desenvolvem hiperalgia mecânica após lesão de nervo. Assim, a grande densidade de canais de sódio voltagem dependente no nervo lesado, pode fazer com que a despolarização neuronal dure mais tempo que o período refratário dos canais de sódio adjacentes, permitindo que o potencial de ação se propague de forma antidrômica (de proximal para distal) nos nervos. As frequências de pulsos rápidos em fibras de grosso calibre podem levar à sensibilização central, pois podem estimular fibras nociceptivas adjacentes. Mutações em canais de sódio tipo Nav 1.7 podem provocar redução da excitabilidade do sistema nervoso simpático e hiperexcitabilidade de fibras de pequeno calibre. Isso explicaria o quadro de edema, vermelhidão e dor da eritromelalgia ¹¹.

Papel da Sensibilização Central

A sensibilização central envolve mecanismos homossinápticos e heterossinápticos. A sensibilização homossináptica significa que o estímulo-teste e o condicionante estão associados ao mesmo aferente. Isso pode ser exemplificado no fenômeno de *wind up*, quando estímulos contínuos e de

baixa frequência de estimulação de aferentes de fibras C provocam aumento da resposta de células específicas do corno dorsal da medula espinal. Na sensibilização heterossináptica o estímulo teste e o condicionante se relacionam com diferentes aferentes. Nesse caso, os impulsos nocivos aumentam a eficácia sináptica de mecanorreceptores ligados a fibras A α . Assim, na dor neuropática ocorre sensibilização homo- e heterossináptica demonstrada em modelos de lesão L₅ pela técnica SNL. As fibras mielinizadas (A β e A δ) de L5 desenvolvem atividade espontânea. O impulso dessas fibras pode levar a sensibilização homossináptica no trato espinotalâmico justificando dor crônica persistente. Por outro lado, pode haver projeção para o segmento adjacente no nível de L₄, com sensibilização heterossináptica. Assim, ao aplicar-se estímulo mecânico em fibras A β ? na pele correspondente ao trajeto de L₄, pode haver sensibilização de aferentes de fibras nas células relacionadas com L₄ no corno dorsal da medula espinal. Os aferentes intactos de L₄, então, apresentam hiperalgesia mecânica e térmica ^{2,3}.

A sensibilização central ocorre ou por aumento da eficácia sináptica ou por liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios.

Alterações Pré-Sinápticas

A liberação de glutamato é inibida por ativação de receptores gabaérgicos (tipo B), para adenosina e para opióides (tipo μ) ¹². A redução ou a falha da função desses receptores podem levar a hiperexcitabilidade neuronal do nervo lesado. Também, pode haver aumento das subunidades de canais de cálcio tipo $\alpha 2\delta$ no gânglio da raiz dorsal e na medula espinal ¹³, fato que provoca a liberação de neurotransmissores excitatórios. A alteração fenotípica de fibras A δ na dor neuropática causaria, de maneira semelhante, a liberação pré-sináptica de substância P facilitando a sensibilização do corno dorsal da medula espinal.

Alterações Pós-Sinápticas

A liberação de substância P e CGRP além de outros neurotransmissores excitatórios (aspartato e glutamato) na fenda sináptica causa ativação de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e AMPA (Aminohidroximetilisoaxasolepropiónico) com aumento da entrada de cálcio na célula, formação do complexo cálcio-calmodulina, ativação da enzima cálcio-calmodulina cinase II e das vias neuronais do óxido nítrico sintetase, com formação de óxido nítrico. Isso promove ação específica de cinases de proteínas (A e C), de cinases de proteínas ativadas por mitógeno (ERK $\frac{1}{2}$, JNK p38, MAPK) e de fatores transcricionais CREB, ATF-2 (Proteína elemento-ligação para resposta) que ao serem fosforilados se ligam a promotores de c-fos e de c-jun (genes de formação imediata), resultando na síntese de produtos gênicos nucleares que se dimerizam para formar o complexo AP-1 e vários outros genes que facilitam a excitabilidade neuronal

e alterações da neuroplasticidade no corno dorsal da medula espinal ¹⁴. É possível que no nervo lesado haja um aumento da expressão de RNAm para receptores AMPA e NMDA no corno dorsal da medula espinal. A transcrição gênica parece que está mais vinculada à ativação de receptores NMDA e neurocinina (NK1), além da ação do óxido nítrico em níveis pré- e pós-sináptico ¹⁴.

Por outro lado, após a lesão do nervo pode existir redução da expressão de receptores inibitórios e a sensibilização neuronal provavelmente será decorrente de mecanismos facilitadores. Depressão de longa duração é um fenômeno oposto a potencialização de longa duração que ocorre em células inibitórias tipo gaba no corno dorsal da medula espinal e levaria a sensibilização neuronal. Pode haver redução da expressão de canais de potássio e aumento de canais de cloro que, se abertos, poderiam inibir neurônios gabaérgicos, levando à excitação nervosa. Também, há a possibilidade de apoptose de neurônios gabaérgicos ou perda de neurônios que contêm glicina em modelos experimentais para dor neuropática, implicando facilitação da condução nervosa ^{2,3}.

CÉLULAS E DOR NEUROPÁTICA

Mastócitos

Os mastócitos estão presentes no nervo periférico e podem ser ativados após o aumento, no local da lesão, de adenosina ou bradicinina ¹⁵. Isso causa a liberação de grânulos contendo histamina, proteases (triptases e receptores PAR-2), citocinas e fatores neurotróficos (NGF) capazes de: excitarem diretamente os nociceptores e as células do gânglio da raiz dorsal; facilitarem a ação de SP e CGRP; e provocarem dor espontânea em queimação ¹⁶. Também, pode haver síntese, transcrição, translação e secreção de prostaglandinas, citocinas e quimiocinas ¹⁷, para o local da lesão nervosa, além de recrutamento de leucócitos incluindo neutrófilos e macrófagos com ação indireta no sistema nervoso neurovegetativo ¹⁸.

Neutrófilos

Os neutrófilos aderem ao endotélio vascular e migram para área inflamatória do nervo lesado, liberando lipoxigenases e citocinas que atuam diretamente no receptor para dor. Assim, a depleção de neutrófilos circulantes antes da lesão experimental de nervos atenua a hiperalgesia ¹⁹. Os neutrófilos liberam quimiocinas e defensinas que promovem quimiotaxia para macrófagos e linfócitos. Por outro lado, os macrófagos fagocitam neurônios e células de Schwann degenerados ou mortos e residem no sistema nervoso central e periférico ²⁰. Os macrófagos liberam prostaglandinas, citocinas (interleucina 6 – IL-6, TNF α , interleucina 1 β – IL-1 β) e radicais superóxidos que estão implicados na dor neuropática, tanto que a depleção de macrófagos em ratos com nervos lesados reduz a hiperalgesia ²¹.

Linfócitos

Os linfócitos responsáveis pela imunidade celular (T) são encontrados no local da lesão em modelos de dor neuropática, expressando-se na periferia e no sistema nervoso central. Assim, ratos sem células T desenvolvem menos alodinia mecânica e hiperalgesia térmica quando submetidos à lesão de nervo isquiático ²².

Os linfócitos T podem ser divididos em células CD4⁺ (*helper*) e CD8⁺ (citotóxica) que provocam reações específicas, TH1 e TH2, respectivamente, conforme a secreção de citocinas. A resposta TH1 libera interferon-gama e IL-2 e está envolvida nas respostas inflamatórias moduladas por células e a resposta TH-2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-10) está envolvida na resposta alérgica com produção de anticorpos e inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias ²³. É possível que essas respostas possuam efeitos opostos na evolução da dor neuropática, haja vista que a transferência de linfócitos CD4⁺ aumenta a resposta ao estímulo doloroso em ratos e a de células CD8⁺ reduz a sensibilidade à dor ²².

Células da Glia

As células da glia e as de Schwann interagem com os neurônios promovendo manutenção da homeostase, regulando as concentrações de neurotransmissores, de íons e o pH do extracelular. Na dor neuropática, a microglia parece desempenhar papel fundamental no início da lesão e os astrócitos na manutenção ²⁴. A microglia é ativada por vários neuromediadores tipo ATP, bradicinina, substância P, fractalina, *Toll-like receptor 4* (TLR₄) ^{25,26}. O ATP ativa receptores P2X₄ no sistema nervoso central; a fractalina é uma quimiocina expressa na superfície dos neurônios espinais que ativa o receptor CX3CR1 na microglia e os receptores TLR₄ reconhecem moléculas de estruturas variadas liberadas durante a lesão nervosa. Não se sabe, contudo, como, após ativação da microglia, ocorre a dor neuropática. É provável que as células da glia liberem vários neurotransmissores excitatórios, como a prostaglandina, o óxido nítrico, as citocinas e as quimiocinas, ativando diretamente o aferente sensitivo. Também pode haver ativação do lado contralateral do corpo, por propagação de ondas de cálcio por entre as junções neurais, facilitando a liberação de neuromediadores excitatórios ²⁷.

Por outro lado, as células de Schwann interagem com as células T expressando moléculas de histocompatibilidade MHC classe II ²⁸. As células de Schwann secretam citocinas (IL-6, IL-1, TNF α), fatores neurotróficos (NGF), prostaglandinas E2 e ATP ²⁹. Também expressam canais iônicos e receptores para glutamato e citocinas ³⁰. Assim, é provável que contribuam na gênese da dor neuropática.

NEUROMEDIADORES

Bradicinina

A bradicinina e a calidina são formadas no sangue e nos tecidos. A bradicinina age em receptores B1 e B2, sensibiliza

nociceptores periféricos (desinibindo receptores vanilóides – TRPV1), potencializa a transmissão sináptica para glutamato na medula espinal ³¹, estimula macrófagos a liberar citocinas, secreta fatores quimiotáticos para neutrófilos e monócitos e facilita a liberação de histamina dos mastócitos. A lesão do nervo isquiático em ratos aumenta a expressão de receptores B2 e B1 no gânglio da raiz dorsal e há predominância de receptores B1 no corpo celular dos axônios mielinizados. Esse fato sugere que o receptor B2 esteja envolvido na sensibilização central ³¹.

ATP e Adenosina

O ATP é um neurotransmissor clássico, mas também é liberado por células não-neuronais e tecido lesado. Age em receptores purinérgicos (P1 ou P2). Os receptores P2 podem ser subdivididos em P2 X e P2 Y que são acoplados, respectivamente, à proteína G e aos canais iônicos ³².

Em modelos experimentais para dor neuropática, há redução (após axotomia ou ligadura parcial do nervo) ou aumento (lesão constritiva crônica) de receptores P2X₃; contudo, mesmo na redução, há aumento da sensibilidade desses receptores. De modo que o bloqueio de receptores P2X₃ atenua a alodinia térmica e mecânica em ratos ³³. Os receptores P2X₄ também aumentam sua expressão na microglia após a lesão de nervo e o bloqueio farmacológico do P2X₄ reverte a alodinia ³⁴. Os receptores P2X₇ estão presentes nas células T e macrófagos. Ratos que não expressam esse receptor não apresentam dor neuropática ³⁵. Por outro lado, os receptores P2Y₁ aumentam em 70% após lesão do isquiático em ratos ³⁶.

Serotonina

A serotonina é um neurotransmissor sintetizado e liberado por neurônios do sistema nervoso central (gânglio da raiz dorsal, citoplasma e células de Schwann). Na periferia, a serotonina é liberada pelas plaquetas e induz hiperalgesia por ação direta no aferente primário via receptor 5HT_{1A} ³⁷. Na lesão parcial do nervo em ratos, a serotonina contribui para a hiperalgesia mecânica via receptores 5HT_{2A} e 5HT₃ ³⁸.

Eicosanóides

Os metabólitos do ácido araquidônico incluem as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. As prostaglandinas PGE₂ e PGI₂ agem em receptores acoplados a proteína G (EP₁₋₄; IP, respectivamente) induzem hiperalgesia de nociceptores ³⁹ periféricos e no sistema nervoso central ⁴⁰. Em modelos de dor neuropática há aumento da expressão de cicloxigenases (COX-2) na região da lesão, na medula espinal (COX2 e COX1) e no tálamo, associado ao aumento de macrófagos e maior produção de PGE₂ em mastócitos ^{41,42}. Esse fenômeno está relacionado com a ação de IL1 β , TNF α , fator de crescimento nervoso (NGF), MCP-1 (proteína quimiotática para monócitos) e radicais superóxidos (ROS). Assim, as PGE₂ podem despolarizar diretamente as células de variação dinâmica ampla no corno dorsal da medula

espinal, ativar canais de sódio tetrodoxina resistente e de cálcio voltagem dependente, inibir canais de potássio e aumentar a liberação de glutamato, substância P ou CGRP ou bloquear a inibição da glicina sobre os neurônios nocivos específicos. Também, o tratamento com PGE₂ de cultura de neurônios do corno dorsal da medula espinal aumenta a expressão de receptores NK1 para substância P, além da PGE₂ induzir em modelos de lesão de nervo a maior expressão de fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), de fator de crescimento nervoso, de óxido nítrico sintetase (NOS), de canais de sódio Nav 1.7 e Nav 1.8, de receptores TRPV1 (receptores vanilóides transitórios) e de metaloproteínas (MMPs) envolvidos na degeneração axonal, na perda da bainha de mielina, no recrutamento de leucócitos e macrófagos para o local da lesão e na quebra da barreira hematoencefálica no sistema nervoso central. Esses fatores contribuem na manutenção da dor crônica persistente⁴³. Apesar de haver reversão da hiperalgesia térmica e mecânica após a injeção subcutânea de antiinflamatórios³⁸ em animais de experimentação, em humanos, os antiinflamatórios são ineficazes na prática clínica em se tratando de dor neuropática.

Por outro lado, o leucotrieno B₄ (LTB₄) produz hiperalgesia liberando mediadores de neutrófilos⁴⁴. Também os fatores neurotróficos (NGF) produzem hiperalgesia por induzir a liberação de LTB₄ dos mastócitos e aumentar o recrutamento de neutrófilos⁴⁵.

Citocinas

As citocinas são pequenas proteínas intermediárias de interações entre células em pequenas distâncias. A IL1β, a IL-6 e o TNFα são pró-inflamatórias e induzem a produção de cada uma de forma seqüencial e possuem ação sinérgica⁴⁶. Também, a administração exógena dessas substâncias induz dor e hiperalgesia⁴⁷. A ligação da IL1β ao receptor IL1-RI inicia uma série de eventos intracelulares, ativando fatores transcricionais, induzindo a expressão de COX-2, óxido nítrico sintetase e IL1β, a IL-6 e o TNF. Assim, a IL1β exerce ação direta e indireta nos nociceptores⁴⁸ e há aumento da síntese de IL1β na lesão de nervo periférico⁴⁹, de modo que em camundongos há alívio da dor neuropática com empregos de anticorpos para o receptor de IL-1.

A IL-6 é sintetizada pelos mastócitos, monócitos, linfócitos, neurônios e células da glia. A lesão do nervo isquiático promove aumento da expressão de IL-6 no local, assim como no corno dorsal da medula espinal e no gânglio da raiz dorsal⁵⁰. Se injetada nos ventrículos laterais de ratos, a IL-6 induz hiperalgesia térmica⁵¹. Apesar de estudos controversos, em ratos que não produzem IL-6 há um retardo no desenvolvimento de alodinia mecânica após lesão de nervo periférico⁵².

O TNF-α, após agir em receptores específicos, ativa fatores transcricionais (p38 MAPK e NFκβ) e libera fatores dependentes de COX-2. A injeção intraplantar de TNFα em roedores induz hiperalgesia mecânica⁵³ e após a aplicação tópica e

intraneural ocorre hiperalgesia térmica e alodinia mecânica⁵⁴. A lesão do aferente primário provoca aumento de TNFα no corno dorsal da medula espinal, *locus ceruleus* e hipocampo⁵⁵.

Neurotrofinas

As neurotrofinas são proteínas diméricas sintetizadas e liberadas por várias células imunes (mastócitos e linfócitos) e essenciais para o desenvolvimento normal do sistema nervoso dos vertebrados⁵⁶. A família inclui o fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), neurotrofina 3 e neurotrofina 4/5. Outra proteína com propriedades neurotróficas não-diméricas é o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF).

As neurotrofinas agem em receptores específicos – as tirosinas cinases (Trk) A para o NGF, B para o BDNF e NT-4/5 e C para as NT-3 e possuem maior expressão na vida embrionária⁵⁷.

A lesão do nervo induz modificações na expressão de fatores de crescimento. A mudança ocorre no tecido sem inervação, na célula de Schwann, no corno dorsal da medula espinal e no gânglio da raiz dorsal. Após a lesão nervosa, entretanto, a síntese dessas substâncias, assim como a dos receptores, aumenta⁵⁸. Há elevação do fator neurotrófico (NGF) em território inervado por L₄ na lesão experimental SNL em L₅, com transporte retrógrado de neurotrofinas para o gânglio da raiz dorsal, alterando a expressão de fatores neurotróficos derivados do encéfalo (BDNF). Assim, há uma influência de fatores neurotróficos em axônios lesados e nos intactos. Os fatores neurotróficos (NGF) aumentam a expressão de canais relacionados com a transdução de estímulo mecânico (TRPV4). Assim, hiperalgesia ao frio pode ser decorrente da expressão anormal de canais, como TRPA1 e TRPM8. Os NGF, além de sensibilizarem diretamente os nociceptores na periferia, atuam em células do sistema inume e simpático⁵⁹, enquanto o BDNF facilita a excitação dos neurônios do corno dorsal da medula espinal⁶⁰. A expressão dessas substâncias aumenta, em modelos experimentais, na região relacionada com a lesão do nervo por constrição, assim como no gânglio da raiz dorsal correspondente⁶¹. Também, a injeção endoneural de fator neurotrófico provoca brotamentos de sinapses e sinais de hiperalgesia térmica, enquanto a administração perineural dessa substância determina o aparecimento de hiperalgesia mecânica. Os fatores de crescimento possuem papel fundamental no desenvolvimento e manutenção dos neurônios de pequeno calibre e do sistema nervoso simpático. Nos axônios intactos à lesão, há aumento de receptores α-adrenérgico no corpo celular, com conseqüente sensibilidade desses nervos à adrenalina circulante. Em modelos animais, bloqueio com anestésico local de fibras lesadas reduz muito a sua atividade espontânea e os brotamentos nervosos do sistema nervoso simpático por até cinco semanas após a lesão, havendo bloqueio da produção de NGF via inibição da tirosina cinase^{2,3}.

Óxido Nítrico e Radicais Superóxido

Os radicais superóxido são liberados por mastócitos e células da glia (astrócitos e microglia). O óxido nítrico, por sua vez, possui as formas endotelial e neuronal que são constitutivas, enquanto a induzida se expressa nas células do sistema imune. O óxido nítrico provoca hiperalgesia após injeção na pele e articulações⁶² e está implicado na sensibilização central⁴⁸, fortalecendo a ação da PG_2 em modelos de dor neuropática⁶³.

Ácido Lisofosfatídico

O ácido lisofosfatídico (LPA) é uma substância derivada do metabolismo de lipídios que é liberado após a lesão tissular e pode estar envolvido na dor neuropática. Os maiores produtores de LPA são as plaquetas, sendo o soro a maior fonte desse elemento. Os receptores para LPA (LPA_{1a4}) estão distribuídos no sistema nervoso central e periférico. Também estão acoplados à proteína $G_{\alpha_{12/13}}$ e, quando acionados, ativam a GTPase RHOA e uma série de segundos mensageiros, incluindo a cinase Rho ou ROCK. A injeção intratecal de LPA em animais de experimentação provoca alodinia mecânica e hiperalgesia térmica. Ocorre uma redução drástica de proteínas associadas à mielina (proteína mielínica básica e periférica, MPB e PMP 22, respectivamente) e aumento da expressão de fosfocinase C e canais de cálcio ($Ca_v\alpha_2\delta-1$) com degeneração do nervo, brotamento de sinapses e aumento da excitabilidade neuronal⁶⁴.

DOR NEUROPÁTICA E DEGENERAÇÃO DO NERVO

Um dos primeiros eventos após a lesão do nervo é o influxo de cálcio. O cálcio inicia a cicatrização tissular agrupando vesículas do axolema ao redor das terminações nervosas distais e proximais lesadas. O aumento do cálcio intracelular também ativa cinases de proteínas dependentes de cálcio e outras proteases (UPS) que facilitam a liberação de citocinas e a destruição de microtúbulos e microfilamentos, importantes no transporte axonal de substâncias e no mecanismo da dor neuropática. Há, então, acúmulo no local de SP, CGRP, óxido nítrico, fatores neurotróficos e canais de sódio que juntos amplificam a excitabilidade neuronal⁶⁵.

Apesar da lesão periférica da fibra nervosa tipo C provocar redução no corno dorsal da medula espinal de SP, de neurotrofinas (BDNF), de receptores ($VR1$ e $P2X_3$), de canais de cálcio tipo N de alta voltagem, há regulação ascendente de canais TTX sensíveis (TTXs) tipo III e há translocação do corpo celular para o neuroma de canais de sódio TTX resistentes (TTXr), facilitando o aumento da excitabilidade nervosa⁶⁶. Os canais TTXs tipo Nav 1.3, que têm característica cinética de fácil ativação e inativação, podem aumentar sua expressão em torno de duas a 30 vezes em modelos de axotomia do gânglio da raiz dorsal, da ligadura do nervo espinhal, da lesão constritiva crônica, da lesão difusa do nervo, da neuropatia diabética e da pós-herpética¹¹.

Quando a fibra nervosa está intacta (inflamação), há aumento de neuromediadores excitatórios no corno dorsal da medula espinal e maior expressão de canais de sódio (TTXr), fato que facilita a hiperexcitabilidade neuronal e dificulta a resposta ao tratamento com anestésicos locais⁶⁶.

Também pode haver, em ambas as situações descritas, sobretudo na lesão de fibras C, aumento de SP e 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 agressivos⁶⁷. Isso explica, por exemplo, a alodinia mecânica que acontece na neuralgia pós-herpética⁶⁸. 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 simpática⁶⁹. 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 opióides⁶⁶.

ASPECTOS CENTRAIS

Em modelos de dor neuropática em animais de experimentação, o efeito inibitório de fibras descendentes provenientes da substância periaquedutal cinzenta do *locus coeruleus* está reduzido em 50% em relação ao normal. Há eficácia reduzida do sistema opióide na medula espinal, com diminuição de β -endorfinas no encéfalo e na medula espinal e conseqüente redução do efeito analgésico da morfina, tanto por via sistêmica como por via espinal. Isso sugere que os receptores para opióides ou outros fatores necessários para ativação do sistema opióide espinal estejam comprometidos após a lesão do nervo^{2,3}. Por outro lado, em neurônios do corno dorsal da medula espinal que expressam *c-jun* pode haver indução de morte celular programada. Isso envolve estudos com a família de genes Bcl-2 e Bax que inibem e favorecem a morte celular, respectivamente. Em ratos com nervo seccionado e que aumentam a expressão de *c-jun*, há redução da relação Bcl-2/ Bax, indicando tendência a apoptose e desafereção dos neurônios espinais pós-sináptico¹⁴.

A destruição do cordão posterior ou do núcleo *gracilis* ipsilateral à lesão nervosa pode abolir a alodinia mecânica em ratos. Por outro lado, a alodinia também pode ser inibida pela destruição seletiva de vias descendentes do tronco encefálico no cordão dorsolateral, indicando que há uma participação das vias ascendentes e descendentes nas alterações decorrentes da dor neuropática. A alodinia térmica pode ser abolida pela injeção de lidocaína ou de antagonistas de receptores para colecistocinina (CCK) na região ventromedial do bulbo (núcleo da rafe *magnus*). Quando há lesão de nervo é possível que ocorra fenômeno de facilitação descendente envolvendo o núcleo da rafe medial no bulbo (NRM) e a CCK. Tanto que a secção de fibras descenden-

tes pode reduzir consideravelmente a alodinia mecânica ou térmica em animais de experimentação. Também, os impulsos bulboespinais são capazes de ativar neurônios simpáticos pós-sinápticos que contribuem para manutenção da dor neuropática^{2,3,14}.

Com relação aos aspectos neurofisiológicos da dor neuropática na SNL, há aumento da atividade neuronal espontânea de regiões talâmicas somatossensoriais (núcleo ventral posteromediano, VPM; e lateral, VPL) que podem ser inibidas por substâncias que bloqueiam a expressão de canais de sódio Nav 1.3. Por outro lado, a imagem funcional do tálamo contralateral à dor neuropática revela metabolismo diminuído. No córtex cerebral, 10% dos neurônios se comportam de maneira semelhante aos talâmicos, sobretudo os localizados na borda da zona desafrentada do córtex somestésico primário. Há aumento da frequência teta (4 a 7 Hz) no eletroencefalograma e elevação do metabolismo ou do débito cortical nas regiões insular, parietal posterior, pré-frontal e cingular. O oposto acontece no córtex cingular mediano (área 24 de Brodmann) e anterior e perigenual (áreas 32 e 25 de Brodmann). Alguns pesquisadores demonstraram que o aumento do débito perigenual após estimulação cortical motora do gânglio de Gasser reduziu a intensidade da dor. Isso pode fortalecer a hipótese da relação entre alterações perigenuais e falha do controle inibitório descendente. Há também redução, por internalização, de receptores para opióides na substância cinzenta periaquedutal, no tálamo mediano, córtex pré-frontal e ínsula. Essa redução é bilateral e simétrica na lesão periférica e assimétrica e preponderante no lado ipsilateral quando a lesão é central².

CONCLUSÃO

A dor neuropática ainda é um desafio para os pesquisadores clínicos e experimentais. Os mecanismos, complexos e não completamente elucidados, desenvolvem dinâmica com resultados, por vezes, contraditórios. Entender a neurobiologia da dor neuropática é um passo para melhoria dos resultados no tratamento dessa síndrome. Essa compreensão poderá resultar na elaboração de fármacos que visem a alvos específicos e que proporcionem respostas eficazes.

Neuropathic Pain – Neurochemical Aspects

Durval Campos Kraychete, TSA, M.D.; Judymara Lauzi Gozzani, TSA, M.D.; Angiolina Campos Kraychete, M.D.

INTRODUCTION

Neuropathic pain is defined as pain secondary to nerve damage or dysfunction and, more widely, as a consequence of damage or disease of the somesthetic system¹. It is a com-

plex syndrome whose biological mechanisms are not clear, involving inflammatory and immunologic theories.

EXPERIMENTAL MODELS FOR THE STUDY OF NEUROPATHIC PAIN

Most experimental models described in the literature involve mice and were developed from traumatic, metabolic, or toxic peripheral lesions:

1. Spinal nerve ligation (SNL) – one or more spinal nerves innervating the paw are ligated and cut.
2. Partial sciatic ligation (PSL) – part of the sciatic nerve is ligated.
3. Chronic Constrictive Injury (CCI) – includes the placement of four ligatures on the sciatic nerve tightened by a chrome suture.
4. Spared nerve injury (SNI) – fibular and posterior tibial nerves are severed and the sural nerve is spared. This technique causes long-term behavioral changes.

Other methods include the intraperitoneal injection of streptozocin to mimic diabetic neuropathy, or paclitaxel and vincristine for chemotherapy induced neuropathy. Models of central pain use contusion (trauma using the force of impact of tissue dislocation), or ischemic lesions from slow compression by clamping or balloon insufflation. Cytotoxic methods use injections of glutamate analogues (cainate) or substances that cause lesion in specific areas of the gray matter. The techniques described are aimed at causing mechanical and thermal hyperalgesia^{2,3}.

SECONDARY HYPERALGESIA AND CENTRAL SENSITIZATION

Secondary hyperalgesia is due to damage of neural and non-neural tissues adjacent to the primary lesion, and it is associated with central sensitization. Thus, patients with neuropathic pain can feel mechanical allodynia on the skin related to nerve transmission through A β fibers. This occurs because when the noxious stimulus from A δ fibers reaches the dorsal horn of the spinal cord (lamina I), it can activate wide dynamic range neurons (lamina V) and increase the synaptic efficacy of A β fibers. Therefore, the loss of tactile function in patients with neuropathic pain can lead to an end of the allodynia⁴.

Role of Primary Afferents

Since receptors that are expressed predominantly in small-diameter nerve fibers, such as cannabinoid and neurotrophic receptors reverse thermal and mechanical hyperalgesia after SNL when they are stimulated, this reinforces the hypothesis that neuropathic pain is related to trauma of the primary afferent^{5,6}.

Hypothesis of the Damaged Primary Afferent

In the lesion of the primary afferent, it has been widely documented that there is spontaneous and ectopic activity of the traumatic neuroma to thermal, chemical, and mechanical

stimulus⁷. Damage of fibers distal to the dorsal root ganglion causes local valerian degeneration associated with inflammatory phenomena and activation of macrophages, facilitating abnormal electric discharges from areas not affected by the lesion. An increase in the expression of TRVP1 receptors (transient receptor potential vanilloid-1), brain derived neurotrophic factors (BDNF), and excitatory neurotransmitters, such as the calcitonin gene-related peptide (CGRP) is seen. Since adjacent intact C fibers belong to the same damaged nerve or fasciculus, they develop an increased sensitivity to catecholamines and in the expression of Nav 1.8 sodium channel receptors. This could explain why L_4 rhizotomy can alleviate the mechanical hyperalgesia secondary to the L_5 lesion in mice^{2,3}. The injection of a local anesthetic directly in the L_5 dorsal root ganglion in the model of SNL in mice reversed the changes secondary to neuropathic pain⁸. This occurred despite the fact that the L_5 lesion causes spontaneous neuronal activity preferentially in $A\delta$ fibers, which suggests that the spontaneous activity of the $A\delta$ fiber initiates the central sensitization and changes the phenotypic expression of the primary afferent (C fibers). A new expression of neuropeptides normally related with C fibers can occur, as well as an increase in the spontaneous activity of $A\beta$ fibers^{2,3}.

Hypothesis of the Intact Primary Afferent

After damage of a peripheral nerve, spontaneous neural activity develops in primary afferents that share the same innervation with the severed nerves. The incidence of spontaneous neuronal activity is high, around 50%. However, the damage of a spinal nerve in rodents leads in intact nerves to an increased sensitivity to adrenaline and tumor necrosis factor ($TNF\alpha$)⁹. There is an increase in the response to heat and cold secondary to the increased expression of proteins for transitory receptor potential vanilloid (TRVP1) and cold-sensitive channels (TRPA1) in the dorsal horn of the spinal cord¹⁰. There is also an increased expression of messenger ribonucleic acid (mRNA) for the calcitonin gene-related peptide (CGRP), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and purinergic receptors (P2X3)^{2,3}.

Pain Mediated by the Sympathetic Nervous System

The influence of the sympathetic nervous system on neuropathic pain is very relevant. Complex regional syndrome usually manifests itself with severe pain in one extremity. Patients present with edema, hyperalgesia, or changes in motor function, which might improve with a sympathetic block or with α -adrenergic receptors antagonists, indicating a sympathetic component. In animal models of neuropathic pain secondary to SNL at the level of L_6 , more than 60% of the intact nociceptors show spontaneous activity and more than 50% respond to α -adrenergic agonists^{2,3}.

Sodium Channels

Nav 1.3, 1.7, 1.8, and 1.9 sodium channels can be found in the dorsal root ganglion and are involved in the generation

of action potentials and conduction of nociceptors. Nav 1.3 and 1.7 are sensitive to tetrodotoxin and the other two are not. There is an increase in the expression of Nav 1.3 in the dorsal root ganglion of damaged axons. This channel has kinetic properties that facilitate repetitive discharges. The β_2 subunit regulates the opening of the channel and mice that do not express this subunit do not develop mechanical hyperalgesia after nerve damage. Therefore, the high density of voltage-dependent sodium channels in the damaged nerve can cause neuronal depolarization to last longer than the refractory period of adjacent sodium channels, allowing the antidromic propagation of the action potential (from proximal to distal) in the nerves. The frequency of fast pulses in large-caliber fibers can lead to central sensitization because they can stimulate adjacent nociceptive fibers. Mutations in Nav 1.7 sodium channels can reduce the excitability of the sympathetic nervous system and cause hyperexcitability in small-caliber fibers. This would explain the edema, erythema, and pain of erythromelalgia¹¹.

Role of Central Sensitization

Central sensitization involves homo- and heterosynaptic mechanisms. In homosynaptic sensitization, the test stimulus and conditioning are associated with the same afferent. This can be exemplified by the *wind up* phenomenon, when the continuous low-frequency stimulation of afferent C fibers causes an increase in the response of specific cells in the dorsal horn of the spinal cord. In heterosynaptic sensitization, the test stimulus and conditioning are related in a different way. In this case, nociceptive stimuli increase the synaptic efficacy of mechanoreceptors connected with $A\beta$ fibers. Thus, neuropathic pain is accompanied by homo- and heterosynaptic sensitization, which was demonstrated in models of L_5 lesion using the SNL technique. L_5 myelinated fibers ($A\beta$ and $A\delta$) develop spontaneous activity. The impulse from those fibers can lead to homosynaptic sensitization in the spinothalamic tract, explaining the persistent chronic pain. On the other hand, projection to the adjacent segment at the L_4 level can lead to heterosynaptic sensitization. Therefore, when applying mechanical stimulus to $A\beta$ fibers in the skin corresponding to the L_4 path, it can lead to sensitization of afferent fibers in the cells related with L_4 in the dorsal horn of the spinal cord. Thus intact L_4 afferents show mechanical and thermal hyperalgesia^{2,3}.

Central sensitization occurs by an increase in synaptic efficacy or due to excessive release of excitatory neurotransmitters.

Pre-Synaptic Changes

Release of glutamate is inhibited by the activation of GABAergic (type B), adenosine, and opioid (μ)¹² receptors. The reduction or failure of the function of those receptors can lead to neuronal hyperexcitability in the damaged nerve. Calcium channels $\alpha_2\delta$ subunits in the dorsal root ganglion and in the spinal cord can also be increased¹³, which cause the release of excitatory neurotransmitters. The phenotypic change of

A δ fibers in neuropathic pain would similarly cause the pre-synaptic release of substance P facilitating sensitization of the dorsal horn of the spinal cord.

Post-Synaptic Changes

The release of substance P and CGRP, besides other excitatory neurotransmitters (aspartate and glutamate) in the synaptic cleft activates NMDA (N-methyl-D-aspartate) and AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptors leading to an increase of calcium influx into the cell, formation of the calcium-calmodulin complex, activation of the enzyme calcium-calmodulin kinase II, and the neuronal pathways of nitric oxide synthase and production of nitric oxide. This promotes a specific action of protein kinases (A and C), mitogen-activated protein kinases (ERK 1/2, JNK p38, MAPK), and the transcriptional factors CREB, ATF-2 (activating transcription factor-2) that when phosphorylated bind to c-fos and c-jun (immediate-early genes) promoters, resulting in the synthesis of nuclear gene products that undergo dimerization to form the AP-1 complex and several other genes that facilitate neuronal excitability and changes in the neuroplasticity of the dorsal horn¹⁴. It is possible that the damaged nerve shows increased expression of mRNA for AMPA and NMDA receptors in the dorsal horn of the spinal cord. Gene transcription seems to be connected more to the activation of NMDA and neurokinin (NK1) receptors, besides the pre- and post-synaptic action of nitric oxide¹⁴.

On the other hand, a reduction in the expression of inhibitory receptors after nerve damage and neuronal sensitization would probably be secondary to facilitating mechanisms. Long-term depression is opposed to the long-term potentiation that occurs in GABA type inhibitor cells in the dorsal horn of the spinal cord and would lead to neuronal sensitization. The expression of potassium and chloride channels can be increased and if opened they could inhibit GABAergic neurons causing consequently nerve excitation. In experimental models of neuropathic pain GABAergic neurons can also undergo apoptosis or glycine-containing neurons can be lost resulting in facilitation of the nerve conduction^{2,3}.

CELLS AND NEUROPATHIC PAIN

Mast Cells

Mast cells are present in peripheral nerves and can be activated after the increase of adenosine or bradykinin in the site of damage¹⁵. This causes the release of granules containing histamine, proteases (tryptases and PAR-2 receptors), cytokines, and neurotrophic factors (NGF) capable of: direct excitation of nociceptors and dorsal root ganglion cells; facilitate the action of SP and CGRP; and provoke spontaneous burning pain¹⁶. Synthesis, transcription, translation, and secretion of prostaglandins, cytokines, and chemokines¹⁷ at the site of nerve damage besides recruitment of leukocytes including neutrophils and macrophages that affect directly the neurovegetative nervous system can also occur¹⁸.

Neutrophils

Neutrophils adhere to the vascular endothelium and migrate to the site of inflammation in the damaged nerve releasing lipoxygenases and cytokines that affect pain receptors directly. Thus, depletion of circulating neutrophils before experimental nerve lesion attenuates the resulting hyperalgesia¹⁹. Neutrophils release chemokines and defensins that are chemotactic for macrophages and lymphocytes. On the other hand, macrophages that reside in the central and peripheral nervous systems phagocytose degenerated or dead neurons and Schwann cells²⁰. Macrophages release prostaglandins, cytokines (interleukin-6 – IL-6, TNF α , and interleukin 1 β – IL-1 β), and superoxide radicals – implicated on neuropathic pain, and the depletion of macrophages on mice with damaged nerves reduces hyperalgesia²¹.

Lymphocytes

Lymphocytes responsible for cell-mediated immunity (T cells) can be found on the damaged site in models of neuropathic pain, expressing themselves in the periphery and in the central nervous system. Thus, mice that lack T cells develop less mechanical allodynia and thermal hyperalgesia when subjected to damage of the sciatic nerve²².

T cells can be divided in CD4⁺ (helper) and CD8⁺ (cytotoxic), which provoke specific TH1 and TH2 reactions, respectively, according to the cytokines secreted. The TH1 response releases interferon-gamma and IL-2, and it is involved in cell-mediated inflammatory responses, while the TH2 response (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, and IL-10) is involved in the allergic response with the production of antibodies and inhibition of the synthesis of pro-inflammatory cytokines²³. Those responses could possibly have opposing effects in the evolution of neuropathic pain, since the transference of CD4⁺ lymphocytes increases the response to painful stimuli in mice, while the transference of CD8⁺ cells reduces hyperalgesia²².

Glial Cells

Glial and Schwann cells interact with neurons, promoting maintenance of the homeostasis, regulating the concentration of neurotransmitters and ions, and the extracellular pH. In neuropathic pain, microglial cells seem to play a fundamental role in the beginning of the lesion and astrocytes in its maintenance²⁴. Microglia are activated by several neuro-mediators, such as ATP, bradykinin, substance P, fractalkine, and Toll-like receptor 4 (TLR₄)^{25,26}. ATP activates P2X₄ receptors in the central nervous system; fractalkine is a chemokine expressed on the surface of spinal neurons that activates the microglial CX3CR1 receptor, and TLR₄ receptors recognize molecules of different structures released during the nerve damage. However, it is not known how neuropathic pain develops after microglial activation. It is possible that glial cells release several excitatory neurotransmitters, such as prostaglandins, nitric oxide, cytokines, and chemokines, activating the sensitive afferent directly. Activation can also occur in the contralateral side of the body

by propagation of calcium waves between neural junctions, facilitating the release of excitatory neuromediators²⁷.

On the other hand, Schwann cells interact with T cells expressing MHC class II molecules²⁸. Schwann cells secrete cytokines (IL-6, IL-1, TNF α), neurotrophic factors (NGF), prostaglandin E₂, and ATP²⁹. They also express ion channels, and glutamate and cytokine receptors³⁰. Thus, it is possible that they contribute to the genesis of neuropathic pain.

NEUROMEDIATORS

Bradykinin

Bradykinin and kallidin are formed in the blood and tissues. Bradykinin exerts its actions on B1 and B2 receptors, causes sensitization of peripheral nociceptors (desinhibiting vanilloid receptors – TRVP1), potentiates glutamatergic synaptic transmission in the spinal cord³¹, stimulates the release of cytokines by macrophages, secretes neutrophil and monocyte chemotactic factors, and facilitates the release of histamine by mast cells. In mice, damage of the sciatic nerve increases the expression of B2 and B1 receptors in the dorsal root ganglion, with predominance of B1 receptors in the soma of myelinated axons. This suggests that B2 receptors are involved in central sensitization³¹.

ATP and Adenosine

ATP is a classical neurotransmitter, but it is also released by damaged non-neuronal cells and tissues. It exerts its actions in purinergic receptors (P1 or P2). P2 receptors can be divided in P2X and P2Y, which are coupled to protein G and ion channels, respectively³².

In experimental models of neuropathic pain P2X₃ receptors are reduced (after axotomy or partial nerve ligation) or increased (chronic constrictive lesion); however, even in the face of reduction those receptors show increased sensitivity. Blockade of P2X₃ receptors attenuates thermal and mechanical allodynia in mice³³. The expression of P2X₄ receptors is also increased in microglia after nerve damage, and its pharmacological blockade reverses allodynia³⁴. P2X₇ receptors can be found in T cells and macrophages. Mice that do not express this receptor do not develop neuropathic pain³⁵. On the other side, P2Y₁ receptors show a 70% increase after damage of the sciatic nerve in mice³⁶.

Serotonin

Serotonin is a neurotransmitter synthesized and released by central nervous system (dorsal root ganglion, cytoplasm, and Schwann cells) neurons. In the periphery, serotonin is released by platelets and induces hyperalgesia by direct action in the primary afferent via the 5HT_{1A} receptors³⁷. In partial nerve lesions in mice, serotonin contributes with mechanical hyperalgesia through 5HT_{2A} and 5HT₃ receptors³⁸.

Eicosanoids

Arachidonic acid metabolites include prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes. Prostaglandins PGE₂ and PGI₂

exert their action on protein G-coupled receptors (EP14 and IP, respectively) and induce hyperalgesia in peripheral³⁹ and central nervous system⁴⁰ nociceptors. The expression of cyclooxygenase (COX-2) in the damaged area, in the spinal cord (COX2 and COX1), and in the thalamus is increased in models of neuropathic pain, associated with the increase in the number of macrophages and in the production of PGE₂ by mast cells^{41,42}. This phenomenon is related with the actions of IL1 β , TNF α , nerve growth factor (NGF), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), and reactive oxygen species (ROS). Thus, PGE₂ can depolarize directly cells with wide dynamic range in the dorsal horn of the spinal cord, activate tetrodotoxin-resistant sodium channels and voltage-dependent calcium channels, inhibit potassium channels, and increase the release of glutamate, substance P, or CGRP, or block glycine inhibition on specific nociceptive neurons. Treatment of cultures of dorsal horn neurons with PGE₂ increases the expression of substance P NK1 receptors, and in models of nerve lesions it induces greater expression of basic fibroblast growth factor (bFGF), nerve growth factor, nitric oxide synthase (NOS), Nav 1.7 and 1.8 sodium channels, TRVP1 receptors (transient receptor potential vanilloid-1), and metalloproteinases (MMPs) involved in axonal degeneration, loss of myelin sheath, recruitment of leukocytes and macrophages to the site of damage, and disruption of the hematoencephalic barrier. Those factors contribute for the maintenance of persistent chronic pain⁴³. Despite the reversal of thermal and mechanical hyperalgesia after the subcutaneous injection of anti-inflammatories³⁸ in laboratory animals, in humans anti-inflammatories are ineffective in clinical practice for the treatment of neuropathic pain.

On the other side, leukotriene B₄ (LTB₄) produces hyperalgesia by releasing neuromediators from neutrophils⁴⁴. Besides, neurotrophic factors (NGF) also produce hyperalgesia by inducing the release of LTB₄ from mast cells, and increase the recruitment of neutrophils⁴⁵.

Cytokines

Cytokines are small molecules that mediate the interactions among cells over distances. IL1 β , IL-6, and TNF α are pro-inflammatory, induce the sequential production of each one, and are synergistic⁴⁶. The exogenous administration of those substances can also induce pain and hyperalgesia⁴⁷. Binding of IL1 β to the IL1-R1 receptor triggers a series of intracellular events activating transcriptional factors, inducing the expression of COX-2, nitric oxide synthase, IL1 β , IL-6, and TNF α . Thus, IL1 β affects nociceptors direct and indirectly⁴⁸, in nerve damage its production is increased in peripheral nerves⁴⁹, and in mice the administration of antibodies for the IL-1 receptor alleviates neuropathic pain.

Interleukin-6 is synthesized by mast cells, monocytes, lymphocytes, neurons, and glia. Lesions of the sciatic nerve promote the local increase in IL-6 expression, as well as in the dorsal horn of the spinal cord⁵⁰. In mice, the injection of IL-6 in the lateral ventricles produces thermal hyperalgesia⁵¹. Des-

pite controversial studies, in mice that do not produce IL-6 the development of mechanical allodynia after peripheral nerve lesion is delayed ⁵².

After acting on specific receptors, TNF α activates transcriptional factors (p36 MAPK and NF κ B) and releases COX-2-dependent factors. The intraplantar injection of TNF α in rodents induces mechanical hyperalgesia ⁵³ and after topical and intraneural administration it induces thermal hyperalgesia and mechanical allodynia ⁵⁴. Lesion of the primary afferent leads to an increase in TNF α in the dorsal horn of the spinal cord, locus ceruleus, and hippocampus ⁵⁵.

Neurotrophins

Neurotrophins are dimeric proteins synthesized and released by several immune cells (mast cells and lymphocytes) and they are essential for the normal development of the nervous system in vertebrates ⁵⁶. This family includes nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and neurotrophin 3 and neurotrophin 4/5. Glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) is another protein with non-dimeric neurotrophic properties.

Neurotrophins act on specific receptors – tyrosine kinases (Trk) A, for NGF, B, for BDNF, and NT-4/5 and C, for NT-3, and their expression is greater in the embryo ⁵⁷.

Nerve damage induces changes in the expression of growth factors. This change affects the tissue without innervation, Schwann cells, dorsal horn of the spinal cord, and dorsal root ganglion. However, after nerve damage the synthesis of those substances as well as of their receptors increases ⁵⁸. In the experimental L₅ SNL damage neurotrophic factor (GNF) is increased in the L₄-innervated territory with the retrograde transport of neurotrophins to the dorsal root ganglion modifying the expression of brain derived neurotrophic factors (BDNF). Therefore, an influence of neurotrophic factors in damaged and intact neurons is seen. Neurotrophic factors (NGF) increase the expression of channels related with transduction of the mechanical stimulus (TRPV4). Thus, cold hyperalgesia can be secondary to the abnormal expression of TRPA1 and TRPM8 channels. Nerve growth factor besides causing direct sensitization of peripheral nociceptors affects immune and sympathetic cells ⁵⁹, while BDNF facilitates the excitation of dorsal horn neurons ⁶⁰. In experimental models, expression of those substances increases in the area related with the damaged nerve secondary to constriction as well as the corresponding dorsal root ganglion ⁶¹. The endoneural injection of neurotrophic factor causes budding of synapses and signs of thermal hyperalgesia, while the perineural administration of this substance determines the forthcoming of mechanical hyperalgesia.

Growth factors play a fundamental role in the development and maintenance of small neurons and the sympathetic nervous system. After nerve damage, α -adrenergic receptors are increased in the soma in intact axons, with the consequent sensitivity of those nerves to circulating adrenaline. In animal

models, the blockade of damaged fibers by local anesthetics reduces significantly their spontaneous activity and nerve budding in the sympathetic nervous system up to five weeks after the lesion, with the blockade of NGF production by inhibiting tyrosine kinase.

Nitric Oxide and Superoxide Radicals

Superoxide radicals are released by mast cells and glia (astrocytes and microglia). On the other hand, nitric oxide has constitutive endothelial and neuronal forms, while the induced form is expressed in cells of the immunologic system. Nitric oxide causes hyperalgesia after injection in the skin and joints ¹⁶² and it is implicated in central sensitization ⁴⁸, increasing the effects of PG₂ in neuropathic pain models ⁶³.

Lysophosphatidic Acid

Lysophosphatidic acid (LPA) is derived from the lipid metabolism, it is released after tissue damage and might be involved in neuropathic pain. Platelets are the greatest producers of LPA and the plasma is its major source. Lysophosphatidic acid receptors (LPA_{1,10,4}) are distributed in the central and peripheral nervous system. They are also coupled to protein G $\alpha_{12/13}$ and when activated, they activate GTPase and RHOA and a series of second messengers, including Rho kinase or ROCK. The intrathecal injection of LPA in animals causes mechanical allodynia and thermal hyperalgesia. There is a drastic reduction of myelin-associated proteins (myelin basic and peripheral protein, MPB and PMP 22, respectively) and an increase in the expression of phosphokinase C and calcium channels (Ca_v $\alpha_2\delta$ 1) with nerve degeneration, synaptic budding, increased neuronal excitability ⁶⁴.

NEUROPATHIC PAIN AND NERVE DEGENERATION

Calcium influx is one of the first events after nerve damage. Calcium initiates tissue cicatrization grouping vesicles in the axolema around damaged distal and proximal nerve endings. The increase in intracellular calcium also activates calcium-dependent protein kinases and other proteases (UPS) that facilitate the release of cytokines and destruction of microtubules and microfilaments, which are important in the axonal transport of substances and in the mechanism of neuropathic pain. This leads to an accumulation of SP, CGRP, nitric oxide, neurotrophic factors, and sodium channels that, together, amplify neuronal excitability ⁶⁵.

Although peripheral lesions of C fibers lead to a reduction of SP, neurotrophins (BDNF), receptors (VR1 and P2X₃), and type N high-voltage calcium channels in the dorsal horn of the spinal cord, there is ascending regulation of type III TTX-sensitive (TTXs) channels and translocation of TTX-resistant (TTXr) sodium channels from the soma to the neuroma, increasing nerve excitability ⁶⁶. The expression of Nav 1.3 TTXs channels, whose kinetic characteristic is to be easily activated and inactivated, can increase by two to 30-fold in models of dorsal root ganglion axotomy, ligature of the spinal nerve, chronic constrictive damage, diffuse nerve damage, diabetic neuropathy, and post-herpetic neuropathy ¹¹.

When the nerve fiber is intact (inflammation), excitatory neuromediators increase in the dorsal horn of the spinal cord, as well as the expression of sodium channels (TTXr), which facilitates neuronal hyperexcitability and hinders the response to treatment with local anesthetics⁶⁶.

In both situations described, especially in lesions of C fibers, there can also be an increase in SP and BDNF in A β fibers (low threshold mechanoreceptors), as well as budding of those fibers at the site of afferent connections of C fibers (lamina II), widening the receptive field of the neuron and leading to the interpretation of innocuous peripheral mechanical stimuli as aggressive⁶⁷. This explains, for example, the mechanical allodynia that is seen in post-herpetic neuralgia⁶⁸. Sprouting of the sympathetic noradrenergic dorsal root ganglion axon around large-caliber neurons (A δ fibers) would be another possibility, suggesting the hypothesis of activation of sensitive afferent fibers after sympathetic stimulation⁶⁹. Besides, some disproportion between excitatory and pain suppression pathways can be present, with reduction in the inhibitory activity of glycine, GABA, and opioids⁶⁶.

CENTRAL ASPECTS

In models of neuropathic pain in animals, the inhibitory effect of descending fibers originating in the periaqueductal gray matter and locus ceruleus can show a 50% reduction from the baseline. There is reduced efficacy of the opioid system in the spinal cord, with reduction of β -endorphins in the brain and spinal cord, with the consequent reduction of the analgesic effects of morphine, both by systemic and spinal administration. This suggests that opioid receptors or other factors that are necessary for the activation of the spinal opioid system are compromised after nerve damaged^{2,3}. On the other hand, programmed cell death can occur in dorsal horn neurons that express *c-jun*. This involves studies of the Bcl-2 and Bax gene families that inhibit and favor cell death, respectively. In mice with sectioned nerve and in which the expression of *c-jun* is increased, the Bcl-2/Bax relationship is reduced, indicating a tendency for apoptosis and deafferentation of post-synaptic spinal neurons¹⁴.

The destruction of the posterior cord or the gracilis nucleus ipsilateral to the lesion can abolish mechanical allodynia in mice. On the other hand, allodynia can also be inhibited by the selective destruction of descending pathways of the brainstem and dorsolateral cord, indicating a role of ascending and descending pathways in changes secondary to neuropathic pain. Thermal allodynia can be abolished by the injection of lidocaine or cholecystokinin (CCK) receptor antagonists in the ventromedial area of the medulla (raphe magnus nucleus). Descending facilitation involving the median raphe nucleus in the medulla (NRM) and CCK can occur in nerve damage. Therefore, severing descendent fibers can reduce considerably mechanical or thermal allodynia in animals. Medulla-spinal impulses are also capable to activate post-synaptic sympathetic neurons that contribute for the maintenance of neuropathic pain^{2,3,14}.

As for the neurophysiological aspects of neuropathic pain in SNL, the spontaneous neuronal activity of somatosensorial regions of the thalamus (ventral posteromedial nucleus, VPM, and ventral posterior lateral nucleus, VPL) is increased and it can be inhibited by substances that block the expression of Nav 1.3 sodium channels. On the other hand, functional imaging of the thalamus contralateral to the neuropathic pain shows reduced metabolism. In the cerebral cortex, the behavior of 10% of the neurons is similar to the thalamic neurons, especially those located in the periphery of the deafferented zone of the primary somesthetic cortex. The electroencephalogram shows an increase in theta frequency (4 to 5 Hz) and the metabolism or the cortical output of the insular, posterior parietal, pre-frontal, and cingulate areas is elevated. The opposite is seen in the medial (Brodmann area 24), and anterior and perigenual (Brodmann areas 32 and 35) cingulate cortices. Some researchers demonstrated that the increased perigenual output after motor cortical stimulation of the Gasser ganglion reduces pain severity. This strengthens the hypothesis of the relationship between perigenual changes and failure of the descending inhibitory control. A reduction of opioid receptors in the periaqueductal gray matter, in medial thalamus, pre-frontal cortex, and insula due to internalization is also seen. This reduction is bilateral and symmetrical and preponderant in the ipsilateral side in the case of a central lesion².

CONCLUSION

Neuropathic pain is still a challenge for clinical and experimental researchers. Its mechanisms, which are complex and not completely understood result occasionally in dynamics with contradictory results. Understanding the neurobiology of neuropathic pain is a step towards the improvement in the treatment of this syndrome. This understanding may result in the development of drugs aimed at specific targets with effective responses.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

1. Dworkin B and the Members of the Classification Subcommittee of the Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain. Disponível em <http://www.neupsig.org/>.
2. Garcia-Larrea L, Magnin M — Physiopathologie de la douleur neuropathique: revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. *Presse Med*, 2008;37:315–340.
3. Campbell JN, Meyer RA — Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, 2006;52:77–92.
4. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN et al. — Peripheral Mechanisms of Cutaneous Nociception, em: McMahon SB, Koltzenburg M — Wall and Melzack's - Textbook of Pain. London, Elsevier, 2006;3–34.
5. Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A et al. — Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:10529–10533.

06. Gardell LR, Wang R, Ehrenfels C et al. — Multiple actions of systemic artemin in experimental neuropathy. *Nat Med*, 2003;9:1383-1389.
07. Devor M — Response of Nerves to Injury in Relation to Neuro-pathic Pain, em: McMahon SB, Koltzenburg M — Wall and Melzack's - Textbook of Pain. London, Elsevier, 2006;905-927.
08. Sukhotinsky I, Ben Dor E, Raber P et al. — Key role of the dorsal root ganglion in neuropathic tactile hypersensitivity. *Eur J Pain*, 2004;8:135-143.
09. Schäfers M, Lee DH, Brors D et al. — Increased sensitivity of injured and adjacent uninjured rat primary sensory neurons to exogenous tumor necrosis factor-alpha after spinal nerve ligation. *J Neurosci*, 2003;23:3028-3038.
10. Katsura H, Obata K, Mizushima T et al. — Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats. *Exp Neurol*, 2006;200:112-123.
11. Rogers M, Tang L, Madge DJ et al. — The role of sodium channels in neuropathic pain. *Semin Cell Dev Biol*, 2006;17:571-81.
12. Kohno T, Ji RR, Ito N et al. — Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain*, 2005;117:77-87.
13. Li CY, Song YH, Higuera ES et al. — Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci*, 2004;24:8494-8499.
14. Zimmermann M — Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 2001;429:23-37.
15. McLean PG, Ahluwalia A, Perretti M — Association between kinin B (1) receptor expression and leukocyte trafficking across mouse mesenteric postcapillary venules. *J Exp Med*, 2000;192:367-380.
16. Baron R, Schwarz K, Kleinert A et al. — Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. *Neuroreport*, 2001;12:3475-78.
17. Mekori YA, Metcalfe DD — Mast cells in innate immunity. *Immunol Rev*, 2000;173:131-140.
18. Woolf CJ — Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *J Life Sci*. 2004;74:2605-2610.
19. Zuo Y, Perkins NM, Tracey DJ et al. — Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. *Pain*, 2003;105:467-479.
20. Brück W — The role of macrophages in Wallerian degeneration. *Brain Pathol*, 1997;7:741-752.
21. Liu T, Van Rooijen N, Tracey DJ — Depletion of macrophages reduces axonal degeneration and hyperalgesia following nerve injury. *Pain*, 2000;86:25-32.
22. Moalem G, Xu K, Yu L — T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience*, 2004;134:1399-1411.
23. Mosmann TR, Sad S — The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*, 1996;17:138-146.
24. Raghavendra V, Tanga F, DeLeo JA — Inhibition of microglial activation attenuates the development but not existing hyper-sensitivity in a rat model neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003;306:624-630.
25. Tanga FY, Nutile-McMenemy N, DeLeo JA — The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005;102:5856-5861.
26. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF — Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci*, 2001;24:450-455.
27. Spataro LE, Sloane EM, Milligan ED et al. — Spinal gap junctions potential involvement in pain facilitation. *Clin J Pain*, 2004;5:392-405.
28. Bergsteinsdottir K, Kingston A, Jessen KR — Rat Schwann cells can be induced to express major histocompatibility complex class II molecules in vivo. *J Neurocytol*, 1992;21:382-390.
29. Liu GJ, Werry EL, Bennett MR — Secretion of ATP from Schwann cells in response to uridine triphosphate. *Eur J Neurosci*, 2005;21:151-160.
30. Skundric DS, Bealmear B, Lisak RP — Induced upregulation of IL-1, IL-1RA and IL-1R type I gene expression by Schwann cells. *J Neuroimmunol*, 1997;74:9-18.
31. Wang H, Kohno T, Amaya F et al. — Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *J Neurosci*, 2005;25:7986-7992.
32. Burnstock G, Knight GE — Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems. *Int Rev Cytol*, 2004;240:281-304.
33. Jarvis MF, Bugard EC, McGaraughty S et al. — A-317491, a novel potent and selective non-nucleotide P2X3 and P2X2/3 receptors, reduces chronic inflammatory and neuropathic pain in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002;99:17179-17184.
34. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al. — P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*, 2003;424:778-783.
35. Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C et al. — Disruption of the P2X7 purinoreceptor gene4 abolishes chronic inflammation and neuropathic pain. *Pain*, 2005;114:386-96.
36. Xiao HS, Huang QH, Zhang FX et al. — Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002;99:8360-8365.
37. Hong Y, Abbott FV — Behavioural effects of intraplantar injection of inflammatory mediators in the rat. *Neuroscience*, 1994;63:827-836.
38. Moalem G, Grafe P, Tracey DJ — Chemical mediators enhance the excitability of unmyelinated sensory axons in normal and injured peripheral nerve of the rat. *Neuroscience*, 2005;134:1399-1411.
39. Taiwo YO, Levine JD — Prostaglandin effects after elimination of indirect hyperalgesic mechanisms in the skin of the rat. *Brain Res*, 1989;492:397-399.
40. Malberg AB, Yaksh TL — Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*, 1992;257:1276-1279.
41. Ma W, Eisenach JC — Morphological and pharmacological evidence of the role of peripheral prostaglandins in the pathogenesis of neuropathic pain. *Eur J Neurosci*, 2002;15:1037-1047.
42. Zhao Z, Chen SR, Eisenach JC et al. — Spinal cyclooxygenase-2 is involved in development of allodynia after nerve injury in rats. *Neuroscience*, 2000;97:743-748.
43. Ma W, Quirion R — Does COX2-dependent PGE2 play a role in neuropathic pain? *Neurosci Lett*, 2008;437:165-169.
44. Levine JD, Lau W, Kwiat G et al. — Leukotriene B4 produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. *Science*, 1984;225:743-745.
45. Bennett G, al-Rashed S, Hoult JR et al. — Nerve growth factor induced hyperalgesia in the rat hind paw is dependent on circulating neutrophils. *Pain*, 1998;77:315-322.
46. Watkins LR, Hansen MK, Nguyen KT et al. — Dynamic regulation of the pro-inflammatory cytokines, interleukin-1beta: molecular biology for non molecular biologists. *Life Sci*, 1999;65:449-481.
47. Sommer C, Kress M — Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*, 2004;361:184-187.
48. Sung CS, Wen ZH, Chang WK et al. — Intrathecal Interleukin-1beta administration induces thermal hyperalgesia by activating inducible nitric oxide synthase expression in the rat spinal cord. *Brain Res*, 2004;1015:145-153.

49. Gillen C, Jander S, Stroll G — Sequential expression of mRNA for proinflammatory cytokines and interleukin-10 in the rat peripheral nervous system: comparison between immune-mediated demyelination and Wallerian degeneration. *J Neurosci*, 1998;51:489-496.
50. DeLeo JA, Yezierski RP — The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*, 2001;90:1-6.
51. Oka T, Oka K, Hosoi M et al. — Intracerebroventricular injection of interleukin-6 induces thermal hyperalgesia in rats. *Brain Res*, 1995;692:123-128.
52. Murphy PG, Ramer MS, Borthwick L et al. — Endogenous interleukin-6 contributes to hypersensitivity to cutaneous stimuli and changes in neuropeptides associated with chronic nerve constriction in mice. *Eur J Neurosci*, 1999;11:2243-2253.
53. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB et al. — The pivotal role of tumor necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*, 1992;107:660-664.
54. Zelenka M, Schäfers M, Sommer C — Intraneural injection of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha into rat sciatic nerve at physiological doses induces signs of neuropathic pain. *Pain*, 2005;116:257-263.
55. Ignatowski TA, Covey WC, Knight PR et al. — Brain-derived TNFalpha mediates neuropathic pain. *Brain Res*, 1999;841:70-77.
56. Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y et al. — Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J Autoimmun*, 2000;15:331-345.
57. Nykjaer A, Willnow TE, Petersen CM — P75(NTR).... Live or let die. *Curr Opin Neurobiol*, 2005;15:49-57.
58. Funakoshi H, Frisen J, Barbany G et al. — Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*, 1993;123:455-465.
59. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP et al. — Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience*, 1994;62:327-331.
60. Pezet S, Malcangio M, McMahon SB — BDNF: a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res Rev*, 2002;40:240-249.
61. Miletic G, Miletic V. — Increases in the concentration of brain derived neurotrophic factor in the lumbar spinal dorsal horn are associated with pain behavior following chronic constriction injury in rats. *Neurosci Lett*, 2002;319:137-140.
62. Aley KO, McCarter G, Levine JD — Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci*, 1998;18:7008-7014.
63. Levy D, Zochodne DW — No pain: potential roles of nitric oxide in neuropathic pain. *Pain Pract*, 2004;4:11-18.
64. Ueda H — Molecular mechanisms of neuropathic pain – phenotypic switch and initiation mechanisms. *Clin Pharmacol Ther*, 2006;109:57-77.
65. Üçeler N, Sommer C — Wallerian degeneration and neuropathic pain. *Drug Discov Today Dis Mech*, 2006;3:351-356.
66. McMahon SB — *Neuropathic Pain Mechanisms*, em: Giambardino MA - Pain 2002 - an updated review: Refresher course syllabus. IASP Press: Seattle, 2002;155-161.
67. Mannion RJ, Woolf CJ — Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*, 2000;16:S144-156.
68. Rowbotham MC, Fields HL — The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain*, 1996;119:347-354.
69. Choi B, Rowbotham MC — Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain*, 1997;69:55-63.

RESUMEN

Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC — Dolor Neuropático – Aspectos Neuroquímicos.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *El dolor Neuropático lo causa la lesión o inflamación del sistema nervioso. Es un síndrome complejo, con mecanismos biológicos poco aclarados, que envuelve teorías inflamatorias e inmunes. El objetivo de esta revisión fue describir los principales factores biológicos relacionados con el dolor Neuropático, asociando de forma lógica a las hipótesis sugeridas por la literatura.*

CONTENIDO: *Fueron descritos los principales neuromediadores, canales iónicos y células, incluyendo las del sistema inmune involucrados en la excitabilidad neuronal, como también la posible secuencia de activación o interacción de esos agentes en la alteración neuroplástica proveniente e la agresión al nervio.*

CONCLUSIONES: *De ese estudio, se pudo concluir que los avances en el conocimiento de la fisiopatología del dolor Neuropático, pueden determinar nuevos objetivos para el abordaje farmacológico de ese síndrome.*