



- **FACT SHEET No. 16**

Neurofisiologia e Patofisiologia articular: Nervos, Campos Receptivos, Sensibilização

Hans-Georg Schaible, Prof. Dr. med.

Doenças articulares são fontes importantes de dor aguda e crônica. As causas mais frequentes são a osteoartrose, artrite reumatoide, gota e outras formas de artrose, bem como ferimentos esportivos. Tipicamente, os pacientes sofrem dor durante caminhadas, mas nas dores das fases adiantadas, ela pode ocorrer durante o repouso (Philipps e Clauw 2013; Schaible 2012).

As articulações são inervadas por fibras A β mielinizadas espessas (equipadas com terminações corpusculares), fibras A δ mielinizadas finas, fibras C sensoriais não mielinizadas, e fibras C pós-ganglionares simpáticas. A vasta maioria das fibras A β e aproximadamente metade das fibras A δ são não nociceptivas porque eles mostram respostas significativas a estímulos inócuos, tais como movimentos na área do trabalho. Por outro lado, as outras fibras A δ e a maioria das fibras C são nociceptivas porque eles preferencialmente ou exclusivamente codificam estímulos nocivos à articulação.

Além disto, uma proporção de fibras C sensoriais são nociceptores silenciosos que não respondem a nenhum estímulo aplicado à articulação normal. Os terminais sensoriais as fibras nociceptivas estão localizados em todas as estruturas da articulação, exceto na cartilagem, que não é inervada (Schaible 2013).

Durante as doenças da articulação, tal como a artrose, os nociceptores da articulação são sensibilizados por estímulos mecânicos. O limite da sua excitação é diminuído até uma faixa inócua, e suas respostas aos estímulos além dos limites aumentam significativamente. Além disto, nociceptores silenciosos



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor . Todos os direitos reservados.

IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.

também se tornam mecano-sensíveis (Schaible 2013). O processo de sensibilização é gerado pelos mediadores inflamatórios, que agem nos receptores das membranas nas terminações nociceptivas, assim ativando segundos mensageiros que fazem canais de íons da transdução do estímulo e canais de íons cercados de voltagem mais excitáveis.

Os mediadores inflamatórios, como bradicinina e prostaglandina E2 causam uma sensibilização de curta duração na latência de alguns minutos. As citocinas pró-inflamatórias, como o α -TNF, interleucina-6, e interleucina-17 evocam um desenvolvimento lento, mas sensibilização persistente para estímulos mecânicos (Schaible 2013, 2014). Outro mediador com efeitos hiperalgésicos de longa duração na articulação é o fator de crescimento nervoso (NGF) (Ashraf et al. 2014). Nociceptores articulares também expressam receptores para mediadores que são inibidores (ex., receptores para opióides e somatostatina) (Schaible 2013).

Os nociceptores articulares ativam os neurônios da medula espinhal por meio de sinapses. Tipicamente, os neurônios da medula espinhal com entrada conjunta mostram entradas convergentes da articulação e de músculos adjacentes, e muitos deles recebem entrada cutânea também. A convergência é a base para a dor referida em áreas além das articulações em caso de estimulação nociva da articulação (Arendt-Nielsen et al. 2014). Também é importante o aumento de estímulos da articulação inflamada que gera a sensibilização periférica e assim aciona um processo de sensibilização central onde a medula espinhal se torna hiperexcitável. Nesta fase os neurônios mostram limites de excitação diminuídos para estímulos mecânicos aplicados à articulação, respostas mais fortes a estímulos supralimiares, e com frequência exibem uma expansão dos campos receptivos (Schaible 2013). A sensibilização espinhal depende de NMDA e de outros receptores, e as células da glia podem estar envolvidas (Ogbonna et al. 2013). A sensibilização espinhal causa uma expansão das áreas hiperalgésicas na perna, um fenômeno típico com significado na dor articular dos pacientes (Arendt---Nielsen et al. 2014).

Os neurônios ascendentes da medula espinhal com entrada na articulação ativa a matriz cortical da dor, assim evocando a sensação da dor consciente (Kulkarni et al. 2009). Além disto, eles ativam a região da amígdala, que está envolvida no processamento do medo (Neugebauer et al. 2004). Os tratos nociceptivos ascendentes e o processamento cortical aumentam a atividade das rotas descendentes mediando a inibição descendente. Enquanto a inibição descendente é reduzida nas fases agudas da artrose, algumas formas de inibição descendente, o controle da inibição nocivo difuso, se tornam ineficientes durante a dor crônica articular (Arendt---Nielsen et al. 2014, Kosek e Ordeberg 2000). Assim, além da sensibilização periférica e central, a redução da inibição descendente contribui para o estado de sensibilização que muitos pacientes com doenças articulares estão apresentando.



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor . Todos os direitos reservados.

IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.

Referências

1. Arendt---Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven---Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay---Jensen AC. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3317---26.
2. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra---articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1710---8.
3. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain* 2000;88:69---78.
4. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El---Deredy W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345---54.
5. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221---34.
6. Ogbonna AC, Clark AK, Gentry C, Hobbs C, Malcangio M. Pain---like behavior and spinal changes in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis in C57Bl/6 mice. *Eur J Pain* 2013;17:514---26.
7. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:291---302.
8. Schaible H---G. Joint Pain: Basic Mechanisms. In Wall and Melzack's Textbook of Pain, sixth edition, edited by SB McMahon, I Tracey, M Koltzenburg, DC Turk. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2013, pp. 609---619.
9. Schaible H---G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:470.
10. Schaible H---G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 2012;14:549---56.

Sobre a Associação Internacional para o Estudo da Dor®

IASP é o fórum líder profissional para a ciência, prática e educação no campo da dor. [A associação é aberta a todos os profissionais](#) envolvidos na investigação, diagnóstico ou tratamento da dor. IASP tem mais de 7.000 membros em 133 países, 90 capítulos nacionais e 20 Grupos de Interesse Especial.

Plano para se juntar aos seus colegas no [16º Congresso Mundial de Dor](#), 26-30 setembro de 2016, em Yokohama, Japão.

Como parte do Ano Mundial Contra a Dor nas articulações, IASP oferece uma série de Fichas de 20 de Fatos que abrangem temas específicos relacionados com a dor nas articulações. Estes documentos foram traduzidos para várias línguas e estão disponíveis para download gratuito. Visite www.iasp-pain.org/globalyear para mais informações.



©Direitos de autor 2016 Associação Internacional para o Estudo da Dor. Todos os direitos reservados.

IASP reúne cientistas, médicos, profissionais de saúde e formuladores de políticas para estimular e apoiar o estudo da dor e traduzir esse conhecimento em melhor alívio da dor em todo o mundo.