

# Mecanismo de Sensibilização Periférica e Central Muscular – Dor Miofascial Causada por Ponto-gatilho

Jay Shah

Ru-Huey Yen

## Introdução

Algumas pessoas passam pela vida sem ter experimentado dor muscular como resultado de traumatismo, lesão, sobreuso ou por esforço. A dor normalmente se resolve em algumas semanas sem tratamento médico. Em alguns casos, no entanto, a dor muscular persiste após a resolução da lesão, e pode irradiar para outras partes do corpo. Isto precede o desenvolvimento de uma desordem de dor crônica, em que a dor por si só é a doença e requer intervenção médica para sua resolução. Síndrome da dor miofascial (SDM) é um termo utilizado para descrever uma condição de dor crônica que se origina em músculo e tecidos conjuntivos adjacentes (as fascias).

SDM é uma condição não inflamatória específica diferenciada das outras desordens dolorosas dos tecidos moles, tais como fibromialgia, tendinite ou bursite. Ela se apresenta como uma dor regional, normalmente acompanhada por aumento da tensão e diminuição da flexibilidade. Diferentemente da fibromialgia, que é espalhada e simetricamente distribuída, a dor da SDM normalmente é regional e distribuída em quadrantes selecionados do corpo. Apesar de a SDM fazer parte de uma desordem dolorosa de complexidade clínica, ela vem com sinais e sintomas específicos, sendo o mais importante o encontro de um ou mais pontos-gatilhos miofasciais (PGm).

Um PGm é um nódulo discreto hiperirritável em uma banda tensa do músculo que é palpável

durante o exame clínico. A dor da SDM inicia-se de um PGm ativo, que causa dor espontânea no tecido imediatamente adjacente, e/ou locais distantes em padrões específicos de dor referida. Forte pressão no PGm ativo aumenta a dor e reproduz uma experiência de dor familiar para o paciente. PGm podem também ser latentes, e, neste caso, a banda tensa está presente fisicamente, mas não causando nenhuma queixa espontânea de dor. No entanto, forte pressão no PGm latente pode estimular dor no local do nódulo. PGm latente e ativo podem causar disfunção e fraqueza musculares, e limitar a amplitude de movimento<sup>1</sup>.

Cerca de 50% do peso do corpo humano é de músculo esquelético. A disfunção muscular tem um impacto prejudicial no humor, mobilidade e produtividade de uma pessoa, e sua prevalência está aumentando. Um relato da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>2</sup> mostra que disordens musculoesqueléticas são a causa mais comum de incapacidade física no países em desenvolvimento, e são um problema crescente nos sistemas de saúde<sup>2</sup>, afetando 10% da população dos Estados Unidos<sup>3</sup>. Tratamento médico-odontológico normalmente envolve ossos, articulações e nervos. Devido a limitações no diagnóstico objetivo e técnicas de imagem, como também conhecimento científico confuso e limitado sobre dor e disfunção muscular, a SDM é amplamente negligenciada no tratamento e controle da dor. Treinamento médico-odontológico raramente, quando nunca, fala sobre SDM e PGm. Isso é um problema, conside-

rando que a SDM afeta mais de 85% dos pacientes nos centros de controle de dor<sup>4,5</sup>, e é prevalente da mesma maneira na clínica geral médica<sup>6</sup> e dentária<sup>7</sup>. Apesar de os PGM serem normalmente uma causa primária ou secundária de dor em várias condições de dor crônica (Tabela 6-1), ele é comumente diagnosticado de forma errada ou perdido completamente no exame clínico<sup>8,9</sup>.

A SDM pode ser classificada como primária (não relacionada a outras condições médicas) ou secundária (ocorrendo em conjunto com outras condições médicas), todas acompanhadas pelos achados de um ou mais PGM. Os PGM podem se manifestar como tendinite, bursite, epicondilalgia quando presente nos músculos dos membros, como em problemas ginecológicos ou urogenitais quando presentes nos músculos pélvicos ou abdominais, e como na dor lombar, doenças do disco, radiculopatia<sup>10</sup> quando nos músculos lombares. Na região da cabeça e do pescoço, os PGM podem causar cefaleia do tipo tensional, disfunção temporomandibular (DTM), dor cervical, problemas oculares e torcicolos. PGM referem dor para articulações que podem imitar a experiência de dor da osteoartrite, artrite reumatoide, gota e artrite psoriática<sup>32</sup>. Outras condições associadas são osteoartrite, fibromialgia, neuralgia pós-herpética, síndrome da dor complexa regional e várias desordens reumáticas. Os PGM também podem se desenvolver secundário a um traumatismo, envolvendo lesão por aceleração e desaceleração ou outras lesões musculares. Uma revisão feita por Dommerholt<sup>11</sup> e outra feita por Gerwin<sup>4</sup> enumeraram várias das condições médicas que estão associadas com SDM (resumido na Tabela 6-1). Considerando-se a prevalência da SDM e dos PGM, é crucial para os clínicos desenvolverem um melhor trabalho de entendimento da SDM, sua etiologia, diagnóstico e tratamento.

Apesar de indivíduos de qualquer idade, gênero, ou ocupação poderem desenvolver PGM, sua prevalência aumenta com a idade, e é levemente mais alta em mulheres que em homens. Isso parece ser verdade nas DTM e na síndrome da disfunção dolorosa miofascial (DDM). Essas disfunções estão associadas com PGM nos músculos da mastigação. Três estudos<sup>12-14</sup> relataram que 79-84% dos pacientes com síndrome DDM eram mulheres (com citado em Travell e

**Tabela 6-1** Compilado de Dommerholt<sup>10</sup> e Gerwin<sup>4</sup>  
**Lista parcial de desordens associadas com PGM**

**Síndrome dolorosa miofascial primária**

Dor lombar  
Dor no joelho  
Dor de ombro/pescoço  
Migrâneas  
Cefaleia do tipo tensional  
Síndrome piriforme  
Epicondilite lateral (*tennis elbow*)

**Síndrome dolorosa miofascial secundária**

Radiculopatias, patologias do disco  
Disfunção temporomandibular  
Tendinites  
Síndrome do túnel carpal  
Desordens relacionadas a computador  
Problemas associados a lesões de aceleração e desaceleração  
Disfunção espinal  
Síndromes de dor visceral: síndromes de dor pélvica/ urológica, dor no peito não angina, dor hepática referida  
Neuralgia pós-herpética  
Síndrome da dor regional complexa  
Câimbras noturnas  
Dor fantasma  
Prurido neurogênico  
Zumbido  
Torcicolo  
Osteoartrite  
Fibromialgia  
Hipotireoidismo  
Deficiência de vitamina B12  
Artrite reumatoide  
Variações estruturais anatômicas: escoliose, torções pélvicas, desigualdade do comprimento das pernas

<sup>10</sup> Dommerholt, J. Bron, C., Franssen, J. 2006. Myofascial Trigger Points: An Evidence-Informed Review. *J. of manual & Manipulative Therapy* 14(4): 203-221.

Simons<sup>32</sup>). Estima-se que 20% ou mais da população sofre da síndrome da DDM<sup>15</sup>.

Dor muscular tem várias características específicas. É normalmente descrita como dor profunda, incômoda ou cólica de difícil localização. Comparada com a dor cutânea, estudos mostram que a dor muscular envolve neurônios nociceptivos específicos na medula espinal ou tronco encefálico<sup>16,17</sup>, ativam áreas corticais específicas<sup>18</sup>, é inibida mais fortemente pelas vias descendentes de modulação da dor<sup>19,20</sup> e é muito mais efetiva na indução de mudanças neuroplásticas nos neurônios do corno posterior<sup>21</sup>. Estímulo prolongado de nociceptores dos músculos periféricos pode mudar o equilíbrio dinâmico entre vias ascendentes, excitatórias de dor para o tronco encefálico, e vias descendentes, inibitórias de modulação da dor. Esses estudos proporcionam evidência científica para a observação clínica de que a dor proveniente do músculo não é difícil de ser resolvida. Dor miofascial é sujeita a fortes mecanismos de sensibilização central, que podem levar a uma condição de dor crônica<sup>22</sup>. Mecanismos dos sistemas nervosos central e periférico têm um papel na neurobiologia diferenciada da dor muscular.

## Histórico

Apesar do estudo da dor muscular e de pontos-gatilhos associados ter se proliferado pelos últimos dois séculos, a literatura científica parece frequentemente desarticulada e confusa. Muito da terminologia, teorias, conceitos e critérios de diagnósticos são incongruentes, incompletos ou controversos.

O tortuoso caminho dos PGM é indicativo da sua prevalência sobre um amplo espectro de desordens musculoesqueléticas. Vários médicos, nos últimos séculos, de diversos países e especialidades, confrontaram-se com nódulos duros no músculo e tentaram justificar com várias explicações as suas etiologias. No entanto, a maioria das pesquisas são limitadas pela natureza enigmática dos PGM, e falta de técnicas de diagnóstico objetivas. Por esta razão, até recentemente, muitas das teorias em torno dos PGM eram especulativas.

Guillaume de Baillous (1538-1616), na França, foi um dos primeiros a descrever em detalhes sobre as desordens de dor muscular. Em 1816, um médico britânico Balfour associou “inchaços” e “tumores nodulares” no músculo com dor muscular local e regional<sup>23</sup>. Muitas publicações apresentam outras descrições e terminologias, que refletem a lenta evolução no entendimento dos PGM. Por exemplo, Froriep, em 1843, criou o termo “muskelshwiele” (calo muscular) em que acreditava existir um “calo” por depósito de tecido conjuntivo nos pacientes com desordens reumáticas<sup>24</sup>; posteriormente, Gowers, em 1904, sugeriu que inflamação do tecido fibroso, isto é, “fibrosite”, criava os nódulos duros<sup>25</sup>. Schade (1919), mais tarde, propôs que os nódulos, que ele chamou de “miogeloses”, tinham alta viscosidade dos coloides musculares<sup>26</sup> (citado em Travell e Simons<sup>27</sup>). No meio do século 20, trabalhos importantes foram conduzidos de maneira independente por Michael Guststein, na Alemanha, Michael Kelly, na Austrália e J.H. Kellgren, no Reino Unido. Injetando-se solução salina hipertônica em voluntários saudáveis, Kellgren foi capaz de delimitar zonas de dor referida nos tecidos da vizinhança e à distância<sup>28</sup>. O seu trabalho influenciou a médica americana Janet Travell, cujo o trabalho em dor miofascial, disfunção e pontos-gatilhos é indiscutivelmente o mais abrangente até agora. Travell e Rinzler criaram o termo “ponto-gatilho miofascial” nos anos 1950, refletindo seus achados que os nódulos podem estar presentes e referir dor para músculo e fásia<sup>29</sup>. O livro de dois volumes, Disfunção e dor miofascial: Manual de pontos-gatilhos<sup>26</sup>, que ela foi coautora com seu colega, David Simons, representa décadas de trabalho com dor miofascial e pontos-gatilhos. Ilustrado por Barbara D. Cummings, ele fornece diagramas detalhados de padrões de dor referida associados a vários pontos-gatilhos encontrados na porção superior (volume I) e na inferior (volume II) do corpo.

O manual, junto com os mais de 40 trabalhos publicados por Travell no assunto, ajudou na popularização do diagnóstico e tratamento dos PGM entre um grupo especializado da comunidade médica, incluindo fisioterapeutas, osteopatas, quiropatas, cirurgiões-dentistas, e terapeutas de ponto-gatilho miofascial. Entre as várias especialidades alopáticas, fisiatras atualmente apresentam o trabalho mais amplo

no entendimento dos PGM – reiterando, uma vez mais, a declaração de Simons, do músculo ser um “órgão órfão”. Existem sinais, no entanto, que o conceito da Travell de dor miofascial está ganhando campo na Medicina convencional. Num levantamento de 2000, a maioria dos membros da Sociedade Americana de Dor acreditam que a SDM é uma entidade clínica distinta, caracterizada pelo achado de pontos-gatilhos miofasciais<sup>30</sup>. Um número crescente de clínicos que tratam da dor estão utilizando as técnicas pioneiras da Travell para tratar as desordens de dor muscular.

Para um resumo histórico mais detalhado, ver a revisão de Simons<sup>31,32</sup>.

## Características, Evolução e Critério Diagnóstico do Ponto-gatilho

Travell e Simons definem PGM como “um ponto hiperirritável, normalmente dentro de uma banda tensa do músculo esquelético ou na fásia do músculo, que é dolorido à compressão e pode originar uma dor referida característica, dolorimento e fenômenos autonômicos”<sup>33</sup>. Um PGM pode ser identificado por meio de palpação manual por uma área elíptica, nodular de maior enrijecimento que o tecido normal. Morfológicamente, o nódulo representa um grupo de nós contráteis nas fibras musculares adjacentes, que alonga a estrutura das fibras em ambos os lados, formando uma banda tensa. Pontos-gatilhos de inserção (PGI) desenvolvem-se como resultado de uma tensão mantida da banda tensa onde se adere a junção musculotendínea<sup>31</sup>.

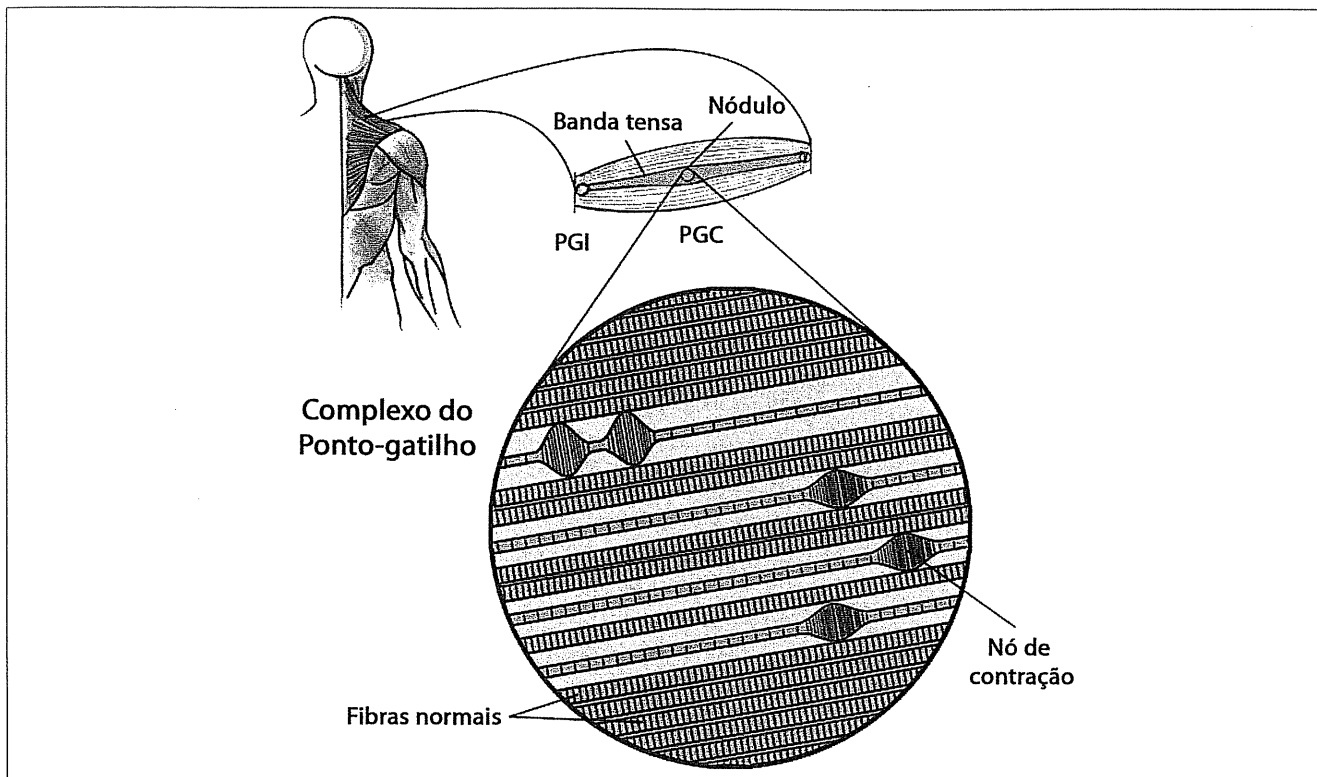
Estudos histológicos revelam mudanças morfológicas objetivas, incluindo uma área circunscrita de fibras musculares tipo I hipertrofiadas, estreitamento diferenciado do espaço endomisial e um espaço aumentado entre fibras musculares individuais do tecido sadio<sup>35</sup>. Um esquema do complexo ponto-gatilho é mostrado na figura 1. O esquema mostra uma banda tensa com um ponto-gatilho central (PGC), limitado em ambos os lados por PGI.

A dor espontânea de um PGM ativo raramente está contida na região do PG. É mais comum para um PG ativo projetar dor à distância,

isto é, dor sentida em uma parte do corpo pode ser causada por um PG em uma área completamente não relacionada. Assim, o rastreamento da dor gerada por um PGM pode ser confuso e requer alguma pesquisa. Apesar de a dor referida não acompanhar nenhum padrão segmentar simples (p. ex., neurológico ou dermatômico), músculos afetados possuem zonas características de referência de dor. O *manual de ponto-gatilho* da Travell e Simons fornece um guia para identificar os músculos e as localizações clássicas de PGM que podem levar a diferentes padrões de referência de dor observados. Outros aspectos do exame clínico, incluindo a história e os sintomas do paciente, também são cruciais na determinação se um PGM encontrado é ativo ou latente. Combinando a história do paciente, os sintomas e os achados físicos, pode-se constituir a característica clínica do PGM (Tabela 6-2).

O início da dor miofascial pode ser súbito ou gradual. Traumatismo agudo no músculo, como também lesão ou estiramento (p. ex., levantamento de uma carga pesada), podem proporcionar o desenvolvimento de um PGM. O início súbito pode também ocorrer quando um PGM latente antigo assintomático torna-se ativo. No início súbito é comum que o paciente lembre exatamente quando e porque o evento doloroso começou. Quando ocorreu o início gradual da dor miofascial é difícil de precisar. Neste caso, os PGM podem ter se desenvolvido secundariamente a deficiências nutricionais ou viscerais, doenças metabólicas e/ou articulares. O sobreuso crônico de um músculo envolvendo atividades repetitivas ou estáticas também é um fator potencializador ao início gradual da dor muscular. Por esta razão, grupos musculares normalmente submetidos a contrações mantidas (p. ex., músculo trapézio) são mais suscetíveis a desenvolver PGM. Além disso, estresse ou trauma emocional podem causar tensão muscular, o que leva ao desenvolvimento de PGM. Sintomas, incluindo anormalidades autonômicas, motoras e sensoriais estão listadas na tabela 6-2.

A identificação de um PGM requer um exame físico completo, feito por um clínico experiente treinado em técnicas de palpação manual. Os padrões de dor referida autorrelatado pelo paciente podem sugerir ao clínico em qual



**Fig. 6-1** Esquema de um Complexo de Ponto-gatilho. PGC identifica o ponto-gatilho central, encontrado na zona da placa terminal e contém vários nós de contração e locais eletricamente ativos entre as fibras normais. Uma banda tensa das fibras musculares estende-se do ponto-gatilho até a inserção (PGI) em cada terminação da fibra envolvida. (Adaptado de Simons, D.G., Travell, J.G. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*, vol. 1; second ed., and Anvañdare: Chrizz.)<sup>95</sup>

músculo ou grupo de músculos deve-se iniciar a palpação para a localização de PGM. Instruções detalhadas para o exame de palpação podem ser encontradas no *Manual de pontos-gatilho*<sup>26</sup>. Orienta-se o paciente para que fique relaxado enquanto o examinador alonga o músculo até um comprimento ótimo para o exame – isto é, dois terços da amplitude de movimento normal do músculo. O examinador palpa então o músculo, procurando por um cordão fibroso de 1-4 mm de diâmetro (a banda tensa). Dependendo do músculo e da sua localização, técnicas de palpação diferentes podem ser utilizadas. O ponto pela banda tensa que mais gera dor é o ponto-gatilho. Se ativo, a pressão contínua sobre o PGM deve reproduzir o padrão de dor referida do paciente. A pressão em um PGM latente pode não causar dor referida e, às vezes, não provoca nenhuma dor, apesar do achado físico da banda tensa.

Outro achado físico importante é a resposta contrátil local (RCL). É uma contração involuntária localizada, das fibras musculares, ao redor da banda tensa. Isto ocorre quando o ponto-gatilho é estimulado pela palpação manual ou pela inserção de uma agulha neste. De acordo com Gunn, num artigo de 1996, “desde que, o encurtamento muscular não é revelado por nenhum exame de imagem, a única e inestimável técnica de pesquisa é o agulhamento seco do músculo com uma agulha fina e flexível (como as usadas em acupuntura)”<sup>36</sup>. A indução da RCL é a única característica que confirma a presença de um PGM. No entanto, é necessário um alto grau de destreza para induzir uma RCL, o que o torna um dos critérios de diagnóstico menos confiável. Como será descrito adiante, agulhamento seco na indução de uma RCL tem implicações importantes no tratamento.

A dependência da experiência e do treinamento do examinador gera preocupações em

**Tabela 6-2** Adaptado de Simons<sup>158</sup> e o *Trigger Point Manual*<sup>26</sup>

### **Características Clínicas dos Pontos-gatilhos Miofasciais (PGm)**

História diagnóstica (fatores precipitantes)

Início súbito: devido a sobrecarga, movimentos rápidos, traumatismo direto ou resfriamento (exposição a baixas temperaturas, especialmente quando o músculo está fadigado)

Início gradual: devido a sobrecarga crônica, fadiga muscular, contração muscular sustentada em posição de encurtamento, atividade repetitiva

Doenças visceral, viral, metabólica e endócrina, artrite articular, deficiência nutricional, ansiedade e estresse emocional

Ativação indireta por outros PGm

### **Sintomas**

Anormalidades autonômicas

- aumento da atividade vasomotora (vasoconstrição localizada, palidez durante a estimulação do PGm, hiperemia de rebote), lacrimejamento (lágrimas)
- coriza (congestão nasal, perda do olfato)
- sudorese aumentada (suor)
- atividade piloerectora aumentada (arrepio)
- salivação
- distúrbios proprioceptivos (desequilíbrio, tontura, zumbido)

Anormalidades motoras

- disfunção localizada do músculo envolvido
- disfunção remota dos músculos a uma distância considerável do PGm
- enrijecimento e fraqueza sem atrofia
- distúrbio de coordenação motora
- amplitude de movimento restrita

Anormalidades sensoriais

- limiar de dor à pressão diminuída sobre o PGm
- dor referida (projeção de dor para zonas de referência distantes em padrões específicos de referência de dor característicos da localização do PGm no músculo afetado)
- sintoma de dor persistente de longa duração

Outros sintomas

- dermatografia na pele sobre PGm ativos
- paniculose (hipersensibilidade da pele e resistência ao “rolamento da pele”)
- distúrbios do sono primários
- depressão
- distúrbios visuais

Achados físicos

Dolorimento pontual na banda tensa de um músculo

Resposta contrátil local (RCL) via palpação manual ou agulhamento seco

Exacerbação da dor com pressão firme

Reprodução da dor usual e referida com pressão firme\*

Aumento da dor com alojamento passivo ou ativo do músculo envolvido

Sinal do pulo (reflexo como fuga e recuo à palpação)

Eliminação dos sintomas com a terapia do PGm

<sup>158</sup> Simons, D.G., 2004. *Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. Journal of Electromyography and Kinesiology* 14 (1), 95–107.

<sup>26</sup> Simons, D.G., 2004. *Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. Journal of Electromyography and Kinesiology* 14 (1), 95–107.

\*Somente em PGm ativos.

relação à reprodutibilidade, uniformidade e precisão do diagnóstico do PGM. Vários estudos (Nice et al.<sup>37</sup>, Wolfe et al.<sup>38</sup>, Njoo KH e Van der Does E<sup>39</sup>) encontraram baixa confiabilidade interexaminadores na identificação de PGM. Por outro lado, um estudo de Gerwin<sup>40</sup> e um estudo isolado de Sciotti et al.<sup>41</sup> mostraram que uma confiabilidade significativa interexaminadores pode ser conseguida e caso se realizem período de treinamento suficiente, tempo de exame adequado e critérios de diagnóstico claramente pré-definidos.

A falta de uma lista oficial de critérios de diagnóstico deve ser uma das razões pelas quais a baixa confiabilidade interexaminadores existe em alguns estudos. O estudo de Gerwin resolveu esse problema delimitando os seguintes achados como essenciais para um PGM: (1) um ponto de dor preciso numa banda tensa de um músculo; (2) uma RCL e/ou dor referida à distância com a palpação ou o agulhamento do ponto dolorido; (3) amplitude de movimento restrita; (4) reprodução da queixa principal do paciente; (5) fraqueza muscular regional; e (6) sintomas autonômicos. O quarto critério só é relevante para PGM ativos, pacientes com PGM latentes normalmente não sofrem de queixa de dor.

O padrão atual para o diagnóstico é feito através do exame físico e da história do paciente. Desde o artigo de Gunn, em 1996, ainda não existem exames laboratoriais ou de imagem confiáveis, que podem objetivamente e inequivocadamente identificar um PGM. No entanto, pesquisas recentes mostram algumas utilizações promissoras das várias formas de tecnologias existentes para este propósito. Nos anos 1950, Sola e Williams observaram que pontos de baixa resistência na pele, encontrados via eletrodos de superfície, poderiam ajudar a identificar uma região do músculo contendo um PGM<sup>42</sup>. Outros estudos vem tentando usar termografia para identificar 'pontos quentes' associados com PGM<sup>43</sup>. A termografia vem tentando diferenciar pontos-gatilhos ativo e latente<sup>44</sup>, como também captá-los<sup>45,46</sup>. Outras perspectivas para a identificação objetiva dos PGM incluem tecnologia de ondas de choque utilizada em litotripsia e uma técnica de impedância tecidual usada para visualizar neuromas<sup>47</sup>. Recentemente, o grupo do Chen na clínica Mayo mostrou algum sucesso em visualizar uma banda tensa por meio de uma nova técnica de elastografia de ressonância magnética<sup>48,49</sup>. Um método

mais barato e acessível pode ser utilizar imagem de ultrassom e técnicas sonoelastográficas de vibração, exploradas por Sikdar et al.<sup>50,51</sup>. Os métodos que eles desenvolveram permite visualizar o PGM e também os tecidos circundantes e a vascularização.

Pelo fato de os PGM serem comumente fontes não identificáveis de dor e disfunção muscular, todos os pacientes que se apresentam com dor e/ou disfunção muscular deve ser examinado à procura de PGM, mesmo que um diagnóstico inicial já tenha sido feito. Os PGM podem aperecer secundários ao diagnóstico inicial e subsequentemente se tornarem fonte subclínica de dor crônica. O diagnóstico correto e a resolução do PGM agravado é essencial para o tratamento de várias desordens de dor musculoesqueléticas e de dor crônica. Um PGM ativo raramente se autorresolve, e se deixado sem tratamento, pode gerar dor por tempo indefinido. Em casos onde um PGM ativo regride espontaneamente para um PGM latente, existe uma grande probabilidade de se tornar ativo novamente mais adiante<sup>32</sup>.

## Mecanismos Celulares: Neurônios Centrais e Periféricos Envolvidos na Transmissão da Dor Muscular

O entendimento da síndrome da dor miofascial requer conhecimento profundo de como o sistema nervoso processa dor e manda informação para os músculos. O processamento da dor em todas as áreas do corpo normalmente se inicia com nociceptores aferentes primários – de pequeno diâmetro, fibras nervosas de alto limiar que terminam em uma terminação nervosa livre. Vários químico, mecano e termorreceptores na membrana terminal reconhecem uma variedade de estímulos nocivos do ambiente. Limiares em potenciais suficientes para causar lesão tecidual, os estímulos nocivos são convertidos em impulsos nervosos e enviados pelas várias vias ascendentes de dor na medula espinal e tronco encefálico. Existem vários mecanismos excitatórios e inibitórios que modulam o sinal doloroso e determinam se ele finalmente chegará no cérebro. Somente quando o sinal alcança o nível

talamocortical pode ser chamado de dor<sup>52</sup>. Nociceção (isto é, a ativação dos nociceptores periféricos aferentes) é um evento separado da dor, que é um evento do sistema nervoso central. É possível que os dois aconteçam independentemente um do outro.

Nociceptores periféricos aferentes compreendem cerca de 75% de todas as fibras nervosas aferentes que inervam os músculos<sup>53</sup>, e estão amplamente dispersos no tecido conjuntivo que circunda as fibras musculares<sup>54</sup>. Eles são compostos por fibras do grupo III (baixo limiar, finamente mielinizadas) e do grupo IV (alto limiar, amielínicas)<sup>55</sup>. Estimulação de ambos os tipos causa dor específica e uma dor do tipo cólica ou câimbra, que é característica do músculo<sup>56</sup>. Em contraste, fibras C cutâneas (morfologicamente idênticas às fibras do grupo IV) produzem uma sensação de 'queimação' ou 'coceira' e fibras A-delta cutâneas (morfologicamente idênticas às fibras do grupo III) induzem a sensação de 'picada'<sup>57,58</sup>.

Os dois grupos de fibras apresentam papéis funcionais diferentes no músculo. Fibras aferentes do grupo IV parecem ser mais responsáveis no controle da dor gerada por exercícios isquêmicos. Mense e Stahnke<sup>59</sup> mostraram que a contração muscular sob condições isquêmicas ativa seletivamente um subgrupo do grupo de fibras IV. Aferentes do grupo III reagem mais a contrações musculares e alongamentos sobre condições não isquêmicas. Aferentes do grupo III têm um papel predominante na fase aguda da dor (dor que tem duração normal), enquanto aferentes do grupo IV têm um amplo papel no desenvolvimento da dor crônica. Estímulos de longa duração, mas não de curta duração dos aferentes do grupo IV aumentam efetivamente a atividade neuronal do corno posterior da medula espinal<sup>60</sup>. Wall e Woolf<sup>61</sup> perceberam que, comparados com os nociceptores da pele, os nociceptores musculares são particularmente efetivos no aumento da atividade no corno posterior e na indução de sensibilização central.

Nem todos os nervos aferentes dos grupos III e IV apresentam funções nociceptoras<sup>62</sup>. Existe uma grande variação na sensibilidade dos aferentes dos músculos aos diversos estímulos químicos e mecânicos<sup>63,64</sup>. Cerca de 60% possuem um limiar de ativação suficientemente alto para ser considerado nociceptivo. Os 40% restante são fibras de baixo limiar capazes de responder

aos estímulos diários relativamente não nocivos, como uma pressão leve. Nas terminações das fibras de baixo limiar, fibras aferentes atuam como ergorreceptores, que são sensíveis aos produtos metabólicos da atividade muscular de alta intensidade<sup>65,66</sup>. Essas fibras têm um papel na regulação da dinâmica vascular do músculo e na iniciação das respostas reflexas cardiovascular e respiratória ao exercício<sup>67,68</sup>. É improvável que aferentes musculares dos grupos I e II tenham efeitos reflexos cardiorrespiratórios<sup>69</sup>.

Os processos centrais dos nociceptores periféricos aferentes entram na medula espinal pela região lateral do zona de entrada da raiz posterior. Dentro do corno posterior, os processos centrais do nociceptor formam sinapses nos neurônios do corno posterior dentro das lâminas I, II e V do segmento da medula espinal, como também em um ou dois segmentos acima e abaixo. A transmissão da dor é realizada pelos neurônios do corno posterior denominados células de projeção, e podem ser mediadas por interneurônios excitatórios e inibitórios. De modo crescente, estudos vêm mostrando que células da Glia (que não são neurônios) também apresentam um papel ativo na mediação da resposta dolorosa<sup>70</sup>. Uma vez ativadas, as células de projeção enviam axônios para cima via trato espinotalâmico até o tronco encefálico e o tálamo. Deste ponto, o sinal é retransmitido para várias áreas do córtex somatossensorial. Não existe um centro de dor no cérebro, e está claro que a dor muscular ativa estruturas corticais específicas distintas das de dor cutânea<sup>71</sup>. Svensson et al.<sup>71</sup> citam vários outros estudos mostrando as diferenças na modulação periférica e central da dor muscular versus a dor cutânea.

Travell e Simons citam vários fenômenos do PGM como evidência de uma disfunção neuromuscular. A má função de um nervo periférico pode fazer com que as unidades motoras que ele inerva encurtem e se contraíam, tornando o músculo hiperirritável e atrófico<sup>72,73</sup>. Além do mais, um neurônio motor hiperestimulado parece contribuir para o fenômeno de RCL. Sensibilização periférica dos nociceptores do músculo (a maior parte do tipo do grupo III) pode levar à diminuição do limiar de dor à pressão (LDP), hiperalgesia regional (aumento da sensibilidade à dor) e alodinia (respostas dolorosas a estímulos normalmente não nocivos) observados na região do PGM. A curto prazo, hiperalgesia e alodinia podem ser



mecanismos adaptativos de proteção contra futuro dano tecidual. No entanto, estimulação prolongada dos aferentes periféricos pode levar a uma sensibilização central dos neurônios do corno posterior, e ao desenvolvimento de uma síndrome de dor miofascial crônica.

A fisiologia neuromuscular também deve levar em consideração para a enigmática dor referida, padrões associados com PGM ativos. Nervos aferentes dos grupos III e IV são conhecidos por serem protopáticos, com pouca habilidade de identificar a localização do estímulo. Devido à extensa ramificação de nervos individuais aferentes, uma fibra nervosa única pode ter múltiplos campos receptivos de dor dissociados<sup>51</sup>. A ativação de um ramo aferente por um PGM pode ser interpretada erroneamente no SNC como vindo de outros ramos do mesmo nervo aferente. Além disso, fibras aferentes entrando na medula espinal são também capazes de formar novas conexões sinápticas com os neurônios do corno posterior, ampliando o campo receptivo da dor<sup>74</sup>. Uma outra explicação para dor referida muscular (a teoria da convergência-projeção) afirma que aferentes periféricos de várias regiões cutâneas, viscerais ou esqueléticas convergindo para neurônios compartilhados da medula espinal causam uma mudança no local do sinal da dor<sup>75</sup> (Fig. 6-2). Uma contribuição posterior é delineada na teoria da convergência – facilitação, de que o estímulo periférico de um PGM para sua população-alvo de neurônios no corno posterior inadvertidamente aumenta a atividade dos neurônios vizinhos do corno posterior, que são normalmente ativados por campos receptivos diferentes. Por exemplo, num estudo conduzido por Hoheisel et al.<sup>76</sup>, uma inflamação induzida experimentalmente ativou neurônios normalmente não responsivos a esse campo receptivo. Essas mudanças neuropáticas na medula espinal indicam sensibilização central, que se situa entre a transição da percepção de dor normal da patológica (Fig. 6-2).

Sensibilização central dos neurônios do corno posterior também podem levar a uma expansão do campo receptivo da dor, da referência da dor, da alodinia e da hiperalgesia. Mecanismos de sensibilização central envolvem uma diminuição do limiar de ativação para os neurônios excitatórios, apoptose dos neurônios inibitórios, reorganização dos neurônios da

medula espinal, novas conexões sinápticas e abertura de sinapses previamente inativas. Vários estudos demonstraram que mecanismos periféricos e centrais são responsáveis pela indução experimental de dor referida no músculo<sup>77</sup> (Fig. 6-2).

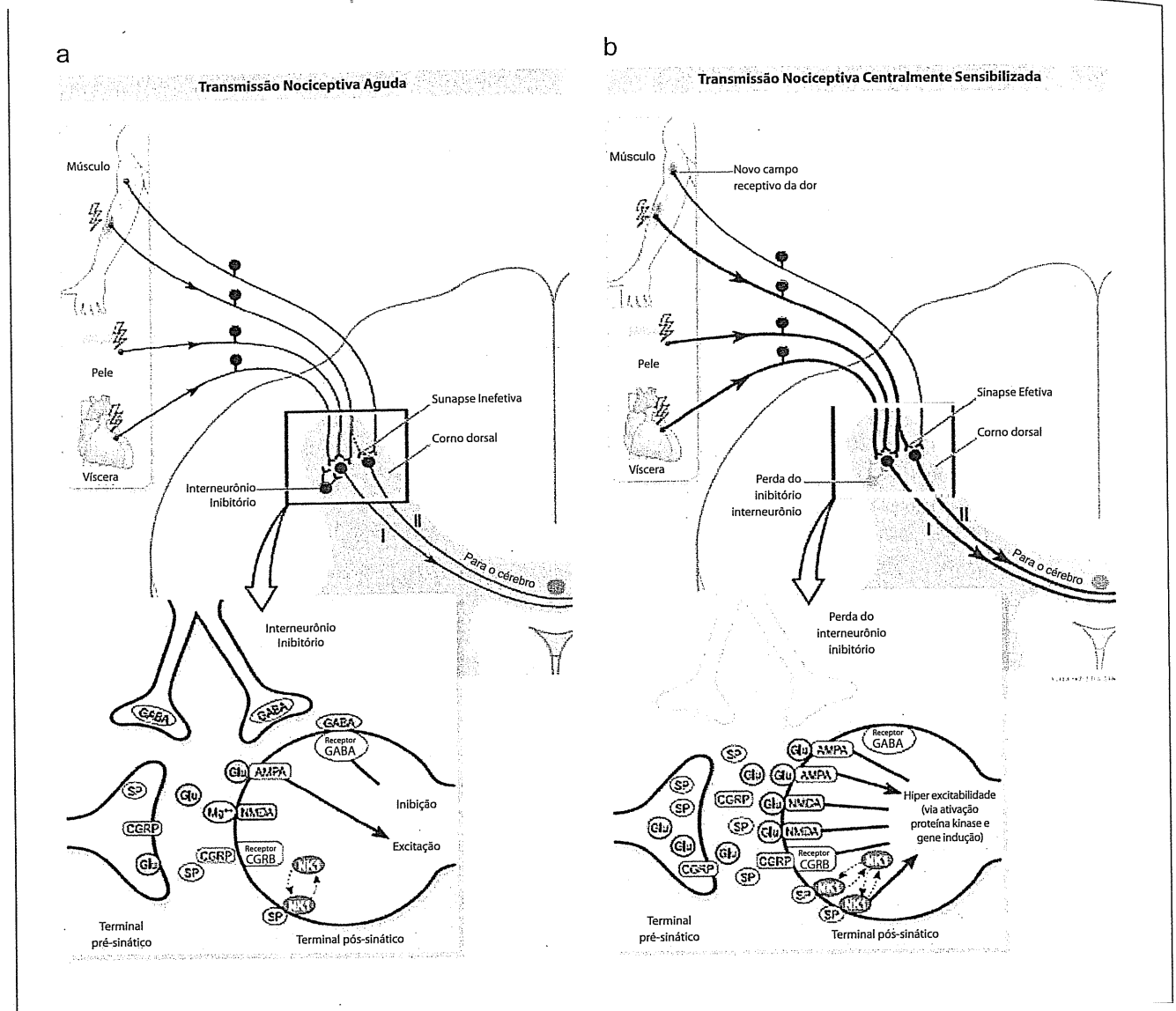
Gunn (1989) propôs que todas as causas de dor não inflamatórias, incluindo síndrome da dor miofascial, são de origem neuropática: “quando não existe lesão ou inflamação, a dor crônica é quase que invariavelmente associada a sinais motores, sensoriais, autonômicos e tróficos de uma neuropatia periférica”. No entanto, nenhum estudo científico mostrou ser este o caso.

## Mecanismos Moleculares: Bioquímicos e Receptores Envolvidos na Sensibilidade Dolorosa e no Desenvolvimento do Ponto-gatilho

Diferente dos receptores sensoriais da pele, terminações nervosas dos grupos III e IV têm alguns receptores para estímulos termomecânicos. A maioria é quimiorreceptores, sensíveis à inflamação e substâncias algio gênicas (no caso dos nociceptores) ou subprodutos metabólicos da atividade muscular (no caso dos ergorreceptores). Nociceptores dos músculos estão localizados de forma ideal dentro e em volta das paredes das arteríolas, servindo sua principal função como um sensor periférico para substâncias associadas com inflamação e/ou mudanças no fluxo sanguíneo durante um exercício<sup>78,79</sup>. A fisiopatologia da SDM e do PGM é representada através da complexa interação das substâncias químicas que interagem entre si e seus receptores correspondentes nos sistemas nervosos periférico e central.

## Atividade Química nos Nociceptores Terminais

O mabinete bioquímico do tecido muscular é dinâmico e variável sob diferentes condições fisiopatológicas. A concentração de íons



**Fig. 6-2** Transição da percepção de dor normal para patológica via sensibilização central no corno posterior da medula espinal. Influxo da transmissão sináptica central. (a) Transmissão nociceptiva aguda. Sinais nociceptivos podem se originar dos músculos, de neurônios aferentes viscerais ou cutâneos. (b) Transmissão nociceptiva centralmente sensibilizada. Convergência das aferências musculares, cutâneas e viscerais pode ser responsável pelos padrões de dor referida. Ativação de sinapses inefetivas no corno posterior pode criar campos receptivos de dor adicionais. Por exemplo, estímulo do extensor radial longo do carpo normalmente ativa neurônio I. Com intenso e/ou contínuo estímulo desse músculo, outra sinapse, previamente inefetiva (silenciosa), pode ser convertida em uma sinapse efetiva (ativa). Aqui, uma sinapse para o neurônio II, que normalmente recebe estímulos do bíceps braquial, torna-se efetiva. A expansão de conexões espinais efetivas no neurônio II pode criar um novo campo receptivo de dor no bíceps braquial, onde nenhum nociceptor foi ativado e o tecido é normal. O aumento da liberação de neurotransmissores no corno posterior altera a atividade dos receptores dos canais iônicos. Todos esses fatores contribuem para uma hiperexcitabilidade central via ativação de proteinoquinase e indução gênica. Glu: Glutamato, SP: substância P, PRGC: Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, GABA: ácido gama aminobutírico, AMPA: A-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propionato, NMDA: ácido N-metil-D-aspartato, NK1: neurocinina 1. (Adaptado de Mense, 2003; Vadivelu, N., Sinatra, R., 2005. *Recent advances in elucidating pain mechanisms. Current Opinion in Anaesthesiology* 18, 540–547; Willard, 2008.)<sup>95</sup>

\*Shah and Gilliams. 2008. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: An application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J. of Bodywork and movement therapies*.

intersticiais, ATP, H<sup>+</sup> e oxigênio, por exemplo, pode mudar drasticamente. Além disso, uma variedade de substâncias endógenas, incluindo neuropeptídeos, catecolaminas, citocinas e outros mediadores inflamatórios, são liberados e agem no músculo, nervo, tecido conjuntivo e capilares durante exercício intenso, lesão tecidual e/ou inflamação. Nociceptores do músculo têm inúmeros receptores de superfície na sua membrana terminal, que é combinada de maneira específica com cada substância química. Em contraste com as primeiras crenças, a atividade dos nociceptores não ocorre devido a um dano inespecífico na terminação nervosa, mas sim, pela união específica de substâncias endógenas com seus receptores correspondentes<sup>80</sup>. A ativação contínua do nociceptor (talvez devido a

um aumento prolongado de certas substâncias químicas<sup>83,84</sup>) leva à sensibilização central, e o desenvolvimento de dor crônica muscular e o refinado dolorimento associado a um PGM<sup>81-83</sup> (Fig. 6-2).

Estudos recentes de Shah et al.<sup>84,85</sup> encontraram que os PGM ativo e latente possuem um ambiente bioquímico característico<sup>84,85</sup>. O seu estudo usou uma nova técnica de microanálise para tirar, de modo contínuo, em tempo real, amostras *in vivo* substâncias químicas do músculo trapézio de indivíduos com e sem dor no pescoço. A técnica utilizou uma agulha de 30- gauge minimamente invasiva capaz de coletar *in vivo* substâncias químicas sobre 75 kDa (ver Fig. 6-3). Os resultados mostraram que indivíduos com dor no pescoço

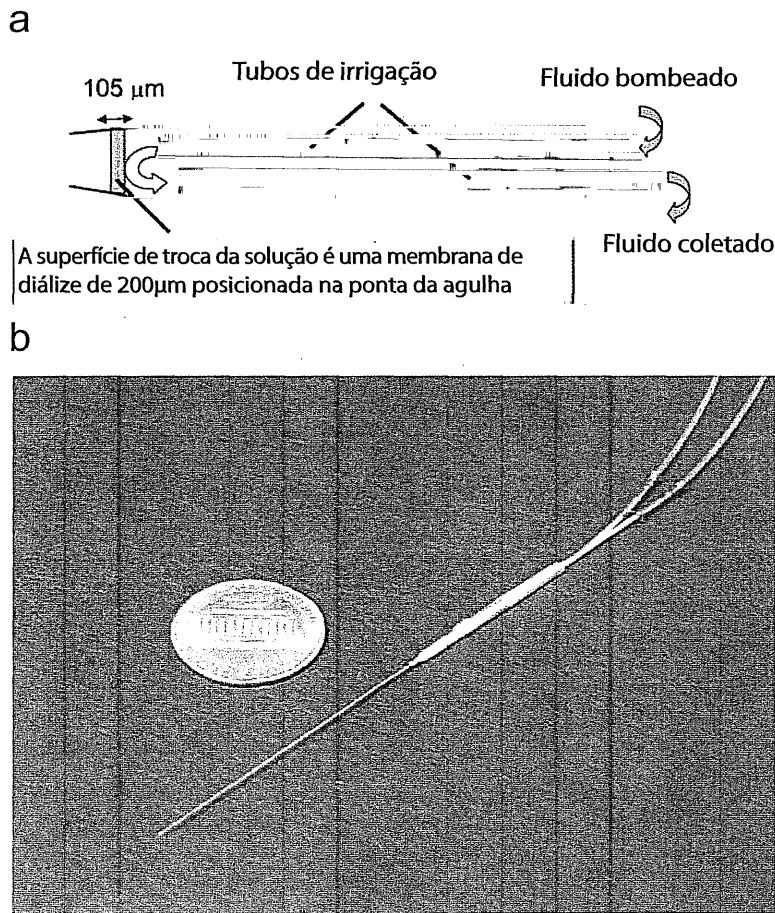


Fig. 6-3 (a) Esquema da microdiálise e (b) agulha. (Reproduzido com permissão da *the American Physiological Society and Elsevier, Ltd.*, from Shah et al., 2005, 2008.)<sup>95</sup>

ção secundária a um PGM no trapézio superior têm níveis locais significativamente aumentados de várias substâncias endógenas, incluindo substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), bradicinina (BC), serotonina/5-hidroxitriptamina (5-HT), norepinefrina (NE), fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) e interleucina – 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Estas substâncias estavam consideravelmente altas nos PGM ativos, comparadas com o tecido normal. O aumento foi menor, mais ainda foi significativo nos PGM latentes. De modo interessante, indivíduos com PGM ativos no trapézio superior apresentam níveis altos dessas substâncias químicas, mesmo em um músculo não afetado, num lugar distante e sem PGM (o

gastrocnêmio). O grupo do Shah também encontrou uma mudança dramática no ambiente bioquímico após a ocorrência de uma RCL 5 minutos após a inserção da agulha. Esses resultados são apresentados nas figuras 6-4 a 6-6. As substâncias analisadas no seu estudo são conhecidas por estarem associadas com estados de dor persistente.

O grupo de Rosendal, em Copenhague, mostrou que níveis básicos de 5-HT, glutamato, e K<sup>+</sup> estavam altos em pacientes com dor muscular no trapézio<sup>86,87</sup>. Do mesmo modo, Tegeder et al.<sup>98</sup> observou que exercício induz à dor muscular, níveis intramusculares de lactato, glutamato, prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), SP aumentados, e baixas concentrações de óxido

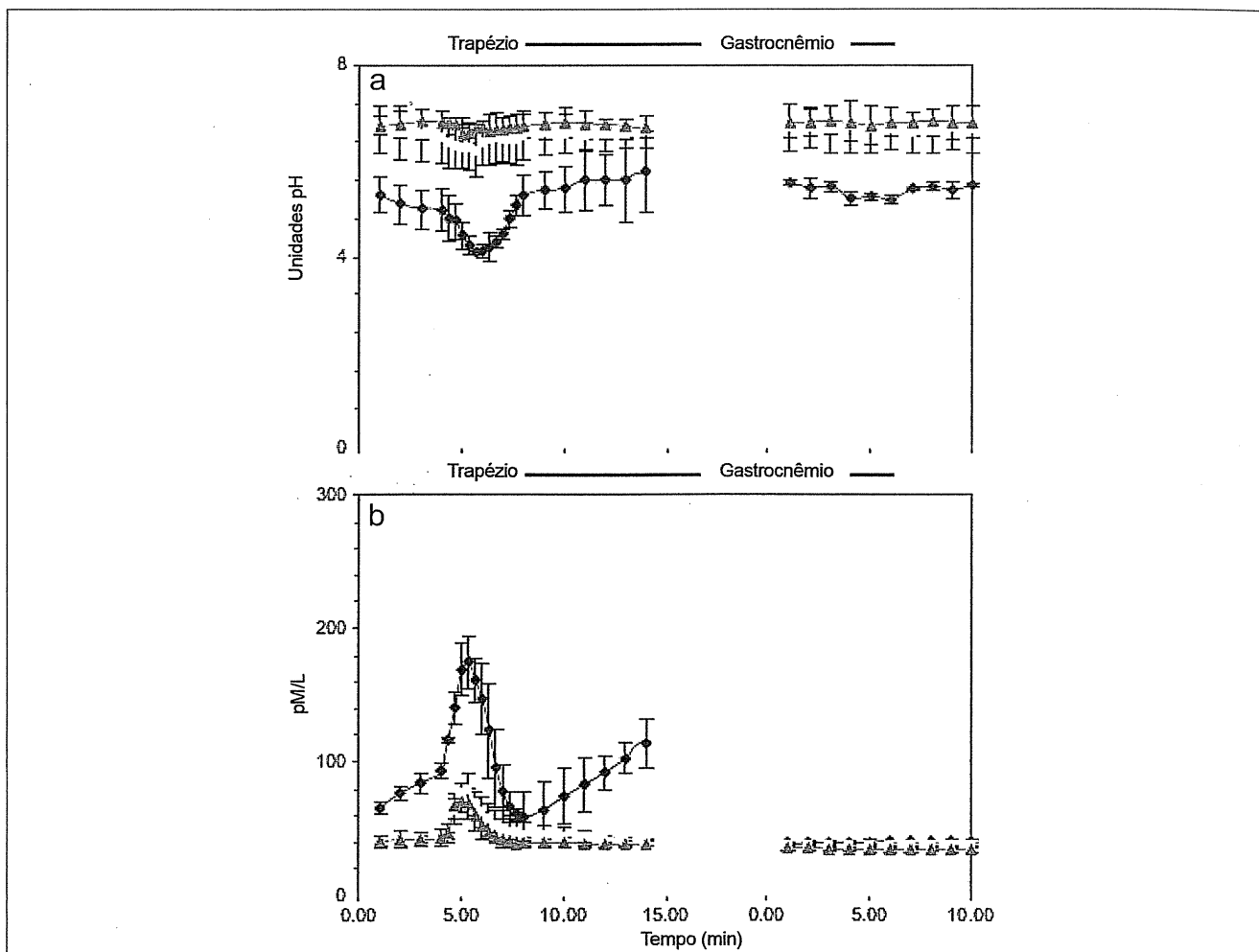


Fig. 6-4 Concentrações analíticas para o trapézio comparado com o gastrocnêmio para (a) pH e (b) bradicinina. (Reproduzido com a permissão de *American Physiological Society and Elsevier, Ltd.*, from Shah et al., 2005, 2008.)

nítrico (NO). Em estudos em animais, a liberação de substâncias inflamatórias como bradicina (BC), 5-HT, histamina, prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e ATP ativou e/ou sensibilizou nociceptores do músculo<sup>89,90</sup>. Infusão dessas substâncias endógenas em vários músculos de humanos voluntários saudáveis induziu vários níveis de dor miofascial<sup>91-95</sup>.

Há pouco tempo apenas, todo o espectro de substâncias endógenas e seus mecanismos de ação na dor muscular crônica estão passando por um exame científico minucioso. Para uma revisão, ver Shah e Gilliams<sup>96</sup> e Mense<sup>97</sup>. Este capítulo aborda rapidamente algumas das substâncias químicas mais conhecidas envolvidas na dor muscular.

## Citocinas (FNT- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8)

As citocinas englobam várias proteínas, peptídeos e glicoproteínas que são produzidas virtualmente por todas as células nucleadas responsáveis pela comunicação celular. (Em contraste, hormônios, como a insulina, são secretados por determinadas células de uma glândula, p. ex., o pâncreas.) Elas foram classificadas em linfocinas, interleucinas e quimiocinas, baseado na sua presumida origem, alvo e função. Essas classificações, no entanto, tornaram-se amplamente sem sentido desde que se soube que vários tipos distintos de células secretam a mesma citocina,

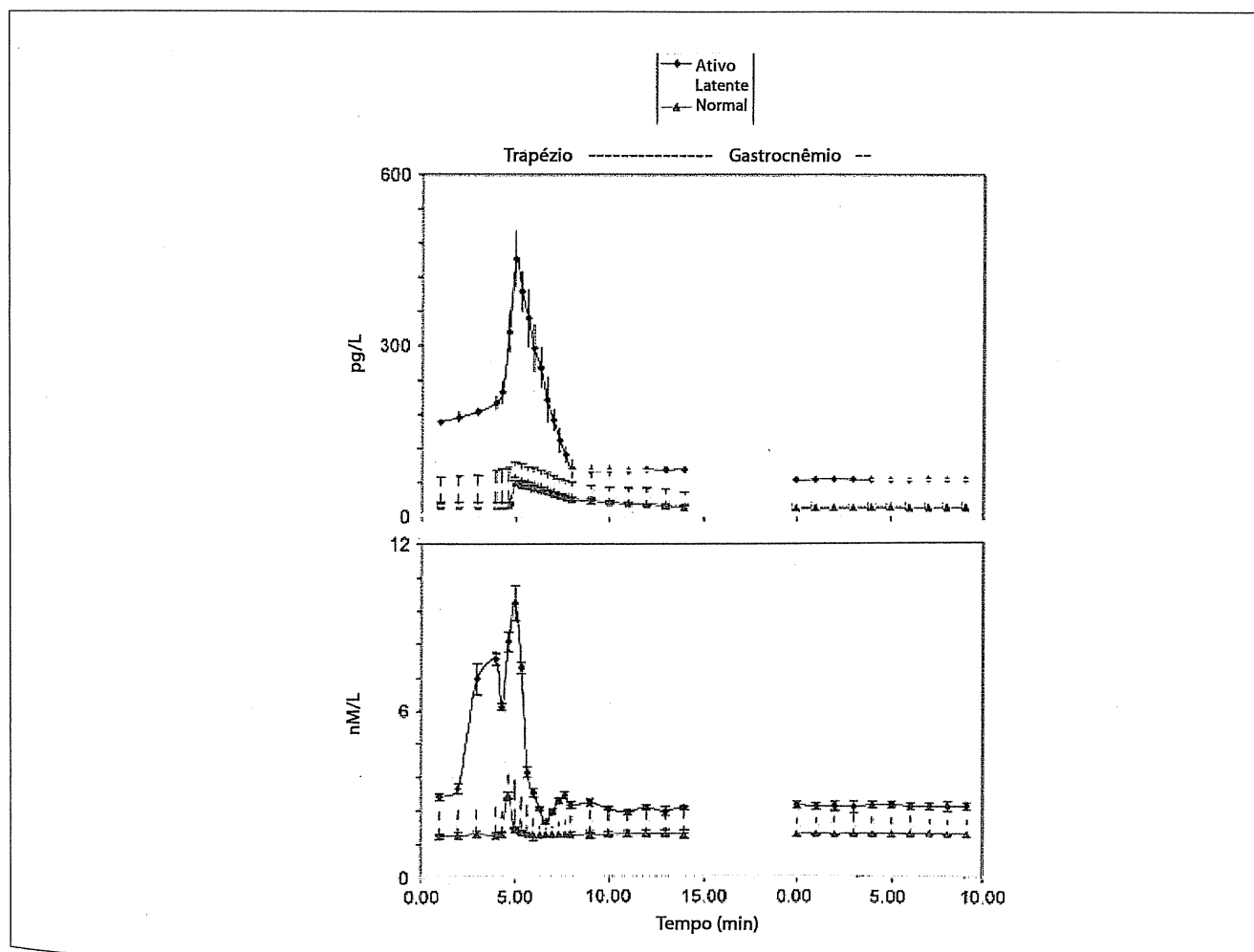


Fig. 6-5 Concentrações analíticas para o trapézio comparado com o gastrocnêmio para (a) SP e (b) NE. (Reproduzido com permissão de *American Physiological Society and Elsevier, Ltd.*, from Shah et al., 2005, 2008.)

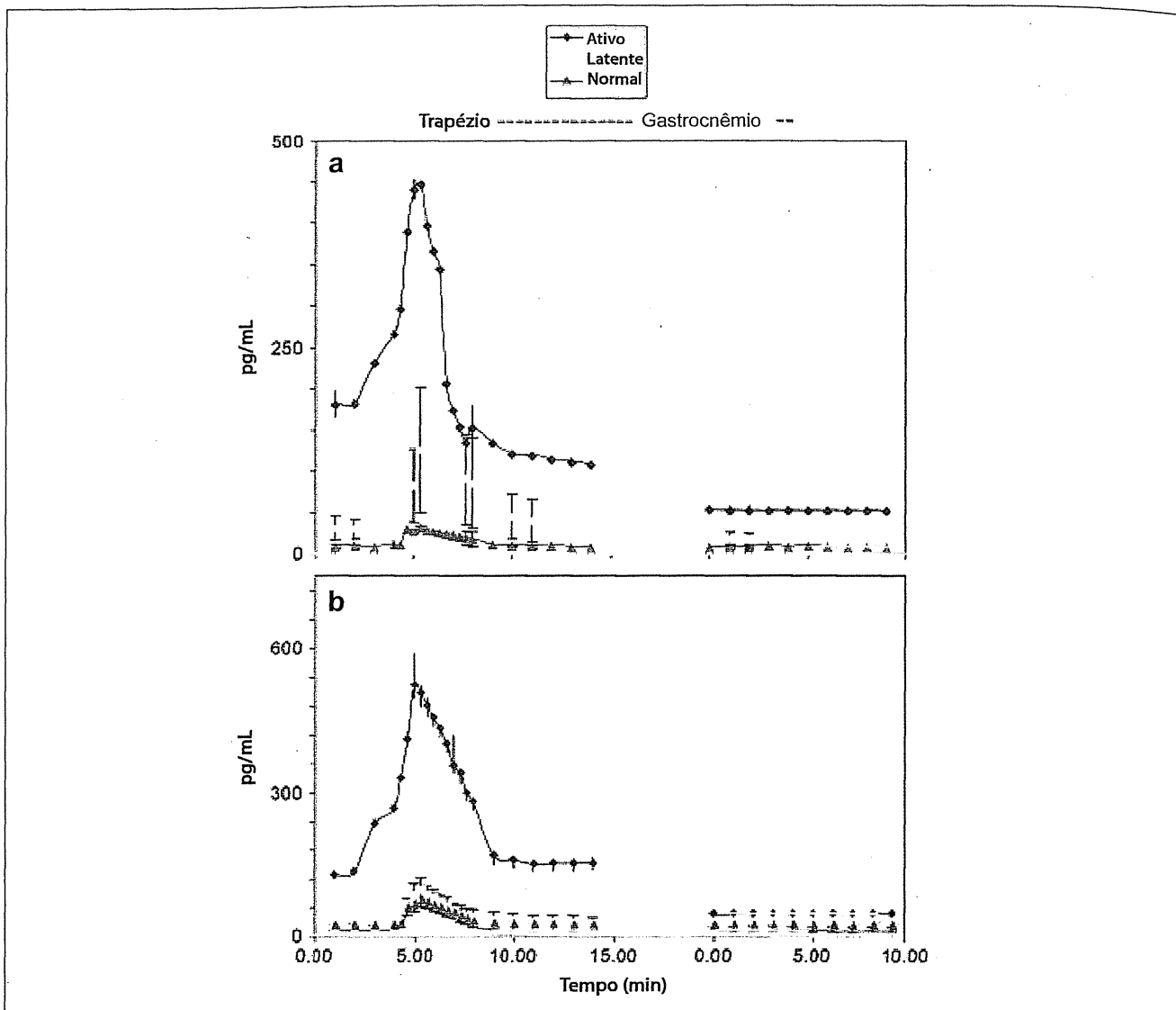


Fig. 6-6 Concentrações analíticas para o trapézio comparado com o gastrocnêmio para (a) TNF-a e (b) IL-6. (Reproduzido com permissão da *the American Physiological Society and Elsevier, Ltd.*, from Shah et al., 2005, 2008.)

e uma única citocina pode atuar em vários tipos diferentes de células. Além do mais, as citocinas mostram considerável redundância nas suas funções: várias citocinas diferentes podem modular o mesmo efeito. Esses efeitos podem ser sinérgicos (duas ou mais citocinas agindo em conjunto) ou antagonistas (citocinas agindo ao contrário uma em relação à outra). A interação das citocinas pode também ser temporal: uma citocina estimula suas células-alvo para liberar citocinas adicionais numa cascata de eventos bioquímicos.

Além disso, seu papel na imunidade e inflamação, as citocinas parecem estar envolvidas na fisiopatologia da SDM e dos PGM. Em estudos bio-

químicos de Shah et al. (2005,2008), inúmeras de citocinas, incluindo FNT- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, e IL-8, foram encontradas em maior concentração no PGM quando comparadas com o tecido normal. Esse aumento na quantidade foi mais pronunciado nos PGM ativos (que geram dor) do que nos PGM latentes (que não geram dor). Estimulação direta ou indireta de nociceptores musculares pelas citocinas leva a várias alterações sensoriais observadas com PGM (como listadas na Tabela 6-2).

Algumas citocinas, incluindo FNT- $\alpha^{98-100}$  e IL-1 $\beta^{101}$ , podem atuar diretamente e sensibilizar nociceptores. Além disso, várias citocinas mediam seus efeitos analgésicos via uma cascata bio-

química que, por fim, leva à liberação de outras substâncias que estimulam os nociceptores. Os mais potentes desses mediadores nociceptivos descendentes incluem as prostaglandinas e as aminas simpáticas, que serão discutidas em detalhe no item subsequente.

Bradicinina (BC), outro mediador inflamatório encontrado em grande quantidade nos PGM, inicia a cascata da citocina por meio da estimulação da liberação de FNT- $\alpha$ . FNT- $\alpha$  inversamente, estimula a liberação de IL-1 e IL-6. Essas duas citocinas ativam a via nociceptiva da ciclooxigenase (COX), levando eventualmente à produção de prostaglandinas<sup>102</sup>. IL-1 também pode ativar um *feedback* positivo pela estimulação da liberação de IL-6 durante uma lesão muscular<sup>103</sup>, e pela indução do aumento na produção de BC<sup>104</sup>. Numa via separada, FNT- $\alpha$  também estimula a liberação de IL-8, que leva a uma liberação de aminas simpáticas que mediam a dor<sup>105</sup>.

Num estudo de Schafers et al.<sup>106</sup>, ratos desenvolveram hiperalgesia após injeção intramuscular de FNT- $\alpha$ . Os pesquisadores demonstraram que a hiperalgesia era mediada pela regulação para mais do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (PRGC), fator de crescimento nervoso (FCN) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), que sensibilizam nociceptores musculares. Por outro lado, Hoheisel et al.<sup>107</sup> encontraram que injeções de FNT- $\alpha$  no músculo gastrocnêmio do rato desensibiliza por pouco tempo os aferentes musculares do grupo IV. Isso mostra a possibilidade de um papel duplo para o FNT- $\alpha$  na nocicepção do músculo, que é: inicialmente suprimir a excitabilidade neuronal, e numa fase tardia os hiperexcitar. A possibilidade de as citocinas terem efeitos sensibilizadores e desensibilizadores é especialmente relevante em vista dos achados de Loram et al.<sup>108-110</sup> de que IL-1 e IL-6 estão altas por um intervalo onde não há hiperalgesia. Níveis altos de FNT- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 encontrados nos pontos-gatilhos ativos podem induzir sensibilização central e não contribuir com o início da hiperalgesia<sup>106</sup>.

## Prostaglandinas (PG) (PGE<sub>2</sub>)

Prostaglandinas (PG) são compostos lipídicos produzidos por todas as células nucleadas, exceto os linfócitos. Elas são secretadas por vários tecidos e órgãos para exercer várias fun-

ções, incluindo regulação hormonal, crescimento celular, inflamação e modulação de dor na medula espinal. A síntese das PG é mediada pela enzima ciclooxigenase (COX), que existem sob duas formas: COX-1 e COX-2. Acredita-se que a COX-1 mantém o nível básico de PG, enquanto a COX-2 regula para cima a síntese de PG durante a inflamação. Num modelo de coelho, Koshima et al.<sup>111</sup> determinaram que IL-1 $\beta$  regula para cima a expressão de COX-2, levando a uma produção de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), que é um potente mediador da dor. Usando a técnica de microdiálise, Tegeder et al.<sup>112</sup> encontraram níveis intersticiais elevados de PGE<sub>2</sub> no tecido muscular após a indução experimental de sofrimento e dor musculares. Apesar de as evidências científicas serem ambíguas se PGE<sub>2</sub> ativa diretamente nociceptores musculares, Mense<sup>113</sup> encontrou que PGE<sub>2</sub>, junto com 5-HT, aumenta sensibilização periférica dos nociceptores dos músculos pela indução de BC.

## Neuropeptídeos (SP, PRGC, NE, Ach, 5-HT, histamina)

Juntamente com a função sensorial, nociceptores musculares também secretam muitos neuropeptídeos em resposta a estímulos nocivos. As atividades mediadas por esses neuropeptídeos são cruciais para a homeostase dos músculos, a resposta anti-inflamatória e a nocicepção.

Neuropeptídeos encontrados nos corpos celulares de neurônios aferentes periféricos dos músculos incluem SP e PRGC<sup>114</sup>. Essas substâncias químicas estão associadas com várias desordens dolorosas variando desde migrânea<sup>115,116</sup> a doenças inflamatórias articulares<sup>117</sup> e disfunção temporomandibular<sup>118</sup>. Ativação dos nociceptores aferentes periféricos estimula a liberação de SP e PRGC das terminações nervosas. No ambiente extracelular, SP e PRGC iniciam uma cascata de eventos. Eles sinalizam várias células vizinhas para liberarem uma variedade de substâncias – por exemplo, histamina e serotonina dos mastócitos, 5-HT das plaquetas e prostaglandinas (PG) das células endoteliais. PRGC e SP regulam para cima

a produção e liberação de BC, FNT e de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- $\alpha$ , IL-6) e anti-inflamatórias (p. ex., IL-4 e IL-10)<sup>119</sup>. TNF- $\alpha$ , ao contrário, pode regular para cima a produção de norepinefrina (NE). SP e PRGC estimulam a vasodilatação local e o extravasamento de plasma<sup>120,121</sup>, aumentando posteriormente as concentrações locais de substâncias sensibilizadoras e causando edema local.

Níveis altos de SP e PRGC encontrados no tecido muscular de PGM ativos confirmam o papel dos neuropeptídeos na fisiopatologia dos PGM. Injeções intra-articulares de SP na ATM e injeções intramusculares de PRGC no músculo masseter de humanos aumentam a sensibilidade local da dor<sup>122,123</sup>. Além disso, Ambalayanar et al.<sup>124</sup> acharam que a inflamação muscular regula para cima PRGC e SP nos neurônios primários aferentes dos músculos. Níveis altos de PRGC nas fibras nervosas sensoriais estão correlacionados com hiperalgisia mecânica – um achado-chave dos PGM. Hiperalgisia é indicativa de sensibilização periférica e/ou central<sup>122</sup>. SP mostrou induzir sensibilização central pelo fato de agir nos receptores de neurocinina 1 (NC1) nos neurônios do corno posterior, diminuindo seus limiares de ativação.

Num estudo em ratos, Massad et al.<sup>125</sup> determinaram que capsaicina (o ingrediente ativo da pimenta vermelha) inicia sensibilização dolorosa periférica via liberação de SP, PRGC e histamina provenientes dos neurônios sensoriais primários que inervam os músculos. Além disso, SP e PRGC regulam para cima FNT, e SP também regula para cima várias citocinas incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6, FNT- $\alpha$ .

5-HT e NE são outros dois neuropeptídeos que parecem ser encontrados em muita quantidade, pelo grupo do Shah, nos PGM. Nos sistemas nervosos central e periférico, SP está colocalizada com 5-HT. 5-HT é um neurotransmissor monoamina que parece ter propriedades nociceptivas e vasoconstritoras nos tecidos periféricos<sup>126</sup>.

NE é uma catecolamina que tem dupla função como hormônio e neurotransmissor envolvido no sistema nervoso simpático. Ge et al.<sup>127</sup> fornecem dados científicos mostrando que um sistema nervoso simpático hiperativo media um pouco a hiperalgisia mecânica local e da dor referida observada com um PGM. Concentra-

ções altas de NE na região dos PGM latente e ativo deve aumentar a atividade simpática causando liberação excessiva de um neurotransmissor simpático, acetilcolina (ACh), que ao contrário aumenta a atividade elétrica espontânea na placa motora<sup>129</sup>. Isto tem implicações na etiologia dos PGM e será abordado mais adiante.

Foi mencionado que as citocinas podem iniciar a liberação de neuropeptídeos inflamatórios. O inverso também é verdadeiro: neuropeptídeos podem modular a liberação de citocinas. Isto acontece quando aferentes periféricos do músculo percebem substâncias algio gênicas no ambiente tecidual e liberam neuropeptídeos, que ativam vias de inflamação. Por exemplo, capsaicina aumenta a secreção de SP, PRGC e histamina dos neurônios periféricos sensoriais, que regulam para cima citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, FNT- $\beta$ ) e FCN<sup>130</sup>.

## Neurotrofinas (FCN, FNDC)

A principal função das neurotrofinas é a sobrevivência, desenvolvimento e função dos neurônios. Recentemente, duas neurotrofinas – fator de crescimento nervoso (FCN) e fator neurotrófico derivado do cérebro (FNDC) – parecem ter papéis importantes na dor e na nocicepção. FCN mantém o crescimento e a sobrevivência dos neurônios nociceptivos durante o desenvolvimento<sup>131</sup>, e medeia mecanismos centrais e periféricos de hiperalgisia e percepção da dor em adultos<sup>132,133</sup>. Injeções intravenosas e subcutâneas de FCN induzem à hiperalgisia no local da injeção e dor muscular difusa que varia sua intensidade de leve a moderada. Hiperalgisia foi dose-dependente e durou até 7 semanas<sup>134</sup>. Injeções intramusculares de FCN no músculo masseter humano levou a uma alodinia mecânica prolongada e hiperalgisia<sup>135</sup>. Na medula espinal, o FCN regula para cima FNDC nos neurônios do corno posterior após uma inflamação e/ou lesão tecidual<sup>136</sup>. Neste local, o FNDC parece modular ou até mesmo mediar estímulos sensoriais nociceptivos e hipersensibilidade dolorosa<sup>131</sup>.

Num estudo de Hoheisel et al.<sup>137</sup>, injeções intramusculares de FCN excitam nociceptores musculares do grupo IV, enquanto FNDC tem



o efeito desensibilizador oposto. Seus achados indicam que as neurotrofinas FCN e FNDC influenciam o limiar e a sensibilidade mecânica dos aferentes musculares do grupo IV.

Neurotrofinas iniciam a sinalização celular pela união com dois tipos diferentes de receptores de membrana celular: os receptores trk – receptor quinase (trk) e o receptor p75 neurotrofina. Pesquisas de Galoyan et al.<sup>138</sup> mostraram que receptor trkA, que são específicos para FCN, são fortemente unidos ao receptor vaniloide PH sensível, VR-1, cuja importância em mediar a dor muscular será discutida a seguir.

## Outras Substâncias (BC, PH, ATP, K<sup>+</sup>, capsaicina)

Um número de agentes analgésicos incluindo K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, ATP e glutamato são liberados por células lesadas<sup>139,140</sup>. Um aumento nas concentrações intersticiais dessas substâncias pode significar alterações fisiopatológicas no tecido muscular.

Dos agentes algiogênicos ou alogênicos discutidos até então, ATP e H<sup>+</sup> parecem ser especialmente relevantes na dor muscular<sup>86</sup>. ATP é um nucleotídeo de alta energia crucial no metabolismo energético e sinalização intracelular. Apesar de todas as células do corpo utilizarem ATP, sua concentração é especialmente alta nas células musculares. Infusão de ATP no trapézio de voluntários humanos saudáveis induz a dor muscular<sup>93</sup>. Reinöhl et al. (2003) determinaram que a concentração de ATP presente nas células musculares é suficiente para ativar cerca de 67% de todos os aferentes musculares do grupo IV, sugerindo que o ATP intracelular liberado durante um traumatismo muscular ou necrose é um forte estimulante químico para a dor.

No fluido intersticial, o ATP age pela sua união a receptores purinérgicos (especificamente as subunidades de P2X<sub>3</sub> e P2X<sub>2</sub> da família P2X) na membrana terminal dos nociceptores do músculo<sup>141-143</sup>. Até recentemente, acreditava-se que células lesadas eram a única fonte de ATP extracelular, e que este ATP mediava apenas a dor aguda. No entanto, sabe-se que o ATP é uma molécula extracelular sinalizadora prevalente liberada por células saudáveis para várias finalidades fisiológicas. O ATP liberado de

células neuronais está envolvido na transmissão sináptica, percepção de dor e tato, liberação de vasorrelaxantes das células endoteliais, entre outras funções<sup>139,144</sup>. ATP também é liberada pelas fibras musculares durante o exercício<sup>145</sup>, e de outros vários tipos de células em resposta à estimulação mecânica, distensão e hipóxia<sup>146</sup>. Estudos recentes mostraram que ATP medeia não só dor aguda, mas também está envolvido na manutenção de estados de dor crônica<sup>147</sup>.

Como o ATP, altos níveis de H<sup>+</sup> extracelular parecem ter um papel ativo na dor muscular aguda e na dor crônica. pH baixo está associado com fadiga muscular, inflamação e isquemia, e é uma característica particular dos PGM ativos<sup>83,84</sup>. Em humanos e animais, a acidez muscular induzida experimentalmente ativa nociceptores musculares<sup>148</sup>, causando dor espontânea e hiperalgesia persistente. Injeções unilaterais de solução salina ácida no músculo gastrocnêmio de ratos induziu dor contralateral e hiperalgesia mecânica no membro correspondente, sugerindo que um pH baixo também pode ter um papel na neuroplasticidade central<sup>149</sup>.

O pH baixo ativa canais iônicos ácido sensíveis (CIAS) e receptores vanoloides (VR-1) na terminação nociceptiva do músculo. Receptores VR-1 também reagem à capsaicina, que é um estimulante químico para gerar dor muscular comprovada<sup>81</sup>. De maneira interessante, pH extracelular pode alterar a sensibilidade dos receptores P2X ao ATP. pH baixo potencializa o efeito do ATP num subtipo de receptor P2X – a subunidade P2X<sub>2</sub> – e tem um efeito contrário em outras subunidades de P2X<sup>150</sup>. Apesar de não ser uma substância endógena, a capsaicina é um ligante natural para o receptor VR-1. A ativação de nociceptores musculares pela capsaicina<sup>151</sup> vem sendo citada como evidência para a existência de receptores VR-1 nos nociceptores musculares.

Em um estudo com pacientes com dor muscular crônica do trapézio, Rosendal et al.<sup>125</sup> encontraram aumento nos níveis intersticiais de íons potássio quando comparados com controles saudáveis. A elevação do K<sup>+</sup> foi observada durante o exercício e o repouso também.

A Bradicinina é um não peptídeo que é formada a partir das suas proteínas sanguíneas precursoras (isto é, cininogênio de alto peso

molecular), em resposta a um dano tecidual ou à inflamação. Ela tem uma função importante na via inflamatória por aumentar a vasodilatação local e a permeabilidade vascular, e também por ativar e sensibilizar nociceptores. Como já descrito nas citocinas, acredita-se que as bradicininas iniciam várias cascatas de citocinas o que sensibiliza nociceptores levando a uma hiperalgesia mecânica a longo prazo<sup>153</sup>. Altos níveis de bradicinina foram encontrados em PGM ativos<sup>83,84</sup>.

## Interações e Feitos Moduladores

As substâncias químicas já mencionadas, como também várias que ainda precisam ser pesquisadas, interagem em vias complexas para modular a atividade nociceptora e a sensibilização dolorosa periférica e central.

Várias interagem de forma sinérgica na estimulação de nociceptores musculares. BC e 5-HT, por exemplo, produzem um efeito aumentado quando injetados no músculo temporal de voluntários normais<sup>154</sup>, e PGE<sub>2</sub> e 5-HT juntos aumentam a atividade nociceptora estimulada pela BC<sup>155</sup>. Do mesmo modo, Vyklicky et al.<sup>156</sup> observaram que BC, 5-HT, e PGE<sub>2</sub> atuam em combinação no receptor VR-1, e com isso sua atividade é aumentada pelo pH baixo.

Outras substâncias químicas podem ter um efeito antagonista. FNT- $\alpha$  e FNDC, por exemplo, causam desensibilização transitória dos nociceptores musculares a um estímulo mecânico<sup>136</sup> e podem neutralizar o efeito de substâncias sensibilizadoras.

Algumas substâncias endógenas medeiam a liberação de outras substâncias como parte de uma cascata bioquímica. Foi mostrado que BC e prótons unem-se aos seus receptores correspondentes aumentando a liberação de SP e PRGC<sup>157</sup>. Citocinas podem estimular nociceptores diretamente como também induzir a liberação de outros agentes algio gênicos, tais como prostaglandinas e neuropeptídeos. Neuropeptídeos liberados pela ativação de nociceptores podem alterar o tecido circundante e o ambiente bioquímico. Eles podem iniciar outras vias bioquímicas, aumentar a microcirculação local, vasodilatação e o extravasamento de plasma. A distorção das relações normais dos tecidos

pode também ativar mecanorreceptores nos nociceptores do músculo.

Essas interações químicas e outras descritas previamente podem contribuir para o circuito do *feedback* positivo que resulta em dor persistente e disfunção motora de um PGM.

## Etiologia

### ***Hipótese cinderela, crise energética, aumento da atividade elétrica na junção neuromuscular, hipótese integrada***

A fisiopatologia dos PGM não é bem compreendida. Com o passar dos anos, muitas hipóteses foram desenvolvidas para explicar esse enigmático fenômeno muscular.

Uma visão geral da fisiologia muscular básica é necessária antes de entrarmos na discussão da etiologia do PGM. Músculo esquelético é organizado em grupos de fascículos, que são compostos por fibras musculares individuais circundadas por tecido conjuntivo (a fáscia). O sarcoplasma (espaço intercelular) das fibras musculares contém miofibrilas de actina e miosina (também conhecidas como filamentos finos e grossos respectivamente). Eles são organizados em unidades repetidas denominadas sarcômeros. A interação da miofibrilas de miosina e actina são responsáveis pela contração muscular. Ao redor da miofibrilas existem várias organelas, incluindo mitocôndrias, retículo sarcoplasmático e os túbulos transversos (túbulos T), que se dispõem perpendicularmente ao longo eixo da fibra muscular. Neurônios motores (eferentes) entram nos fascículos vindos da medula espinal e ramificam-se em vários axônios amielínicos que terminam em uma região de alta excitabilidade da membrana plasmática da fibra muscular denominada placa motora terminal (também conhecida como junção neuromuscular).

Durante a contração muscular, um potencial de ação é enviado para o neurônio motor e abre canais de cálcio voltagem-dependentes na terminação nervosa. Isso permite que Ca<sup>2+</sup> entre no terminal nervoso advindo do fluido extracelular. O fluxo da entrada de Ca<sup>2+</sup> ativa

eventos intracelulares levando à liberação de acetilcolina (ACh), que se une e abre receptores nicotínicos de acetilcolina (RNACH) na superfície da placa motora terminal. Esses receptores servem de canais iônicos de sódio/potássio, apesar de serem um pouco mais permeáveis ao sódio. Porque mais íons sódio entram que íons potássio saem, a placa motora terminal fica carregada positivamente. A placa motora terminal despolarizada cria um potencial de placa terminal (PPT) que é propagado pelo meio intracelular pelos túbulos T. A atividade elétrica nos túbulos T faz com que o retículo sarcoplasmático vizinho libere  $\text{Ca}^{2+}$  dentro do sarcoplasma. O  $\text{Ca}^{2+}$  tem um papel crucial no deslocamento de uma molécula chamada tropomiosina de seu local original no sítio de união da miosina na miofibrila de actina. Uma vez que uma cabeça de miosina se une ao filamento de actina, a tropomiosina é completamente deslocada, permitindo que mais cabeças de miosina se unam. Os filamentos grossos e finos são contraídos um em direção ao outro, o que encurta os sarcômeros e inicia a contração muscular. Por fim, adenosina-5-trifosfato (ATP) se unindo à miosina permite a separação entre a miosina e a actina. Durante o processo, o  $\text{Ca}^{2+}$  é ativamente bombeado para o retículo sarcoplasmático por uma grande bomba de cálcio transmembrana. Desde que o  $\text{Ca}^{2+}$  é transportado contra seu gradiente de concentração, a atividade da bomba de cálcio é energia-ATP dependente. Contrações param quando não existir mais cálcio para facilitar a interação miosina e actina. A atividade contrátil normal depende na rápida liberação e reabsorção de  $\text{Ca}^{2+}$  do retículo sarcoplasmático.

Em 1981, Travell e Simons<sup>158</sup> propuseram a “hipótese da crise de energia” como um possível mecanismo para PGM. Essa hipótese esboça uma série de eventos cíclicos levando a lojas de depleção de ATP, sem as quais uma fibra muscular em contração não pode reverter o processo para o seu estado relaxado. Eles propuseram que um dano ao tecido sarcoplasmático durante uma lesão muscular libera seus estoques de  $\text{Ca}^{2+}$ , iniciando contração muscular independentemente do potencial de ação de um motoneurônio. Esse processo depleciona níveis intracelulares de ATP, sem os quais a bomba de cálcio não pode trazer de volta o

cálcio intracelular ao retículo sarcoplasmático. Mais  $\text{Ca}^{2+}$  é produzido no sarcoplasma, completando o ciclo. Segmentos de sarcômeros em contração nas fibras musculares próximas criam uma região local de tecido duro e tenso – o PGM.

Mais tarde, Travell e Simons ampliaram sua hipótese de crise de energia para a “hipótese integrada”, que combina novas evidências de estudos histológicos, bioquímicos e eletrofisiológicos. A hipótese integrada acrescentou vários passos a mais no ciclo *feed-forward* de eventos levando a, e perpetuando um PGM. Resumindo, liberação excessiva do neurotransmissor acetilcolina na placa motora terminal leva a contração sustentada do sarcômero, aumentando a demanda metabólica local e comprometendo a circulação dos capilares. A diminuição do fluxo sanguíneo e das fontes de ATP leva a uma “crise energética”, onde não há energia suficiente para levar o cálcio de volta para o retículo sarcoplasmático ou para destravar os sarcômeros do seu estado de contração. A isquemia local e o aumento da demanda metabólica também resultam em irritabilidade tecidual e na liberação de substâncias neuroativas e subprodutos metabólicos que podem sensibilizar nociceptores musculares e afetar os aspectos do sistema nervoso autônomo (que pode conseqüentemente, aumentar a liberação normal de ACh)<sup>159</sup> (ver Fig. 6-7). De acordo com a hipótese integrada, dor miofascial é uma forma complexa de doença neuromuscular. Disfunção sensorial (p. ex., aumento da sensibilidade dolorosa) ocorre secundariamente a uma disfunção neuromuscular (p. ex., RPT anormal). PGM latentes, por exemplo, podem ser representados pela evidência da banda tensa, mas apresentam nenhuma ou pouca hipersensibilidade dolorosa.

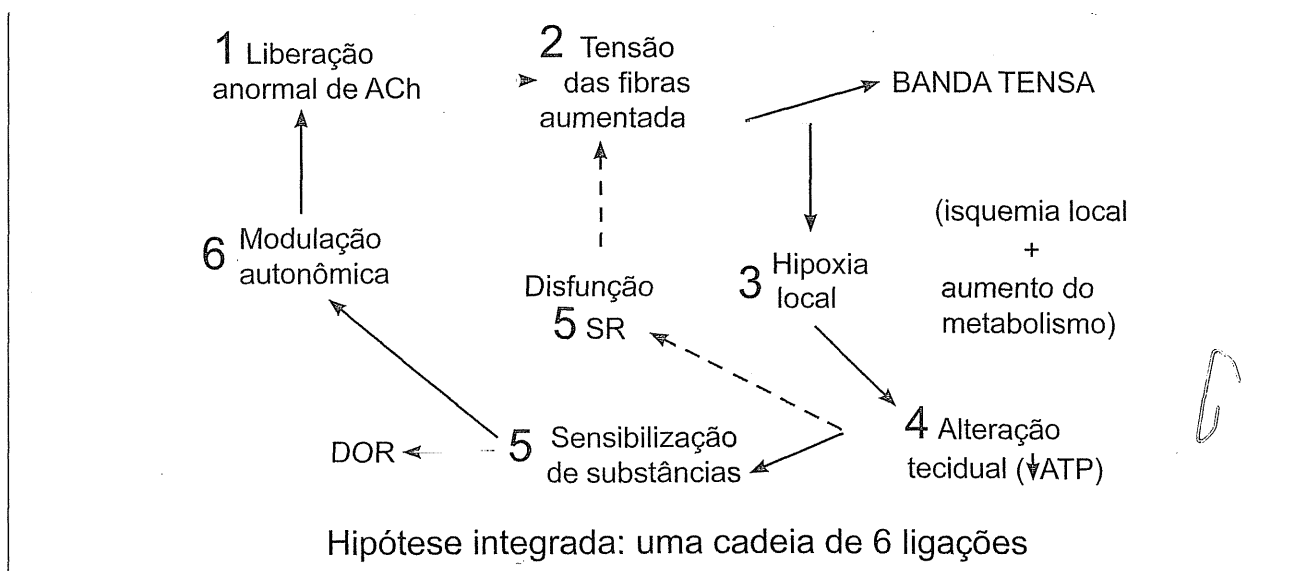
O achado de Hubbard e Berkoff<sup>160</sup>, de atividade elétrica espontânea (AEE) anormal no local do PGM, colaborou com o desenvolvimento da hipótese integrada. A AEE, originalmente, parecia ser causada por fusos musculares com disfunção, sendo mais tarde definida como o resultado da liberação excessiva de ACh na placa motora terminal<sup>158,161</sup>. Normalmente, na ausência de um potencial de ação, algumas vesículas juntam-se à junção neuromuscular e causam despolarizações muito

pequenas denominadas potenciais da placa terminal miniatura (PPTM). Alguns estudos mostraram que aumento nos PPTM, também conhecidos como um ruído da placa terminal (RPT), é uma característica específica dos PGM<sup>162,163</sup>. Esta pode ser uma das razões pelas quais pacientes com DTM parecem ter um registro eletromiográfico anormal dos músculos da mastigação<sup>164</sup>. No entanto, controvérsias ainda existem quanto ao RPT realmente representar uma atividade anormal da placa terminal do músculo. Até pouco tempo, as pessoas que trabalham com eletromiografia foram levados a acreditar que este era um achado comum<sup>165,166</sup>. De acordo com Simons<sup>167</sup>, este é um erro conceitual resultante da falta de atenção e treinamento para identificar um PGM (por esta razão, RPT analisado erroneamente como vindo de um PGM pode ter se originado em um tecido normal). Confusões podem também ser proveniente da dificuldade inerente da eletromiografia de captar o RPT.

Fatores perpetuantes dos PGM (p. ex., baixas temperaturas, traumatismo mecânico, so-

brecarga muscular) podem agir aumentando o RPT. Liley<sup>168</sup> percebeu que vários fatores, incluindo baixas temperaturas, aumentaram a mudança da pressão osmótica, e distúrbios mecânicos na placa motora terminal podem aumentar a ocorrência de PPTM na junção neuromuscular de ratos<sup>168</sup>.

Ativação simpática prolongada, de baixa intensidade dos neurônios motores, pode consequentemente distorcer e danificar as fibras musculares<sup>158</sup>. Num estudo com ratos, pesquisadores simularam a liberação excessiva de Ach pela injeção de um inibidor da acetilcolinesterase (AChE) no músculo gastrocnêmio e estimularam eletricamente o nervo do músculo<sup>169</sup>. Em um exame histológico, encontraram fibras com anormalidades morfológicas, incluindo sarcômeros contraídos, discos de contração, fibras danificadas e torcidas, e listras longitudinais – indicando aumento de tensão anormal nas fibras afetadas. Wang e Yu<sup>170</sup> também pesquisaram que a liberação excessiva de Ach perpetua uma contração das fibras musculares, danificando o conjunto sarcomérico.



**Fig. 6-7** Ciclo de *feedback* positivo da hipótese integrada. 1) liberação espontânea anormal de Acetil-colina (ACh) sob condições de repouso, causando atividade elétrica espontânea na placa motora terminal. 2) Aumento da tensão e dano às fibras musculares afetadas. 3) Hipoxia local na região do ponto-gatilho devido a uma alta demanda de oxigênio em manter a contração contínua das fibras musculares. 4) Alteração tecidual. 5) Liberação de substâncias sensibilizadoras e algésicas. 6) Uma disfunção na recaptação do cálcio de volta para o retículo sarcoplasmático devido a um aumento da demanda energética e baixas concentrações de ATP. 7) Modulação autonômica (p.ex., tarefas psicológicas) levando a uma liberação anormal de ACh<sup>158</sup>.

Contração sarcomérica mantida também leva ao aumento da demanda metabólica, incluindo alta requisição de oxigênio no PGM. No entanto, a tensão aumentada das fibras musculares pode comprometer os vasos sanguíneos locais e reduzir o suprimento de oxigênio local, resultando em hipoxia, pH baixo e hipoperfusão. Esses achados fisiológicos foram associados com PGM, dor muscular e disfunção<sup>171,172</sup>. Hipoxia, casualmente, parece iniciar a liberação espontânea de Ach na placa motora terminal de rato<sup>173</sup>. pH baixo parece regular para baixo AchE, inibindo assim o colapso da Ach na junção neuromuscular<sup>174</sup>.

O ciclo vicioso sendo perpetuado, o dano tecidual e o pH baixo levam à liberação local excessiva de várias substâncias sensibilizantes, tais como PRGC, BC e SP<sup>175</sup>. Essas substâncias (enumeradas anteriormente) ativam nociceptores e levam a mecanismos periféricos e centrais que causam hiperalgesia, alodinia e dor referida. Eles também podem contribuir para anormalidades na junção neuromuscular. PRGC, por exemplo, estimula a liberação de Ach, diminui a efetividade de AchE e regula para cima nAChR na placa motora terminal<sup>176,177</sup>. O RPT aumenta como resultado do aumento da atividade da Ach.

Nos estudos em grupos de trabalhadores sofrendo de dor muscular crônica do trapézio, Larsson et al.<sup>178-181</sup> encontraram vários sinais fisiológicos que levaram à validação da hipótese integrada do ponto-gatilho. Eles observaram que músculos afetados têm microcirculação diminuída e mais 'fibras vermelhas serrilhadas', isto é, pequenas fibras musculares tipo I com sinais morfológicos de distúrbio mitocondrial<sup>175,176</sup>. Além disso, existe redução nos níveis de ATP e ADP, mais provável devido a uma síntese prejudicada. Registros eletromiográficos mostraram aumento nos níveis de rms-EMG em repouso, indicando aumento na tensão muscular básica. Os pesquisadores especularam que dor crônica no pescoço aumenta a atividade dos neuropeptídeos na medula cervical superior e no tronco encefálico, causando diminuição na liberação de substâncias vasodilatadoras (p.ex., SP E PRGC), levando a um fluxo sanguíneo prejudicado. Isso consequentemente aumenta o recrutamento de fibras musculares, tensão muscular, lesão da

fibra muscular e liberação de substâncias sensibilizantes que levam a uma mialgia<sup>178</sup>.

Nos estudos de Larsson et al.<sup>178</sup>, foi encontrado um distúrbio mitocondrial apenas nas fibras musculares do tipo I. Fibras do tipo I utilizam o metabolismo oxidativo, são não fatigáveis e servem para atividades de resistência por um longo tempo. Em contraste, fibras musculares tipo II usam metabolismo anaeróbico, são altamente fatigáveis e servem para atividades de alta intensidade por um curto prazo. De acordo com o "princípio de tamanho" de Henneman, fibras musculares tipo I menores são recrutadas em primeiro lugar e deixam de ser recrutadas por último durante contrações estáticas de baixa intensidade (p. ex., trabalho em grupo ou manutenção postural)<sup>182</sup>. Ativação contínua dessas fibras pequenas, mais vulneráveis levam a um trabalho em excesso e lesão dessas fibras e distúrbio na homeostase do cálcio. Este é o princípio por trás da hipótese de Cinderela de Hagg, que diz que fibras musculares do tipo I sobrecarregadas metabolicamente (as 'fibras Cinderela') recrutadas durante níveis submáximos de contração muscular levam a esforço relacionado à mialgia<sup>183,184</sup>. Essa hipótese foi baseada devido a inúmeros estudos em humanos – por exemplo, os achados que estudantes de piano após 20 minutos de prática de piano apresentam diminuição significativa no limiar de pressão sobre os PGM latentes,<sup>185</sup> e que operadores de computador desenvolvem PGM após 30 minutos de digitação contínua<sup>186</sup>.

O princípio do tamanho de Henneman também é aplicado aos músculos da mastigação, que mostram recrutamento ordenado das unidades motoras em relação à força de mordida<sup>187</sup>. Farella et al.<sup>188</sup> sugeriram que as diferenças observadas nas leituras eletromiográficas (EMG) de vários músculos da mastigação refletem diferenças na composição das fibras musculares (p. ex., a proporção relativa das fibras tipo II é maior no temporal posterior quando comparado com o temporal anterior, e inferiores no masseter profundo quando comparado com o masseter superficial). Além disso, mudanças no espectro de potência da EMG reflete o recrutamento de diferentes tipos de fibra enquanto exerce tarefas distintas de força de mordida – isto é, mais fibras tipo II são

recrutadas para forças de mordida mais altas e para mediar *performances* infrequentes de movimentos protusivos ou contralaterais. Contração estática mantida e/ou rítmica dos músculos da mastigação (p. ex., ranger ou apertar os dentes, roer unhas, etc), podem potencialmente sobrecarregar os músculos da mastigação e levar à dor orofacial e disfunção do sistema da mastigação<sup>189,190</sup>. Pesquisas futuras na composição das fibras musculares e recrutamento dos músculos da mastigação são cruciais para entender o componente miofascial da dor craniomandibular, e para proporcionar melhor resultado do tratamento.

Junto com as fibras musculares lesionadas, o aumento da atividade simpática também pode causar várias das anormalidades autonômicas que fazem parte do conjunto de sintomas da SDM (Tabela 6-2). Por outro lado, mudanças no sistema nervoso autônomo também podem ter efeito nos PGM. Clínicos têm observado que sofrimento emocional, ansiedade e tensão nervosa podem ser fatores precipitantes no desenvolvimento de um PGM ou iniciar a transição de um PGM latente para um PGM ativo. Esses estressantes fisiológicos aumentam a atividade do sistema nervoso autônomo e a taxa em que os neurotransmissores são secretados dentro da junção neuromuscular. Esses neurotransmissores podem atuar como agentes algogênicos, vasodilatadores e, no caso da ACh e NE, podem contribuir para anormalidades neuromusculares na junção neuromuscular. Evidências científicas mostram que altos níveis de NE estimulam a liberação de ACh, que amplificam RPT. Por exemplo, estimulando receptores de membrana para NE (isto é, os receptores alfa e beta adrenérgicos), há aumento na liberação de ACh do nervo frênico de roedores<sup>191</sup>, por outro lado, bloqueando esses receptores com um antagonista adrenérgico há diminuição do RPT no local de um PGM<sup>192</sup>.

## Conclusão

A presença de nódulos hiperirritáveis nos músculos esqueléticos já são reconhecidos na Medicina há muito tempo. Eles foram descritos por clínicos e cientistas de modo independente ao redor do mundo e estão associados com

uma grande quantidade de desordens clínicas. No entanto, eles também são um achado físico comum em indivíduos assintomáticos. Apesar de os PGM serem um achado sempre presente nos centros de controle da dor, e podem ser uma pré-condição para a dor em indivíduos saudáveis, o treinamento médico tradicional da pouca atenção para seu diagnóstico e tratamento.

O principal obstáculo vem sendo a falta de conhecimento científico concreto sobre sua fisiopatologia. Os PGM são caracterizados por seus achados clínicos e conjunto de sintomas. No entanto, evidências científicas de estudos histológicos, neurofisiológicos, somatosensoriais e bioquímicos estão aumentando, mostrando anormalidades objetivas no tecido muscular contendo PGM. Esses estudos embasam a crença, delineada na hipótese integrada, de que os PGM são uma forma complexa de disfunção neuromuscular envolvendo músculos esqueléticos e sensibilização periférica e central. Mecanismos celulares e moleculares estão envolvidos num ciclo vicioso *feedback* positivo que cria o PGM e suas anormalidades motoras, sensoriais e autonômicas associadas.

Sem tratamento médico-odontológico, os PGM ativos podem nunca serem tratados. Além disso, os PGM latentes podem se tornar permanentemente ativos. É uma pena que essa condição de tratamento seja muitas vezes negligenciada, causando dor e incapacidade desnecessárias. Assim, é imperativo que mais clínicos sejam treinados para diagnosticar os PGM e serem capazes de distinguir os PGM ativos dos latentes, pois só assim o tratamento apropriado poderá ser dado. Além do mais, mais pesquisas se fazem necessárias para elucidar os mecanismos fisiopatológicos que permeiam os PGM. Atualmente, novas técnicas de imagem como aquela desenvolvida por Chen et al.<sup>47</sup> e Sikdar et al.<sup>50</sup>, usando ERM e ultrassom, respectivamente, prometem fornecer métodos objetivos para identificar os PGM e analisar resultados dos tratamentos. Esses desenvolvimentos assegurarão melhor diagnóstico e opções de tratamento para atingir essa síndrome dolorosa sempre presente.

## Lista de Abreviações

SDM	Síndrome da Dor Miofascial
PGM	Ponto-gatilho Miofascial
ATM	Articulação Temporomandibular
PGI	Ponto-gatilho de Inserção
PGC	Ponto-gatilho Central
SP	Substância P
PRGC	Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
NE	Norepinefrina
FNT- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
5-HT	serotonina/5-hidroxitriptamina
IL-1 $\beta$	interleucina-1 $\beta$
PG	prostaglandina
PGE <sub>2</sub>	prostaglandina E2
BC	bradicinina
IL	interleucina
ACh	Acetil-colina
PMPT	potencial miniatura da placa terminal
RPT	Ruído da placa Terminal
FNDC	Fator neurotrófico derivado do cérebro
FCN	fator de crescimento do nervo
VR-1	receptor vaniloide-1
ATP	adenosina-5'-trifosfato
LDP	limiar de dor à pressão
SNA	sistema nervoso autônomo

## Referências (Mecanismo de Sensibilização Periférica e Central Muscular)

1. Robert B., 2007. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 21(3):427-445.
2. World Health Organization: The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
3. Alvarez D., Rockwell P. 2002. Trigger points: Diagnosis and management. *Am. Fam. Phy* 65:653-660.
4. Gerwin R D, 2001. Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. *Curr. Pain Headache Rep.*, 5: 412-420.
5. Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR, Steele R, Rosomoff H. 1986. Male and female chronic pain patients categorized by DSM-III psychiatric diagnostic criteria. *Pain*. Aug;26(2):181-97.
6. Skootsky SA, Jaeger B, Oye RK. 1989. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med*, 151:157-160.
7. Graff-Radford B., 1984. Myofascial trigger points: Their importance and diagnosis in the dental office. *J Dent Assoc S Afr*, 39:249-253.
8. Harden RN, Bruehl SP, Gass S, Niemic C, Barbick B. 2000. Signs and symptoms of the myofascial pain syndrome: A national survey of pain management providers. *Clin J Pain*;16:64-72.
9. Hendler NH, Kozikowski JG. 1993. Overlooked physical diagnoses in chronic pain patients involved in litigation. *Psychosomatics*, 34:494-501.
10. Facco E, Ceccherelli F, 2005. Myofascial pain mimicking radicular syndromes. *Acta Neurochir (suppl)* 92: 147-150.
11. Dommerholt, J. Bron, C., Franssen, J. 2006. Myofascial Trigger Points: An Evidence-Informed Review. *J. of manual & Manipulative Therapy* 14(4): 203-221.
12. Butler JH, Folke LEA, Bandt CL, 1975. A descriptive survey of signs and symptoms associated with the myofascial pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc* 90:635 639.
13. Cohen SR, 1978. Follow-up evaluation of 105 patients with myofascial pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc* 97: 825-828.
14. Sharav Y, Tzukert A, Refaeli B, 1978. Muscle pain index in relation to pain, dysfunction, and dizziness associated with the myofascial pain-dysfunction syndrome. *Oral Surg* 46: 742-747.
15. Morgan DH, 1976. The great imposter: diseases of the mandibular joint. *JAMA* 235:2395.
16. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. 2002. Deep tissue hyperalgesia. *J. Musculoskeletal pain*. 10 (1/2): 97-119.
17. Sessle BJ. 2000. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit. Rev Oral Biol Med.*, 11(1):57-91.
18. Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL, 1997. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol*. 78(1):450-60.
19. XianMin Y, Mense S, 1990. Response Properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields. *Neuroscience* 39:823-831.
20. Fields HL, Basbaum AI. 1999. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In:

- Melzack R, Wall PD, editors. Textbook of pain 2 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; p. 309-29.
21. Wall PD, Woolf CJ. 1984. *J Physiol* 356:443-458.
  22. Mense S, 1993. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain.. *Pain*. 54(3):241-89. Review.
  23. Stockman R. The cause, pathology, and treatment of chronic rheumatism. *Edinburgh Med J*. 1904; 15:107-16.
  24. Froriep R. *Ein Beitrag zur Pathologie und Therapie des Rheumatismus*. Weimar, 1843.
  25. Gowers W.R. (1904). Lumbago: its lessons and analogues. *Br Med J* 1:117-121.
  26. Schade H. Untersuchungen in der Erkältungsstrage: III. Über den Rheumatismus, insbesondere den Muskelrheumatismus (myogelose). *Müench Med Wochenschr* 68:95-99, 1921.
  27. Travell, JG, Simons, DG, 1999. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*, VI and VII. Williams & Wilkins, Baltimore.
  28. Kellgren JH. 1938. Observations on referred pain arising from muscle. *Clin Sci*. 3:175-90.
  29. Travell, J.G., Rinzler, S.H., 1952. The myofascial genesis of pain. *Postgraduate Medicine* 11, 434-452.
  30. Harden RN, Bruehl SP, Gass S, Niemiec C, Barbick B., 2000. Signs and symptoms of the myofascial pain syndrome: a national survey of pain management providers. *Clin J Pain*. 16(1):64-72.
  31. Simons DG, 1976. Muscle Pain Syndromes-Partes I and II. *Am J Phys Med* 54;289-311, 1975, 55:15-42.
  32. Simons DG. 2004. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol*. 14(1):95-107.
  33. Simons, D.G., Travell, J.G., Simons, L., 1999. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Baltimore: Williams & Wilkins.
  34. Windisch, A., Reitinger, A., Traxler, H., Radner, H., Neumayer, C., Feigl, W., Firbas, W., 1999. Morphology and histochemistry of myogelosis. *Clinical Anatomy* 12 (4), 266-271.
  35. Schmalbruch H. 1973. Contracture knots in normal and diseased muscle fibres. 96(3):637-40.
  36. Gunn CC, 1996. Comment on: *J R Soc Med*. 1996 Apr;89(4):181-3. Chronic pain: time for epidemiology. *J R Soc Med*. 89(8):479-80.
  37. Njoo KH, Van der Does E. 1994. The occurrence and inter-rater reliability of myofascial trigger points in the quadratus lumborum and gluteus medius: a prospective study in non-specific low back pain patients and controls in general practice. *Pain*. 58(3):317-23.
  38. Wolfe, F., Simons, D.G., Friction, J.R., Bennett, R.M., Goldenberg, D.L., Gerwin, R.D., Hathaway, D.E., McCain, G.A., Russell, I.J., Sanders, H. and Skootsky, S.A., 1992. The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease, *J Rheumatol.*, 19:944-951.
  39. Njoo, K.H. and Van der Does, E., The occurrence and inter-rater reliability of myofascial trigger points in the quadratus lumborum and gluteus medius: a prospective study in non-specific low back pain patients and controls in general practice, *Pain*, 58(1994):317-323.
  40. Gerwin RD, Shannon S, Hong CZ, Hubbard D, Gevirtz R. 1997. Interrater reliability in myofascial trigger point examination *Pain*. 69(1-2):65-73.
  41. *Pain*. 2001 Sep;93(3):259-66. Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. Sciotti VM, Mittak VL, DiMarco L, Ford LM, Plezbert J, Santipadri E, Wigglesworth J, Ball K.
  42. Sola AE, Williams RL. 1956. Myofascial pain syndromes. *Neurology*. 6(2):91-5.
  43. Swerdlow B, Dieter JN. 1992. An evaluation of the sensitivity and specificity of medical thermography for the documentation of myofascial trigger points *Pain* 48(2):205-13.
  44. Diakow PR. 1992. Differentiation of active and latent trigger points by thermography. *J Manipulative Physiol Ther*.15(7):439-41.
  45. Diakow PR. 1988. Thermographic imaging of myofascial trigger points. *J Manipulative Physiol Ther*. 11(2):114-7.
  46. Kruse RA Jr, Christiansen JA. 1992. Thermographic imaging of myofascial trigger points: a follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil*.73(9):819-23.
  47. Simons DG. 2004. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol*. 14(1):95-107 Review.
  48. Chen Q, Bensamoun S, Basford JR, Thompson JM, An KN. 2007. Identification and quantification of myofascial taut bands with magnetic resonance elastography. *Arch Phys Med Rehabil*. 88(12):1658-61.
  49. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2008 Jun;23(5):623-9. Epub 2008 Feb 21. Ability of magnetic resonance elastography to assess taut bands. Chen Q, Basford J, An KN.



50. Sikdar S, Shah JP, Gilliams E, Gebreab T, Gerber LH. 2008. Assessment of myofascial trigger points (MTrPs): a new application of ultrasound imaging and vibration sonoelastography. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*: 5585-8.
51. Sikdar S, Shah JP, Gebreab T, Yen R, Gilliams E, Danoff J and Gerber LH. Novel Applications of Ultrasound Technology to Visualize and Characterize Myofascial Trigger Points (MTrPs) and Surrounding Soft Tissue, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*.
52. Willard, Frank. "Basic Mechanisms of Pain". *Future Trends in CAM research Contemporary Pain Medicine: Integrative Pain Medicine*. Edited by J.F. Audette and A. Bailey. Humana Press Inc., Totowa, NJ.
53. Stacey M.J. 1969. Free nerve endings in skeletal muscle of the cat. *J. Anat.* 105 (2)231-254.
54. Langevin, H., 2008. Potential role of fascia in chronic musculoskeletal pain. In: Audette, J.F., Bailey, A. (Eds.), *Integrative Pain Medicine: The Science and Practice of Complementary and Alternative Medicine in Pain Management*. Humana Press, Totowa, pp. 123-132.
55. Mense S. 1977. Muscular nociceptors. *J Physiol (Paris)* 73(3):233-40.
56. Simone DA, Marchettini P, Caputi G, Ochoa JL. 1994. Identification of muscle afferents subserving sensation of deep pain in humans. *Neurophysiol.* 72(2):883-9.
57. Mense S, Stahnke M. 1983. Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischaemia in the cat. *J Physiol.* 342:383-97.
58. Ochoa, JL and Torebjörk, H.E. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J. Physiol. Land.* 4 15:583-599, 1989.
59. Mense S, Stahnke M. 1983. Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischaemia in the cat. *J Physiol.* 342:383-97.
60. S. Mense S. 1997. Activity in nociceptive primary afferent fibers and clinical muscle pain. 6 (4):213.
61. Wall PD, Woolf CJ. 1984. Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J Physiol* 356:453-458.
62. Light AR, Perl ER (2003) Unmyelinated afferent fibers are not only for pain anymore. *J Comp Neurol* 461:137-139.
63. S. Mense, H. Meyer, 1985. Different types of slowly conducting afferents in the cat skeletal muscle and tendon, *J. Physiol.* 363 403-417.
64. Hoheisel U, Unger T, Mense S, 2005. Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain* 114:168-176.
65. Kumazawa, T., Mizumura, K., 1977. Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog, *J. Physiol.*, 273:179-194.
66. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF, 1971. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol.* 215(3):789-804.
67. McCloskey DI, Mitchell JH, 1972. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol.* 224(1):173-86.
68. Kao, F.F. An experimental study of the pathway involved in exercise hyperpnoea employing cross-circulation techniques. In: D.J.C. Cunningham, and B.B. Lloyd (Eds.), *The Regulation of Human Respiration*. Blackwell, Oxford. 1963, pp. 461-502.
69. Waldrop TG, Rybicki KJ, Kaufman MPJ 1984. Chemical activation of group I and II muscle afferents has no cardiorespiratory effects. *Appl Physiol.* 56(5):1223-8.
70. Watkins, L.R., Wiesler-Frank, J., Hutchinson, M.R., Ledebor, A., Spataro, L., Milligan, E.D., Sloane, E.M., Maier, S.F., 2007. Neuroimmune interactions and pain: the role of immune and glial cells. In: Ader, R. (Ed.), *Psychoneuroimmunology*, vol. 1. Elsevier Academic Press, Amsterdam, pp. 393-414.
71. Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. 1997. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol.* 78(1):450-60.
72. Gunn CC. 1997. Radiculopathic pain: diagnosis, treatment of segmental irritation or sensitization. *J Musculoskeletal pain* 5(4): 119-34.
73. Gunn CC. 1989. Neuropathic pain: a new theory for chronic pain of intrinsic origin. *Ann R Coll Phys Surg Canada* 22:327-30.
74. Sperry, M.A., Goshgarian, H.G., 1993. Ultrastructural changes in the rat phrenic nucleus developing within 2 h after cervical spinal cord hemisection. *Experimental Neurology* 120, 233-244.
75. Sato, A., 1995. Somatovisceral reflexes. *Journal of Manipulative Physiological Therapeutics* 18, 597-602.

76. Hoheisel, U., Koch, K., Mense, S., 1994. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. *Pain* 59, 111-118.
77. Laursen RJ, Graven-Nielsen T, Jensen TS, Arendt-Neilsen L., 1999. The effect of compression and regional anaesthetic block on referred pain intensity in humans. *Pain*.80:257-263.
78. Hayes SG, McCord JL, Koba S, Kaufman M.P., 2009. Gadolinium inhibits group III but not group IV muscle afferent responses to dynamic exercise. *J Physiology* 587:873-882.
79. Mense S. 1993. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 54:241-289.
80. Graven-Nielsen T, Mense S, 2001. The Peripheral Apparatus of Muscle Pain: Evidence From Animal and Human Studies. *Clinic J Pain* 17:2-10.
81. Gerwin, R.D., Dommerholt, J., Shah, J.P., 2004. An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. *Current Pain and Headache Reports* 8, 468-475.
82. Mense S. 2003. The pathogenesis of muscle pain. *Current Pain and Headache Reports*. 7:419-425.
83. Mense S, Simons DG. *Muscle Pain: Understanding Its Nature, Diagnosis and Treatment*. iBaltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
84. Shah, J.P., Phillips, T.M., Danoff, J.V., Gerber, L., 2005. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 99, 1977-1984.
85. Shah, J.P., Danoff, J.V., Desai, M., Parikh, S., Nakamura, L.Y., Phillips, T.M., Gerber, L.H., 2008. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 89, 16-23.
86. Rosendal L, Larsson B, Kristiansen J, et al. 2004. Increase in muscle nociceptive substances and anaerobic metabolism in patients with trapezius myalgia: microdialysis in rest and during exercise. *Pain* 112(3):324-334.
87. Rosendal L, Kristiansen J, Gerdle B, Søgaard K, Peolsson M, Kjaer M, Sørensen J, Larsson B. Increased levels of interstitial potassium but normal levels of muscle IL-6 and LDH in patients with trapezius myalgia. *Pain*. 2005 Dec 15;119(1-3):201-9. Epub 2005 Nov 16.
88. Tegeder L, Zimmermann J, Meller ST, Geisslinger G. Release of algescic substances in human experimental muscle pain. *Inflamm Res*. 2002 Aug;51(8):393-402.
89. Fock and Mense, 1976. S. Fock and S. Mense, Excitatory effects of 5-hydroxytryptamine, histamine and potassium ions on muscular group IV afferent units: a comparison with bradykinin. *Brain Res*. 105 (1976), pp. 459-469.
90. Mense, 1981. S. Mense, (1981). Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E2. *Brain Res*. 225: 95-105.
91. Jensen et al., 1990b. K. Jensen, C. Tuxen, U. Pedersen-Bjergaard, I. Jansen, L. Edvinsson and J. Olesen, Pain and tenderness in human temporal muscle induced by bradykinin and 5-hydroxytryptamine. *Peptides* 11(1990), pp. 1127-1132.
92. Bendtsen, R. Jensen and J. Olesen 1996. Qualitatively altered nociception in chronic myofascial pain. *Pain* 65:259-264.
93. M. Ernberg, T. Lundeberg and S. Kopp (2000). Pain and allodynia/hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin in patients with fibromyalgia and healthy individuals. *Pain* 85:31-39.
94. Hanne Mørk, Messoud Ashina, Lars Bendtsen, Jes Olesen and Rigmor Jensen. 2003. Experimental muscle pain and tenderness following infusion of endogenous substances in humans. *European Journal of Pain*.7(2):145-153.
95. Babenko et al., 1999. V. Babenko, T. Graven-Nielsen, P. Svensson, A.M. Drewes, T.S. Jensen and L. Arendt-Nielsen, Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. *Pain* 82 (1999), pp. 1-8.
96. Shah and Gilliams. 2008. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: An application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J. of Bodyworkk and movement therapies*.
97. Mense S. Algescic agents exciting muscle nociceptors. *Exp Brain Res*. 2009 Jan 13. [Epub ahead of print].
98. Nicol et al., 1997a; G.D. Nicol, J.C. Lopshire and C.M. Pafford, Tumor necrosis factor enhances the capsaicin sensitivity of rat sensory neurons, *J Neurosci* 17 (1997) (3), pp. 975-982.
99. Sorkin et al., 1997 L.S. Sorkin, W.H. Xiao, R. Wagner and R.R. Myers, Tumour necrosis

- factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres, *Neuroscience* 81 (1997) (1), pp. 255-262.
100. Junger & Sorkin, 2000 H. Junger and L.S. Sorkin, Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNFalpha, *Pain* 85 (2000) (1-2), pp. 145-151
  101. Obreja et al., 2002 O. Obreja, P.K. Rathee, K.S. Lips, C. Distler and M. Kress, IL-1 beta potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1RI, tyrosine kinase, and protein kinase C, *FASEB J* 16 (2002) (12), pp. 1497-1503.
  102. Verri, W.A., Cunha, T.M., Parada, C.A., Poole, S., Cunha, F.Q., Ferreira, S.H., 2006. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacology & Therapeutics* 112, 116-138.
  103. Luo F, Hershko DD, Robb RW, Wray CJ, Hasselgren PO. IL-1beta stimulates IL-6 production in skeletal muscle cells through activation of MAP kinase signaling pathway and NF-kappa B. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 May; 284(5): R1249-54.
  104. Poole S, de Queiroz Cunha F, Ferreira SH. Hyperalgesia from subcutaneous cytokines. In: Watkins LR, Maier SF, eds. *Cytokines and Pain*. Basel, Switzerland: Birkhauser, 1999:59-87.
  105. Verri WA, JR. Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther*. 2006; in press.
  106. Schafers M, Sorkin LS, Sommer C> Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain*. 2003 Aug; 104(3):579-88.
  107. Hoheisel U, Unger T, Mense S. Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):168-76.
  108. Loram LC, Fuller A, Fick LG, Cartmell T, Poole S, Mitchell D. Cytokine profiles during carrageenan-induced inflammatory hyperalgesia in rat muscle and hind paw. *J Pain*. 2007 Feb;8(2):127-36.
  109. Loram LC, Fuller A, Cartmell T, Mitchell B, Mitchell D. Behavioural, histological and cytokine responses during hyperalgesia induced by carrageenan injection in the rat tail. *Physiol Behav*. 2007 Dec 5;92(5):873-80.
  110. Loram LC, Temistocleous AC, Fick LG, Kamerman PR. The time course of inflammatory cytokine secretion in a rat model of postoperative pain does not coincide with the onset of mechanical hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007 Jun;85(6):613-20.
  111. Koshima H, Kondo S, Mishima S, Choi HR, Shimpo H, Sakai T, Ishiguro N. *J Orthop Res*. 2007 Jan;25(1):92-7. Expression of interleukin-1beta, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 in a rotator cuff tear in rabbits.
  112. Tegeder L, Zimmermann J, Meller ST, Geisslinger G (2002) Release of algescic substances in human experimental muscle pain. *Inflamm Res* 51:393-402.
  113. Mense S (1981) Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E2. *Brain Res* 225:95-105.
  114. Molander C, Ygge I, Dalsgaard CJ: Substance P-, somatostatin-, and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity and fluoride-resistant acid phosphatase activity in relation to retrogradely labeled cutaneous, muscular, and visceral primary sensory neurons in the rat. *Neurosci Lett* 1987, 74:37-42.
  115. Buzzi, M., M. Bonamini, and M. Moskowitz (1995). "Neurogenic model of migraine". *Cephalgia* 15 (4): 277-280.
  116. Edvinsson, L. and P. Goadsby (1994). "Neuropeptides in migraine and cluster headache". *Cephalgia* 14 (5): 320-7.
  117. Larsson J., Ekholm A., Henriksson K., Lundberg T. and Theodorsson E. (1991) Concentration of substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in synovial fluid from knee joints in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumat*. 20, 326-335.
  118. Carleson J, Kogner P, Bileviciute I, Theodorsson E, Appelgren A, Appelgren B, Kopp S, Yousef N, Lundberg T.1: *Arch Oral Biol*. 1997 Dec;42(12):869-76. Effects of capsaicin in temporomandibular joint arthritis in rats.
  119. Massaad CA, Safieh-Garabedian B, Poole S, Atweh SF, Jabbur SJ, Saade NE. Involvement of substance P, CGRP and histamine in the hyperalgesia and cytokine upregulation induced by the intraplantar injection of capsaicin in rats. *J Neuroimmunol*. 2004 Aug; 153(1-2): 171-82.
  120. Ambalavanar R, Dessem D, Moutanni A, Yallampalli C, Yallampalli U, Gangula P, et al. Muscle inflammation induces a rapid increase

- in calcitonin gene-related peptide (CGRP) mRNA that temporally relates to CGRP immunoreactivity and nociceptive behavior. *Neuroscience*. 2006 Dec;143(3):875-84.
121. Snijdelaar DG, Dirksen R, Slappendel R, Crul BJ. Substance P. *Eur J Pain*. 2000;4(2):121-35.
122. Carleson et al., 2004 J. Carleson, T. Lundberg and B. Appelgren, Muscle and brain changes of calcitonin gene-related peptide in experimentally induced unilateral masseter myositis, *J Orofac Pain* 18 (2004), pp. 246-252.
123. Carleson et al., 1996 J. Carleson, P. Alstergren, A. Appelgren, B. Appelgren, S. Koop, G.R. Srinivasan, E. Theodorsson and T. Lundberg, Effects of adjuvant on neuropeptide-like induced temporomandibular arthritis in rats, *Arch Oral Biol* 41 (1996), pp. 705-712.
124. Ambalavanar R, Moritani M, Moutanni A, Gangula P, Yallampalli C, Dessem D. Deep tissue inflammation upregulates neuropeptides and evokes nociceptive behaviors which are modulated by a neuropeptide antagonist. *Pain*. 2006 Jan;120(1-2):53-68. Epub 2005 Dec 13.
125. Massaad CA, Safieh-Garabedian B, Poole S, Atweh SF, Jabbur SJ, Saadé NE. Involvement of substance P, CGRP and histamine in the hyperalgesia and cytokine upregulation induced by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J Neuroimmunol*. 2004 Aug;153(1-2):171-82.
126. Giordano, J., Schulte, T., 2004. Serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor mediation of pain and anti-nociception: implications for clinical therapeutics. *Pain Physician* 7, 141-147.
127. Ge HY, Fernández de las Peñas C, Arendt-Nielsen L. Sympathetic facilitation of hyperalgesia evoked from myofascial tender and trigger points in patients with unilateral shoulder pain. *Clin Neurophysiol*. 2006 Jul;117(7):1545-50.
128. Chen, J.T., Chen, S.M., Kuan, T.S., Chung, K.C., Hong, C.Z., 1998. Phentolamine effect on the spontaneous electrical activity of active loci in a myofascial trigger spot of rabbit skeletal muscle. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 79(7), 790-794.
129. Hubbard, D.R., Berkoff, G.M., 1993. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 18, 1803-1807.
130. *J Neuroimmunol*. Massaad CA, Safieh-Garabedian B, Poole S, Atweh SF, Jabbur SJ, Saadé NE. Involvement of substance P, CGRP and histamine in the hyperalgesia and cytokine upregulation induced by intraplantar injection of capsaicin in rats. 2004 Aug;153(1-2):171-82.
131. Lewin and Mendell, 1993 G.R. Lewin and L.M. Mendell, Nerve growth factor and nociception, *Trends Neurosci* 16 (1993), pp. 353-359.
132. Merighi et al., 2004 A. Merighi, G. Carmignoto, S. Gobbo, L. Lossi, C. Salio, A.M. Vergnano and M. Zonta, Neurotrophins in spinal cord nociceptive pathways, *Prog Brain Res* 46 (2004), pp. 291-321.
133. Lewin et al., 1993 G.R. Lewin, A.M. Ritter and L.M. Mendell, Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat, *J Neurosci* 13 (1993), pp. 2136-2148.
134. Petty et al., 1994 B.G. Petty, D.R. Cornblath, B.T. Adornato, V. Chaudhry, C. Flexner, M. Wachsman, D. Sinicropi, L.E. Burton and S.J. Peroutka, The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects, *Ann Neurol* 36(1994), pp. 244-246.
135. Svensson et al., 2003 P. Svensson, B.E. Cairns, K. Wang and L. Arendt-Nielsen, Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia, *Pain* 104 (2003), pp. 241-247.
136. Thompson, S.W., Bennett, D.L., Kerr, B.J., Bradbury, E.J. and McMahon, S.B. (1999) Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 7714-7718.
137. Hoheisel U, Unger T, Mense S (2005) Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain* 114:168-176.
138. Galoyan et al., 2003 S.M. Galoyan, J.C. Petruska and L.M. Mendell, Mechanisms of sensitization of the response of single dorsal root ganglion cells from adult rat to noxious heat, *Eur J Neurosci* 18 (2003), pp. 535-541.
139. Cook, S.P., McCleskey, E.W., 2002. Cell damage excites nociceptors through release of cytosolic ATP. *Pain* 95, 41-47.
140. Burnstock G (2007) Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev* 87:659-797.
141. C. Kennedy P2X Receptors: Targets for Novel Analgesics? *Neuroscientist* August 1, 2005. 11:345-356.
142. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007 Apr;87(2):659-797.

143. Ranjini Devi, Masayuki and Dean Dessema. Trigeminal P2X<sub>3</sub> receptor expression differs from dorsal root ganglion and is modulated by deep tissue inflammation. *Pain* Volume 117, Issue 3, October 2005, p. 280-291.
144. Burnstock G et al. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev.* (2007)
145. Forrester T, Lind AR. Identification of adenosine triphosphate in human plasma and the concentration in the venous effluent of forearm muscles before, during and after sustained contractions. *J Physiol* 204: 347-364, 1969.
146. Bodin P, Burnstock G. Purinergic signalling: ATP release. *Neurochem Res* 26:959-969, 2001.
147. Kennedy C, T S Assis, A J Currie and E G Rowan. Crossing the pain barrier: P2 receptors as targets for novel analgesics. December 15, 2003 *The Journal of Physiology*, 553, 683-694.
148. Hoheisel U, Reinöhl J, Unger T, Mense S (2004) Acidic pH and capsaicin activate mechanosensitive group IV muscle receptors in the rat. *Pain* 110:149-157.
149. Sluka KA, Kalra A, Moore SA (2001) Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle Nerve* 24:37-46.
150. Stoop R, Surprenant A, North A. Different sensitivities to pH of ATP-induced currents at four cloned P2X receptors. *J. Neurophysiol.* 78 (1997) 1837-1840.
151. Kaufman MP, Iwamoto GA, Longhurst JC, Mitchell JH. Effects of capsaicin and bradykinin on afferent fibers with ending in skeletal muscle. *Circ Res.* 1982 Jan;50(1):133-9.
152. Pain. 2005 Dec 15;119(1-3):201-9. Epub 2005 Nov 16. Increased levels of interstitial potassium but normal levels of muscle IL-6 and LDH in patients with trapezius myalgia. Rosendal L, Kristiansen J, Gerdle B, Søgaard K, Peolsson M, Kjaer M, Sørensen J, Larsson B.
153. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Poole S. *Br J Pharmacol.* 1993 Nov;110(3):1227-31. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia.
154. Jensen K, Texen C, Pedersen-Bjergaard U, Jansen I, Edvinsson L, Olesen J. Pain and tenderness in human temporal muscle induced by bradykinin and 5-hydroxytryptamine. *Peptides.* 1990 Nov-Dec;11(6):1127-32.
155. Mense S. Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E2. *Brain Res* 1981, 225:95-105.
156. Vyklicky L, Knotkova Urbancova H, Vitaskova Z, Vlachova V, Kress M, Reeh PW. Inflammatory mediators at acid pH activate capsaicin receptors in cultured sensory neurons from newborn rats. *J Neurophysiol.* 1998; 79:670-6.
157. Willis WD. Retrograde signaling in the nervous system: dorsal root reflexes. In: Bradshaw RA, Dennis EA, editors. *Handbook of cell signaling.* San Deigo: Academic/Elsevier Press; 2004.
158. Simons DG, Travell J. Myofascial trigger points, a possible explanation. *Pain* 1981;10(1):106-9.
159. Simons, D.G., 2004. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 14 (1), 95-107.
160. Hubbard D.R., G.M. Berkoff, Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity, *Spine* 18 (1993) 1803-1807.
161. Hubbard Jr. D.R. Chronic and recurrent muscle pain: pathophysiology and treatment, and review of pharmacologic studies, *Journal of Musculoskeletal Pain* 4 (1/2) (1996) 123-143.
162. Simons, C.-Z. Hong, L.S. Simons, Nature of myofascial trigger points: active loci, *Journal of Musculoskeletal Pain* 3 (Suppl.) (1995) 62, (Abstract).
163. Simons D.G., Hong C.-Z., Simons L.S., Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points. *Am. J. Physical Medicine & Rehabilitation* 81(3) (2002) 212-222.
164. Ramfjord SP. Temporomandibular joint dysfunction: dysfunctional temporomandibular joint and muscle pain. *J Prosthet Dent* 11:353-374, 1961.
165. Kimura J., *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*, second ed., F.A. Davis, Philadelphia, 1989.
166. Wiederholt W.C., "End-plate noise" in electromyography, *Neurology* 20 (1970) 214-224.
167. DG. Simons 2004. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol.* Feb;14(1):95-107. Review.
168. Liley A.W., An investigation of spontaneous activity at the neuromuscular junction of the rat, *Journal of Physiology* 132 (1956) 650-666.
169. Mense S., Simons D.G., Hoheisel U., Quenzer B. Lesions of rat skeletal muscle following local block of acetylcholinesterase and neuromuscular stimulation, *Journal of Applied Physiology* 94 (2003) 2494-2501.

170. Wang K, Yu L. Emerging concepts of muscle contraction and clinical implications for myofascial pain syndrome (abstract). Focus on Pain; 2000; Mesa, AZ. Janet G. Travell, MD Seminar Series.
171. Maekawa K, Clark GT, Kuboki T. Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. *J Pain*. 2002 Aug;3(4):251-60.
172. Brückle W, Sückfull M, Fleckenstein W, Weiss C, Müller W. Messung in der verspannten Rückenmuskulatur (m. erector spinae). *Z Rheumatol*. 1990;49:208-16.
173. Bukharaeva EA, Salakhutdinov RI, Vyskocil F, Nikolsky EE. Spontaneous quantal and non-quantal release of acetylcholine at mouse endplate during onset of hypoxia. *Physiol Res*. 2005;54(2):251-5.
174. Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP. An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. *Current pain and headache reports*. 2004 Dec;8(6):468-75.
175. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Induction and assessment of muscle pain, referred pain, and muscular hyperalgesia. *Current pain and headache reports*. 2003 Dec;7(6):443-51.
176. Fernandez HL, Hodges-Savola CA. Physiological regulation of G4 AChE in fast-twitch muscle: Effects of exercise and CGRP. *J Appl Physiol*. 1996;80:357-362.
177. Hodges-Savola CA, Fernandez HL. A role for calcitonin gene-related peptide in the regulation of rat skeletal muscle G4 acetylcholinesterase. *Neurosci Lett* 1995;190(2):117-20.
178. Larsson, S.-E., Bengtsson, A., Bodegård, L., Henriksson, K.G. and Larsson, J., 1988. Muscle changes in work-related chronic myalgia. *Acta Orthop. Scand*. 59, pp. 552-556.
179. Larsson, S.-E., Bodegård, L., Henriksson, K.G. and Öberg, P.Å., 1990. Chronic trapezius myalgia. Morphology and blood flow studied in 17 patients. *Acta. Orthop. Scand*. 61, pp. 394-398.
180. Larsson R, Öberg PA, Larsson SE. Changes of trapezius muscle blood flow and electromyography in chronic neck pain due to trapezius myalgia. *Pain*. 1999 Jan;79(1):45-50.
181. Rosendal L, Larsson B, Kristiansen J, Peolsson M, Sjøgaard K, Kjaer M, Sørensen J, Gerdle B. Increase in muscle nociceptive substances and anaerobic metabolism in patients with trapezius myalgia: microdialysis in rest and during exercise. *Pain*. 2004 Dec;112(3):324-34.
182. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol* 1965; 28: 560-580.
183. Hägg GM. The Cinderella Hypothesis. In: Johansson H, Windhorst U, Djupsjöbacka M, Passatore M, editor. *Chronic work-related myalgia*. Gävle: Gävle University Press; 2003. p. 127-32.
184. Hagg, G., 1988. Ny förklaringsmodell för muskelskador vid statisk belastning i skuldra och nacke [Swedish; New explanation for muscle damage as a result of static loads in the neck and shoulder]. *Arbete Människa Miljö* 4, 260-262.
185. Chen S-M, Chen J-T, Kuan T-S, Hong J, Hong C-Z. Decrease in pressure pain thresholds of latent myofascial trigger points in the middle finger extensors immediately after continuous piano practice. *J Musculoskeletal Pain*. 2000;8(3):83-92.
186. Treaster D, Marras WS, Burr D, Sheedy JE, Hart D. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2006; 16(2):115-24.
187. Yemm R. The orderly recruitment of motor units of the masseter and temporal muscles during voluntary isometric contraction in man. *J Physiol (Lond)* 1977; 265: 163-174.
188. Farella M, Van Eijden T, Baccini M, Michelotti A. 2002 Task-related electromyographic spectral changes in the human masseter and temporalis muscles. *Eur J Oral Sci*. Feb;110(1):8-12.
189. Farella M, Palla S, Erni S, Michelotti A, Gallo LM. 2008 Masticatory muscle activity during deliberately performed oral tasks. *Physiol Meas*. Dec;29(12):1397-410. Epub 2008 Oct 30.
190. Farella M, Palumbo A, Milani S, Avecone S, Gallo LM, Michelotti A. 2009 Synergist coactivation and substitution pattern of the human masseter and temporalis muscles during sustained static contractions. *Clin Neurophysiol*. Jan;120(1):190-7. Epub 2008 Nov 20.
191. Cannon WB, Rosenblueth A. *The supersensitivity of denervated structures, a law of denervation*. New York: MacMillan; 1949.
192. Chen JT, Chen SM, Kuan TS, Chung KC, Hong CZ. Phentolamine effect on the spontaneous electrical activity of active loci in a myofascial trigger spot of rabbit skeletal muscle. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(7):790-4.