

Cytokines and Pain

Caio Marcio Barros de Oliveira ¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA ², Adriana Machado Issy ³, Luis Roberto Gerola ⁴, Reynaldo Salomão ⁵

Summary: de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R – Cytokines and Pain.

Background and objectives: Cytokines are necessary for the inflammatory response, favoring proper wound healing. However, exaggerated proinflammatory cytokine production can manifest systemically as hemodynamic instability or metabolic derangements. The objective of this review was to describe the effects of cytokines in pain.

Contents: This article reviews the effects of cytokines in pain. In diseases with acute or chronic inflammation, cytokines can be recognized by neurons and used to trigger several cell reactions that influence the activity, proliferation, and survival of immune cells, as well as the production and activity of other cytokines. Cytokines can be proinflammatory and anti-inflammatory. Proinflammatory cytokines are related with the pathophysiology of pain syndromes. Cells that secrete proinflammatory (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, and TNF) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, IL-13, and TGF β) cytokines, the functions of each cytokine, and the action of those compounds on pain processing, have been described.

Conclusions: Cytokines have an important role in pain through different mechanisms in several sites of pain transmission pathways.

Keywords: Cytokines; Interleukins; Nociceptors; Pain.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(2): 255-265] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUCTION

Cytokines are hydrosoluble extracellular polypeptides or glycoproteins ranging from 8 to 30 kDa. They are produced by several types of cells, at the site of injury, and immune cells, through mitogen-activated protein kinases. Unlike classical hormones, cytokines are not stored as preformed molecules, acting especially by paracrine (in neighboring cells) and autocrine (in the producing cells) mechanisms ^{1,2}. Different types of cells secrete the same cytokine, and a single cytokine can affect several types of cells, which is called pleiotropy. Cytokines are redundant in their activities, i.e., similar actions can be triggered by different cytokines. They are frequently formed in cascades, i.e., one cytokine stimulates its target-cells to produce more cytokines ³. Those substances bind specific receptors, activating intracellular messengers that regulate gene transcription. Therefore, cytokines influence the activity, differentiation, proliferation, and survival of immune cells, as well as regulate the production and activity of other cytokines that can increase (proinflammatory) or decrease (anti-inflammatory) the inflammatory response. Some cytokines can have a pro- (Th1) or anti-inflammatory (Th2) actions, according to

the microenvironment in which they are located. Among proinflammatory cytokines, we can mention interleukins (IL) 1, 2, 6, 7, and TNF (tumor necrosis factor). Anti-inflammatory cytokines include IL-4, IL-10, IL-13, and TGF β (transforming growth factor) ^{2,4}.

Cytokines are mediators necessary to conduct the inflammatory response in sites of infection and injury favoring proper wound healing. However, exaggerated production of proinflammatory cytokines at the site of injury can manifest systemically as hemodynamic instability or metabolic derangements. After severe injury or infection, exacerbated and persistent Th1 cytokine response can contribute for target-organ damage leading to multiple organ failure and death. Th2 cytokines can minimize some of those undesirable effects ^{1,2,4}.

Since it is not possible to classify cytokines according to the cell of origin or to their biologic function, they were grouped in interleukins (IL, numbered sequentially from IL-1 to IL-35), tumor necrosis factors (TNF), chemokines (chemotactic cytokines), interferons (IFN), and mesenchymal growth factors ^{2,5}.

INTERLEUKIN-1 (IL-1)

Interleukin-1 is produced primarily by macrophages and monocytes, as well as by non-immune cells such as activated fibroblasts and endothelial cells, during cellular damage, infection, invasion, and inflammation. There are two known types: IL-1 α and IL-1 β , each with 31 to 33 kDa. They act on the same receptors, IL-1RI and IL-1RII. IL-1RI is considered the active receptor, while IL-1RII does not have a transduction molecule being functionally inactive. IL-1 α is markedly associated to cell membranes and it exerts its action through cell contact. IL-1 β is synthesized as a precursor protein (Pro-IL-1 β), which is not secreted in its active form until it is metabolized by the enzyme caspase-1. Recently, it was discovered that

Received from the *Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva of Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP, Brazil.*

1. Anesthesiologist, Specialized in Pain from EPM/UNIFESP
2. Coordinator of the Setor de Dor da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva of EPM/UNIFESP
3. Professor of the Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva of EPM/UNIFESP
4. Physician – Associated Professor
5. Physician – Titular Professor

Submitted on June 5, 2010.
Approved on October 23, 2010.

Correspondence to:
Dra. Rioko Kimiko Sakata
R. Três de Maio 61-51
V. Clementino
04044-020 – São Paulo, SP, Brazil
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

IL-1 β is expressed in nociceptive neurons of the dorsal root ganglia^{1,3,5}.

IL-1 β produces systemic inflammation through activation of cyclooxygenase-2, with formation of PGE₂ in the anterior hypothalamus causing fever. It also produces substance P (SP), nitric oxide (activating the enzyme nitric synthase), and endothelial adhesion molecules. It is important in the development and maintenance of postoperative pain^{3,5,6}.

IL-1RA (receptor antagonist) is also released during tissue damage and it does not have agonist action both *in vitro* and *in vivo*. Thus, it competes with the same receptors of IL-1, behaving as an endogenous auto-regulator⁴.

Although it has a plasma half-life of only 6 minutes, recently it has been suggested that IL-1 is important in the development and maintenance of postoperative pain^{1,6}.

INTERLEUKIN-2 (IL-2)

Interleukin-2 is a 15 kDa protein produced mainly by T CD4 cells and, in lesser amounts, by T CD8+ cells. It exerts its actions through IL-2R α , IL-2R β , and IL-2R γ receptors using the intracellular JAK/STAT (Janus family of tyrosine kinases/transcription factors) pathway to stimulate the growth and proliferation of T lymphocytes and B cells. It also induces the production of other cytokines, such as IFN γ and TNF β resulting in the activation of monocytes, neutrophils, and natural killer cells. Thus, it is evident that IL-2 contributes for the generation and propagation of antigen-specific immunologic responses^{4,5}. Since its plasma half-life is less than 10 minutes, IL-2 is usually not detected in acute injuries¹.

Although *in vitro* studies indicate that IL-2 is proinflammatory, its intraplantar injection has an anti-hyperalgesic effect⁷. The administration of IL-2 in the locus ceruleus of rats inhibited the noxious sensation⁸.

IL-2 has been widely used in clinical applications, such as oncologic therapy, immunodeficiency, and graft rejection⁹⁻¹².

INTERLEUKIN-4 (IL-4)

Interleukin-4 is a 15 kDa glycoprotein with anti-inflammatory properties that is produced by CD4 T lymphocytes, mastocytes, eosinophils, and basophils. It exerts its action on T and B lymphocytes, natural killer cells, mastocytes, synoviocytes, and endothelial cells using the JAK/STAT pathway. It induces B lymphocyte differentiation to produce IgG and IgE, important immunoglobulins in allergic and anti-helminth response. It affects activated macrophages reducing the effects of IL-1, TNF α , IL-6, and IL-8 and inhibiting the production of oxygen free radicals. Besides, it increases macrophage susceptibility to the effects of glucocorticoids^{2,4}.

Interleukin-4 has therapeutic potential in many clinical situations, such as psoriasis, osteoarthritis, lymphoma, and asthma¹³⁻¹⁶.

INTERLEUKIN-6 (IL-6)

Interleukin-6 is a 22- to 27-kDa glycoprotein secreted by many types of cell, such as macrophages, monocytes, eosinophils, hepatocytes, and glial cells, and TNF α and IL-1 are potent inducers. It causes fever and it activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis using α receptors (IL-6R α) and the gp130 subunit (glycoprotein 130, member of the class I cytokine receptor superfamily). It has a structural relationship with IL-4, leukemia inhibitory factor, erythropoietin, and ciliary neurotrophic factor^{2,4}.

This interleukin is one of the earliest and important mediators of induction and control of acute phase protein synthesis and release by hepatocytes during pain stimuli, such as trauma, infection, surgery, and burns. After an injury, plasma concentrations of IL-6 are detectable within 60 minutes, with a peak between 4 and 6 hours, and it can persist for up to 10 days. It is considered the most relevant marker of the degree of tissue damage during a surgical procedure in which excessive and prolonged increase is associated with greater postoperative morbidity^{1,17-19}.

Interleukin-6 is a proinflammatory cytokine that promotes neutrophil maturation and activation, macrophage maturation, and differentiation/maintenance of cytotoxic T-lymphocytes and natural killer cells. Besides, it activates astrocytes and microglia, and it regulates the expression of neuropeptides after neuronal damage, contributing for their regeneration. However, it also has anti-inflammatory properties, since it releases soluble receptors of TNF (sTNFRs) and IL-1AR^{1,4,5}.

INTERLEUKIN-10 (IL-10)

Interleukin-10 is an 18-kDa non-glycosylated peptide synthesized in immune cells and neuroendocrine and neural tissues. Similar to interferon receptors, its receptor (IL-10R) belongs to the class II cytokine receptor family. Production of IL-10 is hindered by several cytokines, such as IL-4, IL-13, and IFN γ , and also by its own autoregulation^{1,2,5}.

It inhibits proinflammatory cytokines, especially TNF, IL-1, and IL-6, produced by activated macrophages and monocytes, stimulating endogenous production of anti-inflammatory cytokines. Besides, it increases the proliferation of mastocytes and prevents the production of IFN γ by natural killer cells^{3,4}.

Its suppressive effects on Th1 cells can be clinically useful in the prevention of graft rejection and to treat T-cell-mediated autoimmune disorders, such as multiple sclerosis and type-1 diabetes mellitus. A beneficial effect can also be observed in sepsis, rheumatoid arthritis, and psoriasis. On the other hand, IL-10 antagonism can show satisfactory effect during activation of polyclonal B-cells and hyperglobulinemia in patients with AIDS (acquired immunodeficiency syndrome)²⁰⁻²⁴.

INTERLEUKIN-13 (IL-13)

Interleukin-13 has similar structural and functional characteristics to IL-4, from which it differs since it does not stimulate

the proliferation of mitogen-induced blasts or T-lymphocyte clones and it does not promote the expression of CD8 α in CD4 T lymphocyte clones. It is an anti-inflammatory cytokine produced mainly by CD4 T-cells. It affects B-lymphocytes and monocytes, inhibiting the production of nitric oxide and several cytokines, such as IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, macrophage inflammatory protein-1 α , IFN α , and TNF α . Besides, it increases the synthesis of IL-1AR^{1,4}.

INTERLEUKIN-17 (IL-17)

Currently called IL-17A, it is the prototype of the IL-17 family. It is a homodimeric protein with 155 amino acids bound to a disulfide radical. It is produced predominantly by CD4 T-lymphocytes, acting as a 35-kDa homodimer in T lymphocytes. Interleukin-17A is proinflammatory, leading to the formation of IL-6 and IL-8 (chemokine) and intercellular adhesion molecule in human fibroblasts^{2,4}.

TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF α)

Tumor necrosis factor α , also known as cachectin, is a proinflammatory cytokine produced mainly by monocytes, macrophages, and T-lymphocytes that are abundant in the peritoneum and splanchnic tissue. It is also present in neurons and glial cells, with functions important both in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Tumor necrosis factor exists in two forms: a 26-kDa transmembrane and a secretory with 17 kDa, and both are biologically active. It is structurally related to lymphotoxin- α (LI α , also known as TNF β), which has the same receptors, TNFR1 (55 kDa) and TNFR2 (75 kDa). TNFR1 is expressed exclusively on neurons and it is associated to the majority of the biological effects of TNF α , including inflammatory responses and apoptosis. TNFR2 is manifested mainly in macrophages and monocytes of the dorsal root ganglia, stimulating proliferation of T-lymphocytes, fibroblasts, and natural killer cells¹⁻³.

After a surgical procedure, trauma, or during infections TNF α is one of the earliest and potent mediators of the inflammatory response. Although it has a half-life of only 20 minutes, it is enough to cause important metabolic and hemodynamic changes and activate other cytokines distally. Tumor necrosis factor α is a potent inducer of muscular metabolism and cachexia by stimulating lipolysis and inhibiting lipoprotein lipase. Other TNF α actions include activating coagulation, stimulating the expression or release of adhesion molecules, PGE₂, platelet activating factor, glucocorticoids and eicosanoids, and influencing apoptosis^{4,5}.

Tumor necrosis factor α has great affinity for TNF soluble receptors (sTNFRs), derived from the extracellular domains of TNFRs. Activation of sTNFRs produces endogenous antagonist response activity, which antagonizes excessive systemic TNF α activity. However, note that sTNFRs can cause undesirable effects, since they behave as transporters or bioactive reserves of TNF α in the circulation¹.

TRANSFORMING GROWTH FACTOR β (TGF β)

Transforming growth factor β is an anti-inflammatory cytokine with approximately 13 kDa and composed of 112 amino acids. It has five different isoforms: TGF β 1 to β 5. Transforming growth factor β 1 inhibits production of IL-1, IL-2, IL-6, and TNF, and it induces IL-1AR. Its messenger RNA is induced after axotomy and it may be involved in a negative retro-feeding mechanism to limit glial activation. Transforming growth factor β 1 also prevents macrophages from synthesizing nitric oxide, which is strongly implicated in the development of neuropathic pain^{3,4}.

CYTOKINES AND NOCICEPTION

Pain and the immune system influence each other, making it difficult to determine whether blocking nociception contributes for a reduction in the production of proinflammatory cytokines or vice-versa, with the reduction in the formation of proinflammatory cytokines resulting in less severe pain²⁵.

The traditional idea of post-trauma microenvironment reveals that leukocyte migration associated to inflammation is responsible for secreting chemical mediators that produce pain. However, current evidence suggests that the function of the inflammatory response in pain generation is not limited only to the effects produced by the migration of leukocytes. Thus, it is believed that proinflammatory cytokines that participate in the noxious process may originate from immune, neuronal, and glial cells (microglia and astrocytes), both in the peripheral and central nervous system, and that those molecules can trigger short- and long-term effects, with occasional chronic hyperexcitability and changes in phenotypic expression of nociceptors, abnormal processing of noxious signals, and exacerbation of pain processes. Those effects are caused directly by cytokines or mediators formed under their control²⁶⁻²⁸.

Interleukin-1 β and TNF α , the first cytokines to be formed after tissue damage or infection, affect directly specific receptors on sensory neurons, leading to the "cascade" synthesis of other effectors, such as other cytokines, chemokines, prostanooids, neurotrophins, nitric oxide, kinins, lipids, adenosine triphosphate (ATP), and members of the complement pathway. On their turn, those elements cause glial cell proliferation and hypertrophy in the central nervous system, releasing of relevant proinflammatory cytokines, TNF α , IL-1 β , and IL-6, forming a complex network of independent activation^{3,25,27,28}.

Tumor necrosis factor α reduces the activation threshold of type C peripheral nerve fibers for mechanical stimuli through extravasation of plasma, generating mechanical allodynia. It increases the ion currents in tetrodotoxin-resistant sodium channels in neurons of the dorsal root ganglia (DRG) by activating TNFR1 receptors and p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK). This, in general, can be found by Na_v1.8 sodium channels in DRG and its direct phosphorylation causes an increase in current density, contributing to generate inflammatory and neuropathic pain. Tumor necrosis factor also affects the conductance of potassium channels by ac-

tivating PKC, which affects the capacity of glial cells to allow the outflow of intracellular potassium and remove glutamate released after a stimulus, resulting in greater neuronal vulnerability^{2,29}.

Substance P behaves as a neurotransmitter, neuromodulator, or trophic factor by binding to neurokinin-1 receptors. Calcitonin-gene related peptide (CGRP) is a potent vasodilator and it is also involved in pain induction. Interleukin-1 β stimulates the release of SP and CGRP, while IL-6 favors the synthesis of SP in sensorial neurons. Tumor necrosis factor induces SP in sympathetic ganglia. Interleukin-1 β also activates B1 bradikinin receptors, generating thermal hyperalgesia. Tumor necrosis factor and IL-1 β activate B2 receptors, causing inflammatory hyperalgesia. Bradikinin itself can induce the secretion of TNF and IL-1 β from macrophages, forming a vicious nociception cycle. Note that isolated IL-1 β is incapable of stimulating DRG neurons; however, along with IL-6 and TNF α , it produces a rapid increase in sensitivity of TRPV1 and release of CGRP, leading to thermal sensitization. Tumor necrosis factor, IL-1 β , and IL-6 are potent cyclooxygenase-1 inducers and consequently of PGE₂ both at the site of damage and in the spinal cord increasing neuronal sensitivity to chemical, thermal, and mechanical pain stimuli. Besides, several actions of TNF α and IL-1 β are performed by the binding of NGF (nerve growth factor) and tyrosine kinase-A receptors (trkA). In inflamed tissues, NGF promotes macrophage proliferation, degranulation, and release of inflammatory mediators including NGF itself generating a self-activating cycle. Nerve growth factor has both peripheral and central action in the nervous system by genetic alteration and post-translational receptor and ion channels (such as TRPV1, PKA, PKC, MAPK, and tetrodotoxin-resistant sodium channels) regulation, inducing thermal and mechanical hyperalgesia. Nerve growth factor can also cause peripheral sensitization through the activation of 5-lipoxygenase, which converts arachidonic acid in leukotrienes that cause nociceptive afferents to become excitable to thermal and mechanical stimuli^{2,25,28,30-32}.

Chemokines are small proteins secreted by peripheral blood cells, neurons, or glial cells, exerting most of their function through the activation of G protein-coupled receptors (CCR1, CCR2, CCR5, CXCR3, CXCR4, and CX3CR1). They are responsible primarily by migration of leukocytes to the site of tissue damage or infection, but they also participate in synaptic transmission and in the formation of second messenger systems in neurons and glial cells, favoring the noxious process. Based on the presence and position of the first cysteine residues, they are classified in four groups: CC chemokines (RANTES, MCP-1/CCL2, MIP-1 α , and MIP-1 β), which have two adjacent cysteine residues; CXC chemokines (IL-8 and SDF-1), with one amino acid between two cysteine residues; C chemokines (lymphotactin); and CX3C chemokines (fractalkine), with three amino acids between two cysteines^{3,4,33}.

CXC chemokines, such as SDF-1, exert their actions through CXCR4 receptors in neurons and/or astrocytes, influencing the release of glutamate, affecting neuronal excitability and

apoptosis. Interleukin-8 causes GABA expression in central synapses. MCP-1/CCL2 modifies negatively currents induced by GABA and/or facilitates excitotoxic events in rat central nervous system^{2,34}.

MCP-1/CCL2 is distributed mainly in neurons of the dorsal root ganglia and dorsal horn of the spinal cord. It has high affinity for CCR2 receptors and it is a potent chemotactic and monocytes, T-cells, natural killer cells, and eosinophils activator. In the dorsal root ganglia, it can stimulate primary nociceptive neurons by an autocrine and/or paracrine process, perhaps due to a crossed intraganglion excitation phenomenon. Besides, MCP-1/CCL2 synthesized in the dorsal root ganglia is dislocated for the dorsal horn of the spinal cord, where it changes the activity of post-synaptic neurons and glial cells, facilitating noxious transmission^{2,3}.

The chemotactic actions of RANTES affect several types of leukocytes, including monocytes, macrophages, microglia, T-cells, eosinophils, basophils, and neurons of the dorsal root ganglia through CCR1, CCR3, and CCR5 receptors. RANTES is important in painful peripheral neuropathies associated with HIV-1, increasing the inflow of calcium in sensorial neurons through CCR5³⁵.

MIP-1 α has greater affinity for CCR1, CCR3, and CCR5 receptors, producing calcium mobilization in astrocytes, neurons, and leukocytes, increasing excitability. Particularly, the activation of CCR1 receptors causes desensitization of dorsal root ganglia neurons to μ opioid receptor agonists, most likely by reducing the amount of those receptors on the membrane. It also affects TRPV1 receptors of nociceptive neurons, exacerbating thermal sensitivity^{2,28}.

Fractalkine is the only member of the CX3C family, composed by 373 amino acids. It is expressed on the plasma membrane of endothelial cells, macrophages, dendritic cells, and almost all sensorial neurons and neurons of the dorsal horn of the spinal cord. After the action of cathepsin S, its soluble form is released and behaves as a chemotactic agent for T-cells, monocytes, natural killer cells, and microglia. It is assumed that soluble fractalkine activates CX3CR1 receptors, present exclusively on microglia of the central nervous system, leading to phosphorylation of the enzyme p38 MAPK, with the consequent release of inflammatory mediators, establishing a positive retro-feeding system that can contribute for a state of chronic pain^{2,33}.

In the spinal cord, TNF and IL-1 β cause an increase in the activity of AMPA or NMDA receptors, while IL-1 β and IL-6 inhibit GABA- and glycine-induced ion currents in Rexed lamina II nociceptors, demonstrating clearly that those proinflammatory cytokines favor the increase in neuronal excitability³⁶. Tumor necrosis factor also reduces the expression of the glutamate transporter gene and reuptake of glutamate by other glial transporters, stimulating spinal processing of noxious stimuli³⁷. In hippocampal neurons, TNF promotes greater expression of the GluR1 subunit of AMPA receptors on cell surface. This is accompanied by a reduction of GluR2 subunit that supposedly is the result of fast appearing calcium permeable AMPA/KA channels and lower concentration of impermeable calcium AMPA receptors on neuronal

membrane. The increase in expression of AMPA receptors is mediated by TNFR1 and requires the action of inositol triphosphate kinase. Those changes on the density of AMPA receptors induced by glial TNF could be responsible for the rearrangement of neuronal synapses ².

Unlike the nociceptive effects on proinflammatory cytokines described, TNF α , IL-1 β , and IL-6 also stimulate the synthesis of opioids receptors and peptides in dorsal root ganglia, that are axonally transported to inflamed peripheral tissues, contributing for analgesia. With the same intent, chemokines increase the number of opioid-carrying leukocytes in the site of injury ^{38,39}.

CONCLUSION

Several clinical studies have used antibodies to neutralize specific cytokines in the treatment of strokes, Alzheimer's disease, autoimmune disorders, wound healing, and amyotrophic lateral sclerosis, as well as the use of local or systemic anti-inflammatory cytokines or proinflammatory cytokine antagonists (such as glucocorticoids, thalidomide, and pentoxifylline) in chronic pain. Those antagonists or anti-inflammatory cytokines could break the hyperexcitability cycle of sensorial neurons, promoting a new non-opioid therapeutic approach for pathologic pain caused by inflammation or peripheral nerve damage ^{2,3,5,28}.

Citocinas e Dor

Caio Marcio Barros de Oliveira ¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA ², Adriana Machado Issy ³, Luis Roberto Gerola ⁴, Reynaldo Salomão ⁵

Resumo: de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R – Citocinas e Dor.

Justificativa e objetivos: As citocinas são substâncias necessárias para a resposta inflamatória, favorecendo a cicatrização apropriada da ferida. No entanto, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias a partir da lesão pode manifestar-se sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos. O objetivo desta revisão foi descrever os efeitos das citocinas na dor.

Conteúdo: Este artigo faz uma revisão dos efeitos das citocinas na dor. Em doenças que cursam com processo inflamatório agudo ou crônico, as citocinas podem ser reconhecidas por neurônios e utilizadas para desencadear diversas reações celulares que influenciam na atividade, proliferação e sobrevivência da célula imunológica, bem como na produção e atividade de outras citocinas. As citocinas podem ser pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. As pró-inflamatórias estão relacionadas com a fisiopatologia das síndromes dolorosas. Foram descritas as células que secretam as citocinas, as citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e FNT) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13 e FTC β), as funções de cada citocina e como ocorre a ação dessas substâncias no processamento da dor.

Conclusões: As citocinas desempenham importante papel na dor, agindo através de diferentes mecanismos em vários locais das vias de transmissão da dor.

Unitermos: DOR: Nociceptores; Citocinas.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(2): 255-265] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis, variando entre 8 e 30 kDa. São produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteínases ativadas por mitógenos. Diferentemente dos hormônios clássicos, as citocinas não são armazenadas como moléculas preformadas e atuam especialmente por mecanismos parácrino (em células vizinhas) e autócrino (nas próprias células produtoras) ^{1,2}. Diferentes tipos de células secretam a mesma citocina, e uma única citocina pode agir em diversos tipos de células, fenômeno denominado pleiotropia. As citocinas são redundantes em suas atividades, ou seja, ações semelhantes podem ser desencadeadas por diferentes citocinas. Com frequência, são formadas em cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas ³. Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcri-

ção gênica. Dessa forma, as citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória. Algumas citocinas podem ter ações pró- (Th1) ou anti-inflamatórias (Th2), de acordo com o microambiente no qual estão localizadas. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral). As anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e FTC β (fator transformador de crescimento β) ^{2,4}.

As citocinas são mediadores necessários para conduzir a resposta inflamatória aos locais de infecção e lesão, favorecendo a cicatrização apropriada da ferida. No entanto, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias a partir da lesão pode manifestar-se sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos. Após lesões ou infecções graves, a resposta exacerbada e persistente de citocinas Th1 pode contribuir para lesões em órgão-alvo, levando à insuficiência de múltiplos órgãos e à morte. As citocinas Th2 podem minimizar alguns desses efeitos indesejáveis ^{1,2,4}.

Como não é possível classificar as citocinas quanto à célula de origem ou quanto à função biológica, elas foram agrupadas em interleucinas (IL, numerada sequencialmente de IL-1 a IL-35), fatores de necrose tumoral (FNT), quimiocinas (citocinas quimiotáticas), interferons (IFN) e fatores de crescimento mesenquimal ^{2,5}.

INTERLEUCINA-1 (IL-1)

A IL-1 é primariamente produzida por macrófagos e monócitos, assim como por células não imunológicas, tais como

Recebido da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP

1. Anestesiologista, Especializado em Dor pela EPM/UNIFESP

2. Coordenadora do Setor de Dor da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da EPM/UNIFESP

3. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da EPM/UNIFESP

4. Doutor – Professor Associado

5. Doutor – Professor Titular

Submetido em 5 de junho de 2010.

Aprovado para publicação em 23 de outubro de 2010.

Correspondência para:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

R. Três de Maio 61-51

V. Clementino

04044-020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

fibroblastos e células endoteliais ativadas durante lesão celular, infecção, invasão e inflamação. Há dois tipos conhecidos: IL-1 α e IL-1 β , com 31 a 33 kDa cada. Estes atuam sobre os mesmos receptores, IL-1RI e IL-1RII. O IL-1RI é considerado o receptor ativo, enquanto o IL-1RII não possui uma molécula de transdução e é funcionalmente inativo. A IL-1 α é marcadamente associada a membranas celulares e age através de contatos celulares. Já a IL-1 β é sintetizada como uma proteína precursora (Pro-IL-1 β), que não é secretada na forma ativa até ser metabolizada pela enzima caspase-1. Recentemente, descobriu-se que IL-1 β é expressa em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal^{1,3,5}.

A IL-1 β produz inflamação sistêmica através da ativação da ciclooxigenase-2, com a formação de PGE₂ no hipotálamo anterior, causando febre. Também produz substância-P (SP), óxido nítrico (ativando a enzima óxido nítrico sintetase) e moléculas de adesão endotelial. Tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória^{3,5,6}.

A IL-1AR (antagonista de receptor) também é liberada durante lesão tecidual e não tem efeito agonista tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Assim, ela compete com os mesmos receptores da IL-1, atuando como um autorregulador endógeno⁴.

Embora tenha meia-vida plasmática de apenas 6 minutos, recentemente tem-se sugerido que a IL-1 tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória^{1,6}.

INTERLEUCINA-2 (IL-2)

A IL-2 é uma proteína de 15 kDa, produzida principalmente por células-T-CD4 e em menor quantidade por células-T-CD8+. Age através de receptores IL-2R α , IL-2R β e IL-2R γ , usando a via intracelular JAK/STAT (Família Janus de tirosinoquinases/fatores de transcrição) para estimular o crescimento e a proliferação de linfócitos-T e células-B. Também induz a produção de outras citocinas, como, por exemplo, IFN γ e FNT β , o que resulta na ativação de monócitos, neutrófilos e células matadoras naturais. Desse modo, fica evidente que a IL-2 contribui para a geração e a propagação de respostas imunológicas específicas do antígeno^{4,5}. Devido ao fato de sua meia-vida plasmática ser inferior a 10 minutos, a IL-2 normalmente não é detectada em lesões agudas¹.

Embora estudos *in vitro* indiquem que a IL-2 é pró-inflamatória, sua injeção intraplantar promove efeito anti-hiperalgésico⁷. A aplicação de IL-2 no *locus ceruleus* de ratos inibiu a sensação nóxica⁸.

IL-2 tem sido largamente estudada em aplicações clínicas, tais como terapia oncológica, imunodeficiência e rejeição de transplantes⁹⁻¹².

INTERLEUCINA-4 (IL-4)

A IL-4 é uma glicoproteína de 15 kDa, com propriedades anti-inflamatórias e produzida por linfócitos-T-CD4, mastócitos, eosinófilos e basófilos. Tem ação sobre os linfócitos-T e B,

células matadoras naturais, mastócitos, sinoviócitos e células endoteliais, usando a via JAK/STAT. Induz a diferenciação de linfócitos-B para produzir IgG e IgE, que são imunoglobulinas importantes nas respostas alérgicas e anti-helmínticas. Atua sobre macrófagos ativados, reduzindo os efeitos das citocinas IL-1, FNT α , IL-6 e IL-8, e inibindo a produção de radicais livres de oxigênio. Além disso, aumenta a suscetibilidade dos macrófagos aos efeitos dos glicocorticoides^{2,4}.

A IL-4 tem potencial terapêutico em muitas situações clínicas, como, por exemplo, em psoríase, osteoartrite, linfoma e asma¹³⁻¹⁶.

INTERLEUCINA-6 (IL-6)

A IL-6 é uma glicoproteína de 22 a 27 kDa, secretada por muitos tipos de células, como macrófagos, monócitos, eosinófilos, hepatócitos e da glia, sendo FNT α e IL-1 potentes indutores. Causa febre e ativa o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, usando os receptores α (IL-6R α) e a subunidade gp130 (glicoproteína 130, membros da superfamília de receptor de citocina de classe I). Tem relação estrutural com IL-4, fator inibidor de leucemia, eritropoietina e fator neurotrófico ciliar^{2,4}.

Essa interleucina é um dos mais precoces e importantes mediadores de indução e controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos durante estímulos dolorosos, como trauma, infecção, operação e queimadura. Após lesão, concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6 horas, podendo persistir por 10 dias. É considerado o marcador mais relevante do grau de lesão tecidual durante um procedimento cirúrgico, em que o aumento excessivo e prolongado está associado a uma morbidade pós-operatória maior^{1,17-19}.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação/manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células matadoras naturais. Além disso, ativa astrócitos e micróglia, e regula a expressão de neuropeptídeos após lesão neuronal, contribuindo para sua regeneração. Contudo, também exerce propriedades anti-inflamatórias durante a lesão, por liberar receptores solúveis de FNT (sFNTRs) e IL-1AR^{1,4,5}.

INTERLEUCINA-10 (IL-10)

A IL-10 é um polipeptídeo não glicosilado com cerca de 18 kDa, sintetizado em células imunológicas e tecidos neuroendócrino e neural. Seu receptor (IL-10R) pertence à família de receptores de citocina de classe II, semelhante aos receptores para interferons. A produção de IL-10 é prejudicada por muitas citocinas, como IL-4, IL-13 e IFN γ , e também pela sua própria autorregulação^{1,2,5}.

Inibe as citocinas pró-inflamatórias, principalmente FNT, IL-1 e IL-6, produzidas por macrófagos e monócitos ativados, estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, aumenta a proliferação de

mastócitos e impede a produção de $IFN\gamma$ pelas células matadoras naturais^{3,4}.

Seus efeitos supressivos sobre as células Th1 podem ser clinicamente úteis em prevenir a rejeição de transplantes e tratar doenças autoimunes mediadas por células-T, como esclerose múltipla e *diabetes mellitus* tipo I. Efeito benéfico também pode ser observado em sepse, artrite reumatoide e psoríase. Por outro lado, antagonismo de IL-10 pode ter efeito satisfatório durante a ativação de células-B policlonal e hiper-globulinemia em pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida)²⁰⁻²⁴.

INTERLEUCINA-13 (IL-13)

A IL-13 tem características estruturais e funcionais semelhantes à IL-4, da qual se diferencia por não estimular a proliferação de blastos induzidos por mitógeno ou clones de linfócitos-T e não promover a expressão de CD8 α em clones de linfócitos T CD4. Trata-se de uma citocina anti-inflamatória produzida principalmente por células-T-CD4. Atua em linfócitos-B e monócitos, inibindo a produção de óxido nítrico e de várias citocinas, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, proteína inflamatória de macrófago-1 α , $IFN\alpha$ e $FNT\alpha$. Além disso, aumenta a síntese de IL-1AR^{1,4}.

INTERLEUCINA-17 (IL-17)

Atualmente chamada IL-17A é o protótipo da família IL-17, sendo uma glicoproteína homodimérica de 155 aminoácidos ligada a um radical dissulfeto. É predominantemente produzida por linfócitos-T-CD4, atuando como um homodímero de 35 kDa em linfócitos T. A IL-17A é pró-inflamatória, levando à formação de IL-6 e IL-8 (quimiocina) e da molécula de adesão intercelular em fibroblastos humanos^{2,4}.

FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA ($FNT\alpha$)

O $FNT\alpha$, também conhecido como caquetina, é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, que são abundantes no peritônio e no tecido esplâncnico. Também está presente nos neurônios e células da glia, desempenhando funções importantes tanto na hiperalgesia inflamatória quanto na neuropática. O FNT existe em duas formas: uma transmembrana de 26 kDa e outra secretada de 17 kDa, ambas biologicamente ativas. É estruturalmente relacionado à linfotóxina- α (LT α , também chamada $FNT\beta$), tendo os mesmos receptores, FNTR1 (55 kDa) e FNTR2 (75 kDa). O FNTR1 é expresso exclusivamente em neurônios e está associado à maioria dos efeitos biológicos do $FNT\alpha$, incluindo respostas inflamatórias e apoptose. Já o FNTR2 manifesta-se principalmente em macrófagos e monócitos no gânglio da raiz dorsal, estimulando a proliferação de linfócitos-T, fibroblastos e células matadoras naturais¹⁻³.

Após procedimento cirúrgico, trauma ou durante as infecções, o $FNT\alpha$ é um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória. Embora sua meia-vida plasmática seja de apenas 20 minutos, é suficiente para provocar mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes e ativar distalmente outras citocinas. O $FNT\alpha$ é um potente indutor de metabolismo muscular e caquexia, por estimular a lipólise e inibir a lipoproteína lipase. Outras ações do $FNT\alpha$ consistem em: ativar a coagulação, estimular a expressão ou liberação de moléculas de adesão, PGE₂, fator ativador de plaquetas, glicocorticoides e eicosanóides, e influenciar a apoptose celular^{4,5}.

O $FNT\alpha$ apresenta grande afinidade por receptores solúveis de FNT (sFNTRs), que são derivados dos domínios extracelulares dos FNTRs. A ativação de sFNTRs produz resposta antagonista endógena à atividade sistêmica excessiva do $FNT\alpha$. Entretanto, deve-se perceber que os sFNTRs podem causar efeitos indesejáveis, pois servem como transportadores ou reservas bioativas de $FNT\alpha$ na circulação¹.

FATOR TRANSFORMADOR DE CRESCIMENTO β ($FTC\beta$)

O $FTC\beta$ é uma citocina anti-inflamatória, com cerca de 13 kDa e 112 aminoácidos em sua composição. Compreende cinco isoformas diferentes: $FTC\beta$ 1 a β 5. O $FTC\beta$ 1 é encontrado em meninges, plexo coroide e gânglios e nervos periféricos. O $FTC\beta$ inibe a produção de IL-1, IL-2, IL-6 e FNT , e induz IL-1AR. Seu RNA mensageiro é induzido após axotomia e pode estar envolvido em um mecanismo de retroalimentação negativa para limitar a ativação glial. O $FTC\beta$ 1 também impede que os macrófagos sintetizem óxido nítrico, sendo este último fortemente implicado no desenvolvimento da dor neuropática^{3,4}.

CITOCINAS E NOCICEPÇÃO

A dor e o sistema imunológico influenciam-se mutuamente, o que torna difícil determinar se o bloqueio da nocicepção contribui para a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, ou vice-versa, com a redução da formação de citocinas pró-inflamatórias resultando em dor menos intensa²⁵.

A ideia tradicional do microambiente pós-trauma revela que a migração de leucócitos associados à inflamação é responsável por secretar mediadores químicos que produzem dor. Entretanto, evidências atuais sugerem que a função da resposta inflamatória na geração de dor não é limitada apenas a efeitos produzidos pela migração de leucócitos. Desse modo, acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias que participam do processo nócico podem ter origem em células imunológicas, neuronais e gliais (micróglia e astrócitos), tanto no sistema nervoso periférico quanto no central, e que essas moléculas podem desencadear efeitos em curto e longo prazo, com eventual hiperexcitabilidade crônica e alterações na expressão fenotípica dos nociceptores, processamento anormal dos sinais nócicos e exacerbação dos processos de dor. Esses efeitos são causados diretamente pelas citocinas ou por mediadores formados sob seu controle²⁶⁻²⁸.

As primeiras citocinas formadas após lesão tecidual ou infecção são IL-1 β e FNT α , as quais atuam diretamente sobre receptores específicos dos neurônios sensitivos e levam à síntese “em cascata” de outros efetores, como outras citocinas, quimiocinas, prostanoídes, neurotrofinas, óxido nítrico, cininas, lipídeos, trifosfato de adenosina (ATP) e membros da via do complemento. Esses elementos, por sua vez, causam proliferação e hipertrofia de células gliais no sistema nervoso central, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias relevantes, como FNT α , IL-1 β e IL-6, formando uma rede complexa de ativação interdependente^{3,25,27,28}.

O FNT α reduz o limiar para a ativação de fibras nervosas periféricas do tipo C relativas a estímulos mecânicos, através de extravasamento de plasma, gerando alodínia mecânica. Ele aumenta as correntes iônicas nos canais de sódio resistentes à tetrodotoxina nos neurônios do gânglio da raiz dorsal (GRD) através da ativação de receptores FNTR1 e da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (p38 MAPK). Este, em geral, é encontrado junto aos canais de sódio Na_v1.8 no GRD, e sua fosforilação direta provoca aumento na densidade de corrente, o que contribui para dor inflamatória e neuropática. O FNT também atua na condutância dos canais de potássio por meio da ativação da PKC, o que afeta a capacidade de as células gliais permitirem a saída de potássio intracelular e removerem o glutamato liberado após um estímulo, resultando em maior vulnerabilidade neuronal^{2,29}.

A SP atua como um neurotransmissor, neuromodulador ou fator trófico por meio da ligação aos receptores neurocinina-1. O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um potente vasodilatador e também está envolvido na indução da dor. A IL-1 β estimula a liberação de SP e CGRP, enquanto a IL-6 favorece a síntese de SP em neurônios sensitivos. O FNT induz a produção de SP em gânglios simpáticos. A IL-1 β também ativa os receptores B1 de bradicinina, gerando hiperalgia térmica. O FNT e a IL-1 β ativam os receptores B2, causando hiperalgia inflamatória. A própria bradicinina pode induzir a secreção de FNT e IL-1 β a partir de macrófagos, formando um ciclo vicioso de nocicepção. É importante notar que a IL-1 β isolada é incapaz de estimular os neurônios do GRD, porém, com IL-6 e FNT α , produz aumento rápido da sensibilidade de TRPV1 e da liberação de CGRP, o que leva à sensibilização térmica. O FNT, a IL-1 β e a IL-6 são potentes indutores da ciclo-oxigenase-2 e, em consequência, da PGE₂, tanto no local da lesão quanto na medula espinal, aumentando a sensibilidade dos neurônios a estímulos dolorosos químicos, térmicos e mecânicos. Além disso, muitas ações de FNT α e IL-1 β são realizadas pelo NGF, através da ligação aos receptores de tirosinocinase-A (trkA). Nos tecidos inflamados, o NGF promove proliferação, degranulação e liberação de mediadores inflamatórios dos macrófagos, inclusive o próprio NGF, gerando um ciclo de autoativação. No sistema nervoso, o NGF atua tanto periférica quanto centralmente, por meio de alteração genética e regulação pós-translacional de receptores e canais iônicos (como TRPV1, PKA, PKC, MAPK e canais de sódio resistentes à tetrodotoxina), induzindo hiperalgia térmica e mecânica. O NGF também pode provocar sensibilização periférica pela ativação

da 5-lipoxigenase, a qual converte ácido araquidônico em leucotrienos, e estes tornam os aferentes nociceptivos excitáveis a estímulos térmicos e mecânicos^{2,25,28,30-32}.

As quimiocinas são proteínas pequenas, secretadas por células sanguíneas periféricas, neurônios ou células gliais, exercendo a maior parte das funções através da ativação de receptores acoplados à proteína-G (CCR1, CCR2, CCR5, CXCR3, CXCR4 e CX3CR1). São responsáveis primariamente pela migração de leucócitos ao local da lesão tecidual ou infecção, mas também participam da transmissão sináptica e da formação de sistemas de segundo mensageiro em neurônios e células da glia, favorecendo o processo nócico. Com base na presença e na posição dos primeiros resíduos de cisteína, faz-se uma classificação em quatro grupos: quimiocinas CC (RANTES, MCP-1/CCL2, MIP-1 α e MIP-1 β), que possuem duas cisteínas adjacentes; quimiocinas CXC (IL-8, SDF1), com um aminoácido entre os dois resíduos de cisteína; quimiocinas C (linfotactina); e quimiocinas CX3C (fractalquina), com três aminoácidos entre duas cisteínas^{3,4,33}.

As quimiocinas CXC, tais como SDF-1, agem através de receptores CXCR4 em neurônios e/ou astrócitos, influenciando a liberação de glutamato, e afetam a excitabilidade e a apoptose neuronal. A IL-8 provoca a expressão de GABA em sinapses centrais. A MCP-1/CCL2 modifica negativamente as correntes induzidas por GABA e/ou facilita eventos excitotóxicos no sistema nervoso central de ratos^{2,34}.

A MCP-1/CCL2 está distribuída principalmente nos neurônios do gânglio da raiz dorsal e do corno dorsal da medula espinal. Tem alta afinidade pelos receptores CCR2 e é um potente quimiotático e ativador de monócitos, células-T, células matadoras naturais e eosinófilos. No gânglio da raiz dorsal, pode estimular os neurônios nociceptivos primários por processo autócrino e/ou parácrino, talvez devido a um fenômeno de excitação cruzada intragangliônica. Além disso, a MCP-1/CCL2 sintetizada no gânglio da raiz dorsal é deslocada para o corno dorsal da medula, onde altera a atividade de neurônios pós-sinápticos e células gliais, facilitando a transmissão nócica^{2,3}.

O efeito quimiotático de RANTES alcança uma variedade de leucócitos, incluindo monócitos, macrófagos, micróglia, células-T, eosinófilos, basófilos e neurônios do gânglio da raiz dorsal, através de receptores CCR1, CCR3 e CCR5. A RANTES tem sua importância nas neuropatias periféricas dolorosas associadas ao HIV-1, aumentando a entrada de cálcio nos neurônios sensitivos através de CCR5³⁵.

A MIP-1 α tem maior afinidade pelos receptores CCR1, CCR3 e CCR5, e produz mobilização de cálcio em astrócitos, neurônios e leucócitos, aumentando a excitabilidade. Particularmente, sua ativação de receptores CCR1 provoca dessensibilização dos neurônios do gânglio da raiz dorsal aos agonistas de receptores opioides μ , provavelmente por reduzir a quantidade desses receptores na membrana. Também atua sobre os receptores TRPV1 dos neurônios nociceptivos, exacerbando a sensibilidade térmica^{2,28}.

A fractalquina é o único membro da família CX3C, composta por 373 aminoácidos. É expressa na membrana plasmática de células endoteliais, macrófagos, células dendríticas

e de quase todos os neurônios sensitivos e do corno dorsal da medula espinal. Após sofrer ação da enzima catepsina-S, sua forma solúvel é liberada e funciona como agente quimio-tático para células-T, monócitos, células matadoras naturais e micróglia. Supõe-se que a fractalquina solúvel ative os receptores CX3CR1, presentes exclusivamente na micróglia do sistema nervoso central, levando à fosforilação da enzima p38 MAPK, com conseqüente liberação de mediadores inflamatórios, estabelecendo, assim, um sistema de retroalimentação positiva que pode contribuir para um estado de dor crônica^{2,33}.

Na medula espinal, o FNT e a IL-1 β provocam aumento da atividade dos receptores AMPA ou NMDA, enquanto a IL-1 β e a IL-6 inibem as correntes iônicas induzidas por GABA e glicina nos nociceptores da lâmina-II de Rexed, o que demonstra, claramente, que essas citocinas pró-inflamatórias favorecem o aumento da excitabilidade dos neurônios³⁶. O FNT também reduz a expressão do gene transportador de glutamato e a recaptção de glutamato por outros transportadores gliais, o que estimula o processamento nócico espinal³⁷. Nos neurônios do hipocampo, o FNT promove maior expressão da subunidade GluR1 de receptores AMPA na superfície celular. Esse fato é acompanhado por uma redução da subunidade GluR2, que, supostamente, é o resultado do aparecimento rápido de canais AMPA/KA permeáveis ao cálcio e da menor concentração de receptores AMPA impermeáveis ao cálcio na membrana neuronal. O aumento na expressão de receptores AMPA é mediado por FNTR1 e demanda a ação da inositol trifosfato quinase. Essas mudanças provocadas na densidade dos receptores AMPA induzidas pelo FNT glial podem ser responsáveis pelo rearranjo das sinapses neuronais².

Contrariamente aos efeitos nociceptivos descritos sobre as citocinas pró-inflamatórias, o FNT α , a IL-1 β e a IL-6 também estimulam a síntese de receptores e peptídeos opioides no gânglio da raiz dorsal, que são axonalmente transportados aos tecidos periféricos inflamados, contribuindo para a analgesia. Com o mesmo intuito, as quimiocinas aumentam o número de leucócitos carreadores de peptídeos opioides no local lesionado^{38,39}.

CONCLUSÃO

Muitos trabalhos clínicos têm utilizado anticorpos para neutralizar citocinas específicas no tratamento de acidente vascular encefálico, doença de Alzheimer, doenças autoimunes, cicatrização de feridas e esclerose lateral amiotrófica, assim como o uso local ou sistêmico de citocinas anti-inflamatórias ou de antagonistas de citocinas pró-inflamatórias (como glicocorticoides, talidomida e pentoxifilina) na dor crônica. Esses antagonistas ou citocinas anti-inflamatórias poderiam romper o ciclo de hiperexcitabilidade dos neurônios sensitivos, promovendo uma nova abordagem terapêutica não opioide para a dor patológica causada por inflamação ou lesão nervosa periférica^{2, 3, 5, 28}.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000;127:117-126.
- Sommer C, White F – Cytokines, Chemokines, and Pain, em: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F et al. – *Pharmacology of Pain*. 1st Ed, Seattle, IASP Press, 2010;279-302.
- Zhang JM, An J – Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45:27-37.
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA – A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*, 1997;10:742-780.
- Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA et al. – Cytokines for surgeons. *Am J Surg*, 2002;183:268-273.
- Wolf G, Livshits D, Beilin B et al. – Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice. *Brain Behav Immun*, 2008;22:1072-1077.
- Song P, Zhao ZQ, Liu XY – Expression of IL-2 receptor in dorsal root ganglion neurons and peripheral antinociception. *Neuroreport*, 2000;11:1433-1436.
- Guo H, Zhao ZQ – Inhibition of nociceptive withdrawal reflex by microinjection of interleukin 2 into rat locus coeruleus. *Neuropeptides*, 2000;34:216-220.
- Ali G, Boldrini L, Lucchi M et al. – Treatment with interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma: immunological and angiogenetic assessment and prognostic impact. *Br J Cancer*, 2009;101:1869-1875.
- Chavez AR, Buchser W, Basse PH et al. – Pharmacologic administration of interleukin-2. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1182:14-27.
- Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y et al. – Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. *J Clin Invest*, 2009;119:3226-3235.
- Sellier P, Lafuente-Lafuente C, Bergmann JF – Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 362:270-271.
- Kurtz DM, Tschetter LK, Allred JB et al. – Subcutaneous interleukin-4 (IL-4) for relapsed and resistant non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group, NCCTG 91-78-51. *Leuk Lymphoma*, 2007;48:1290-1298.
- O'Byrne PM – Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest*, 2006;130:244-250.
- Ren X, Li J, Zhou X et al. – Recombinant murine interleukin 4 protein therapy for psoriasis in a transgenic VEGF mouse model. *Dermatology*, 2009;219:232-238.
- Yorimitsu M, Nishida K, Shimizu A et al. – Intra-articular injection of interleukin-4 decreases nitric oxide production by chondrocytes and ameliorates subsequent destruction of cartilage in instability-induced osteoarthritis in rat knee joints. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008;16:764-771.
- Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G et al. – Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*, 2000;135:291-295.
- Hong JY, Lim KT – Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med*, 2008;33:44-51.
- Kato M, Suzuki H, Murakami M et al. – Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:293-298.
- Asadullah K, Sabat R, Friedrich M et al. – Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004;3:185-192.
- Docke WD, Asadullah K, Belbe G, et al. – Comprehensive biomarker monitoring in cytokine therapy: heterogeneous, time-dependent, and persisting immune effects of interleukin-10 application in psoriasis. *J Leukoc Biol* 2009;85:582-593.
- Lee M, Park H, Youn J et al. – Interleukin-10 plasmid construction and delivery for the prevention of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:313-319.

23. Min CK, Kim BG, Park G et al. – IL-10-transduced bone marrow mesenchymal stem cells can attenuate the severity of acute graft-versus-host disease after experimental allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2007;39:637-645.
24. Pott GB, Sailer CA, Porat R et al. – Effect of a four-week course of interleukin-10 on cytokine production in a placebo-controlled study of HIV-1-infected subjects. *Eur Cytokine Netw* 2007;18:49-58.
25. Shavit Y, Fridel K, Beilin B – Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1:443-451.
26. Watkins LR, Maier SF – Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*, 2002;82:981-1011.
27. Obata H, Eisenach JC, Hussain H et al. – Spinal glial activation contributes to postoperative mechanical hypersensitivity in the rat. *J Pain*, 2006;7:816-822.
28. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK et al. – Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol*, 2009;(194):417-449.
29. Hudmon A, Choi JS, Tyrrell L et al. – Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 2008;28:3190-3201.
30. McMahon S, Bennett D, Bevan S – *Inflammatory Mediators and Modulators of Pain*, ed: McMahon S, Koltzenburg M - Wall and Melzacks Textbook of Pain. 5th Ed, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2006;49-72.
31. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA et al. – Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology*, 2006;104:403-410.
32. Cunha TM, Verri WA Jr, Fukada SY et al. – TNF-alpha and IL-1beta mediate inflammatory hypernociception in mice triggered by B1 but not B2 kinin receptor. *Eur J Pharmacol*, 2007;573:221-229.
33. Abbadie C, Bhangoo S, De Koninck Y et al. – Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev*, 2009;60:125-134.
34. Miller RJ, Banisadr G, Bhattacharyya BJ – CXCR4 signaling in the regulation of stem cell migration and development. *J Neuroimmunol* 2008;198:31-38.
35. Bhangoo S, Ren D, Miller RJ et al. – Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain*, 2007;3:38.
36. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK et al. – Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci* 2008;28:5189-5194.
37. Niederberger E, Schmidtke A, Coste O et al. – The glutamate transporter GLAST is involved in spinal nociceptive processing. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006;346:393-399.
38. Puehler W, Zollner C, Brack A et al. – Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. *Neuroscience*, 2004;129:473-479.
39. Rittner HL, Brack A, Stein C – The other side of the medal: how chemokines promote analgesia. *Neurosci Lett*, 2008;437:203-208.

Resumen: de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R – Citocinas y Dolor.

Justificativa y objetivos: Las citocinas son sustancias necesarias para la respuesta inflamatoria, favoreciendo la cicatrización apropiada de la herida. Sin embargo, la producción exagerada de citocinas proinflamatorias a partir de la lesión puede manifestarse sistémicamente con la inestabilidad hemodinámica o disturbios metabólicos. El objetivo de esta revisión fue describir los efectos de las citocinas en el dolor.

Contenido: Este artículo intenta hacer una revisión de los efectos de las citocinas en el dolor. En enfermedades que se manifiestan con un proceso inflamatorio agudo o crónico, las citocinas pueden ser reconocidas por las neuronas y utilizadas para desencadenar diversas reacciones celulares que influyen en la actividad, proliferación y supervivencia de la célula inmunológica, como también en la producción y en la actividad de otras citocinas. Las citocinas pueden ser proinflamatorias y antiinflamatorias. Las proinflamatorias tienen una relación con la fisiopatología de los síndromes dolorosos. Ya se han descrito las células que segregan las citocinas, las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 y FNT) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13 y FTCβ), las funciones de cada citocina y también cómo ocurre la acción de esas sustancias en el proceso del dolor.

Conclusiones: Las citocinas desempeñan un rol muy importante en el dolor, actuando por medio de diferentes mecanismos en varios locales de las vías de transmisión del dolor.

Descriptor: DOLOR: Nociceptores; Citocinas.