



Seção 1

Introdução à dor e à disfunção miofascial

Ciências da dor e da dor miofascial

Jan Dommerholt | Robert D. Gerwin | Carol A. Courtney

1. INTRODUÇÃO

Condições de dor crônica ou persistente são a causa mais comum de incapacidade, a um custo anual superior a US\$ 650 bilhões em atendimentos de saúde e perda de empregos, só nos Estados Unidos.¹ Os custos econômicos associados à dor crônica ultrapassam os custos combinados de diabetes, câncer e doenças cardíacas. A dor crônica leva a mais mortes do que acidentes com veículos automotivos. Apesar dos elevados custos financeiros e do impacto pessoal inimaginável, há algumas tentativas de prevenir condições de dor crônica (persistente) e desenvolver estratégias de controle baseadas em evidências.²

Uma dor crônica (persistente) costuma ser definida como aquela que perdura por mais de 3 ou 6 meses, ainda que a duração como o critério principal não se baseie em qualquer mecanismo específico que separe dor aguda de crônica. Reichling e colaboradores propuseram a existência de, pelo menos, dois tipos distintos de dor crônica.³ O tipo I é a dor aguda persistente por tempo prolongado, ao passo que o tipo II envolve uma transição mecânica de dor aguda a crônica, com participação da desconexão da geração de dor pela lesão tissular inicial, ou a perda de capacidade de reação a terapias que tiveram êxito, em casos de dor aguda. A dor miofascial tem lugar destacado no espectro das síndromes de dor aguda e crônica. Nos volumes originais do *Manual de pontos-gatilho*, Travell e Simons defenderam que a maioria das pessoas terá pontos dolorosos de gatilho miofascial.^{4,5} Pesquisas recentes de prevalência e incidência confirmam que os pontos-gatilho (PGs) são, de fato, muito comuns em uma ampla gama de condições.⁶⁻²²

A dor miofascial costuma ser negligenciada como fator potencial colaborador ou causador de outros problemas de dor.²³ PGs geralmente constituem uma disfunção primária, podendo ocorrer na ausência de qualquer condição clínica subjacente ou dano tissular.²⁴ Como tal, os PGs podem agir como fontes de estímulo nociceptivo periférico persistente, independentemente de dano tissular.²⁵⁻²⁷ Eles podem estar associados a outras condições, como lesões em chicote (*whiplash*) ou osteoartrite.^{8,28,29} PGs no trapézio superior têm relação com disfunção na coluna cervical, nos níveis segmentais C3 e C4, sem, necessariamente, apresentarem uma relação causal.³⁰ Uma só manipulação na coluna induziu a mudanças na sensibilidade por pressão à dor em PGs latentes no trapézio superior.³¹ PGs podem ser parte dos sintomas de outras condições e persistir por muito tempo, após a resolução da condição original inicial. Eles podem ter relação com condições e disfunções viscerais, inclusive endometriose, cistite intersticial, síndrome do intestino irritável, dismenorreia e prostatite.³²⁻³⁹ A dor miofascial pode ser similar a outros diagnósticos de dor, como dor neuropática, síndrome da dor regional complexa, doenças sistêmicas, zumbido no ouvido e alguns distúrbios metabólicos, parasitárias e nutricionais, entre outros.⁴⁰⁻⁴⁸ Embora definições diferentes de PGs sejam usadas entre áreas diferentes, a de aceitação mais comum defende que “um PG é um local hiperirritável em uma banda tensa de um músculo esquelético dolorido mediante compressão, alongamento ou contração do tecido, que costuma reagir com uma dor referida, percebida distante do local”.⁴⁹ Embora Travell e Simons tenham diferenciado tipos diversos de PGs, inclusive ativo, latente, satélite,

primário e secundário, atualmente, levam-se em conta apenas PGs ativos e latentes em pesquisas e na prática clínica.

Na edição anterior do *Manual de pontos-gatilho*, Simons e colaboradores definiram um PG ativo como “um PG miofascial causador de uma queixa de dor clínica. É sempre sensível, evita alongamento total do músculo, enfraquece o músculo, refere-se a uma dor reconhecida pelo paciente mediante compressão direta, medeia uma resposta de contração local (RCL) das fibras musculares, quando adequadamente estimulado, e, quando comprimido, conforme a tolerância do paciente, produz fenômenos motores referidos e, com frequência, fenômenos autonômicos, em geral, em sua zona de referência da dor, causando sensibilidade nessa zona”.⁴⁹ Da mesma forma, um PG latente foi definido como “um PG miofascial clinicamente dormiente em relação à dor espontânea; é dolorido somente quando palpado. Um PG latente pode ter todas as outras características clínicas de um PG ativo e sempre apresenta uma banda tensa que aumenta a tensão muscular e limita a amplitude de movimentos”.⁴⁹ Membros da International Association for the Study of Pain e da American Academy of Pain Medicine consideraram a presença de locais sensíveis causadores de dor local e uma recriação dos sintomas de um paciente como componentes diagnósticos essenciais da síndrome da dor miofascial (SDM).⁵⁰ Tough e colaboradores descobriram que os critérios de aplicação mais comuns em pesquisas incluíam um ponto de sensibilidade em uma banda tensa de um músculo esquelético, reconhecimento da dor do paciente, um padrão previsível de dor referida e uma RCL.⁵¹

PGs latentes, caracterizados por disfunção motora, inclusive rigidez e amplitude restrita de movimentos e presença de dor referida, são muito mais comuns do que PGs ativos, que também apresentam dor espontânea local. Está claro que PGs latentes contribuem para o processo de nocicepção, ainda que sem atingir o limiar de ativação de caminhos ascendentes do corno posterior (corno dorsal) da medula ao cérebro.⁵³⁻⁵⁵ Mense sugeriu que dor referida com origem em PGs latentes pode ocorrer quando sinapses normalmente ineficazes a neurônios do corno posterior estão sendo sensibilizadas.⁵⁶ Um painel composto por 60 especialistas de 12 países, por meio de um processo de pesquisas Delphi, concordou que a reprodução de sintomas vivenciados por pacientes e o reconhecimento da dor são as principais diferenças clínicas entre PGs ativos e latentes.⁵² O Quadro 1-1 identifica as características clínicas dos PGs identificadas por Simons, Simons e Travell,⁴⁹ e pela opinião dos especialistas da pesquisa Delphi. Além disso, PGs ativos apresentam áreas maiores de dor referida e de intensidades mais elevadas de dor do que PGs latentes,⁵⁷ e seus tecidos cutâneos e subcutâneos suprajacentes costumam ser mais sensíveis à pressão e à estimulação elétrica.^{58,59} O grau de irritabilidade dos PGs tem correlação com a prevalência de ruído na placa terminal, mais acentuado em PGs ativos.⁶⁰

Desde 1999, quando o último volume do *Manual de pontos-gatilho* foi publicado,⁴⁹ ocorreram muitas mudanças na compreensão científica dos PGs. Anteriormente, a dor miofascial era, em geral, atribuída à lesão tissular, em particular a danos ao retículo sarcoplasmático, mas esse tipo de dano não é mais o modelo que prevalece. A hipótese de crise energética e a hipótese integrada

Quadro 1-1 Características clínicas dos pontos-gatilho

	Achados comuns dos PGs	
Simons, Simons e Travell ⁴⁹	■ Banda tensa palpável com palpação plana ou em pinça transversa ■ Local hipersensível na banda tensa ■ Reação local de contração, quando estimulados de maneira apropriada ■ Podem produzir fenômenos motores e autonômicos ■ Podem impedir o alongamento completo do músculo (limita a amplitude de movimentos) ■ Podem causar fraqueza do músculo por inibição	
	PGs ativos ■ Referem ou produzem uma dor reconhecida pelo paciente ■ Dor espontânea localizada ou referida	PGs latentes ■ Dor localizada ou referida não reconhecida ■ Doloridos somente quando palpados ou tocados com agulha
Opinião de especialistas do estudo Delphi ⁵²	■ Reproduz qualquer sintoma, não apenas dor, vivido pelo paciente ■ O paciente admite o sintoma como conhecido ■ O(s) sintoma(s) pode(m) estar ausente(s) no momento do exame, mas aparecerá(ão) durante a palpação manual	■ Não reproduzem os sintomas experimentados pelo paciente ■ O paciente não reconhece os sintomas causados por palpação plana ou em pinça transversa

e subsequente do PG foram as primeiras tentativas a levarem em conta a SDM em um contexto mais amplo.⁶¹ Embora a hipótese integrada do PG seja ainda o modelo predominante, estamos em um momento de revisão do construto da dor miofascial, levando-se em conta conhecimentos e evidências atuais da ciência da dor, combinados com novas percepções clínicas.^{26,61} É estimulante que a qualidade das pesquisas sobre dor miofascial tenha melhorado de forma consistente ao longo das décadas passadas.⁶² Ainda que vários novos modelos hipotéticos tenham sido desenvolvidos em uma tentativa de descrever melhor a dor miofascial,⁶³⁻⁷² a maior parte ainda carece de suporte experimental adequado. Para um entendimento melhor dessa dor, há necessidade de familiarização com os fundamentos da ciência da dor e dos mecanismos da dor contemporâneos. Este capítulo apresenta uma revisão ampla de vários modelos de dor e aspectos pertinentes de nocicepção e sensibilização periférica e central.

2. MODELOS DE DOR

A International Association for the Study of Pain (IASP) define a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tissular real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano”.⁷³ Em 2018, Cohen e colaboradores ofereceram uma definição alternativa de dor: “uma experiência somática de mútuo reconhecimento que reflete a apreensão que uma pessoa tem de ameaça à sua integridade corporal ou existencial”.⁷⁴ Em um comentário, Treede criticou a interpretação dada por Cohen e colaboradores por desconsiderar a natureza multidimensional da experiência de dor, por ampliar o alcance de ameaça à integridade corporal, termo insatisfatoriamente definido, e por sugerir que o reconhecimento da dor exige um observador externo.⁷⁵ É possível que a discussão sobre a melhor definição continue. O que está claro é que a dor não reflete, necessariamente, uma lesão, conforme antes sugerido por proponentes de um modelo estrutural-patológico atualmente desatualizado, sendo que a dor, inclusive a miofascial, pode ocorrer sem uma lesão tissular específica.

Uma pesquisa recente mostrou que 96% das pessoas assintomáticas com 80 anos de idade e 37% das pessoas com 20 anos de idade demonstraram degeneração de disco.⁷⁶ Nakashima e colaboradores descobriram que, em 1.211 indivíduos assintomáticos

na faixa dos 20 anos de idade, 73,3% dos homens e 78% das mulheres possuíam discos protuberantes.⁷⁷ Battie e colaboradores mostraram que degenerações na medula espinal não são consequência de envelhecimento e danos de uso.⁷⁸ Em outra pesquisa feita em 393 indivíduos com ruptura total no manguito rotador, sintomática e sem trauma, os sintomas de dor não tinham correlação com a gravidade da lesão.⁷⁹ Alterações degenerativas dos músculos do manguito rotador não constituem uma fonte primária de dor.⁸⁰ Esses e outros estudos mostram, sem qualquer dúvida, que degenerações na coluna e no ombro não têm correlação necessária com dores na porção inferior das costas e no ombro, e, em um sentido mais amplo, confirmam que uma abordagem biomédica rígida é inadequada à compreensão das condições de dor.^{81,82} Outra pesquisa mostrou que protuberâncias de disco, degeneração, extrusões, protrusões, alterações de Modic 1* e espondilólise foram mais prevalentes em adultos com 50 anos de idade, ou mais jovens, com dores nas costas, comparados a indivíduos assintomáticos.⁸³ A interpretação de exames por imagem sem correlações clínicas pode ser bastante enganosa, com possibilidade de resultar em intervenções e tratamentos médicos longos desnecessários, como cirurgia, polifarmácia, incluindo o uso excessivo de opioides, imobilização e repouso no leito e aumento de incapacidade e dor.^{2,84,85} Apesar de tanto progresso, a dor ainda é um fenômeno malcompreendido, ainda que tenham surgido múltiplos modelos de dor, desde a publicação da “Teoria do portão” para o controle da dor.⁸⁶

Historicamente, muitos pesquisadores e clínicos, inclusive Travell e Simons, acharam que a dor muscular causaria espasmos do mesmo músculo, o que, em contrapartida, ocasionaria mais dor, levando a mais espasmos.⁸⁷ Essa hipótese de um ciclo vicioso, conhecida como ciclo da dor-espasmo-dor, baseou-se no pressuposto de que a dor excitaria neurônios motores α e, provavelmente, até neurônios motores gama. Recentes evidências experimentais e com humanos demonstram que os neurônios motores α e γ costumam ser inibidos por estímulos nociceptivos do mesmo músculo.⁸⁸⁻⁹² Uma alteração na sensibilidade do eixo muscular pode modificar a função proprioceptiva, ainda que não

*N. de R.T. Modic é um termo usado para descrever as alterações da placa terminal vertebral relacionadas à degeneração da coluna vertebral.

haja evidências convincentes de facilitação da atividade do eixo,⁹³ significando que uma dor muscular não parece causar aumento no impulso fusomuscular.⁹⁴ No entanto, proponentes dessa ideia sugerem que os PGs são consequência de ativação disfuncional do eixo muscular.⁷¹ Embora o ciclo dor-espasmo-dor tenha menções frequentes, é um conceito refutado, com base em uma compreensão simplificada e ultrapassada da estrutura e do funcionamento dos neurônios motores α e gama.^{95,96}

O modelo atual de adaptação à dor trouxe uma nova concepção sobre isso.⁹⁷ De acordo com ele, a dor muscular inibe os neurônios motores α , levando à ativação de antagonistas e a uma redução geral na função motora. Esses padrões são, todavia, carentes de aplicação universal, já que Martin e colaboradores demonstraram que a nocicepção resultava em excitação do músculo flexor do cotovelo e dos músculos extensores.⁹⁸ A atividade dos neurônios motores não apresenta, necessariamente, uma redução uniforme.⁹⁶

Hodges e Tucker propuseram um novo modelo de adaptação, percebendo que o ciclo vicioso da dor e a hipótese de adaptação à dor são modelos inadequados de adaptação motora.⁹⁹ Eles sugeriram que deve ocorrer uma redistribuição de atividades nos músculos e entre eles. A dor, possivelmente, produzirá uma alteração do comportamento mecânico dos músculos, criando movimentos e rigidez modificados, levando a uma proteção melhorada contra mais dor ou lesão, ou contra ameaça de dor ou lesão. Uma inibição ou facilitação de agonistas ou antagonistas selecionados pode ocorrer. Eles defenderam que mudanças simples na capacidade de excitação não explicam a adaptação motora, mas que alterações complementares, aditivas ou competitivas, em múltiplos níveis do sistema motor, têm maior probabilidade de envolvimento.

Em uma combinação do modelo de adaptação de Hodges e Tucker com o modelo PG, os PGs alteram a atividade muscular. Lucas e colaboradores descobriram padrões alterados de ativação de movimento em abdução de ombro em pessoas com PGs latentes na musculatura do ombro.^{100,101} Bohlooli e colaboradores confirmaram os achados de Lucas e colegas, e ampliando o conceito para movimentos mais rápidos em todos os planos de movimentação do ombro.¹⁰² Em pesquisa recente, Schneider e colaboradores mostraram que PGs ativos também alteram padrões de ativação muscular.¹⁰³ As bandas tensas características, encontradas na dor miofascial, podem ser entendidas como adaptações funcionais da atividade motora nos músculos.¹⁰⁴ Músculos com PGs resultam em limitações na amplitude de movimentos.¹⁰⁵⁻¹¹⁰ PGs inibem a função muscular geral, causando fraqueza muscular sem atrofia, ou talvez, mais exatamente, inibições motoras.¹¹¹

Com a disponibilização de novos dados e fatos, as teorias da dor evoluirão. A partir da “Teoria do portão” para o controle da dor, em 1965,⁸⁶ idealizada em si a partir de modelos anteriores da dor,¹¹² vários novos modelos foram formulados. Embora essa teoria tenha sido um marcante estímulo para que a dor fosse levada a sério e para impulsionar as pesquisas de mecanismos da dor, o modelo não é perfeito e sofreu alterações múltiplas vezes, desde sua publicação.^{113,114} Em 1998, Gifford apresentou o modelo de organismo maduro, que levava em conta as interações entre o sistema nervoso periférico e o central.^{115,116} O pesquisador defendeu que a combinação de saúde tissular, fatores ambientais, experiências anteriores e crenças pessoais é processada pelo sistema nervoso central, levando a mecanismos de saída específicos, envolvendo os sistemas de controle motor, neuroendócrino, autonômico, imune e descendente.^{115,116} Melzack também admitiu a natureza multidimensional da dor ao formular o modelo da neuromatriz, que, como o modelo do organismo maduro, pre-

tendeu desenvolver uma melhor compreensão do papel do cérebro.^{112,114,117,118} Melzack, de modo específico, incluiu os PGs como fontes de estímulo nociceptivo periférico, entre vários estímulos possíveis. O modelo da neuromatriz e o do organismo maduro são exemplos de modelos de cuidado biopsicossociais, muito alinhados com o que Travell praticou como médica. Conforme Travell, “nesta era de especializações, poucos profissionais da saúde são suficientemente abertos para enxergar o paciente e seu problema como um todo(...) entendendo a interação sofisticada entre mente, corpo e ambiente do paciente como de imensa importância, para que ele seja auxiliado a vencer a doença”.¹¹⁹

Embora o cérebro tenha envolvimento ativo no processamento de estímulos sensoriais e na experiência de dor, esta é bem mais que apenas um processo linear, iniciado por lesão e inflamação tissulares. A dor envolve a integração de dimensões sensoriais, emocionais e cognitivas. De acordo com Melzack, experiências de dor refletem os antecedentes culturais da pessoa, o contexto das circunstâncias desencadeadoras de uma experiência de dor e outros impactos ambientais, variáveis psicológicas, reações de estresse, experiências passadas e aspectos pessoais, inclusive a genética.^{112,120} Na dor persistente, entretanto, a correlação entre dor e lesão tissular fica menos acentuada, podendo até não existir.¹²¹ Já está claro que a nocicepção não é necessária à percepção da dor.^{122,123} Em condições de dor persistente, a experiência e o grau de dor não dão informações significativas sobre a condição dos tecidos, embora isso não deva ser interpretado como se estímulos nociceptivos periféricos de tecidos ou regiões específicas jamais sejam irrelevantes.^{26,124}

Nijs e colaboradores propõem diretrizes para distinguir distúrbios de dor na porção inferior das costas e dor nociceptiva predominante, dor neuropática e sensibilização central.¹²⁵ O grupo de pesquisadores definiu a dor nociceptiva como aquela que surge a partir de dano real ou ameaça a tecido neuronal, em razão da ativação de nociceptores, ou como uma dor passível de ser atribuída à ativação dos terminais receptivos periféricos de neurônios aferentes primários, em resposta a estímulos nocivos químicos, mecânicos ou térmicos, com possível inclusão de dor miofascial. A dor neuropática foi definida como “a causada por uma lesão primária ou doença do sistema nervoso somatossensorial”, como uma radiculopatia lombar. A sensibilização central foi definida como “uma amplificação de sinalização neuronal no sistema nervoso central que provoca hipersensibilidade à dor”, “aumento da resposta de neurônios nociceptivos no sistema nervoso central a estímulo aferente normal ou sublimar”, ou “um aumento da resposta de neurônios centrais a estímulo originário nos receptores unimodais e polimodais”.¹²⁵ Nijs e colaboradores entendem os PGs como fontes periféricas de nocicepção em pacientes com dor na porção inferior das costas, de acordo com os achados de Moseley de que “a eliminação de PGMs é um componente importante do manejo da dor musculoesquelética crônica”.¹²⁶

Um tema comum aos vários modelos de dor é o de que os clínicos têm de identificar os mecanismos de dor dominantes, em determinado paciente, de modo a explicitarem parâmetros excelentes de tratamento. No modelo do organismo maduro de Gifford, exercícios e terapias manuais, supostamente, são mais eficazes quando a dor é dominada por estímulo ou é nociceptiva, ou seja, uma lesão tissular ou um estímulo nervoso periférico anormal são os fatores causadores mais importantes. Mesmo diante de tais circunstâncias, Gifford admitiu que uma disfunção psicológica, como ansiedade, ou uma compreensão insatisfatória do problema demandam uma abordagem diferente, enfatizando a inclusão de aspectos cognitivos e afetivos.¹¹⁵ Nos casos em que

há prevalência de processos dominantes de resultados, defensores desse modelo salientam que o foco da terapia deve recair na educação terapêutica sobre ciência da dor, em exercícios suaves e em intervenções sem dor, evitando-se, assim, mais sensibilização.¹²⁷⁻¹²⁹

Educar sobre a ciência da dor não deve ser algo oferecido como intervenção única.¹³⁰ Além disso, mesmo quando essa educação é parte do atendimento, é fundamental a construção de uma aliança terapêutica com o paciente, da mesma forma que escutar o paciente, sem limites de tempo.^{131,132} Ver Capítulo 5, Considerações psicossociais, para mais informações sobre a aliança terapêutica.

Na sequência desse processo de raciocínio, alguns clínicos e pesquisadores concluíram que levar em conta os PGs no processo de raciocínio reflete um modelo antiquado no contexto das modernas ciências da dor, com base no pressuposto de que “as questões principais não estão nos tecidos”, e de que a dor é produzida pelo cérebro ou por outros mecanismos.^{72,133,134} Em uma posição bastante oposta, o exame manual das articulações periféricas, dos músculos, da pele e das fáscias é ainda importante, em particular, em uma perspectiva contemporânea da ciência da dor e da neuromatriz.¹³⁵ Existem muitas evidências de que PGs ativos e latentes acarretam um mecanismo de estímulo nociceptivo periférico capaz de contribuir para uma sensibilização periférica e central.^{25-27,126,136} A dor referida, ou hiperalgesia secundária, é uma característica da sensibilização central.¹³⁷ Especialistas chegaram a um acordo de que a dor referida resultante de PGs pode incluir sensações sensoriais diferentes, envolvendo dor, incômodo que entorpece, dor tipo zumbido, dor que formiga ou dor intensa.⁵² No antes mencionado estudo Delphi, os especialistas propuseram o termo “sensação referida”, em lugar de dor referida, devido à variedade de sintomas associados à estimulação do PG.⁵²

3. NOCICEPÇÃO

Sensibilização periférica e central é um aspecto importante da dor miofascial e de outras síndromes clínicas da dor.^{27,138} Há três partes distintas do sistema nervoso responsáveis pela percepção da dor, inclusive caminhos aferentes da periferia ao corno posterior, e do corno posterior a centros mais superiores no sistema nervoso central; centros de integração no tronco encefálico, no mesencéfalo e no córtex, entre outros; e caminhos eferentes do cérebro à medula espinal.¹³⁹ A sensibilização caracteriza-se por uma redução nos limiares da dor e um aumento na capacidade de reação dos nociceptores periféricos, tendo um papel fundamental nas síndromes da dor,³ inclusive na SDM.^{6,26,27,140} Há cada vez mais evidências de que, como fontes persistentes de estimulação, os PGs contribuem à propagação e à manutenção da dor e à sensibilização central.^{26,27,141,142} Estimulação nociceptiva periférica forte, contínua e permanente leva a alterações neuroplásticas e mesmo anatómicas profundas, inclusive mudanças na substância cinzenta.^{123,143-146} Alterações no volume anatómico podem incluir o tronco encefálico, o tálamo anterior direito, o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex somatossensorial e o córtex parietal posterior.¹⁴⁷ Os tratamentos que pretendem reduzir a dor podem inverter as alterações anatómicas.^{148,149} É importante que estímulos mecânicos não contribuam tanto com a estimulação periférica como os estímulos térmicos ou químicos.^{114,150} Neurônios nociceptivos centrais reagem à estimulação sináptica dos nociceptores periféricos.¹⁴³ Uma vez que estes têm uma função primária de alertar, são capazes de dar origem a sinais antes da ocorrência de lesão tissular. A sensibilização central costuma ser mantida por estímulos periféricos constantes, o que foi descrito para a fibromialgia,¹⁵¹ para a dor musculoesquelética,¹⁵² para a dor neuropática¹⁵³ e para

a dor miofascial,¹³⁷ entre outras. Reichling e colaboradores escreveram uma revisão analítica, muito clara e completa, que fundamenta muitos conceitos mencionados nesta seção, além de várias outras revisões analíticas informativas.^{3,154,155}

Há quatro estágios de nocicepção – transdução, transmissão, percepção e modulação (Quadro 1-2).

Nocicepção é o processo de percepção de estímulos dolorosos, com início na detecção de estímulos com potencial de dor pelos terminais periféricos ou pelos terminais nervosos de axônios nervosos aferentes, denominados, basicamente, de fibras aferentes, com corpos celulares localizados no gânglio radicular dorsal (DRG, do inglês *dorsal root ganglion*), no caso do corpo, e no gânglio trigêmeo, no caso do rosto. Os principais tipos de fibras nervosas aferentes incluem as de diâmetro pequeno, as mielinizadas, as fibras Aδ de condução rápida (grupo IV) mediadoras de sensações localizadas de dor, e as fibras C (grupo IV) não mielinizadas, de condução mais lenta e diâmetro menor, mediadoras de dor mais entorpecedora e tardia, de localização difícil. É importante compreender que nem todas as fibras de diâmetro pequeno e condução lenta são nociceptivas. O músculo esquelético e os nervos cutâneos apresentam mecanorreceptores de baixo limiar, do grupo IV. Os nervos cutâneos também incluem termorreceptores (Figura 1-1).^{156,157}

Os nociceptores Aδ dividem-se em duas classes principais. Nociceptores mecânicos tipo I, ou de alto limiar, são receptores polimodais que respondem a estímulos mecânicos e químicos. Geralmente, receptores tipo I têm elevado limiar térmico, mas com estimulação prolongada seu limiar reduz-se e eles podem ficar sensibilizados. Nociceptores Aδ tipo II têm alto limiar mecânico, mas baixo limiar térmico.^{158,159} As fibras C têm nociceptores termomecânicos, nociceptores frios ou nociceptores polimodais (Figura 1-2).¹⁶⁰

Estímulos nocivos podem se localizar fora do corpo, como os mecânicos exógenos, ou surgir internamente, a partir de tecidos machucados ou inflamados, conhecidos como estímulos endógenos. Estímulos nocivos exógenos e endógenos produzem uma variedade de mediadores algésicos e proalgésicos, inclusive mediadores lipídicos, citocinas, prótons e neurotransmissores. Ambos ativam canais ionotrópicos (portão controlado por íons ligantes) e receptores metabotrópicos (ligados à proteína G) na membrana celular.¹⁶¹ Os receptores ionotrópicos são moléculas transmembrana capazes de “abrir” ou “fechar” um canal para transportar partículas menores, como íons K⁺, Na⁺, Cl⁻ e Ca²⁺, através da membrana celular. Os receptores ionotrópicos ficam fechados até que um ligante específico se liga ao receptor, como a substância P, os prótons, o trifosfato de adenosina (ATP, do inglês *adenosine triphosphate*) ou o glutamato. Os receptores têm um ligante nucleotídeo guanina. Após a ativação de uma proteína G, a proteína ativa outra molécula, conhecida como o “segundo mensageiro”. A ativação de segundos mensageiros, principalmente as cinases proteicas, envolve a fosforilação de canais de íon, que aumenta o tempo de abertura ou a probabilidade de abertura de um canal ionotrópico. Como um exemplo, a bradicinina (BK, do inglês *bradykinin*) e as prostaglandinas causam efeito nos receptores metabotrópicos.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Canais metabotrópicos são

Quadro 1-2 Estágios de nocicepção

Transdução
Transmissão
Percepção
Modulação

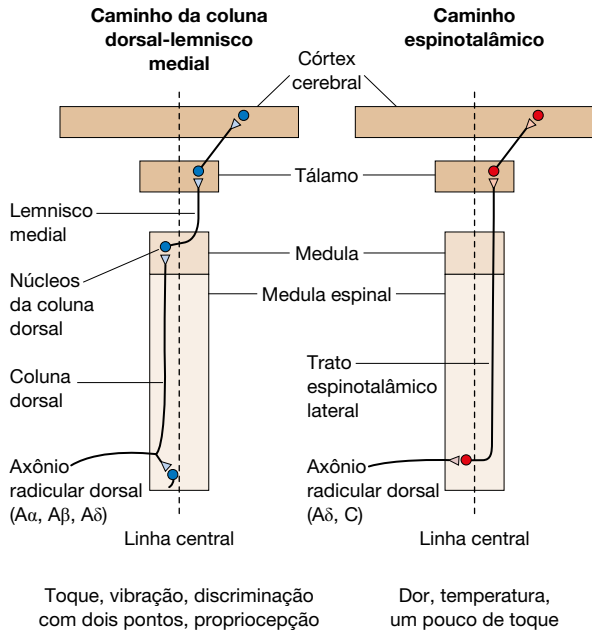


Figura 1-1 Visão geral da estimulação somatossensorial e de dois caminhos ascendentes da sensação somática. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

sempre mais lentos do que canais ionotrópicos. Capsaicina, ATP, fator de crescimento neural (NGF, do inglês *nerve growth factor*) e prótons são estimulantes usuais de nociceptores musculares pela ativação desses receptores.^{156,165}

Muitas substâncias têm múltiplos receptores. Por exemplo, há seis famílias de receptores glutamato em humanos, inclusive três tipos de receptores ionotrópicos denominados AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico), NMDA (N-metil-D-aspartato) e receptores cainato, e três tipos de receptores metabotrópicos (grupos I-III),¹⁶⁶ mostrando que o glutamato tem um papel importante em vários processos.¹⁵⁴ Em pesquisas experimentais, substâncias diferentes, como o glutamato ou a capsaicina, são de uso comum para provocar dor muscular localizada e referida (Figura 1-3).¹⁶⁷⁻¹⁷⁰

O primeiro fator neurotrófico implicado na produção da dor foi o NGF. Injeções de NGF na musculatura da porção inferior das costas induziram hipersensibilidade prolongada em ratos.¹⁷¹ Outros estudos demonstraram que a administração periférica de NGF causou hiperalgesia térmica e mecânica.^{172,173} Injeções de NGF no músculo anterior tibial e em sua fáscia de cobertura desencadearam hiperalgesia significativamente maior na fáscia.¹⁷⁴ A fáscia toracolombar ficou mais sensível do que a tibial.¹⁷⁴ Níveis elevados de NGF foram encontrados no líquido cerebrospinal de pacientes com esclerose múltipla e dor neuropática central,¹⁷⁵ neuropatia diabética,¹⁷⁶ artrite crônica¹⁷⁷ e artrite reumatoide.¹⁷⁸ O NGF age no receptor A da tropomiosina de grande afinidade com o NGF (TrkA) e no receptor p75 de menor afinidade. O receptor TrkA

Axônios da pele	A α	A β	A δ	C
Axônios dos músculos	Grupo I	II	III	IV
Diâmetro (μ m)	13-20	6-12	1-5	0,2-1,5
Velocidade (m/s)	80-120	35-75	5-30	0,5-2
Receptores sensoriais	Proprioceptores do músculo esquelético	Mecanorreceptores da pele	Dor, temperatura	Temperatura, dor, prurido

Figura 1-2 Vários tamanhos de axônios aferentes primários. Os axônios são traçados em escala, mas mostrados 2.000 vezes maiores do que o tamanho real. O diâmetro de um axônio tem relação com sua velocidade condutora e com o tipo de receptor sensorial a que se conecta. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

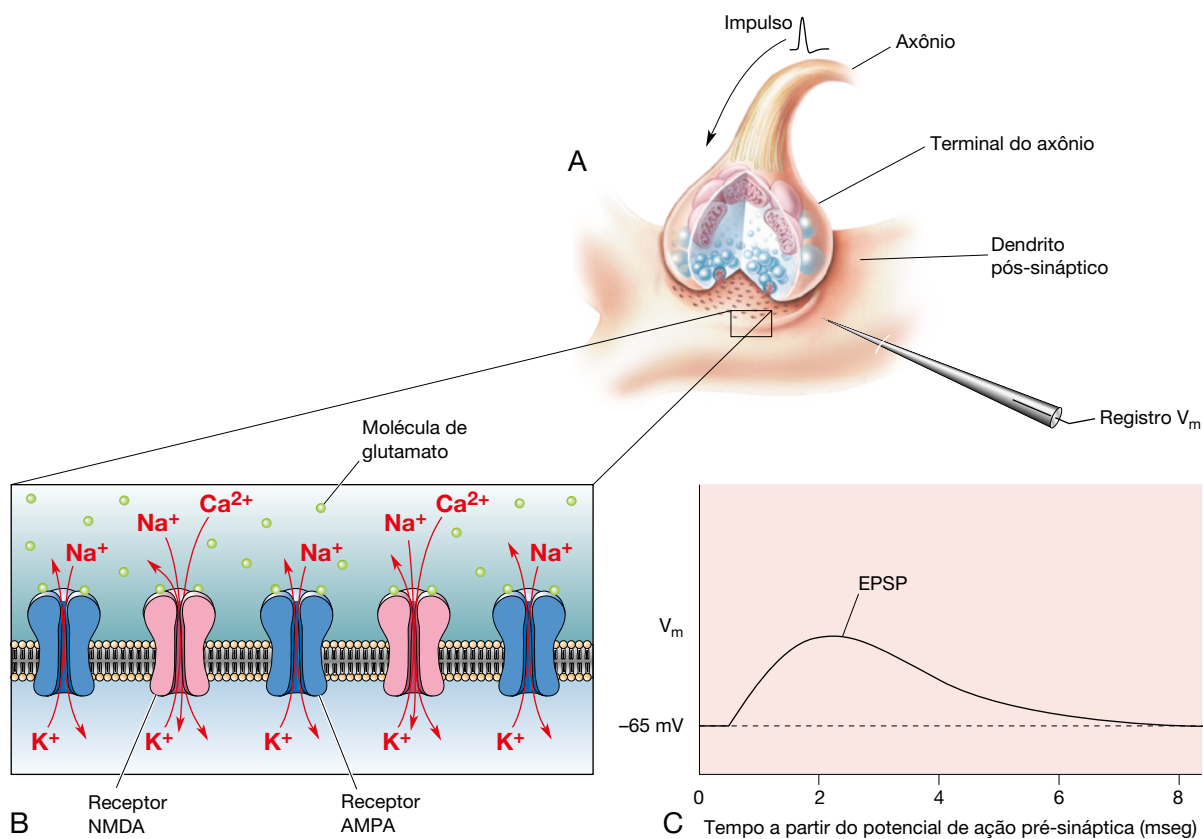


Figura 1-3 A coexistência de receptores de NMDA (*N*-metil-D-aspartato) e AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico) na membrana pós-sináptica de uma sinapse do sistema nervoso central. (A) Um potencial de ação que chega ao terminal pré-sináptico causa liberação de glutamato. (B) O glutamato se liga aos canais receptores AMPA e NMDA, na membrana pós-sináptica. (C) A entrada de Na^+ por meio dos canais AMPA e de Na^+ e Ca^{2+} por meio dos canais NMDA causam potencial pós-sináptico excitatório (EPSP, do inglês *excitatory postsynaptic potentials*). (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

ativado por NGF desencadeia, de modo seletivo, vários caminhos sinalizadores intracelulares via aglutinação a locais de ancoragem fosforilados. A ativação do receptor p75 também ativa vários caminhos intracelulares. Os dois receptores agem juntos: o p75 melhora a aglutinação no receptor TrkA. Uma perda de função do receptor TrkA causa insensibilidade à dor, demonstrando seu papel importante na percepção da dor.¹⁷⁹ O NGF pertence a uma família de fatores de crescimento, as neurotrofinas, que ainda inclui o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) e a neurotrofina 3 (NT-3), entre outros.¹⁸⁰ O BDNF age no receptor TrkB, e a NT-3, no receptor TrkC.¹⁸¹

Neuropeptídeos, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP, do inglês *calcitonin gene-related peptide*), agem nos nociceptores peptidérgicos. A substância P é liberada dos terminais nervosos periféricos dos neurônios DRG, causando inflamação neurogênica, e no corno posterior, onde se aglutina a receptores neurocinina tipo 1.¹⁸² O CGRP é bastante conhecido por seu papel como vasodilatador, especialmente no sistema circulatório e nas cefaleias,¹⁸³ e também tem papel importante na fisiologia muscular, em particular na dupla excitação-contracção dos músculos esqueléticos.¹⁸⁴ Além disso, o CGRP intensifica a expressão dos receptores di-hidropiridina,¹⁸⁵ que são importantes para os PGs e a dor miofascial (ver Capítulo 2, Neurofisiologia do ponto-gatilho). Placas motoras terminais e

nervos sensoriais apresentam imunorreatividade ao CGRP.¹⁸⁶ Este é liberado dos neurônios motores após estimulação elétrica,¹⁸⁷ aglutinando-se a receptores membranosos do músculo esquelético.^{188,189} O NGF regula a expressão da substância P e o CGRP na medula espinal.¹⁹⁰ Quando anticorpos do NGF são administrados, ocorre a supressão da regulação em porção superior das células-alvo do CGRP e da hiperalgesia mecânica.¹⁹¹

3.1. Nociceção e transdução

Transdução é o processo molecular pelo qual estímulos térmicos, químicos e mecânicos são convertidos em impulsos elétricos ou energia elétrica, na forma de um potencial de ação. Ocorre na membrana celular do terminal nervoso periférico. Os impulsos elétricos, ou potenciais de ação, são transmitidos, centralmente, ao longo de fibras nervosas aferentes primárias aos neurônios DRG. Potenciais de ação dos neurônios DRG de primeira ordem deslocam-se centralmente por meio das fibras aferentes curtas até os neurônios espinais no corno posterior. Tipos diferentes de fibras apresentam sinapse em neurônios de segunda ordem no corno posterior de lâminas específicas: fibras A δ e C terminam nas lâminas Rexed I e II. A substância gelatinosa (lâmina II) é uma área importante, com várias conexões sinápticas entre neurônios aferentes sensoriais primários, interneurônios e fibras ascendentes e

descendentes, possibilitando a modulação da transmissão do sinal de dor,¹⁵⁴ um elemento importante da “Teoria do portão” para o controle da dor.¹¹⁴ Fibras Aδ também acabam na lâmina V. A distribuição das terminações de fibras Aδ e C no corno posterior é determinada, em alto grau, pelo tipo de receptor ativado e, assim, o processo é específico do receptor e do estímulo (Figura 1-4).¹⁵⁹

A transdução de sinais costuma ser entendida como um processo de transferência de informações mediada por neurotransmissores, hormônios ou citocinas, que se aglutinam a receptores transmembrana, na superfície celular, como a substância P, a somatostatina, o glutamato, a dinorfina e a colecistocinina (CCK), entre outros.¹⁹² É um processo reforçado por processos intracelulares mediados por caminhos de segundos mensageiros, como os receptores membranosos da proteína G; há, entretanto, muitos outros prováveis caminhos de transdução de sinais. Berridge identificou até 19 sequências transdutoras de sinais.¹⁹³ A transdução pode ser modulada a menor (inibida) por antagonistas de receptores, como os canais de íons detectores de ácido (ASICs, do inglês *acid-sensing ion channels*) ocitocina e arginina vasopressina,¹⁹⁴ e pelo antagonista de canal ARA 290, membro 1 da subfamília V dos canais de cátions receptores de potencial transitório (TRPV1, do inglês *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*).¹⁹⁵ Alguns transdutores se localizam em células neuronais, que, quando estimulados, liberam mediadores que sinalizam aos nociceptores, como os queratinócitos e a célula satélite glial.

3.2. Nociceção e transmissão

Impulsos nociceptivos do corno posterior são transmitidos pelo trato neoespinalâmico ascendente ao tálamo, ao córtex somatosensorial parietal contralateral e a outros centros corticais, de modo a oferecer a localização exata da dor. O trato neoespinalâmico é um trato discriminador de rápida condução (Figura 1-5). O trato paleoespinalâmico é de condução mais lenta, correspondendo às projeções espinomesencefálicas, espinoreticulolamínicas e espinoparabraquiais (Figura 1-1). A representação cortical da dor envolve o córtex cingulado anterior e o córtex opérculo-insular posterior para uma estimulação aferente C; o córtex cerebral somatosensorial contralateral, no lobo parietal, para estimulação aferente nociceptiva Aδ e em áreas associadas, como a amígdala, o tálamo, o lobo insular e os córtices parietais pré-frontal e posterior.^{139,196,197} Durante uma experiência de dor, essas áreas parecem comunicar-se entre si.¹²⁸ A modulação que amplifica ou inibe a reação a estímulos nociceptivos ocorre em todos os níveis de transdução e transmissão. O Quadro 1-3 resume os estágios da nociceção periférica.

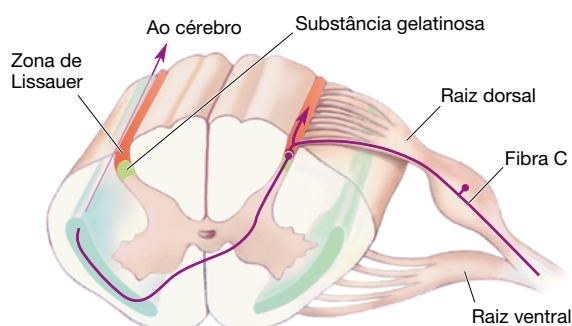


Figura 1-4 Conexões espinais de axônios nociceptivos. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

3.3. Nociceção e diferenças sexuais

Muitas pesquisas sugerem que as mulheres são mais sensíveis a estímulos nocivos e têm maior sensibilidade à dor.^{198,199} Os mecanismos subjacentes a essas diferenças entre os sexos não estão bem compreendidos,²⁰⁰ embora seja possível que haja contribuição de fatores psicológicos, culturais e biológicos. Os fatores biológicos podem incluir aspectos hormonais, genéticos, comportamentais e ambientais.²⁰¹⁻²⁰⁶ A privação total do sono desencadeou alterações significativas na inibição descendente da dor nas mulheres, mas não nos homens.²⁰⁷ As mulheres, em geral, apresentaram reações maiores à dor com estímulos elétricos e térmicos, em comparação com os homens;²⁰⁸ entretanto, entre homens e mulheres idosos, não ocorreram diferenças na sensibilidade à dor ou na ativação do cérebro.²⁰⁹ A maior parte das mulheres apresenta um limiar menor a estímulos de dor e maior atividade cerebral em regiões associadas à dor afetiva.²¹⁰ No entanto, quando a ansiedade foi mais bem controlada, as diferenças entre homens e mulheres foram menos acentuadas.²¹¹ Intolerância à incerteza foi importante nos dois sexos e aumentou a intensidade da dor.²¹² Mulheres com dor no ombro exibiram um limiar mecânico e térmico mais baixo à dor do que homens.^{213,214} Pesquisas do cérebro confirmaram que as mulheres têm maior ativação do córtex cingulado anterior.²¹⁵

Reações sexuais diferentes a estímulos nociceptivos sugerem a existência de uma modulação hormonal da transdução ou da transmissão ao córtex cerebral. É possível que os hormônios influenciem a eficácia dos sistemas endógenos de controle da dor e a integração das adições nociceptivas.^{216,217} Por exemplo, o estradiol potencializa a função dos ASICs e a sinalização BK, respondendo por, pelo menos, algumas diferenças observadas na capacidade de reação a estímulos nociceptivos, sendo as mulheres mais sensíveis.^{218,219} Um método de potenciação é o aumento na densidade dos receptores na superfície celular pelo método de transcrição, ou a síntese de mais moléculas receptoras, que são movimentadas até a superfície da célula por um processo de exocitose. A ação do estrogênio, entretanto, é rápida, e ocorre em poucos segundos, indicando um mecanismo diferente de ação se comparado à transcrição de genes.²²⁰ Caminhos sinalizadores de segundo mensageiro para a indução de hiperalgesia mecânica dependem de estrogênio. Esse assunto é abordado com mais detalhes no Capítulo 4, Fatores que perpetuam a síndrome miofascial.

3.4. O ambiente extracelular

O ambiente extracelular contém mediadores inflamatórios e quimiocinas produzidos por células do sistema imunológico. Células imunes agem sobre receptores da superfície celular por meio desses mediadores. Fatores neurotróficos individuais liberados por células do sistema imunológico agem sobre subpopulações diferentes de nociceptores, contribuindo para síndromes específicas de dor. Esses mediadores são os alvos atuais ou potenciais de agentes terapêuticos, como os fármacos anti-inflamatórios não esteroides, para prostaglandinas (Figura 1-6). A matriz extracelular é uma célula matriz ligante para receptores da superfície celular, as integrinas, que, de modo único, sinalizam tanto do interior da célula para a matriz extracelular quanto da matriz extracelular para dentro da célula. Integrinas inibidoras específicas, como os anticorpos bloqueadores, atenuam, de modo seletivo, a hiperalgesia mecânica induzida por citocinas específicas pró-inflamatórias. A matriz extracelular também é capaz de concentrar quimiocinas e neuropeptídeos para apresentá-los a seus receptores celulares superficiais.

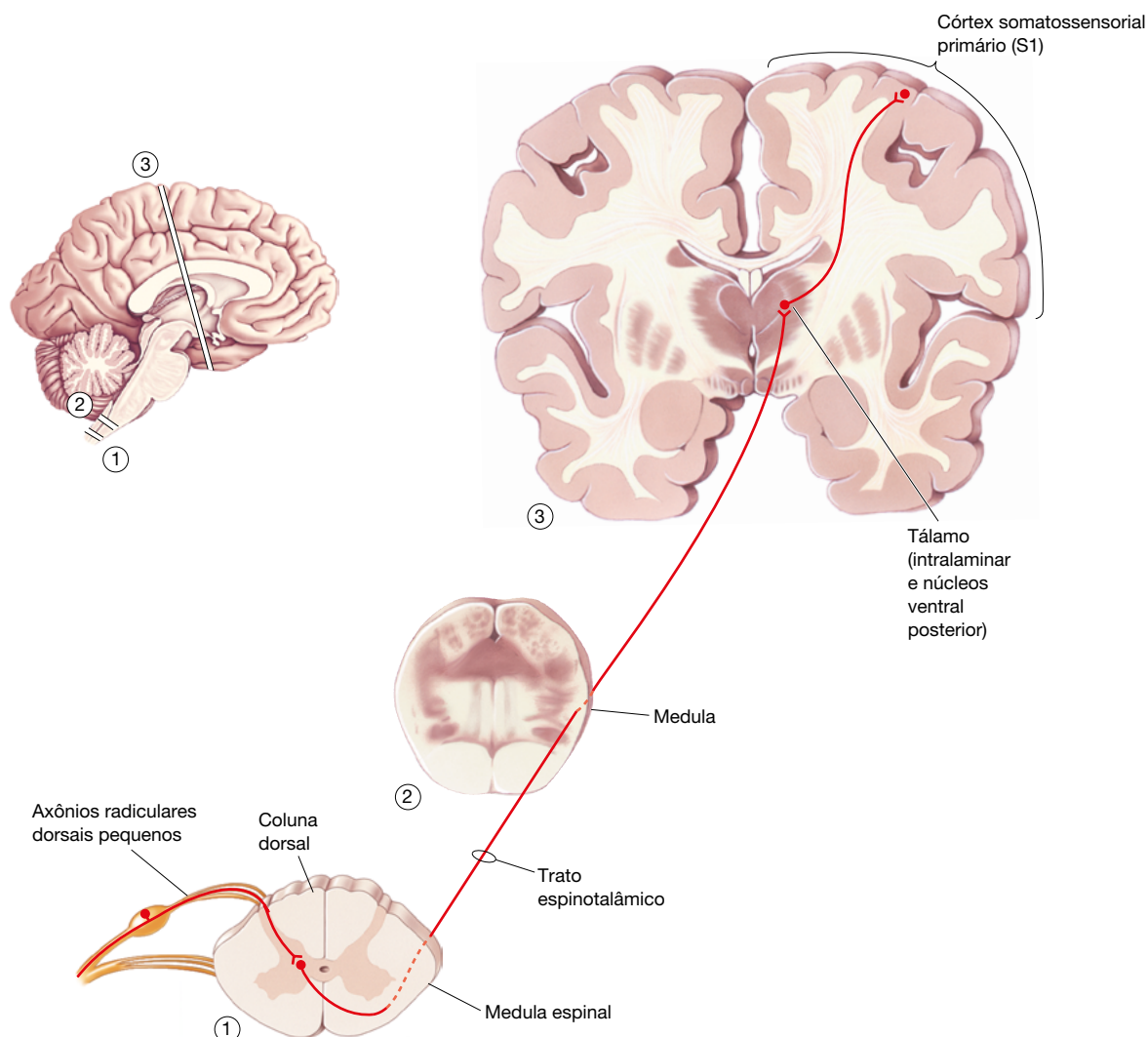


Figura 1-5 O caminho espinotalâmico. É a via principal através da qual informações de dor e temperatura ascendem ao córtex cerebral. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

Células apoiadoras têm participação ativa no processo nociceptivo. Fatores neurotróficos gliais derivados de linha celular são regulados para cima (*up regulated*) na presença de dor. As células gliais no sistema nervoso central que expressam canais de íon com receptor de potencial transitório (TRP, do inglês *transient receptor potential*) são mediadores importantes da sensação de dor; essas células, porém, são também encontradas na periferia, onde envolvem com firmeza os neurônios DRG. Células gliais no sistema nervoso periférico são chamadas de células gliais satélites.²²¹ Elas têm potencial para regular a excitabilidade neuronal pela liberação de mediadores, como a interleucina 1 β (IL-1 β) e outras citocinas, bem como o ATP, que se agrega a receptores purinérgicos na membrana celular.²²¹⁻²²⁴ A liberação do ATP e a ativação dos receptores purinérgicos P2, especialmente o P2X₇, recrutam fagócitos, incluindo neutrófilos, macrófagos e células dendríticas (DCs, do inglês *dendritic cells*) para o local lesado. A ativação dos receptores P2X₇ aumentou a motilidade das DCs, que foram mais aumentadas por canais panexina 1. Além disso, a panexina 1 aumentou a permeabilidade da membrana plasmática, ocasionando uma liberação adicional de ATP.²²⁵

Conforme referência anterior, a detecção de estímulos nociceptivos começa na membrana superficial da célula de terminações nervosas periféricas, onde se localiza uma variedade de receptores. Essas famílias de receptores, que reagem a um ou mais estímulos mecânicos, térmicos e químicos com potencial nocivo, são essenciais não apenas ao processo nociceptivo, mas também ao processo de sensibilização, pelo qual os impulsos são amplificados e prolongados, resultando em hiperalgesia e alodinia e estados de dor crônica. Essencial à excitação de terminais nervosos periféricos é a agregação de ligantes ou outros mediadores, como os prótons, a receptores na superfície das células ou a receptores ionotrópicos. Tipos diferentes de receptores contribuem para tipos diferentes de dor e estimulam grupos distintos de neurônios nas lâminas I, II e V no corno posterior (Figura 1-4).

Nociceptores aferentes primários periféricos têm uma capacidade especial de sensibilização. Adição repetida de estímulos nociceptivos reduz o limiar à excitação, reforçando e prolongando, a reação à estimulação, uma função relevante para síndromes inflamatórias e neuropáticas de dor. Porém, nociceptores transdutores de pressão (e sentido do tato e sentidos especiais, como visão, pa-

Quadro 1-3 Estágios da nociceção periférica

Estímulos	Extracorpóreos Térmicos Mecânicos Químicos Endógenos (ambiente extracelular) Lesão Inflamação
Deteção na superfície celular	Receptores Canais de íon limitados por voltagem Receptores acoplados à proteína G
Transdução	Conversão de estímulos e potenciais de ação
Modulação	Células gliais satélites Facilitação ou inibição Membrana celular Intracelular Corno posterior Estrogênio Sistema inibidor descendente
Transmissão	Fibra nervosa aferente ao Neurônio do gânglio radicular dorsal Neurônio do gânglio radicular dorsal para dorsal Neurônio do corno posterior
Sensibilização	Alterações neuroplásticas (transcrição)
Dor crônica	Transcrição Sensibilização

ladar e olfato) ficam dessensibilizados com estimulação repetida. A sensibilização de nociceptores envolve caminhos sinalizadores de segundos mensageiros, como o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP, do inglês *cyclic adenosine monophosphate*)/proteína cinase A e C. Famílias do canal de íons de sódio, potássio e cálcio estão envolvidas na sensibilização. Os mecanismos incluem fosforilação dos canais, um processo mais rápido do que a transcrição, que exige nova síntese proteica, e a transcrição, que insere um íon recém-sintetizado ou outra molécula receptora do canal na membrana plasmática. Uma inserção exocitótica dependente de cálcio de receptores TRPV1 à membrana plasmática neuronal é um desses mecanismos que aumenta a excitabilidade neuronal.²²⁶ Além disso, há nociceptores que passam a reagir somente à estimulação mecânica quando expostos a mediadores inflamatórios.^{227,228} A modulação de acréscimos nociceptivos dá-se não apenas no terminal periférico do neurônio aferente, mas também no nível neuronal no DRG.²²⁹

Existem nociceptores categorizados em vários tecidos, com base em suas reações a ligantes diferentes. A pele, por exemplo, tem dois subtipos principais de nociceptores. Um dos subtipos consiste em aferentes que operam via neuropeptídeos, como a substância P e o CGRP, e responde a estímulos dolorosos de calor. O outro subtipo consiste em aferentes não peptidérgicos que são, basicamente, mecanorreceptores. Ambos usam o L-glutamato como seu neurotransmissor excitativo primário em suas conexões sinápticas no corpo posterior com neurônios e interneurônios de segunda ordem.

Famílias de receptores de membranas reagem a um ou mais tipos de estímulos. Quando ativado, um receptor abre-se à passagem de alguns íons, como sódio ou potássio, resultando na geração de um potencial de ação. Uma dessas famílias de receptores membranosos é a de canais de íons TRP não seletivos, limitados

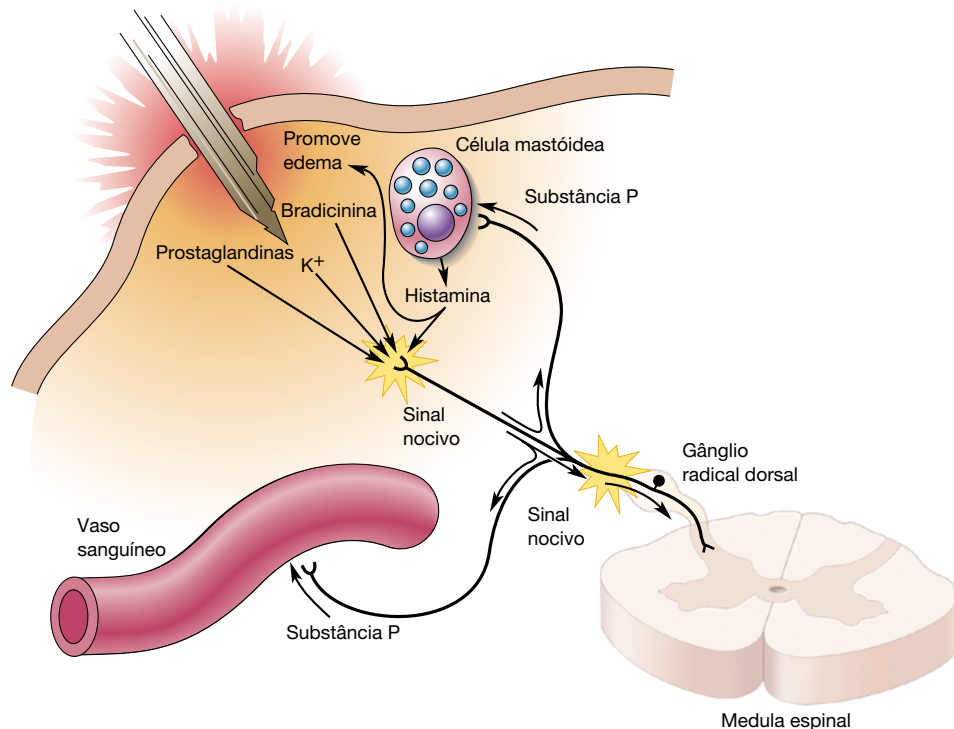


Figura 1-6 Mediadores químicos periféricos da dor e hiperalgesia. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

por ligantes, que detectam todos os três tipos de estímulos nociceptivos potenciais, sendo, então, chamados de receptores polimodais.^{230,231} Eles têm papel fundamental na percepção da dor patológica, e foram descritos, pela primeira vez, como os receptores da capsaicina.²³² Constituem apenas um de vários tipos de canais de íon (Figura 1-7) que convertem estímulos sensoriais em sinais nociceptivos. Há seis subfamílias TRP e 28 canais de íons não seletivos (TRPV1-6, TRPM1-8, TRPC1-7, TRPA1, TRPP1-3 e TRPML1-3).²³³ Os canais de íon TRP também estão envolvidos na transdução de estímulos químicos. O TRPV1 é expresso nos gânglios radiculares trigêmeos e dorsais e também fora do sistema nervoso, como no trato gastrointestinal e nos rins.²³⁴ É notável que a ocitocina é capaz de reduzir a dor via receptores TRPV1, sugerindo que o TRPV1 também é um receptor ionotrópico da ocitocina.²³⁵

Outro desses receptores de membrana inclui a família de ASIC, que detecta prótons no ambiente extracelular,^{236,237} e canais de cátion Piezo, que detectam estímulos mecânicos.²³⁸ Existem seis receptores ASIC conhecidos, ASIC1a e ASIC1b, ASIC2a e ASIC2b, ASIC3 e ASIC4.²³⁹ Canais de íon TRPV1 e ASIC3 provavelmente participam do surgimento e da manutenção de alodinia e hiperalgesia secundárias prolongadas.²⁴⁰ Interações neuroimunológicas, essenciais ao surgimento da dor crônica, também têm um papel no desenvolvimento da sensibilização periférica e central. Receptores de ASIC são ativados onde o pH no ambiente extracelular diminui para além do normal, mesmo na ausência de dano tissular.

Os canais de Piezo percebem toques leves, propriocepção e fluxo sanguíneo vascular, abrindo-se em resposta a estímulos mecânicos, embora muitos aspectos de sua função como canal per-

maneçam desconhecidos.^{238,241} Há dois tipos de canais de Piezo. Canais de Piezo 1 são ativados por pressão de líquidos, sendo, principalmente, expressos em tecidos não sensoriais, como os rins e as hemácias. Eles estão envolvidos na homeostase das hemácias.²⁴¹ Canais de Piezo 2 localizam-se em tecidos sensoriais, como os neurônios sensoriais DRG e as células de Merkel, e estão envolvidos em toques leves e propriocepção (Figura 1-8).^{238,241} Os canais de Piezo são sensibilizados por vias acopladas à proteína G, conectados ao receptor BK e ao receptor cAMP, provavelmente por meio de ativação da proteína cinase A e proteína cinase C. São canais excitativos que permitem que o Ca^{2+} penetre na célula, o que pode levar à ativação do Ca^{2+} intracelular, sinalizando vias.²⁴¹ Existem outros portões controlados por íons ligantes e receptores acoplados à proteína G, também envolvidos na percepção sensorial nociceptiva. Eles reagem a uma variedade de estímulos químicos, inclusive purinas e prostaglandinas.²⁴² A ativação desses receptores da superfície celular converte estímulos nociceptivos em impulsos nervosos.

A ativação de canais de íon específicos não é um processo simples, com uma só etapa. A condição ou a disponibilidade de receptores na superfície celular, como os canais de íon TRP ou de ASICs, é fortalecida por uma interação com outros canais de íons, que podem ser ativados por estímulos extracelulares ou por cálcio intracelular.²⁴³⁻²⁴⁵ Receptores diferentes reagem a estímulos diferentes, ou a limiares diferentes:

- Os receptores de Piezo são importantes ao funcionamento dos mecanorreceptores.^{246,247}
- TRPV1 reage a calor, pH baixo, capsaicina e, possivelmente, também a estímulos mecânicos. O NGF promove dor crônica em indivíduos, e seu efeito é mediado por receptores TRPV1.²⁴⁸

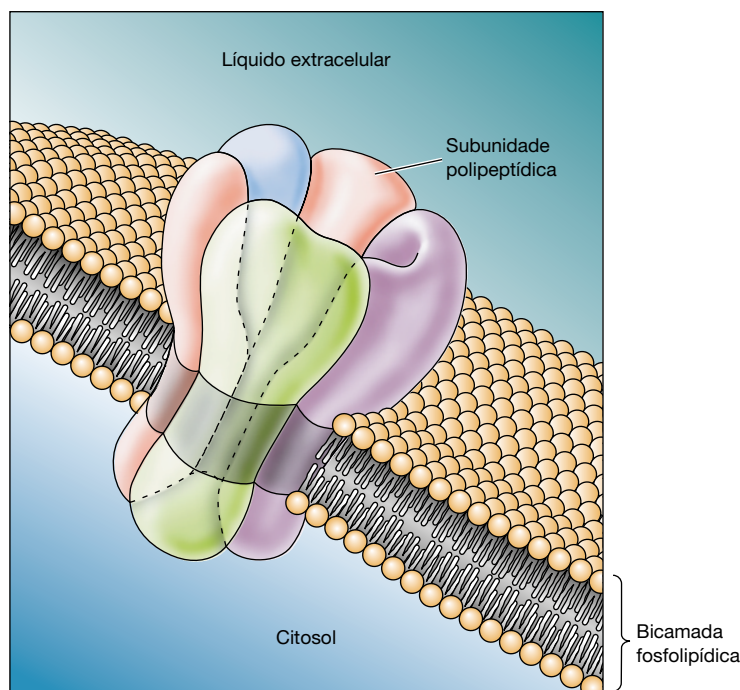


Figura 1-7 Um canal de íons membranoso. Canais de íons consistem em proteínas transmembrana que se unem para formar um poro. Neste exemplo, a proteína do canal tem cinco subunidades de polipeptídeos. Cada subunidade apresenta uma área de superfície hidrofóbica (sombreada) que, prontamente, se associa à bicamada fosfolipídica. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

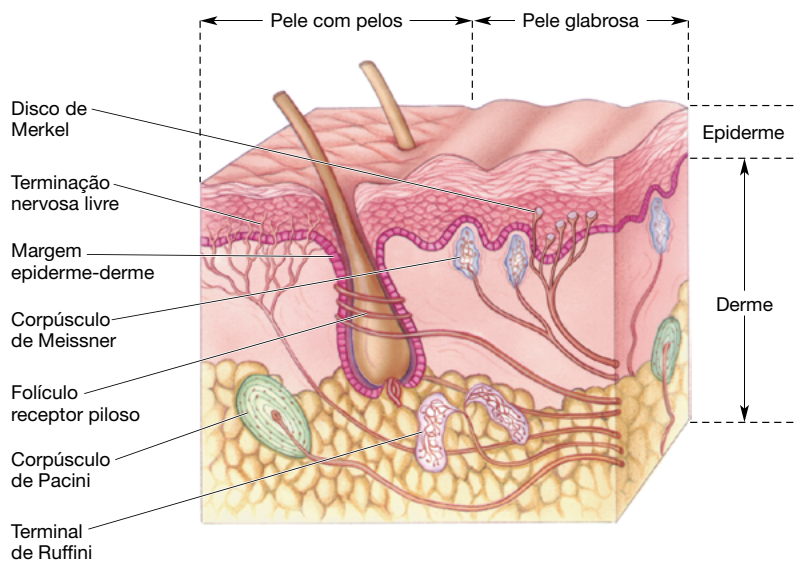


Figura 1-8 Receptores somáticos na pele. Pele com pelos e pele glabra têm uma variedade de receptores sensoriais nas camadas da derme e da epiderme. Cada receptor possui um axônio e, exceto por terminações nervosas livres, todos têm tecidos não neuronais associados. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

- Receptores da serotonina existem em terminais nervosos periféricos, bem como no sistema nervoso central, onde ativam interneurônios inibidores. A ativação de receptores periféricos 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} e 5-HT₃ inibe a hiperalgesia mecânica.²⁴⁹
- O trifosfato do agonista receptor uridina-5' intensifica a atividade dos ASICs, que percebem os prótons extracelulares.²⁵⁰

3.5. Nocicepção e modulação

Modulação no nível celular

A modulação amplifica ou inibe a resposta à estimulação nociceptiva, que ocorre em todos os níveis de transdução e transmissão.

Quanto à modulação intracelular, o cAMP foi a primeira molécula sinalizadora intracelular implicada na sensibilização nociceptora. O caminho é ativado por um receptor acoplado à proteína G. Quando acoplado a uma proteína G estimulatória, ele ativa a adenilciclase, levando à produção de cAMP e à ativação posterior da proteína cinase A (PKA, do inglês *protein kinase A*). A PKA, por sua vez, fosforila canais de íon dependentes de voltagem, regulando, assim, a excitabilidade neuronal (Figura 1-9). Há uma quantidade dessas famílias de segundo mensageiro. Uma delas, em especial, é mediada pela isoforma épsilon da proteína cinase C (PKC, do inglês *protein kinase C*), encontrada em quase todos os neurônios DRG, embora somente uma subpopulação desses neurônios seja ativada por ela na dor. Reichling e colaboradores descreveram um mecanismo potencial de plasticidade neuronal em

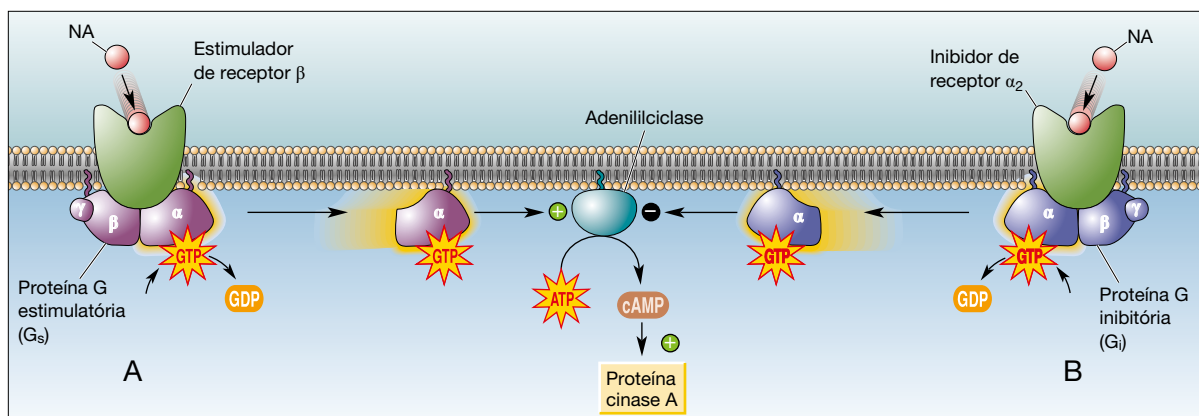


Figura 1-9 Estimulação e inibição da adenilciclase por diferentes proteínas G. (A) Ligação de noradrenalina (NA) ao receptor que ativa a proteína G estimulatória (G_s), que, por sua vez, ativa a adenilciclase. Esta dá origem ao monofosfato de adenosina cíclica, que ativa a enzima a jusante da proteína cinase A. (B) Ligação da noradrenalina ao receptor 2 ativa a proteína G inibitória (G_i), que inibe a adenilciclase. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

neurônios periféricos, em resposta à exposição de fibras nervosas aferentes primárias expostas a uma agressão inflamatória aguda, seguida de uma baixa concentração de um mediador inflamatório.³ Os pesquisadores denominaram o processo “preparo hiperalgésico”. Este também depende da ativação da isoforma épsilon da PKC e de uma alternância nas vias sinalizadoras intracelulares, do PKA sozinho ao PKA e PKC juntos. A ativação de outras proteínas cinases intracelulares também pode desempenhar um papel, por exemplo, nas alterações neuroplásticas associadas à potenciação prolongada da fase tardia.

As organelas intracelulares, como as mitocôndrias (Figura 1-10), têm um papel na sensibilização nociceptora, principalmente no terminal periférico, que se encontra bastante distante do

corpo celular. O terminal periférico tem elevada concentração de mitocôndrias reguladoras do cálcio intracelular, do metabolismo da energia aeróbica, da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) e da apoptose. Há cinco complexos de cadeia de transporte de elétrons mitocondriais, e a inibição de qualquer um deles reduz a dor de uma quantidade de síndromes de dor, inclusive o HIV, o câncer e modelos de dor neuropática diabética.²⁵¹

A organização em patamar superior, no nível das células, tem papel importante na excitação nociceptiva, pelo aumento da probabilidade de despolarização da membrana e início de um potencial de ação. Isso inclui complexos multimoleculares na membrana plasmática, organelas intracelulares no citoplasma, como as mitocôndrias, o aparelho de Golgi, o retículo endoplasmático e o citoesqueleto (Figura 1-11A e B). Microdomínios na membrana plasmática ampliam o efeito de um único canal de íons sendo ativado por fosforilação. Uma pequena despolarização produzida por um transdutor pode ser amplificada, por exemplo, em resposta a um estímulo específico que leva à ativação de um só canal de íons. Um microdomínio age, trazendo com ele elementos moleculares de um caminho sinalizador, exclui elementos de outros caminhos, e, então, produz um complexo sinalizador muito eficiente, também conhecido como “sinalossoma”. Há cerca de 200 tipos diferentes desses componentes sinalizadores, com muitos caminhos de interconectividade. É por isso que o complexo de sinalizadores é descrito, com mais exatidão, como “uma rede não linear de circuitos de interação”.¹⁹²

Modulação de cima para baixo

Em todo o sistema nervoso há várias oportunidades de modificação da nocicepção e de mensagens de dor. A modulação pode facilitar ou inibir.²⁵² O sistema de controle principal a partir de áreas superiores para o corno posterior, normalmente chamado de sistema inibidor descendente, influencia não apenas os níveis da dor, mas também a experiência da dor.²⁵³ O córtex cingulado anterior e a amígdala podem modular a nocicepção, interagindo com a substância periaquedutal cinzenta (PAG, do inglês *periaqueductal gray*), de modo a ativar a inibição opioidérgica descendente da dor.²⁵⁴ A PAG, a medula rostral ventromedial (RVM, do inglês *rostral ventral medial medulla*), o núcleo da rafe e as interações entre esses sistemas têm um papel central na inibição da dor, do cérebro à medula espinal.²⁵⁵⁻²⁵⁷ A PAG não expressa receptores opiáceos mu, encefalina e betaendorfina, que parecem contribuir para a capacidade antinociceptiva endógena da PAG (Figura 1-12).²⁵⁸ A CCK, um peptídeo encontrado na PAG, pode reduzir a atividade nociceptiva da PAG.²⁵⁹ Observa-se que essa substância P na PAG também tem um efeito antinociceptivo, ativando a inibição descendente, ao passo que, na medula espinal, ela aumenta a nocicepção.^{260,261} Caminhos descendentes a partir do núcleo da rafe terminam em lâminas I, II e IV,²⁶² onde podem inibir a liberação pré-sináptica da substância P, entre outras.¹⁵⁴

O controle da transmissão da dor é um processo bidirecional.²⁶³ Por exemplo, caminhos excitatórios descendentes, de origem cerebral, conseguem ativar receptores da serotonina, o que pode exacerbar mecanismos espinais da dor pela ativação de terminais espinais TRPV1.²⁶⁴⁻²⁶⁸ No entanto, projeções serotoninérgicas também podem desencadear inibição, dependendo de quais subtipos de receptores da serotonina sejam o alvo. Várias pesquisas confirmam que a ativação de receptores 5-HT2A e 5-HT3 é facilitadora, e a ativação de receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D e 5-HT7 é inibidora.²⁶⁹⁻²⁷² Por volta de 20% dos neurônios da RVM são serotoninérgicos, embora se acredite que a maioria seja

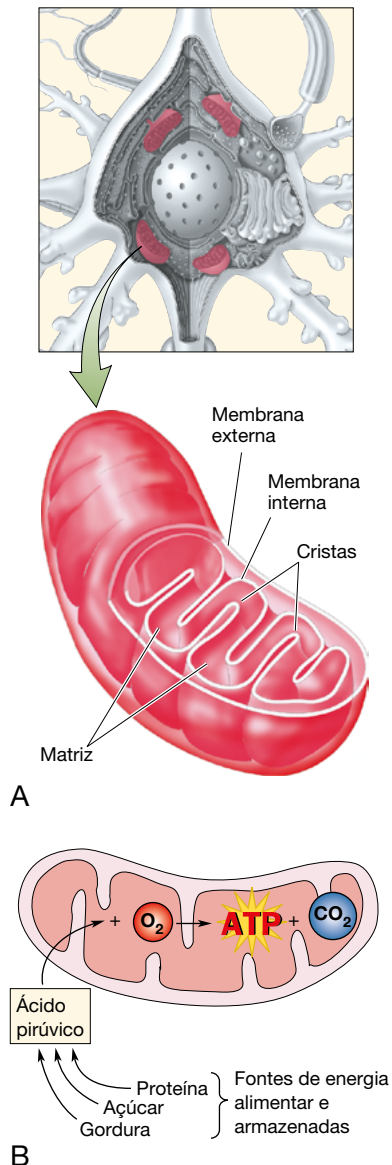


Figura 1-10 Papel das mitocôndrias. (A) Componentes de uma mitocôndria. (B) Respiração celular. O trifosfato de adenosina (ATP) é o elemento energético que alimenta as reações bioquímicas nos neurônios. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

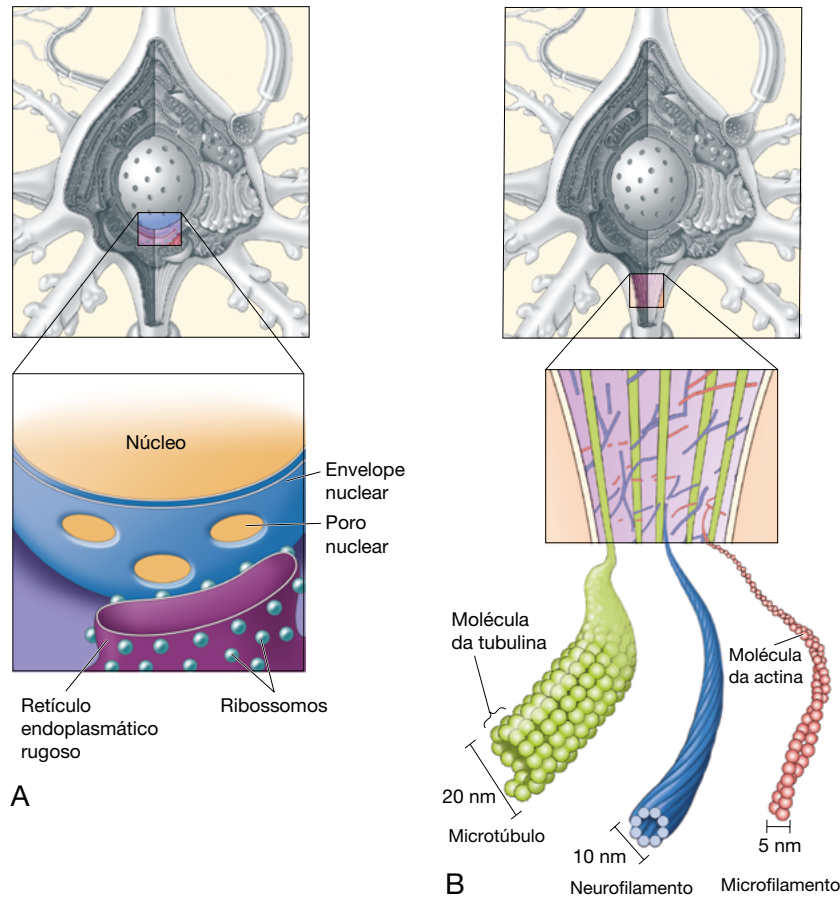


Figura 1-11 (A) Retículo endoplasmático rugoso. (B) Componentes do citoesqueleto. A composição de microtúbulos, neurofilamentos e microfilamentos dá ao neurônio seu formato característico. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

GABAérgica (ácido gama-aminobutírico) e glicinérgica.²⁷³ Ainda não se sabe como a RVM modula os níveis espinais da serotonina. Quando o sistema inibidor descendente é inibido, a dor pode se tornar crônica.²⁷⁴⁻²⁷⁶

Condições características de uma dor crônica, como dor neuropática central, SDM, fibromialgia e síndrome regional complexa da dor, são uma disfunção do sistema inibidor descendente na modulação da dor, o que causa impacto profundo no grau da dor crônica de uma pessoa.^{277,278} Bannister e Dickenson enfatizaram que caminhos de processamento de cima para baixo realmente têm controle significativo dos processos neuronais espinais, a maior parte por ações da norepinefrina (NE) e de 5-HT.²⁷⁹ Inibidores da reabsorção da NE, como tramadol, tapentadol ou duloxetine também podem ser úteis na redução da dor. Nuseir e Proudfit confirmaram que projeções noradrenérgicas descendentes também podem ter um controle bidirecional dos estímulos nociceptivos.²⁸⁰

Um mecanismo específico da inibição de cima para baixo é conhecido como controles inibidores nocivos difusos (DNICs, do inglês *diffuse noxious inhibitory controls*), exigindo um estímulo nocivo capaz de modular os neurônios amplos e dinâmicos da coluna, por meio do subnúcleo reticular dorsal, da medula caudal e do núcleo magno de rafe.²⁸¹⁻²⁸⁶ É possível que o efeito terapêutico redutor da dor do agulhamento a seco do PG, frequentemente percebido como um estímulo nocivo, possa ativar o sistema DNIC.

É interessante a existência de diferenças genéticas no DNIC. Por exemplo, pessoas brancas não hispânicas tiveram uma redução bastante maior da dor, na comparação com afro-americanos.²⁸⁷ Além disso, uma revisão sistemática demonstrou que os homens podem ter um DNIC mais eficiente do que o das mulheres,²⁸⁸ embora pesquisas individualizadas nem sempre confirmem essa observação.²⁸⁹ Para concluir, o processamento neurofisiológico alterado é um fator importante em problemas de dor persistente. A forma de acessar esse processamento alterado será revista na próxima seção.

TESTES SENSORIAIS QUANTITATIVOS

Carol A. Courtney

O estabelecimento da importância de achados somatossensoriais alterados durante o exame do paciente pode ser um desafio, especialmente quando uma condição evoluiu de estágios agudos a crônicos (Figura 1-13). O exame sensorial quantitativo (QST, do inglês *quantitative sensory testing*) refere-se a um conjunto de investigações neurológicas que amplia o clássico exame neurológico, oportunizando medidas objetivas ou “quantitativas” de várias modalidades sensoriais para identificar processamento neurofisiológico alterado.²⁹⁰ Embora o QST não seja visto como um teste diagnóstico para determinada entidade de doença, esse conjunto

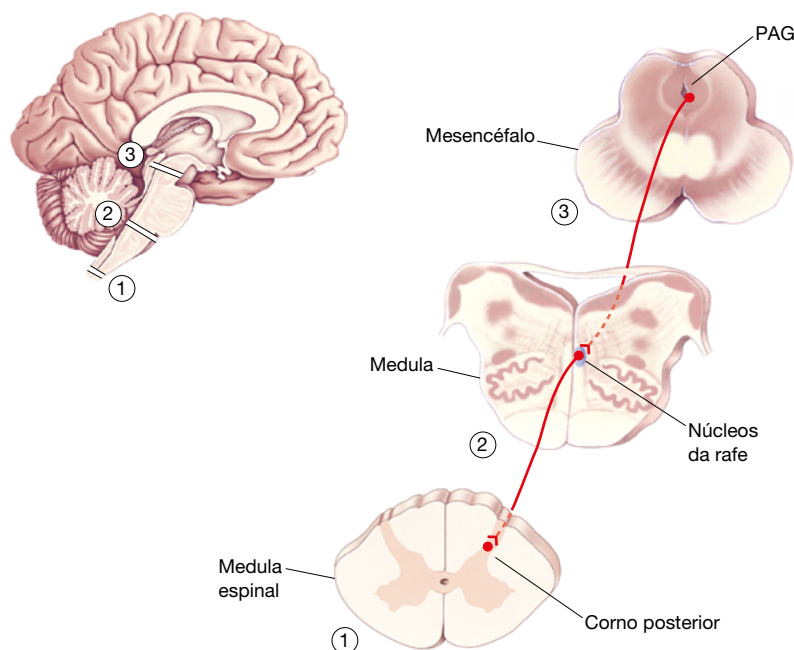


Figura 1-12 Caminhos descendentes de controle da dor. Uma gama de estruturas cerebrais, muitas das quais influenciadas pelo estado comportamental, é capaz de afetar a atividade na substância periaquedutal (PAG) do mesencéfalo. A PAG é capaz de influenciar os núcleos da rafe da medula, o que, por sua vez, é capaz de modular o fluxo de informações nociceptivas através dos cornos posteriores da medula espinal. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

de recursos pode ser valioso no diagnóstico da dor fundamentado por mecanismos.²⁹¹ Um diagnóstico, por definição, orienta o tratamento. Portanto, identificar mecanismos anormais de dor e aplicar intervenções apropriadas pode possibilitar estratégias mais eficientes de manejo de condições agudas e crônicas da dor. O QST pode identificar sinais “negativos” (função neuronal diminuída) e “positivos” (função neuronal aumentada).²⁹² O QST padronizado, feito por examinadores treinados, parece ter uma boa confiabilidade de teste-reteste (> 75%) e uma confiabilidade entre observadores durante dois dias.²⁹³ A German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) elaborou uma bateria de exames padronizados para a identificação da dor neuropática.²⁹⁰ Esse protocolo, assim como outros, constitui uma referência à continuidade da elaboração de instrumentos QST. Esses instrumentos aplicam estímulos nocivos ou não nocivos para a investigação da função de receptores tissulares cutâneos e profundos. As medidas podem ser consideradas “estáticas”, representando a condição presente e não provocada do sistema nervoso, ou “dinâmicas”, quando um estímulo de dor é aplicado de forma específica para facilitar o processamento nociceptivo. As medidas QST podem ser agrupadas de várias formas, analisadas a seguir.

1. LIMIAR DE DETECÇÃO MECÂNICA OU TÁTIL

O limiar cutâneo de detecção mecânica ou tátil costuma ser examinado com os filamentos de Von Frey ou os monofilamentos de Semmes-Weinstein, com gradações de maleabilidade a ponto de quantidades conhecidas de graus variados de força (em geral, 0,07-0,4 g de força) serem aplicadas por meio das pontas dos filamentos

(ponta arredondada, 0,5 mm de diâmetro). O monofilamento é aplicado lentamente, até sua leve inclinação. O estímulo é mantido durante 1,5 segundo (Figura 1-14). A forma mais comum de teste utilizada é o método dos limites: determinações diferentes de limiares são feitas com uma série de intensidades ascendentes e descendentes de estímulos. O sujeito é orientado a fechar os olhos durante o procedimento e a indicar a percepção de um estímulo no local do exame. O valor médio do limiar é determinado pelo cálculo da média geométrica dessas séries em geral, 5.²⁹⁰

2. LIMIAR DE DETECÇÃO VIBRATÓRIA

A capacidade de perceber a vibração é investigada por aplicação de uma amplitude maior ou menor de um estímulo vibratório. O biotensiômetro oferece as vibrações via extremidade vibratória oscilante (cilindro de 13 mm) a uma frequência de 100 Hz no local da aplicação, geralmente, uma saliência óssea. A amplitude vibratória é aumentada em 1 V/s no local, até que o participante perceba a sensação vibratória.²⁹⁴ Uma excelente confiabilidade entre classificadores e de teste-reteste foi relatada.²⁹⁵ O protocolo DFNS sugere o uso de um diapasão Rydel-Seiffer (64 Hz, escala 8/8) colocado sobre uma saliência óssea (Figura 1-15). O limiar vibratório é determinado quando a percepção da vibração desaparece, com a diminuição da amplitude vibratória.²⁹⁰ O diapasão de Rydel-Seiffer foi considerado confiável e válido.²⁹⁶

3. LIMIAR DE DETECÇÃO TÉRMICA E DA DOR

Medidas sensoriais quantitativas da temperatura, como limiares de detecção de calor ou frio, ou limiares de detecção da dor no calor/

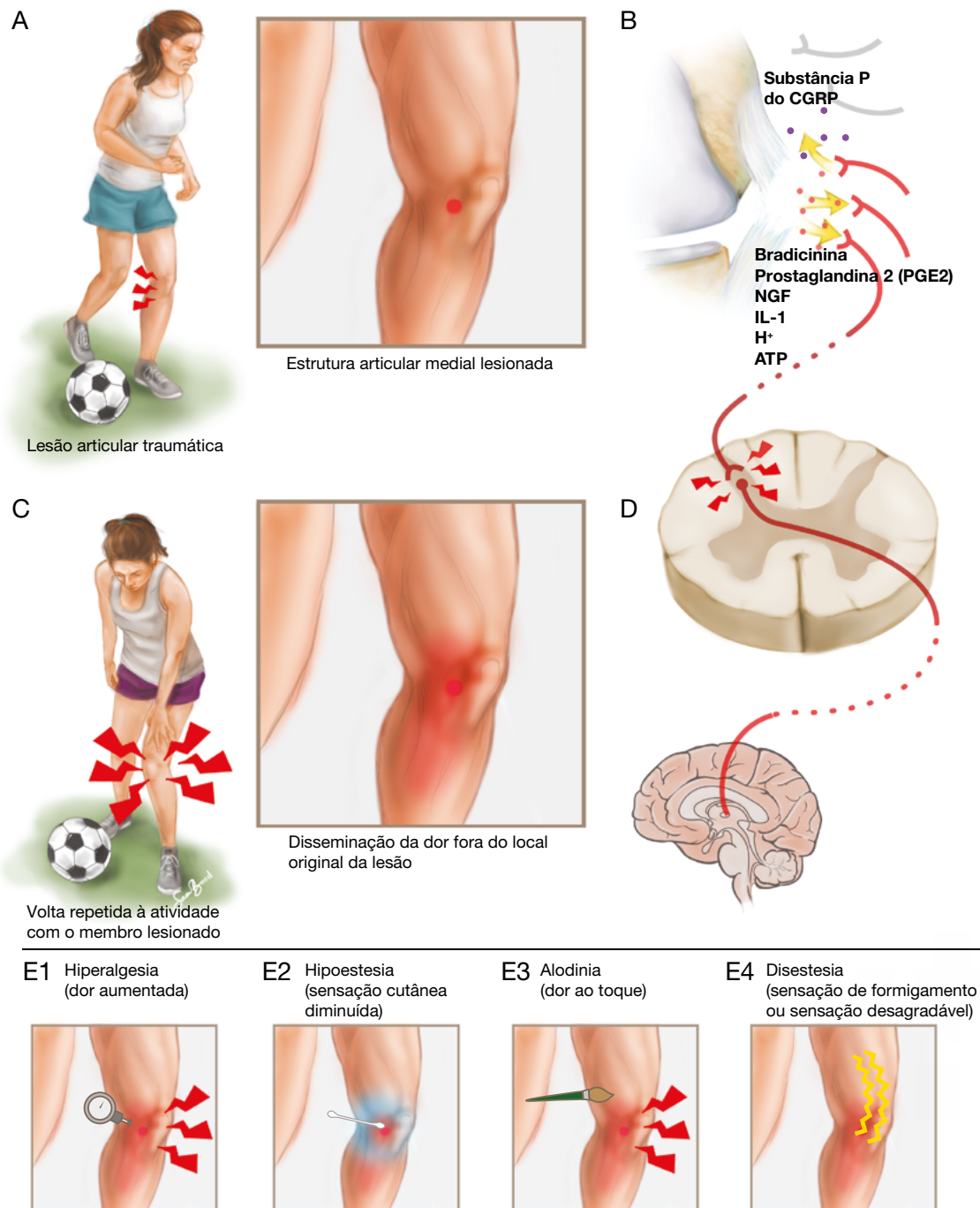


Figura 1-13 Sensibilização periférica e central. (A) Lesão na articulação do joelho. (B) Reação nociceptiva à lesão. (C) Sensibilização periférica. (D) Hiperalgesia secundária. (E1-E4) Testes sensoriais quantitativos para distinguir sensibilização periférica e central.

dor no frio, foram usadas para identificar lesões nos caminhos somatossensoriais. O QST térmico costuma ser empregado na investigação da dor neuropática.²⁹⁷ Aumento da expressão de canais de íons sensíveis ao frio, os canais TRPM8, foi demonstrado em um modelo animal de lesão nervosa crônica, e parece constituir uma fonte de hipersensibilidade ao frio.²⁹⁸ Da mesma forma, a hipersensibilidade ao calor parece mediada, em parte, por expressão maior do canal TRPV1.²⁹⁹ O limiar de detecção de temperatura quente é definido como a primeira sensação de calor, e o de detecção do

frio, como a primeira sensação de frio. Limiares de dor por calor ou frio são definidos como a alteração na sensação de calor ou frio para uma sensação de dor pelo calor ou frio, respectivamente. Os instrumentos de uso mais comuns para o QST térmico são os equipamentos TSA-II (MEDOC, Israel) ou MSA (SOMEDIC, Suécia); entretanto, profissionais utilizam uma alternativa mais barata, aplicando a extremidade de objetos quentes ou frios, como tubos de ensaio, à pele. Tais medidas, porém, propiciam apenas uma investigação mais superficial da sensibilidade térmica.



Figura 1-14 O limiar mecânico de detecção é mensurado com um conjunto padronizado de monofilamentos que exercem força ao se dobrarem, entre 0,25 e 512 mN. A área de contato dos monofilamentos é arredondada, evitando bordas afiadas que facilitem a ativação nociceptiva. Usando o “método de limites”, cinco determinações de limiar são feitas, cada uma com uma série de intensidades ascendentes e descendentes de estímulos. O limiar final foi a média geométrica dessas cinco séries.

4. LIMIAR MECÂNICO DA DOR

O limiar cutâneo mecânico da dor é investigado usando-se estímulos de picadas com pesos customizados, como um conjunto de estimuladores mecânicos diferentes para picadas, com intensidades fixas de estímulos (área de contato plana: 0,2 mm de diâmetro). Os estimuladores costumam ser aplicados a um tempo de menos de 2 segundos, em ordem ascendente e descendente, sendo determinados como dolorosos os estímulos percebidos. O limiar final é a média geométrica de cinco séries de estímulos ascendentes e descendentes.

4.1. Sensibilidade mecânica à dor

Sensibilidade mecânica à dor em tecidos profundos costuma ser investigada via limiares da dor por pressão, usando-se um algômetro (Figura 1-16). A pressão geralmente é aplicada com o algômetro, com uma sonda de 1 cm² que, de preferência, estimule os tecidos profundos, como músculo, tendão ou articulações, e

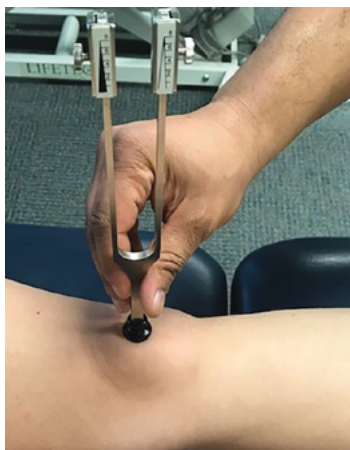


Figura 1-15 Inicia-se a vibração comprimindo e, rapidamente, liberando o instrumento sonoro. O diapasão é, em seguida, colocado sobre a saliência óssea. O limiar de percepção à vibração é determinado como um limiar de desaparecimento, com três repetições de estímulos.



Figura 1-16 O limiar da dor por pressão é determinado com o algômetro, com uma área com sonda de 1 cm². Três tentativas de intensidade com estímulo ascendente são aplicadas, com uma rampa de elevação lenta, de 50 kPa/s. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

não os receptores cutâneos.³⁰⁰ O algômetro é aplicado perpendicularmente ao tecido, a uma taxa constante de cerca de 30 kPa/s. Os pacientes são orientados a pressionar um botão quando a sensação se altera de pressão à dor. Costuma ser calculada uma média de três tentativas. É permitido um período de descanso de 30 segundos entre cada medida, evitando-se somatório de tempo. A confiabilidade da algometria de pressão parece alta (coeficiente de intraclass [ICC] 0,91, 95% intervalo de confiança [IC] 0,82-0,97).³⁰¹ A tolerância à dor por pressão, informada mais raramente na literatura de pesquisas, pode ser medida pela determinação do estímulo máximo de pressão tolerado.³⁰²

Alodinia

A alodinia mecânica tátil ou cutânea não é incomum em condições musculoesqueléticas e não musculoesqueléticas, sendo definida como a evocação da dor com a aplicação de um estímulo nocivo.³⁰³ Sensibilidade dinâmica e mecânica à dor pela pele é determinada por escovação lenta da pele, com estímulo tátil suave, tipo escova macia, com extremidade Q, ou com uma bola de algodão. São elementos que exercem pouca força sobre a pele, especificamente o algodão (3 mN), e a escova com extremidade Q (100 mN) padronizada (Somedic, Sweden: 200-400 mN).³⁰⁴ Normalmente, o examinador aplica um de três estímulos táteis em uma área da pele da pessoa com, pelo menos, 2 cm de comprimento, por cerca de 2 segundos. Todos os estímulos devem ser aplicados com um intervalo entre eles de 10 segundos, evitando soma temporal.

5. MEDIDAS DINÂMICAS DA SENSIBILIDADE NOCICEPTIVA CENTRAL

A soma temporal é o correlato clínico do fenômeno neurofisiológico de conclusão, definida como aumento de excitabilidade nociceptiva central. Em uma pessoa com dor crônica, em que se eleva o processamento nociceptivo central, a inclinação dessa excitabilidade neuronal crescente é gradual. A soma temporal é produzida por estimulação repetitiva de limiar alto C e/ou de fibras Aδ aplicada a uma frequência de menos de 3 Hz. Medidas subjetivas de dor são coletadas a intervalos específicos.³⁰³

A modulação condicionada da dor examina a capacidade de mecanismos inibitórios descendentes da dor para refreá-la. Uma medida inicial da dor, como o limiar da dor por pressão, é estabe-

lecida antes e depois da aplicação de um estímulo condicionante, como dor pelo frio ou dor isquêmica, em um local distante. O estímulo condicionante deve desencadear mecanismos inibidores descendentes. Em uma reação normal, o estímulo-teste é percebido como menos doloroso após a aplicação de estímulo condicionante doloroso. A modulação da dor é um processo dinâmico, adaptando-se a informações nociceptivas recebidas conforme a necessidade. Quando tais mecanismos estão comprometidos, a percepção do estímulo-teste não se altera, ou é agravada.³⁰³

6. TESTES SENSORIAIS QUANTITATIVOS E PONTOS-GATILHO

Como exemplo, pesquisa recente comparou vários QSTs, inclusive o limiar de detecção térmica, os limiares térmicos da dor, os limiares de detecção mecânica, os limiares de detecção por vibração e os limiares da dor por pressão, entre PGs latentes e sua área de dor referida, no músculo extensor radial curto do carpo e em locais de espelhamento contralateral.³⁰⁵ Essa pesquisa descobriu que PGs latentes mostravam hiperestesia mecânica, hiperalgesia da dor por pressão e hipoestesia por vibração, quando comparados a um não PG de espelhamento contralateral, ao passo que a área de dor referida mostrou hipoestesia por picadas e vibração, em comparação com a área de dor não referida de espelhamento contralateral. Limiares de dor térmica e de detecção não foram diferentes entre o ponto PG/de espelhamento contralateral e suas áreas de dor referidas respectivamente, sugerindo que a dor miofascial tem maior relação com a hiperalgesia à dor por pressão.

DOR MIOFASCIAL

Jan Dommerholt

Tal como estabelecido por Wall e Woolf, aferentes musculares nociceptivos são muito eficazes na indução de alterações neoplásticas no corno posterior da coluna vertebral.³⁰⁶ Similar a outras síndromes da dor, a dor miofascial coloca em atividade estruturas corticais específicas, inclusive o giro do cíngulo anterior.^{307,308} Em condições de dor crônica, muitas partes do cérebro estão envolvidas, e sugere-se que “o cérebro fica escravizado pela dor”.¹²⁸ Muitos dos mecanismos da dor descritos neste capítulo se aplicam à dor miofascial, mas, além de contribuírem para a dor, os PGs têm implicações importantes na função motora, em padrões de movimento e na amplitude de movimento.^{101,102} Na prática clínica, a ciência da dor, a biomecânica e o raciocínio clínico devem se combinar para o alcance do melhor resultado.³⁰⁹

1. UMA BREVE REVISÃO HISTÓRICA

Travell foi considerada a primeira médica a se concentrar na dor miofascial e nos PGs, ainda que vários outros já tivessem descrito fenômenos semelhantes, muitos anos antes, conforme relatado por Simons e por Baldry.³¹⁰⁻³¹⁴ Em 1940, Steindler introduziu o termo “ponto-gatilho”,³¹⁵ que Travell e Rinzler modificaram para “ponto-gatilho miofascial”.³¹⁶ Travell foi muito influenciada pelo trabalho de Kellgren, reumatologista britânico filiado ao University College Hospital, em Londres, que publicou uma série de trabalhos sobre dor referida com origem muscular.³¹⁷⁻³²⁰ Em 1952, Travell e Rinzler descreveram padrões típicos de dor referida de 32 músculos,³¹⁶ trabalho seguido por vários outros,³²¹⁻³³³ e, finalmente, pela publicação do *Manual de pontos-gatilho*, em coautoria de Simons.^{4,5,49} Esse manual foi traduzido para vários idiomas.

Em 1981, Simons e Travell conceituaram a “hipótese da crise de energia”, que pressupunha que traumas e danos subsequentes ao retículo sarcoplasmático (RS) ou à membrana da célula muscular seriam, em última instância, responsáveis pelo surgimento dos PGs.³²¹ Um dano levaria a um aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} , ativação aumentada de actina e miosina, carência relativa de ATP e prejuízo na bomba do cálcio, que, por sua vez, aumentaria ainda mais a concentração de cálcio intracelular, perpetuando o ciclo. A hipótese da crise de energia foi depois incorporada à hipótese integrada do PG, que continua a mais aceita e mais comumente citada. Tal como ocorre com a maior parte das investigações científicas, a hipótese foi alterada e ampliada várias vezes, e novas hipóteses foram sugeridas.^{63-72,140} Este capítulo apresenta componentes da hipótese integrada do PG. Levando-se em conta a complexidade dessas informações, será feita uma revisão analítica ampla, com mais detalhes, no Capítulo 2, Neurofisiologia do ponto-gatilho.

2. IDENTIFICAÇÃO DE BANDAS TENSAS E PONTOS-GATILHO

Por definição, os PGs localizam-se nas bandas tensas, que são faixas individuais de fibras musculares contraídas e palpáveis, visualizadas por sonografia e imagens por ressonância magnética, especialmente quando combinadas com elastografia.³³⁴⁻³⁴⁵ Pesquisas mais antigas não mostravam maior confiabilidade inter e entre classificadores;³⁴⁶⁻³⁴⁹ entretanto, pesquisas recentes demonstram que as bandas tensas e os PGs podem ser palpados com confiança.^{20,350-360}

Na comparação da área do PG com o tecido do entorno, amplitudes vibratórias examinadas com Doppler espectral mostraram uma média 27% inferior,³³⁷ implicando um grau de rigidez maior do que o normal, na comparação com tecidos musculares normais.³³⁶ O mecanismo que forma a banda tensa do músculo não está totalmente explicado, embora seja provável que, quando um músculo recebe sobrecarga, em outras palavras, quando a carga aplicada ultrapassa a capacidade do músculo de reagir de forma adequada, podem surgir bandas tensas, principalmente após excessiva carga excêntrica ou concêntrica incomum.^{63,140} A formação de PGs foi documentada em usuários de computador e músicos, entre outros,³⁶¹⁻³⁶³ em que contrações submáximas causam o recrutamento de unidades motoras menores antes de maiores, e o desrecrutamento permanece, sem qualquer substituição.^{361,362} Isso foi descrito como a hipótese de Cinderela, com a aplicação adicional do princípio do tamanho de Henneman.³⁶⁴⁻³⁶⁷

3. A HIPÓTESE INTEGRADA

3.1. Introdução

Conforme a hipótese integrada dos PGs, a despolarização anormal da membrana pós-juncional das placas motoras terminais pode ocasionar uma crise hipóxica localizada de energia, associada a arcos reflexos sensoriais e autonômicos, mantida por mecanismos complexos de sensibilização.⁶⁵ Querama e colaboradores descreveram intensidades mais altas de dor e aspectos da dor similares aos PGs quando estímulos nocivos foram aplicados a áreas de placas motoras terminais comparadas a locais com músculos silenciosos.³⁶⁸

O papel da placa motora terminal

A hipótese integrada do PG postula que os PGs têm ligação com placas motoras terminais disfuncionais. Normalmente, quando um impulso nervoso de um neurônio motor α chega de forma ortodômica ao terminal do nervo motor, abre canais de Na^+ de-

pendentes de voltagem, desencadeando um influxo de Na^+ que despolariza a membrana terminal e abre canais de Ca^{2+} tipo P dependentes de voltagem. Após o ingresso de Ca^{2+} na célula, ocorre uma liberação quantal, mas gradativa, do terminal nervoso à fenda sináptica, de cerca de 100 vesículas sinápticas com acetilcolina (ACh), ATP, 5HT, glutamato e CGRP, entre outros (Figura 1-17).^{369,370} Receptores neuronais inibidores, incluindo receptores muscarínicos, adrenorreceptores α_2 e β , receptores de óxido nítrico e receptores purinérgicos P2Y, entre outros, evitam uma liberação excessiva de ACh,³⁶⁹ e, em circunstâncias normais, tais mecanismos inibidores devem evitar a formação de contraturas persistentes, como as encontradas na dor miofascial. A liberação quantal de ACh também é modulada por sistemas de segundo mensageiro, envolvendo PKA e PKC. O neurotransmissor adenosina sincroniza a liberação quantal de ACh. Um derivado da fragmentação do trifosfato de adenosina 5', ele age em receptores inibidores da adenosina A1 e facilitadores A2a. A ativação de receptores A1 reduz a quantidade de moléculas de ACh liberadas em cada quantum. Um aumento do Ca^{2+} intracelular no terminal nervoso ativa o processo de exocitose mediado por receptores A2a.

Com uma liberação quantal, a ACh cruza a fenda sináptica após a exocitose e aglutina-se aos receptores acetilcolina (AChRs) na placa motora terminal. A ACh é, em parte, quase imediatamente difundida e, em parte, hidrolisada por acetilcolinesterase (AChE) a acetato e a colina. Esta é reabsorvida no terminal nervoso, onde, combinando colina e a coenzima acetil A das mitocôndrias, é sintetizada a ACh via acetiltransferase. A liberação de ACh é modulada pela concentração de AChE (Figura 1-17). Uma forma solúvel de AChE evita que a ACh atinja os receptores, e uma segunda fonte, encontrada nas fissuras sinápticas, retira a ACh dos locais receptores da ligação. A inibição da AChE causará acúmulo de ACh na fenda sináptica, que pode estimular terminais nervosos motores e, como um tônico, ativar os nAChRs (Figura 1-18). CGRP e um ambiente ácido também inibem a AChE. Após estimulação pela ACh, nAChRs ficam, temporariamente, inibidos.³⁷¹ A síntese da AChE e do nAChR envolve ATP pelos receptores nucleotídeos P2Y1.³⁷² A inibição da AChE pode, ainda, causar um aumento dos níveis intracelulares do Ca^{2+} , algo que, provavelmente, contribui à formação de bandas tensas. Quando o Ca^{2+} não é retirado do citosol,

permanecem as pontes cruzadas de actina-miosina. A remoção do Ca^{2+} por reabsorção no RS é um processo que requer energia, ocorrendo via sistema Na^+/K^+ -ATPase (ATPase do retículo sarcoplasmático).

Jafri especulou que a ROS pode estar bastante envolvida na etiologia do PG.⁶⁶ Esse pesquisador defende que o papel do Ca^{2+} foi subvalorizado. Embora esse assunto seja abordado no Capítulo 2, Neurofisiologia do ponto-gatilho, com mais detalhes, a hipótese de Jafri foi de que estresse mecânico é capaz de desencadear uma liberação excessiva de Ca^{2+} nos músculos, por meio da chamada sinalização X-ROS. A deformação mecânica da rede de microtúbulos pode ativar NOX_2 , que produzirá ROS. A ROS oxida os receptores rianodina, levando a aumentos na liberação do Ca^{2+} do RS. A mobilização de Ca^{2+} que resulta de tensão mecânica por meio dessa via é conhecida como sinalização X-ROS. Nos músculos esqueléticos, X-ROS sensibiliza os canais sarcoplêmicos e permeáveis de Ca^{2+} do TRP, o que pode ser uma fonte de estímulo nociceptivo e dor inflamatória. A ativação do receptor TRPV1 leva a um aumento rápido nas concentrações intracelulares de Ca^{2+} . Jafri sugeriu que a dor miofascial pode ser consequência da ativação combinada de vários canais de íons limitados por ligantes, inclusive o receptor TRPV1, os receptores ASIC3, BK e purinérgicos, entre outros.⁶⁶

A liberação não quantal independente de ativação via neurônios motores α funciona mais como um regulador sintonizado na manutenção de várias propriedades funcionais dos músculos esqueléticos e várias funções neurotróficas da placa terminal. É plausível que, em especial, a liberação não quantal de ACh esteja envolvida na formação de bandas tensas encontradas na dor miofascial. Vários neurotransmissores têm um papel na regulação da liberação da ACh. O ATP pré-sináptico bloqueia a liberação de ACh quantal e não quantal. A ACh quantal é bloqueada por receptores purinérgicos P2Y, mas a inibição também é dependente do estado redox. Uma diminuição no ATP pré-sináptico aumenta a liberação de ACh não quantal. Exemplificando, o antagonista receptor purinérgico suramina não somente bloqueia o ATP, mas também

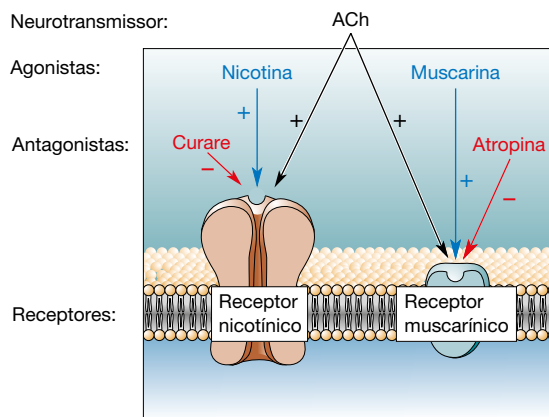


Figura 1-17 Farmacologia neurológica da transmissão sináptica colinérgica. Locais nos receptores transmissores podem se agregar ao próprio transmissor (ACh), um agonista que imita o transmissor, ou um antagonista que bloqueia os efeitos do transmissor e dos agonistas. (De Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.)

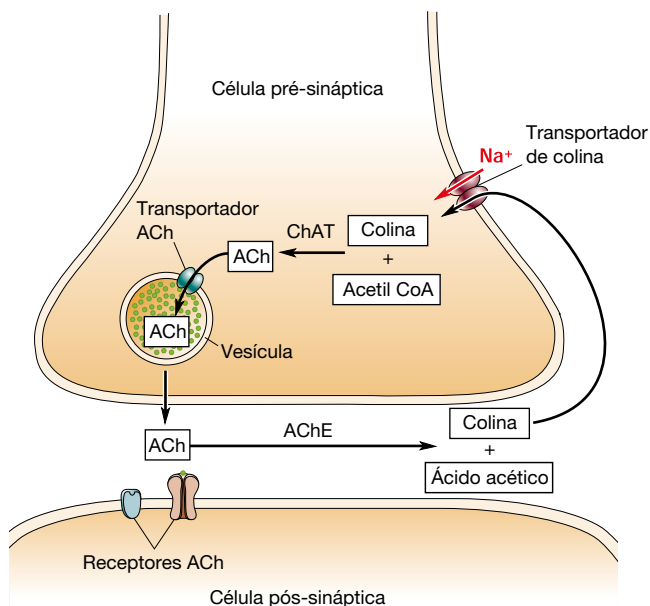


Figura 1-18 O ciclo de vida da acetilcolina (ACh). ChAT, colina acetiltransferase.

inibe a sintase óxido nítrico (NO). Os dois eventos aumentam a liberação de ACh não quantal. O efeito inibidor do ATP na liberação não quantal de ACh ocorre por fosfolipase C via receptores purinérgicos metabotrópicos P2Y.³⁷³ Cabe destacar um estudo recente com roedores que demonstrou que o agulhamento a seco realmente reduz os níveis de ACh e AChR, ao mesmo tempo que aumenta a AChE.³⁷⁴

Há muitos mecanismos com possibilidade de levar a uma descarga quantal ou não quantal excessiva de ACh, como aumento da tensão muscular, aumento da sensibilidade de nAChR, insuficiência da AChE, hipóxia, pH baixo, carência de ATP, algumas mutações genéticas, fármacos, níveis maiores de CGRP e de fluorofosfato di-isopropilo ou pesticidas organofosfato.^{63,64,375-377} O CGRP tem um papel central na regulação da ACh na placa motora terminal, além de suas várias outras funções, como vasodilatação microvascular na cicatrização de feridas, prevenção de isquemia e várias funções autonômicas e imunes.³⁷⁸ O CGRP e seus receptores são amplamente expressos no sistema nervoso central e periférico. Ele é liberado do gânglio trigêmeo e dos nervos trigêmeos no interior da dura e contribui para a sensibilização periférica.³⁷⁹ O CGRP tipo I também é produzido no corpo celular dos neurônios motores no corno anterior (corno ventral) da medula espinal, e é secretado via um mecanismo de transporte axoplasmático. Ele estimula a fosforilação de receptores ACh, que prolonga sua sensibilidade à acetilcolina.³⁸⁰ Além disso, promove a liberação de ACh e inibe a AChE. O CGRP é encontrado em grandes concentrações no entorno imediato do PG ativo.³⁸¹⁻³⁸³ Receptores A2a perto de placas motoras terminais também contribuem para o efeito facilitador do CGRP na descarga da ACh.

Conforme a hipótese integrada do PG, a quantidade excessiva de ACh na fenda sináptica causará despolarizações constantes da célula pós-sináptica, desencadeará potenciais em miniatura (pequenas despolarizações) de placas terminais e produzirá potenciais de ação, com deslocamento por túbulos T na direção do RS. Contraturas persistentes podem comprometer os vasos sanguíneos locais, reduzir o fornecimento local de oxigênio, causar hipóxia, pH mais baixo e hipoperfusão, que, por sua vez, reforçará a descarga excessiva de ACh, contribuindo para dor e disfunção musculares.^{140,384} Há confirmação de hipóxia no PG em pesquisas alemãs e norte-americanas.^{385,386} A combinação de hipóxia e demanda metabólica aumentada resulta em falta de energia local e de ATP local,⁶⁵ além de desencadeamento de uma descarga maior de ACh na junção neuromuscular (JNM) e uma redução no pH tissular, que, uma vez mais, ativarão os canais TRPV e ASICs, provocando dor, hiperalgesia e sensibilização central sem inflamação ou qualquer dano ou trauma ao músculo.^{236,237,387-392}

Um trabalho de 1993, de Hubbard e colaboradores, sobre atividade eletromiográfica (EMG) espontânea, no entorno de PGs, deu início a uma nova linha de pesquisa do papel das placas motoras terminais.³⁹³ Hubbard e colaboradores descreveram uma atividade de fundo, com antecedentes de baixa amplitude e atividade EMG constante de 50 μ V, e uma amplitude maior intermitente, como um pico, de 100 a 700 μ V. Os pesquisadores aceitaram um papel pertinente dos eixos musculares; pesquisas posteriores com pessoas e animais, entretanto, demonstraram que a atividade EMG observada era, na verdade, ruído de placa terminal causado por um excesso de ACh na JNM.^{60,61,394-402} Na realidade, a prevalência de ruído na placa terminal, provocado por um PG, tinha correlação direta com irritabilidade, intensidade da dor e limiares de pressão da dor.⁶⁰ Ainda assim, os PGs têm um limiar reflexo reduzido e uma amplitude reflexa mais alta, que podem ter relação com uma densidade ou excitabilidade maior dos aferentes do eixo

muscular.⁵³ Parece que a dor e a sensibilidade em um PG estão proximamente ligadas a uma isquemia focal sustentada e a câibras musculares em bandas tensas musculares, possivelmente porque estas podem induzir à hipóxia muscular, a concentrações aumentadas de mediadores algôgenicos, à estimulação mecânica direta de nociceptores e, finalmente, à experiência de dor.⁴⁰² A atividade EMG intramuscular e superficial registrada a partir de um PG mostrou que o sinal elétrico foi similar a um potencial de câibra muscular.⁵⁴ Agulhamento a seco, *laser*, bloqueadores de cálcio e injeções da toxina botulínica parecem reduzir o grau de ruído em placas terminais.^{374,398,403-407}

O ambiente bioquímico dos pontos-gatilho

Estudos com pessoas feitos no US National Institutes of Health identificaram um ambiente bioquímico singular de PGs ativos, com altos níveis de CGRP, substância P, 5-HT, NE, BK, prostaglandinas, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-8, bem como um pH bastante baixo.^{381,383,408} Hsieh e colaboradores estudaram o ambiente bioquímico em coelhos e confirmaram níveis elevados de vários outros químicos, como betaendorfina, substância P, fatores TNF- α , ciclo-oxigenase-2 (COX-2), indutor de hipóxia α -1, sintase induzida de NO e fator de crescimento vascular endotelial.^{409,410} Os altos níveis de muitas dessas substâncias na proximidade de PGs ativos são consistentes com caminhos bioquímicos envolvidos em lesões e inflamação tissulares.^{382,383}

A liberação ortodrômica e antidrômica desses químicos é fortalecida em resposta à ativação nociceptiva, como por prótons e BK.⁴¹¹ Não deve surpreender que cada um desses químicos tenha receptores específicos e que suas concentrações aumentadas tenham um impacto potencial na dor e nas funções. O pH baixo, que costuma resultar de isquemia e hipóxia, ativará receptores ASIC e TRPV, conforme já abordado. Um fator que complica ainda mais é que várias dessas substâncias reforçam-se reciprocamente. BK estimula a descarga de TNF- α , que, em contrapartida, facilita a descarga de IL-1 β e IL-6. A IL estimula o caminho nociceptivo COX, que leva à produção de prostaglandinas.^{412,413} TNF- α produz uma hiperalgesia muscular dependente de horário e dose, completamente revertida por tratamento sistêmico com metamizol analgésico não opioide.⁴¹⁴ BK, 5-HT e prostaglandinas interagem em vários níveis, nos receptores vaniloides e, sinergisticamente, podem causar dor muscular local.⁴¹⁵ Uma injeção da combinação de BK e 5-HT no músculo temporal de voluntários saudáveis causou mais dor do que quando cada estimulante foi injetado isoladamente.⁴¹⁶

A substância P causa degranulação de células mastóideas, com a subsequente descarga de histamina, 5-HT e regulação para cima de citocinas pró-inflamatórias, inclusive TNF- α e IL-6, e citocinas anti-inflamatórias, inclusive IL-4 e IL-10. O TNF- α é a única citocina restaurada na célula mastóidea liberada imediatamente após degranulação desse tipo de célula.^{417,418} Níveis aumentados de NE sugerem envolvimento do sistema nervoso autonômico na dor miofascial, conforme sugerido por Ge e colaboradores.⁴¹⁹ A administração local ou sistêmica da antagonista α -adrenérgica fentolamina em PGs causou uma redução imediata no ruído das placas terminais.^{420,421} Em outras pesquisas, bloqueadores simpáticos diminuíram o PG e a sensibilidade do ponto sensível.⁴²²⁻⁴²⁴ Não é conhecido o caminho específico, mas é possível que receptores adrenérgicos α e β , na placa terminal, originem um mecanismo potencial.^{63,425,426} O TNF- α também pode contribuir para um caminho autonômico, estimulando a liberação de IL-8,⁴²⁷ que pode induzir uma hipernocicepção mecânica, dependente de horário e dose.⁴²⁸ Portanto, níveis altos de IL-8 podem mediar a hiper-

nociceção inflamatória, a sensibilidade muscular e a dor em PGs ativos. É possível que a concentração maior de substâncias químicas perto de PGs ativos contribua para um aumento do impulso fusimotor estático de eixos de músculos, ou para uma sensibilidade aumentada desses eixos.⁴²⁹

Agulhamento a seco e *laser* podem diminuir os níveis das substâncias encontradas no ambiente imediato dos PGs, especialmente após provocar RCLs com agulhamento a seco, embora o tratamento em excesso tenha aumentado as concentrações.^{409,410,430} Acredita-se que uma RCL seja um reflexo da medula espinal capaz de, possivelmente, ser mais bem descrita como uma concentração repentina de fibras musculares em uma banda tensa.^{431,432} Há algumas evidências preliminares de que a quantidade de RCLs possa ter relação com a irritabilidade de um PG,⁵⁷ possivelmente em razão de sensibilização de nociceptores musculares por BL, 5-HT e prostaglandinas, entre outros. Recentemente, vários autores questionaram se provocar RCLs seria necessário ou mesmo desejável,⁴³³⁻⁴³⁵ e outros defendem com veemência a provocação de RCLs.⁴³

Dor e pontos-gatilho

Uma das contribuições mais importantes de Travell foi sua atenção à dor referida a partir de PGs.^{5,49,316,328} A familiaridade com

padrões comuns de dor referida é essencial na prática clínica, e uma falta de atenção pode levar a diagnósticos incorretos, a métodos de tratamento de baixa qualidade, a cirurgias desnecessárias, à imobilização, a repouso no leito e ao uso de fármacos. A dor referida, também conhecida como hiperalgia secundária, é um fenômeno comum, em que a dor é vivida em uma região diferente daquela de sua origem.^{436,437} Dor referida associada a PGs é bastante comum e encontrada em quase todos os problemas de dor miofascial.^{13,27,57,70,152,170,438-457} Esse tipo de dor pode ser provocada a partir de muitas estruturas diferentes, podendo ser percebida em qualquer região do corpo. O tamanho da área da dor referida varia, dependendo de alterações induzidas pela dor em mapas somatossensoriais centrais.^{318,458} De acordo com o que foi mencionado, PGs ativos têm áreas maiores de dor referida do que PGs latentes.⁵⁷ PGs latentes propiciam estímulos nociceptivos no corno posterior e, como tal, também apresentam dor referida.^{55,459-463} O tamanho da área da dor referida tem relação com a intensidade e a duração da dor muscular, o que dá suporte à presença de um fenômeno central de sensibilização mantido por estímulos de sensibilização periférica.⁴⁵²

Costuma ocorrer dor muscular referida em uma direção central a periférica, mas alguns músculos têm padrões de dor referida que podem surgir em uma direção caudal e craniana (Figura 1-19).

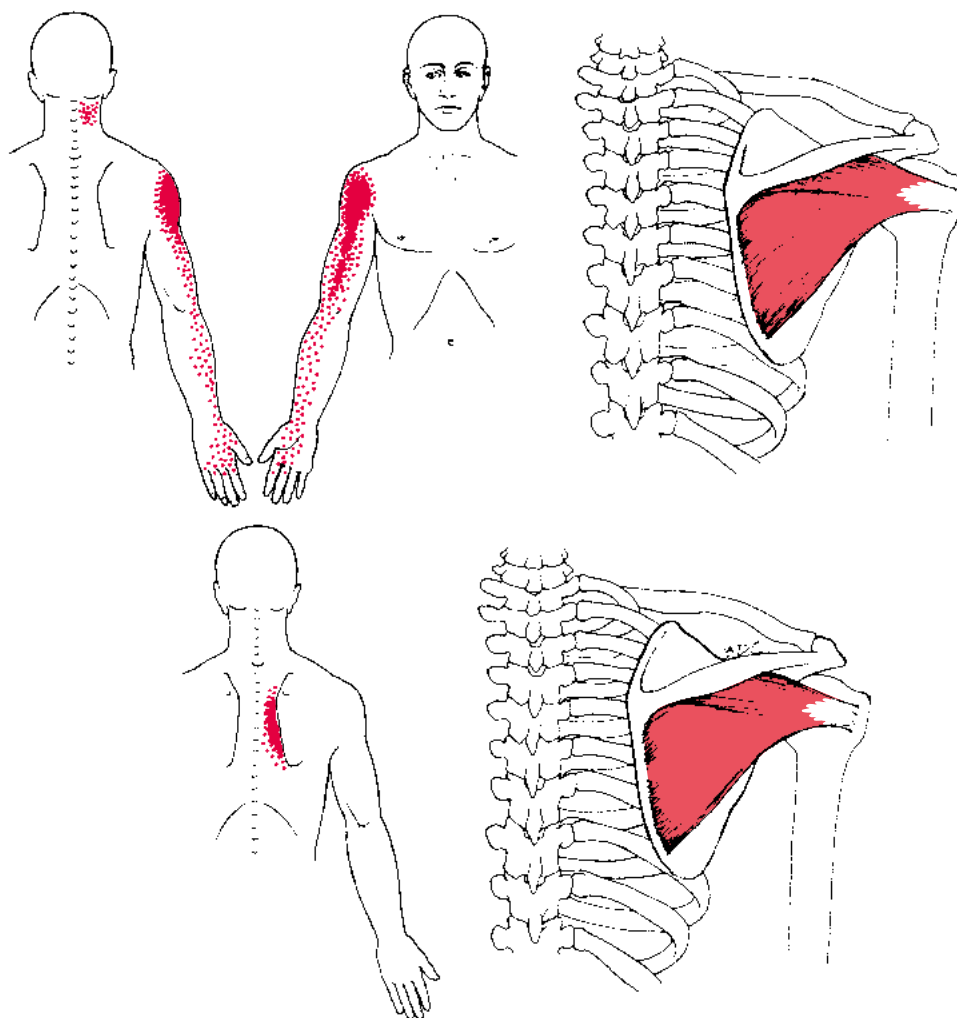


Figura 1-19 Padrão de dor referida infraespinal.

A dor muscular referida é, normalmente, descrita como profunda, difusa, que formiga, comprime ou pressiona, diferente da dor neuropática ou cutânea. Outros sintomas, como dormência, sensação de frio, rigidez, fraqueza, fadiga ou disfunção motora musculoesquelética, também podem estar associados à dor muscular, sugerindo que, talvez, o termo “sensação referida” seja mais adequado.⁵² Padrões de dor muscular referida assemelham-se a padrões de dor articular referida. Ao longo da história, foram elaborados vários modelos de dor referida, inclusive a teoria da projeção convergente, a teoria da convergência-facilitação, a teoria do reflexo do axônio, a teoria da convergência talâmica e a teoria da hipereexcitabilidade central.⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁷

Os mecanismos exatos da dor referida não estão totalmente compreendidos; há, porém, dados suficientes que corroboram que a “dor muscular referida é um processo de sensibilização central, mediado por uma atividade e sensibilização periféricas, podendo ser facilitado pela atividade simpática e a inibição descendente disfuncional”.^{419,468} A teoria da hipereexcitabilidade central é coerente com a maior parte das características da dor referida muscular e das fâscias. O grau de dor referida depende do estímulo. Frequentemente, o início da dor referida é mais demorado após um estímulo do que o início da dor local. Modelos com animais mostram que a dor muscular referida, capaz de aparecer em minutos, apresenta uma expansão de campos receptivos e sensibilização.^{467,469,470} Mense sugeriu que o surgimento de novos campos receptivos pode indicar que aferentes convergentes latentes no neurônio do corno posterior sejam abertos por estímulos nocivos dos tecidos musculares, o que pode induzir a dor referida.⁴³⁷ PGs são mais eficientes na indução de dor referida e em outras alterações neurológicas em neurônios do corno posterior do que regiões sem PGs.⁴⁷¹

Na análise das evidências disponíveis, os PGs agem como fontes persistentes de estímulos nociceptivos e contribuem para a sensibilização periférica e central.^{26,27} Arendt-Nielsen e colaboradores ofereceram evidências de que a dor muscular induzida de forma experimental é capaz de prejudicar mecanismos DNIC, o que apoia um papel importante dos tecidos musculares na dor crônica.⁴⁷² Estimulação mecânica de PGs latentes pode induzir sensibilização central em indivíduos saudáveis, levando à hipersensibilidade por pressão em tecidos extrassegmentados.⁵⁵ Há também evidências de que a sensibilização central pode aumentar a sensibilidade dos PGs,^{67,68,473} mas a probabilidade maior é de que estes induzam a sensibilização, uma vez que PGs latentes estão presentes em pessoas saudáveis, sem evidências de sensibilização central. Por exemplo, dor persistente em pacientes com fibromialgia ou em condições experimentais costuma ser mantida por estímulos nociceptivos persistentes dos músculos.^{151,152,441,474,475} A dor associada a PGs e às terapias para PG, como compressão manual e agulhamento a seco, não tem relação com lesões anatômicas particulares; seria consequência de alterações fisiológicas e sensibilização periférica e central.²⁷ Os tratamentos para os PGs parecem reverter a sensibilização periférica e central.^{28,136,476,477} Os mecanismos subjacentes da dor miofascial e dos PGs serão abordados com mais detalhes no Capítulo 2, Neurofisiologia do ponto-gatilho.

Referências

- Institute of Medicine (US). *Committee on Advancing Pain Research Care and Education. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- Friction J. The need for preventing chronic pain: the “big elephant in the room” of healthcare. *Glob Adv Health Med*. 2015;4(1):6-7.
- Reichling DB, Green PG, Levine JD. The fundamental unit of pain is the cell. *Pain*. 2013;154 suppl 1:S2-S9.
- Travell JG, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Vol 1. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1983.
- Travell J, Simons DG. *Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Vol 2. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1992.
- Lluch E, Nijs J, De Koning M, et al. Prevalence, incidence, localization, and pathophysiology of myofascial trigger points in patients with spinal pain: a systematic literature review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2015;38(8):587-600.
- Chiarotto A, Clijsen R, Fernández-de-Las-Peñas C, Barbero M. Prevalence of myofascial trigger points in spinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(2):316-337.
- Castaldo M, Ge HY, Chiarotto A, Villafane JH, Arendt-Nielsen L. Myofascial trigger points in patients with whiplash-associated disorders and mechanical neck pain. *Pain Med*. 2014;15(5):842-849.
- Cerezo-Tellez E, Torres-Lacomba M, Mayoral-Del Moral O, Sanchez-Sanchez B, Dommerholt J, Gutierrez-Ortega C. Prevalence of myofascial pain syndrome in chronic non-specific neck pain: a population-based cross-sectional descriptive study. *Pain Med*. 2016;17:2369-2377.
- Chen CK, Nizar AJ. Myofascial pain syndrome in chronic back pain patients. *Korean J Pain*. 2011;24(2):100-104.
- Donnelly JM, Palubinskas L. Prevalence and inter-rater reliability of trigger points. *J Musculoskelet Pain*. 2007;15(suppl 13):16.
- Ettlin T, Schuster C, Stoffel R, Bruderlin A, Kischka U. A distinct pattern of myofascial findings in patients after whiplash injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(7):1290-1293.
- Fernandez-Carnero J, Fernández-de-Las-Peñas C, de la Llave-Rincon AI, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Prevalence of and referred pain from myofascial trigger points in the forearm muscles in patients with lateral epicondylalgia. *Clin J Pain*. 2007;23(4):353-360.
- Fernandez-Perez AM, Villaverde-Gutierrez C, Mora-Sanchez A, Alonso-Blanco C, Sterling M, Fernández-de-Las-Peñas C. Muscle trigger points, pressure pain threshold, and cervical range of motion in patients with high level of disability related to acute whiplash injury. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(7):634-641.
- Fleckenstein J, Zaps D, Ruger LJ, et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: results of a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:32.
- Granges G, Littlejohn G. Prevalence of myofascial pain syndrome in fibromyalgia syndrome and regional pain syndrome: a comparative study. *J Musculoskelet Pain*. 1993;1(2):19-35.
- Grieve R, Barnett S, Coghill N, Cramp F. The prevalence of latent myofascial trigger points and diagnostic criteria of the triceps surae and upper trapezius: a cross sectional study. *Physiotherapy*. 2013;99(4):278-284.
- Hayden RJ, Louis DS, Doro C. Fibromyalgia and myofascial pain syndromes and the workers' compensation environment: an update. *Clin Occup Environ Med*. 2006;52(2):455-469, x-xi.
- Skootsky SA, Jaeger B, Oye RK. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med*. 1989;151(2):157-160.
- Zuil-Escobar JC, Martínez-Cepa CB, Martín-Urriale JA, Gómez-Conesa A. Prevalence of myofascial trigger points and diagnostic criteria of different muscles in function of the medial longitudinal arch. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(6):1123-1130.
- Zuil-Escobar JC, Martínez-Cepa CB, Martín-Urriale JA, Gómez-Conesa A. The prevalence of latent trigger points in lower limb muscles in asymptomatic subjects. *PM R*. 2016;8(11):1055-1064.
- Azadeh H, Dehghani M, Zarezaadeh A. Incidence of trapezius myofascial trigger points in patients with the possible carpal tunnel syndrome. *J Res Med Sci*. 2010;15(5):250-255.
- Hendler NH, Kozikowski JG. Overlooked physical diagnoses in chronic pain patients involved in litigation. *Psychosomatics*. 1993;34(6):494-501.
- Mense S. Functional anatomy of muscle: muscle, nociceptors and afferent fibers. In: Mense S, Gerwin RD, eds. *Muscle Pain: Understanding the Mechanisms*. Berlin, Germany: Springer; 2010:17-48.
- Arendt-Nielsen L, Castaldo M. MTPs are a peripheral source of nociception. *Pain Med*. 2015;16(4):625-627.
- Dommerholt J. Dry needling-peripheral and central considerations. *J Man Manip Ther*. 2011;19(4):223-227.
- Fernández-de-las-Peñas C, Dommerholt J. Myofascial trigger points: peripheral or central phenomenon? *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(1):395.
- Freeman MD, Nystrom A, Centeno C. Chronic whiplash and central sensitization: an evaluation of the role of a myofascial trigger points in pain modulation. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2009;4:2.
- Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Trigger points in patients with lower limb osteoarthritis. *J Musculoskelet Pain*. 2001;9(3):17-33.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Fernandez-Carnero J, Miangolarra-Page J. Musculoskeletal disorders in mechanical neck pain: myofascial trigger points versus cervical joint dysfunction—a clinical study. *J Musculoskelet Pain*. 2005;13(1):27-35.
- Ruiz-Saez M, Fernández-de-las-Peñas C, Blanco CR, Martínez-Segura R, García-León R. Changes in pressure pain sensitivity in latent myofascial trigger points in the upper trapezius muscle after a cervical spine manipulation in pain-free subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007;30(8):578-583.

32. Jarrell J. Myofascial pain in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(5):393-398.
33. Jarrell J. Endometriosis and abdominal myofascial pain in adults and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):368-376.
34. Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. *J Urol*. 2001;166(6):2226-2231.
35. Anderson RU. Management of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am*. 2002;29(1):235-239.
36. Anderson RU, Sawyer T, Wise D, Morey A, Nathanson BH. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2009;182(6):2753-2758.
37. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Glow P, Orenberg EK. 6-Day intensive treatment protocol for refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using myofascial release and paradoxical relaxation training. *J Urol*. 2011;185(4):1294-1299.
38. Doggweiler-Wiygul R. Urologic myofascial pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(6):445-451.
39. Fuentes-Marquez P, Valenza MC, Cabrera-Martos I, Rios-Sanchez A, Ocon-Hernandez O. Trigger points, pressure pain hyperalgesia, and mechanosensitivity of neural tissue in women with chronic pelvic pain. *Pain Med*. 2017. doi:10.1093/pm/pnx206.
40. Hightower JM, Dalessandri KM, Pope K, Hernandez GT. Low 25-hydroxyvitamin D and myofascial pain: association of cancer, colon polyps, and tendon rupture. *J Am Coll Nutr*. 2017;36(6):455-461.
41. Cardoso LR, Rizzo CC, de Oliveira CZ, dos Santos CR, Carvalho AL. Myofascial pain syndrome after head and neck cancer treatment: prevalence, risk factors, and influence on quality of life. *Head Neck*. 2015;37(12):1733-1737.
42. Crawford JS, Simpson J, Crawford P. Myofascial release provides symptomatic relief from chest wall tenderness occasionally seen following lumpectomy and radiation in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(5):1188-1189.
43. Torres Lacomba M, Mayoral del Moral O, Coperias Zazo JL, Gerwin RD, Goni AZ. Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study. *Clin J Pain*. 2010;26(4):320-325.
44. Dommerholt J, Gerwin RD. Nutritional and metabolic perpetuating factors in myofascial pain. In: Dommerholt J, Huijbregts PA, eds. *Myofascial Trigger Points: Pathophysiology and Evidence-Informed Diagnosis And Management*. Boston, MA: Jones & Bartlett; 2011.
45. Gerwin RD. A review of myofascial pain and fibromyalgia—factors that promote their persistence. *Acupunct Med*. 2005;23(3):121-134.
46. Waldoock C. Myofascial pain masquerading as neuropathic pain. *Acupunct Physiother*. 2017;29:1.
47. Chang SH. Complex regional pain syndrome is a manifestation of the worsened myofascial pain syndrome: case review. *J Pain Relief*. 2017;6:294.
48. Bezerra Rocha CA, Sanchez TG. Myofascial trigger points: another way of modulating tinnitus. In: Langguth B, Hajak G, Kleinjung T, Cacace A, Moller AR, eds. *Progress in Brain Research*. Vol 166. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2007:209-214.
49. Simons DG, Travell J, Simons L. *Travell & Simon's Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. Vol 1. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1999.
50. Rivers WE, Garrigues D, Graciosa J, Harden RN. Signs and symptoms of myofascial pain: an international survey of pain management providers and proposed preliminary set of diagnostic criteria. *Pain Med*. 2015;16(9):1794-1805.
51. Tough EA, White AR, Richards S, Campbell J. Variability of criteria used to diagnose myofascial trigger point pain syndrome—evidence from a review of the literature. *Clin J Pain*. 2007;23(3):278-286.
52. Fernández-de-Las-Peñas C, Dommerholt J. International consensus on diagnostic criteria and clinical considerations of myofascial trigger points: a delphi study. *Pain Med*. 2018;19(1):142-150.
53. Ge HY, Serrao M, Andersen OK, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Increased H-reflex response induced by intramuscular electrical stimulation of latent myofascial trigger points. *Acupunct Med*. 2009;27(4):150-154.
54. Ge HY, Zhang Y, Boudreau S, Yue SW, Arendt-Nielsen L. Induction of muscle cramps by nociceptive stimulation of latent myofascial trigger points. *Exp Brain Res*. 2008;187(4):623-629.
55. Xu YM, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Sustained nociceptive mechanical stimulation of latent myofascial trigger point induces central sensitization in healthy subjects. *J Pain*. 2010;11(12):1348-1355.
56. Mense S. How do muscle lesions such as latent and active trigger points influence central nociceptive neurons? *J Musculoskelet Pain*. 2010;18(4):348-353.
57. Hong C-Z, Kuan TS, Chen JT, Chen SM. Referred pain elicited by palpation and by needling of myofascial trigger points: a comparison. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(9):957-960.
58. Vecchiet L, Giamberardino MA, Dragani L, De Bigontina P, Albe-Fessard D. Latent myofascial trigger points: changes in muscular and subcutaneous pain thresholds at trigger point and target level. *J Man Med*. 1990;5:151-154.
59. Vecchiet L, Giamberardino MA, De Bigontina P, Dragani L. Chapter 13. Comparative sensory evaluation of parietal tissues in painful and nonpainful areas in fibromyalgia and myofascial pain syndrome. Paper presented at: Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management 1994; Seattle.
60. Kuan TS, Hsieh YL, Chen SM, Chen JT, Yen WC, Hong CZ. The myofascial trigger point region: correlation between the degree of irritability and the prevalence of endplate noise. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(3):183-189.
61. Simons DG. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. *J Electromyogr Kinesiol*. 2004;14(1):95-107.
62. Stoop R, Clijns R, Leoni D, et al. Evolution of the methodological quality of controlled clinical trials for myofascial trigger point treatments for the period 1978-2015: a systematic review. *Musculoskelet Sci Pract*. 2017;30:1-9.
63. Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP. An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(6):468-475.
64. McPartland JM. Travell trigger points—molecular and osteopathic perspectives. *J Am Osteopath Assoc*. 2004;104(6):244-249.
65. McPartland JM, Simons DG. Myofascial trigger points: translating molecular theory into manual therapy. *J Manual Manipulative Ther*. 2006;14(4):232-239.
66. Jafri MS. Mechanisms of myofascial pain. *Int Sch Res Notices*. 2014;2014.
67. Sribely JZ. New trends in the treatment and management of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(5):346-352.
68. Hocking MJ. Exploring the central modulation hypothesis: do ancient memory mechanisms underlie the pathophysiology of trigger points? *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(7):347.
69. Hocking MJ. Trigger points and central modulation—a new hypothesis. *J Musculoskelet Pain*. 2010;18(2):186-203.
70. Farasyn A. Referred muscle pain is primarily peripheral in origin: the “barrier-dam” theory. *Med Hypotheses*. 2007;68(1):144-150.
71. Partanen JV, Ojala TA, Arokoski JP. Myofascial syndrome and pain: a neurophysiological approach. *Pathophysiology*. 2010;17(1):19-28.
72. Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):392-399.
73. IASP. IASP Taxonomy. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Accessed March 10, 2018.
74. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the study of pain definition of pain. *Pain Rep*. 2018;3(2):e634.
75. Treede RD. The International Association for the study of pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643.
76. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):811-816.
77. Nakashima H, Yukawa Y, Suda K, Yamagata M, Ueta T, Kato F. Abnormal findings on magnetic resonance images of the cervical spines in 1211 asymptomatic subjects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(6):392-398.
78. Battie MC, Videman T, Kaprio J, et al. The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration. *Spine J*. 2009;9(1):47-59.
79. Dunn WR, Kuhn JE, Sanders R, et al. Symptoms of pain do not correlate with rotator cuff tear severity: a cross-sectional study of 393 patients with a symptomatic atraumatic full-thickness rotator cuff tear. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(10):793-800.
80. Vincent K, Leboeuf-Yde C, Gagey O. Are degenerative rotator cuff disorders a cause of shoulder pain? Comparison of prevalence of degenerative rotator cuff disease to prevalence of nontraumatic shoulder pain through three systematic and critical reviews. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017;26(5):766-773.
81. Foster NE, Pincus T, Underwood MR, Vogel S, Breen A, Harding G. Understanding the process of care for musculoskeletal conditions—why a biomedical approach is inadequate. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(3):401-404.
82. Pelletier R, Bourbonnais D, Higgins J. Nociception, pain, neuroplasticity and the practice of osteopathic manipulative medicine. *Int J Osteopath Med*. 2018;27:34-44.
83. Brinjikji W, Diehn FE, Jarvik JG, et al. MRI findings of disc degeneration are more prevalent in adults with low back pain than in asymptomatic controls: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(12):2394-2399.
84. Epstein NE, Hood DC. “Unnecessary” spinal surgery: a prospective 1-year study of one surgeon's experience. *Surg Neurol Int*. 2011;2:83.
85. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y, Fujii R, Iwasaki M, Yoshikawa H. Persistent local pain after posterior spine surgery for thoracic lesions. *J Spinal Disord Tech*. 2007;20(3):226-228.
86. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-979.
87. Mandel LM, Berlin SJ. Myofascial pain syndromes and their effect on the lower extremities. *J Foot Surg*. 1982;21(1):74-79.
88. Mense S, Skeppar P. Discharge behaviour of feline gamma-motoneurons following induction of an artificial myositis. *Pain*. 1991;46(2):201-210.

89. Simons DG, Mense S. Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain. *Pain*. 1998;75(1):1-17.
90. Burke D. Critical examination of the case for or against fusimotor involvement in disorders of muscle tone. *Adv Neurol*. 1983;39:133-150.
91. Kniffki KD, Schomburg ED, Steffens H. Synaptic effects from chemically activated fine muscle afferents upon alpha-motoneurons in decerebrate and spinal cats. *Brain Res*. 1981;206(2):361-370.
92. Le Pera D, Graven-Nielsen T, Valeriani M, et al. Inhibition of motor system excitability at cortical and spinal level by tonic muscle pain. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(9):1633-1641.
93. Masri R, Ro JY, Capra N. The effect of experimental muscle pain on the amplitude and velocity sensitivity of jaw closing muscle spindle afferents. *Brain Res*. 2005;1050(1-2):138-147.
94. Birznies I, Burton AR, Macefield VG. The effects of experimental muscle and skin pain on the static stretch sensitivity of human muscle spindles in relaxed leg muscles. *J Physiol*. 2008;586(11):2713-2723.
95. Mense S, Masi AT. Increased muscle tone as a cause of muscle pain. In: Mense S, Gerwin R, eds. *Muscle Pain: Understanding the Mechanisms*. Vol 1. Heidelberg, Germany: Springer; 2011:207-249.
96. Hodges PW. Pain and motor control: from the laboratory to rehabilitation. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011;21(2):220-228.
97. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69(5):683-694.
98. Martin PG, Weerakkody N, Gandevia SC, Taylor JL. Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *J Physiol*. 2008;586(5):1277-1289.
99. Hodges PW, Tucker K. Moving differently in pain: a new theory to explain the adaptation to pain. *Pain*. 2011;152(3 suppl):S90-S98.
100. Lucas KR, Polus PA, Rich J. Latent myofascial trigger points: their effect on muscle activation and movement efficiency. *J Bodyw Mov Ther*. 2004;8:160-166.
101. Lucas KR, Rich PA, Polus BI. Muscle activation patterns in the scapular positioning muscles during loaded scapular plane elevation: the effects of Latent Myofascial Trigger Points. *Clin Biomech*. 2010;25(8):765-770.
102. Bohlooli N, Ahmadi A, Maroufi N, Sarrafzadeh J, Jaberzadeh S. Differential activation of scapular muscles, during arm elevation, with and without trigger points. *J Bodyw Mov Ther*. 2016;20(1):26-34.
103. Schneider K, Sohn S, Licht G, Dommerholt J, von Piekartz H. Do active myofascial trigger points alter the muscle activation pattern of five select shoulder muscles during controlled arm abduction? Short-term effects of placebo-controlled myofascial therapy on muscle activation patterns. (in press)
104. Chaitow L, DeLany J. Neuromuscular techniques in orthopedics. *Tech Orthop*. 2003;18(1):74-86.
105. Fernández-de-Las Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1061-1070.
106. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility, and forward head posture in episodic tension-type headache. *Headache*. 2007;47(5):662-672.
107. Grieve R, Clark J, Pearson E, Bullock S, Boyer C, Jarrett A. The immediate effect of soleus trigger point pressure release on restricted ankle joint dorsiflexion: a pilot randomised controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2011;15(1): 42-49.
108. Grieve R, Cranston A, Henderson A, John R, Malone G, Mayall C. The immediate effect of triceps surae myofascial trigger point therapy on restricted active ankle joint dorsiflexion in recreational runners: a crossover randomised controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2013;17(4):453-461.
109. Grieve R, Goodwin F, Alfaki M, Bourton AJ, Jeffries C, Scott H. The immediate effect of bilateral self myofascial release on the plantar surface of the feet on hamstring and lumbar spine flexibility: a pilot randomised controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2015;19(3):544-552.
110. Stuner A, Delafontaine A. Compression ischémique des points gachettes du trapèze supérieur chez la personne âgée. *Kinesithérapie, la Revue*. 2016;16(170):17-22.
111. Sohn MK, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Inhibition of motor unit firing during experimental muscle pain in humans. *Muscle Nerve*. 2000;23(8):1219-1226.
112. Melzack R, Katz J. Pain. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2013;4(1):1-15.
113. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*. 2014;155(2):210-216.
114. Treede RD. Gain control mechanisms in the nociceptive system. *Pain*. 2016;157(6):1199-1204.
115. Jones M, Edwards I, Gifford L. Conceptual models for implementing biopsychosocial theory in clinical practice. *Man Ther*. 2002;7(1):2-9.
116. Gifford L. *Topical Issues in Pain 2*. Vol 2. Falmouth, England: CNS Press; 1998.
117. Melzack R. Pain—an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(9):880-884.
118. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001;65(12):1378-1382.
119. Travell J. *Office Hours: Day and Night*. New York, NY: The World Publishing Company; 1968.
120. Moseley GL, Arntz A. The context of a noxious stimulus affects the pain it evokes. *Pain*. 2007;133(1-3):64-71.
121. Moseley GL. Reconceptualising pain according to modern pain science. *Phys Ther Rev*. 2007;12(3):169-178.
122. Acerra NE, Moseley GL. Dysynchiria: watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology*. 2005;65(5):751-753.
123. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 suppl):S2-S15.
124. Moseley GL, Butler DS. Fifteen years of explaining pain: the past, present, and future. *J Pain*. 2015;16(9):807-813.
125. Nijis J, Apeldoorn A, Hallegraaff H, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):E333-E346.
126. Moseley GL. Pain: why and how does it hurt? In: Brukner P, Khan K, eds. *Brukner & Kohn's Clinical Sports Medicine*. Vol 4. North Ryde, Australia: McGraw-Hill; 2012:41-53.
127. Jull GA. Management of cervical spine disorders: where to now? *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(10):A1-A83.
128. Louw A. Treating the brain in chronic pain. In: Fernández-de-Las Peñas C, Cleland J, Dommerholt J, eds. *Manual Therapy for Musculoskeletal Pain Syndromes—An Evidenced and Clinical-Informed Approach*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone (Elsevier); 2016.
129. Tellez-Garcia M, de-la-Llave-Rincon AI, Salom-Moreno J, Palacios-Cena M, Ortega-Santiago R, Fernández-de-Las-Peñas C. Neuroscience education in addition to trigger point dry needling for the management of patients with mechanical chronic low back pain: a preliminary clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2015;19(3):464-472.
130. Geneen LJ, Martin DJ, Adams N, et al. Effects of education to facilitate knowledge about chronic pain for adults: a systematic review with meta-analysis. *Syst Rev*. 2015;4:132.
131. Wijma AJ, Speksnijder CM, Crom-Ottens AF, et al. What is important in transdisciplinary pain neuroscience education? A qualitative study. *Disabil Rehabil*. 2017;1-11.
132. Diener I, Kargela M, Louw A. Listening is therapy: patient interviewing from a pain science perspective. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(5):356-367.
133. Meakins A. Soft tissue sore spots of an unknown origin. *Br J Sports Med*. 2015;49(6):348.
134. Jacobs DE, Silvernail JL. Therapist as operator or interactor? Moving beyond the technique. *J Man Manip Ther*. 2011;19(2):120-121.
135. Rabey M, Hall T, Hebron C, Palsson TS, Christensen SW, Moloney N. Reconceptualising manual therapy skills in contemporary practice. *Musculoskelet Sci Pract*. 2017;29:28-32.
136. Giamberardino MA, Tafuri E, Savini A, et al. Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain*. 2007;8(11):869-878.
137. Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(12):214-219.
138. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216-241.
139. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-484.
140. Bron C, Dommerholt JD. Etiology of myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):439-444.
141. Calandre EP, Hidalgo J, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur J Neurol*. 2006;13(3):244-249.
142. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007;27(5):383-393.
143. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926.
144. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage*. 2013;74:352-358.
145. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2009;29(44):13746-13750.
146. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Structural brain changes in chronic pain reflect probably neither damage nor atrophy. *PLoS One*. 2013;8(2):e54475.
147. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24(46):10410-10415.
148. Ceko M, Shir Y, Ouellet JA, Ware MA, Stone LS, Seminowicz DA. Partial recovery of abnormal insula and dorsolateral prefrontal connectivity to cognitive networks in chronic low back pain after treatment. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(6):2075-2092.

149. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*. 2011;31(20):7540-7550.
150. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 1992;38(4):397-421.
151. Staud R, Nagel S, Robinson ME, Price DD. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2009;145(1-2):96-104.
152. Rubin TK, Henderson LA, Macefield VG. Changes in the spatiotemporal expression of local and referred pain following repeated intramuscular injections of hypertonic saline: a longitudinal study. *J Pain*. 2010;11(8):737-745.
153. Samineni VK, Premkumar LS, Faingold CL. Neuropathic pain-induced enhancement of spontaneous and pain-evoked neuronal activity in the periaqueductal gray that is attenuated by gabapentin. *Pain*. 2017;158(7):1241-1253.
154. Mertens P, Blond S, David R, Rigoard P. Anatomy, physiology and neurobiology of the nociception: a focus on low back pain (Part A). *Neurochirurgie*. 2015;61 suppl 1:S22-S34.
155. Fong A, Schug SA. Pathophysiology of pain: a practical primer. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4 suppl 2):85-145.
156. 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;114(1-2):168-176.
157. Light AR, Perl ER. Unmyelinated afferent fibers are not only for pain anymore. *J Comp Neurol*. 2003;461(2):137-139.
158. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999;57(1):1-164.
159. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-284.
160. Mense S. Anatomy of nociceptors. In: Bushnell MC, Basbaum AI, eds. *The Senses: A Comprehensive Reference*. Vol 5. Oxford, England: Elsevier; 2008:11-41.
161. Piomelli D, Hohmann AG, Seybold V, Hammock BD. A lipid gate for the peripheral control of pain. *J Neurosci*. 2014;34(46):15184-15191.
162. Ferreira SH, Nakamura M, de Abreu Castro MS. The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E2. *Prostaglandins*. 1978;16(1):31-37.
163. Burch RM, Farmer SG, Steranka LR. Bradykinin receptor antagonists. *Med Res Rev*. 1990;10(2):237-269.
164. Steranka LR, Manning DC, DeHaas CJ, et al. Bradykinin as a pain mediator: receptors are localized to sensory neurons, and antagonists have analgesic actions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(9):3245-3249.
165. Hoheisel U, Reinohl J, Unger T, Mense S. Acidic pH and capsaicin activate mechanosensitive group IV muscle receptors in the rat. *Pain*. 2004;110(1-2):149-157.
166. Dwyer TM. Chemical signaling in the nervous system. In: Haines DE, Mihailoff GA, eds. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:54-71.
167. Babenko VV, Graven-Nielsen T, Svensson P, Drewes AM, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. Experimental human muscle pain induced by intramuscular injections of bradykinin, serotonin, and substance P. *Eur J Pain*. 1999;3(2):93-102.
168. Babenko V, Graven-Nielsen T, Svensson P, Drewes AM, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. *Pain*. 1999;82(1):1-8.
169. Graven-Nielsen T, Babenko V, Svensson P, Arendt-Nielsen L. Experimentally induced muscle pain induces hypoalgesia in heterotopic deep tissues, but not in homotopic deep tissues. *Brain Res*. 1998;787(2):203-210.
170. Gibson W, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Referred pain and hyperalgesia in human tendon and muscle belly tissue. *Pain*. 2006;120(1-2):113-123.
171. Hoheisel U, Reuter R, de Freitas MF, Treede RD, Mense S. Injection of nerve growth factor into a low back muscle induces long-lasting latent hypersensitivity in rat dorsal horn neurons. *Pain*. 2013;154(10):1953-1960.
172. Obreja O, Rukwied R, Nagler L, Schmidt M, Schmelz M, Namer B. Nerve growth factor locally sensitizes nociceptors in human skin. *Pain*. 2018;159(3):416-426.
173. Rukwied R, Schley M, Forsch E, Obreja O, Dusch M, Schmelz M. Nerve growth factor-evoked nociceptor sensitization in pig skin in vivo. *J Neurosci Res*. 2010;88(9):2066-2072.
174. Weinkauff B, Deising S, Obreja O, et al. Comparison of nerve growth factor-induced sensitization pattern in lumbar and tibial muscle and fascia. *Muscle Nerve*. 2015;52(2):265-272.
175. Monteleone F, Nicoletti CG, Starnanoni Bassi M, et al. Nerve growth factor is elevated in the CSF of patients with multiple sclerosis and central neuropathic pain. *J Neuroimmunol*. 2018;314:89-93.
176. Cheng HT, Dauch JR, Hayes JM, Hong Y, Feldman EL. Nerve growth factor mediates mechanical allodynia in a mouse model of type 2 diabetes. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(11):1229-1243.
177. Aloe L, Tuveri MA, Carcassi U, Levi-Montalcini R. Nerve growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(3):351-355.
178. del Porto F, Aloe L, Lagana B, Triaca V, Nofroni I, D'Amelio R. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blockers. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:438-443.
179. Indo Y. Nerve growth factor and the physiology of pain: lessons from congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Genet*. 2012;82(4):341-350.
180. Petruska JC. Nerve growth factor. In: *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. New York, NY: Elsevier; 2017.
181. Ichikawa H, Matsuo S, Silos-Santiago I, Jacquin MF, Sugimoto T. The development of myelinated nociceptors is dependent upon trks in the trigeminal ganglion. *Acta Histochem*. 2004;106(5):337-343.
182. Gautam M, Prasoon P, Kumar R, Reeta KH, Kaler S, Ray SB. Role of neurokinin type 1 receptor in nociception at the periphery and the spinal level in the rat. *Spinal Cord*. 2016;54(3):172-182.
183. Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*. 2006;46 suppl 1:S3-S8.
184. Vega AV, Ramos-Mondragon R, Calderon-Rivera A, Zarain-Herzberg A, Avila G. Calcitonin gene-related peptide restores disrupted excitation-contraction coupling in myotubes expressing central core disease mutations in RyR1. *J Physiol*. 2011;589(pt 19):4649-4669.
185. Vega AV, Avila G. CGRP, a vasodilator neuropeptide that stimulates neuromuscular transmission and EC coupling. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(3):394-403.
186. Rodrigo J, Polak JM, Terenghi G, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive sensory and motor nerves of the mammalian palate. *Histochemistry*. 1985;82(1):67-74.
187. Tarabal O, Caldero J, Ribera J, et al. Regulation of motoneuronal calcitonin gene-related peptide (CGRP) during axonal growth and neuromuscular synaptic plasticity induced by botulinum toxin in rats. *Eur J Neurosci*. 1996;8(4):829-836.
188. Fernandez HL, Chen M, Nadelhaft I, Durr JA. Calcitonin gene-related peptides: their binding sites and receptor accessory proteins in adult mammalian skeletal muscles. *Neuroscience*. 2003;119(2):335-345.
189. Rossi SG, Dickerson IM, Rotundo RL. Localization of the calcitonin gene-related peptide receptor complex at the vertebrate neuromuscular junction and its role in regulating acetylcholinesterase expression. *J Biol Chem*. 2003;278(27):24994-25000.
190. Lindsay RM, Harmar AJ. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature*. 1989;337(6205):362-364.
191. Gwak YS, Nam TS, Paik KS, Hulsebosch CE, Leem JW. Attenuation of mechanical hyperalgesia following spinal cord injury by administration of antibodies to nerve growth factor in the rat. *Neurosci Lett*. 2003;336(2):117-120.
192. Hofer AM. Signal transduction and second messengers. In: Sperelakis N, ed. *Cell Physiology Source Book*. 4th ed. London, England: Academic Press; 2012:85-98.
193. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(7):517-529.
194. Qiu F, Qiu CY, Cai H, et al. Oxytocin inhibits the activity of acid-sensing ion channels through the vasopressin, V1A receptor in primary sensory neurons. *Br J Pharmacol*. 2014;171(12):3065-3076.
195. Zhang W, Yu G, Zhang M. ARA 290 relieves pathophysiological pain by targeting TRPV1 channel: integration between immune system and nociception. *Peptides*. 2016;76:73-79.
196. Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*. 2000;87(2):113-119.
197. Flor H. The functional organization of the brain in chronic pain. *Prog Brain Res*. 2000;129:313-322.
198. Riley JL III, Gilbert GH, Heft MW. Orofacial pain symptom prevalence: selective sex differences in the elderly? *Pain*. 1998;76(1-2):97-104.
199. Fillingim RB. Sex, Gender and Pain. Vol 17. Seattle, WA: IASP Press; 2000.
200. Rhudy JL, Bartley EJ, Williams AE, et al. Are there sex differences in affective modulation of spinal nociception and pain? *J Pain*. 2010;11(12):1429-1441.
201. Yunus MB. Psychological factors in fibromyalgia syndrome. *J Musculoskelet Pain*. 1994;2(1):87-91.
202. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*. 1998;57 suppl 2:61-62.
203. Ablin JN, Buskila D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):20-28.
204. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health*. 2016;31(2):281-294.
205. Neck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):989-1002.
206. Loke H, Harley V, Lee J. Biological factors underlying sex differences in neurological disorders. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;65:139-150.
207. Eichhorn N, Treede RD, Schuh-Hofer S. The role of sex in sleep deprivation related changes of nociception and conditioned pain modulation. *Neuroscience*. 2017. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.09.044.

208. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL III. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009;10(5):447-485.
209. Monroe TB, Fillingim RB, Bruehl SP, et al. Sex differences in brain regions modulating pain among older adults: a cross-sectional resting state functional connectivity study. *Pain Med*. 2017. doi:10.1093/pm/pxn084.
210. Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*. 1998;76(1-2):223-229.
211. Goffaux P, Michaud K, Gaudreau J, Chalye P, Rainville P, Marchand S. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. *Pain*. 2011;152(9):2065-2073.
212. Belanger C, Blais Morin B, Brousseau A, et al. Unpredictable pain timings lead to greater pain when people are highly intolerant of uncertainty. *Scand J Pain*. 2017;17:367-372.
213. Kindler LL, Valencia C, Fillingim RB, George SZ. Sex differences in experimental and clinical pain sensitivity for patients with shoulder pain. *Eur J Pain*. 2011;15(2):118-123.
214. Valencia C, Kindler LL, Fillingim RB, George SZ. Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:182.
215. Traub RJ, Ji Y. Sex differences and hormonal modulation of deep tissue pain. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(4):350-366.
216. Gaumond I, Arsenault P, Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res*. 2005;1052(1):105-111.
217. Melchior M, Poisbeau P, Gaumond I, Marchand S. Insights into the mechanisms and the emergence of sex-differences in pain. *Neuroscience*. 2016;338:63-80.
218. Qu ZW, Liu TT, Ren C, et al. 17Beta-estradiol enhances ASIC activity in primary sensory neurons to produce sex difference in acidosis-induced nociception. *Endocrinology*. 2015;156(12):4660-4671.
219. Rowan MP, Berg KA, Roberts JL, Hargreaves KM, Clarke WP. Activation of estrogen receptor alpha enhances bradykinin signaling in peripheral sensory neurons of female rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(3):526-532.
220. Ralya A, McCarson KE. Acute estrogen surge enhances inflammatory nociception without altering spinal Fos expression. *Neurosci Lett*. 2014;575:91-95.
221. Gu Y, Chen Y, Zhang X, Li GW, Wang C, Huang LY. Neuronal soma-satellite glial cell interactions in sensory ganglia and the participation of purinergic receptors. *Neuron Glia Biol*. 2010;6(1):53-62.
222. Rajasekhar P, Poole DP, Liedtke W, Bunnett NW, Veldhuis NA. P2Y1 receptor activation of the TRPV4 ion channel enhances purinergic signaling in satellite glial cells. *J Biol Chem*. 2015;290(48):29051-29062.
223. Magni G, Ceruti S. The purinergic system and glial cells: emerging costars in nociception. *Biomed Res Int*. 2014;2014:495789.
224. Magni G, Riccio D, Ceruti S. Tackling chronic pain and inflammation through the purinergic system. *Curr Med Chem*. 2017. doi:10.2174/0929867324666170710110630.
225. Saez PJ, Vargas P, Shoji KE, Harcha PA, Lennon-Dumenil AM, Saez JC. ATP promotes the fast migration of dendritic cells through the activity of pannexin 1 channels and P2X7 receptors. *Sci Signal*. 2017;10(506).
226. Devesa I, Ferrandiz-Huertas C, Mathivanan S, et al. alphaCGRP is essential for algescic exocytotic mobilization of TRPV1 channels in peptidergic nociceptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(51):18345-18350.
227. Rollman GB, Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain*. 2001;17(1):20-24.
228. Roza C, Reeh PW. Substance P, calcitonin gene related peptide and PGE2 co-released from the mouse colon: a new model to study nociceptive and inflammatory responses in viscera, in vitro. *Pain*. 2001;93(3):213-219.
229. Joca HC, Vieira DC, Vasconcelos AP, Araujo DA, Cruz JS. Carvacrol modulates voltage-gated sodium channels kinetics in dorsal root ganglia. *Eur J Pharmacol*. 2015;756:22-29.
230. Dai Y. TRPs and pain. *Semin Immunopathol*. 2016;38(3):277-291.
231. Caterina MJ. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R64-R76.
232. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389(6653):816-824.
233. Roohbakhsh A, Shamsizadeh A. Opioids and TRPV1 receptors. In: Preedy VR, ed. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. Vol 1. London, England: Academic Press; 2016:433-442.
234. Backes TM, Rossler OG, Hui X, Grotzinger C, Lipp P, Thiel G. Stimulation of TRPV1 channels activates the AP-1 transcription factor. *Biochem Pharmacol*. 2018;150:160-169.
235. Nersesyan Y, Demirkhanyan L, Cabezas-Bratesco D, et al. Oxytocin modulates nociception as an agonist of pain-sensing TRPV1. *Cell Rep*. 2017;21(6):1681-1691.
236. Deval E, Lingueglia E. Acid-sensing ion channels and nociception in the peripheral and central nervous systems. *Neuropharmacology*. 2015;94:49-57.
237. Walder RY, Rasmussen LA, Rainier JD, Light AR, Wemmie JA, Sluka KA. ASIC1 and ASIC3 play different roles in the development of Hyperalgesia after inflammatory muscle injury. *J Pain*. 2010;11(3):210-218.
238. Wu J, Lewis AH, Grandl J. Touch, tension, and transduction—the function and regulation of piezo ion channels. *Trends Biochem Sci*. 2017;42(1):57-71.
239. Vick JS, Askwith CC. ASICs and neuropeptides. *Neuropharmacology*. 2015;94:36-41.
240. Martinez-Rojas VA, Barragan-Iglesias P, Rocha-Gonzalez HI, Murbartian J, Granados-Soto V. Role of TRPV1 and ASIC3 in formalin-induced secondary allodynia and hyperalgesia. *Pharmacol Rep*. 2014;66(6):964-971.
241. Parpaite T, Coste B. Piezo channels. *Curr Biol*. 2017;27(7):R250-R252.
242. Pereira V, Busserolles J, Christin M, et al. Role of the TREK2 potassium channel in cold and warm thermosensation and in pain perception. *Pain*. 2014;155(12):2534-2544.
243. Deba F, Bessac BF. Anoctamin-1 Cl(-) channels in nociception: activation by an N-arylaminothiazole and capsaicin and inhibition by T16A[inh]-A01. *Mol Pain*. 2015;11:55.
244. Kwon SG, Roh DH, Yoon SY, et al. Role of peripheral sigma-1 receptors in ischaemic pain: potential interactions with ASIC and P2X receptors. *Eur J Pain*. 2016;20(4):594-606.
245. Huang D, Huang S, Peers C, Du X, Zhang H, Gamper N. GABAB receptors inhibit low-voltage activated and high-voltage activated Ca(2+) channels in sensory neurons via distinct mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;465(2):188-193.
246. Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010;330(6000):55-60.
247. Lolignier S, Eijkelkamp N, Wood JN. Mechanical allodynia. *Pflugers Arch*. 2015;467(1):133-139.
248. Eskander MA, Ruparel S, Green DP, et al. Persistent nociception triggered by nerve growth factor (NGF) is mediated by TRPV1 and oxidative mechanisms. *J Neurosci*. 2015;35(22):8593-8603.
249. Diniz DA, Petrocchi JA, Navarro LC, et al. Serotonin induces peripheral mechanical antihyperalgesic effects in mice. *Eur J Pharmacol*. 2015;767:94-97.
250. Ren C, Gan X, Wu J, Qiu CY, Hu WP. Enhancement of acid-sensing ion channel activity by metabotropic P2Y UTP receptors in primary sensory neurons. *Purinergic Signal*. 2016;12(1):69-78.
251. Letts JA, Sazanov LA. Clarifying the supercomplex: the higher-order organization of the mitochondrial electron transport chain. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(10):800-808.
252. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain*. 2014;155(4):663-665.
253. Giesecke T, Gracely RH, Clauw DJ, et al. Central pain processing in chronic low back pain. Evidence for reduced pain inhibition [in German]. *Schmerz*. 2006;20(5):411-414, 416-417.
254. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*. 2009;63(4):533-543.
255. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol*. 1995;46(6):575-605.
256. Ennis M, Behbehani M, Shipley MT, Van Bockstaele EJ, Aston-Jones G. Projections from the periaqueductal gray to the rostromedial pericoerulear region and nucleus locus coeruleus: anatomic and physiologic studies. *J Comp Neurol*. 1991;306(3):480-494.
257. Murphy AZ, Behbehani MM. Role of norepinephrine in the interaction between the lateral reticular nucleus and the nucleus raphe magnus: an electrophysiological and behavioral study. *Pain*. 1993;55(2):183-193.
258. De Felice M, Ossipov MH. Cortical and subcortical modulation of pain. *Pain Manag*. 2016;6(2):111-120.
259. Tang NM, Dong HW, Wang XM, Tsui ZC, Han JS. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: conversion of low responder rats into high responders. *Pain*. 1997;71(1):71-80.
260. Rosen A, Zhang YX, Lund I, Lundeberg T, Yu LC. Substance P microinjected into the periaqueductal gray matter induces antinociception and is released following morphine administration. *Brain Res*. 2004;1001(1-2):87-94.
261. Drew GM, Lau BK, Vaughan CW. Substance P drives endocannabinoid-mediated disinhibition in a midbrain descending analgesic pathway. *J Neurosci*. 2009;29(22):7220-7229.
262. Rigoard P, Blond S, David R, Mertens P. Pathophysiological characterisation of back pain generators in failed back surgery syndrome (part B). *Neurochirurgie*. 2015;61 suppl 1:S35-S44.
263. McMahon SB, Wall PD. Descending excitation and inhibition of spinal cord lamina I projection neurons. *J Neurophysiol*. 1988;59(4):1204-1219.
264. Rahman W, Sikandar S, Suzuki R, Hunt SP, Dickenson AH. Superficial NK1 expressing spinal dorsal horn neurones modulate inhibitory neurotransmission mediated by spinal GABA(A) receptors. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):278-283.
265. Rahman W, Suzuki R, Hunt SP, Dickenson AH. Selective ablation of dorsal horn NK1 expressing cells reveals a modulation of spinal alpha2-adrenergic inhibition of dorsal horn neurones. *Neuropharmacology*. 2008;54(8):1208-1214.

266. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002;25(6):319-325.
267. Guo W, Miyoshi K, Dubner R, et al. Spinal 5-HT₃ receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glia signaling cascade. *Mol Pain.* 2014;10:35.
268. Tian B, Wang XL, Huang Y, et al. Peripheral and spinal 5-HT receptors participate in cholestatic itch and antinociception induced by bile duct ligation in rats. *Sci Rep.* 2016;6:36286.
269. Bannister K, Bee LA, Dickenson AH. Preclinical and early clinical investigations related to monoaminergic pain modulation. *Neurotherapeutics.* 2009;6(4):703-712.
270. Green GM, Scarth J, Dickenson A. An excitatory role for 5-HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT₃ receptors in the anaesthetized rat. *Pain.* 2000;89(1):81-88.
271. Rahman W, Bauer CS, Bannister K, Vonsy JL, Dolphin AC, Dickenson AH. Descending serotonergic facilitation and the antinociceptive effects of pregabalin in a rat model of osteoarthritic pain. *Mol Pain.* 2009;5:45.
272. Dogrul A, Ossipov MH, Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res.* 2009;1280:52-59.
273. Kato G, Yasaka T, Katafuchi T, et al. Direct GABAergic and glycinergic inhibition of the substantia gelatinosa from the rostral ventromedial medulla revealed by in vivo patch-clamp analysis in rats. *J Neurosci.* 2006;26(6):1787-1794.
274. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):143-151.
275. Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain.* 2005;118(1-2):215-223.
276. Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Van Loo M, Cras P. Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study. *Clin Rheumatol.* 2013;32(1):23-31.
277. Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Differential pain modulation properties in central neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain.* 2016;157(7):1415-1424.
278. Mense S. Descending antinociception and fibromyalgia. *Z Rheumatol.* 1998;57 suppl 2:23-26.
279. Bannister K, Dickenson AH. What the brain tells the spinal cord. *Pain.* 2016;157(10):2148-2151.
280. Nuseir K, Proudfoot HK. Bidirectional modulation of nociception by GABA neurons in the dorsolateral pontine tegmentum that tonically inhibit spinally projecting noradrenergic A7 neurons. *Neuroscience.* 2000;96(4):773-783.
281. Gall O, Villanueva L, Bouhassira D, Le Bars D. Spatial encoding properties of subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *Brain Res.* 2000;873(1):131-134.
282. Villanueva L. Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems. *Pain.* 2009;143(3):161-162.
283. Villanueva L, Cadden SW, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): evidence for post-synaptic inhibition of trigeminal nucleus caudalis convergent neurones. *Brain Res.* 1984;321(1):165-168.
284. Villanueva L, Cadden SW, Le Bars D. Evidence that diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) are mediated by a final post-synaptic inhibitory mechanism. *Brain Res.* 1984;298(1):67-74.
285. Villanueva L, Peschanski M, Calvino B, Le Bars D. Ascending pathways in the spinal cord involved in triggering of diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *J Neurophysiol.* 1986;55(1):34-55.
286. Chebbi R, Boyer N, Monconduit L, Artola A, Luccarini P, Dalle R. The nucleus raphe magnus OFF-cells are involved in diffuse noxious inhibitory controls. *Exp Neurol.* 2014;256:39-45.
287. Campbell CM, France CR, Robinson ME, Logan HL, Geffken GR, Fillingim RB. Ethnic differences in diffuse noxious inhibitory controls. *J Pain.* 2008;9(8):759-766.
288. Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain.* 2010;150(2):309-318.
289. France CR, Suchowicki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain.* 1999;81(1-2):77-84.
290. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* 2006;10(1):77-88.
291. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain.* 2003;102(1-2):1-8.
292. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain.* 2009;10(6):556-572.
293. Geber C, Klein T, Azad S, et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain.* 2011;152(3):548-556.
294. Shakoor N, Agrawal A, Block JA. Reduced lower extremity vibratory perception in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2008;59(1):117-121.
295. van Deursen RW, Sanchez MM, Derr JA, Becker MB, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. Vibration perception threshold testing in patients with diabetic neuropathy: ceiling effects and reliability. *Diabet Med.* 2001;18(6):469-475.
296. Pestronk A, Florence J, Levine T, et al. Sensory exam with a quantitative tuning fork: rapid, sensitive and predictive of SNAP amplitude. *Neurology.* 2004;62(3):461-464.
297. Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain.* 2007;129(3):256-259.
298. Xing H, Chen M, Ling J, Tan W, Gu JG. TRPM8 mechanism of cold allodynia after chronic nerve injury. *J Neurosci.* 2007;27(50):13680-13690.
299. Bevan S, Quallo T, Andersson DA. Trpv1. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;222:207-245.
300. Courtney CA, Kavchak AE, Lowry CD, O'Hearn MA. Interpreting joint pain: quantitative sensory testing in musculoskeletal management. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2010;40(12):818-825.
301. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain.* 2007;23(9):760-766.
302. Vanderwee L, Oostendorp RA, Vaes P, Duquet W. Pressure algometry in manual therapy. *Man Ther.* 1996;1(5):258-265.
303. Courtney CA, Fernández-de-Las-Peñas C, Bond S. Mechanisms of chronic pain—key considerations for appropriate physical therapy management. *J Man Manip Ther.* 2017;25(3):118-127.
304. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, et al. Quantitative Sensory Testing (QST). *Schmerz.* 2016. doi:10.1007/s00482-015-0093-2.
305. Ambite-Quesada S, Arias-Burja JL, Courtney CA, Arendt-Nielsen L, Fernández-de-Las-Peñas C. Exploration of quantitative sensory testing in latent trigger points and referred pain areas. *Clin J Pain.* 2018;34(5):409-414.
306. Wall PD, Woolf CJ. Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J Physiol.* 1984;356:443-458.
307. Niddam DM, Chan RC, Lee SH, Yeh TC, Hsieh JC. Central modulation of pain evoked from myofascial trigger point. *Clin J Pain.* 2007;23(5):440-448.
308. Niddam DM, Chan RC, Lee SH, Yeh TC, Hsieh JC. Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *Neuroimage.* 2008;39(3):1299-1306.
309. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther.* 2009;14(5):531-538.
310. Simons DG. Muscle pain syndromes—part I. *Am J Phys Med.* 1975;54(6):289-311.
311. Simons DG. Muscle pain syndromes—part II. *Am J Phys Med.* 1976;55(1):15-42.
312. Simons DG. Cardiology and myofascial trigger points: Janet G. Travell's contribution. *Tex Heart Inst J.* 2003;30(1):3-7.
313. Baldry PE. *Acupuncture, Trigger Points and Musculoskeletal Pain. A Scientific Approach to Acupuncture for Use by Doctors and Physiotherapists in the Diagnosis and Management of Myofascial Trigger Point Pain.* 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
314. Baldry P, Yunus M, Inanici F, Hazelman B. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Syndromes.* Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 2001.
315. Steindler A. The interpretation of sciatic radiation and the syndrome of low-back pain. *J Bone Joint Surg Am.* 1940;22:28-34.
316. Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgrad Med.* 1952;11(5):425-434.
317. Kellgren JH. Observations on referred pain arising from muscle. *Clin Sci.* 1938;3:175-190.
318. Kellgren JH. A preliminary account of referred pains arising from muscle. *Br Med J.* 1938;1:325-327.
319. Kellgren JH. Deep pain sensibility. *Lancet.* 1949;1(6562):943-949.
320. Lewis T, Kellgren JH. Observations relating to referred pain, visceromotor reflexes and other associated phenomena. *Clin Sci.* 1939;4:47-71.
321. Simons DG, Travell J. Myofascial trigger points, a possible explanation. *Pain.* 1981;10(1):106-109.
322. Simons DG, Travell JG. Myofascial origins of low back pain. 3. Pelvic and lower extremity muscles. *Postgrad Med.* 1983;73(2):99-105, 108.
323. Simons DG, Travell JG. Myofascial origins of low back pain. 2. Torso muscles. *Postgrad Med.* 1983;73(2):81-92.
324. Simons DG, Travell JG. Myofascial origins of low back pain. 1. Principles of diagnosis and treatment. *Postgrad Med.* 1983;73(2):66, 68-70, 73 passim.
325. Simons DG, Travell J. Chapter 2.A.7. Myofascial pain syndromes. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain.* Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1984:263-276.
326. Travell J. Pain mechanisms in connective tissue. Paper presented at: Connective tissues transactions of the second conference 1952; New York.
327. Travell J. Ethyl chloride spray for painful muscle spasm. *Arch Phys Med Rehabil.* 1952;33(5):291-298.

328. Travell J. Referred pain from skeletal muscle; the pectoralis major syndrome of breast pain and soreness and the sternomastoid syndrome of headache and dizziness. *N Y State J Med*. 1955;55(3):331-340.
329. Travell J. Temporomandibular joint pain referred from muscles of the head and neck. *J Prosthet Dent*. 1960;10:745-763.
330. Travell J. Mechanical headache. *Headache*. 1967;7(1):23-29.
331. Travell J. Myofascial trigger points: clinical view. In: Bonica JJ, Albe-Fessard D, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol 1. New York, NY: Raven Press; 1976:919-926.
332. Travell J. Identification of myofascial trigger point syndromes: a case of atypical facial neuralgia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1981;62(3):100-106.
333. Weeks VD, Travell J. *How to Give Painless Injections*. AMA Scientific Exhibits. New York, NY: Grune & Stratton; 1957:318-322.
334. Chen Q, Basford JR, An KN. Ability of magnetic resonance elastography to assess taut bands. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2008;23(5):623-629.
335. Chen Q, Bensamoun S, Basford JR, Thompson JM, An KN. Identification and quantification of myofascial taut bands with magnetic resonance elastography. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(12):1658-1661.
336. Chen Q, Wang HJ, Gay RE, et al. Quantification of myofascial taut bands. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(1):67-73.
337. Sikdar S, Shah JP, Gebreab T, et al. Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize myofascial trigger points and surrounding soft tissue. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(11):1829-1838.
338. Turo D, Otto P, Egorov V, Sarvazyan A, Gerber LH, Sikdar S. Elastography and tactile imaging for mechanical characterization of superficial muscles. *J Acoust Soc Am*. 2012;132(3):1983.
339. Turo D, Otto P, Hossain M, et al. Novel use of ultrasound elastography to quantify muscle tissue changes after dry needling of myofascial trigger points in patients with chronic myofascial pain. *J Ultrasound Med*. 2015;34(12):2149-2161.
340. Turo D, Otto P, Shah JP, et al. Ultrasonic characterization of the upper trapezius muscle in patients with chronic neck pain. *Ultrason Imaging*. 2013;35(2):173-187.
341. Bubnov RV. The use of trigger point "dry" needling under ultrasound guidance for the treatment of myofascial pain (technological innovation and literature review). *Lik Sprava*. 2010(5-6):56-64.
342. Rha DW, Shin JC, Kim YK, Jung JH, Kim YU, Lee SC. Detecting local twitch responses of myofascial trigger points in the lower-back muscles using ultrasonography. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(10):1576.e1-1580.e1.
343. Maher RM, Hayes DM, Shinohara M. Quantification of dry needling and posture effects on myofascial trigger points using ultrasound shear-wave elastography. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(11):2146-2150.
344. Muller CE, Aranha MF, Gavião MB. Two-dimensional ultrasound and ultrasound elastography imaging of trigger points in women with myofascial pain syndrome treated by acupuncture and electroacupuncture: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Ultrason Imaging*. 2015;37(2):152-167.
345. Gerwin RD, Duranleau D. Ultrasound identification of the myofascial trigger point. *Muscle Nerve*. 1997;20(6):767-768.
346. Wolfe F, Simons DG, Friction J, et al. 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*. 1992;19(6):944-951.
347. Nice DA, Riddle DL, Lamb RL, Mayhew TP, Rucker K. Interrater reliability of judgments of the presence of trigger points in patients with low back pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73(10):893-898.
348. Lucas N, Macaskill P, Irwig L, Moran R, Bogduk N. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *Clin J Pain*. 2009;25(1):80-89.
349. Lew PC, Lewis J, Story I. Inter-therapist reliability in locating latent myofascial trigger points using palpation. *Man Ther*. 1997;2(2):87-90.
350. Gerwin RD, Shannon S, Hong C-Z, Hubbard DR, Gevirtz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain*. 1997;69:65-73.
351. Bron C, Franssen J, Wensing M, Oostendorp RA. Interrater reliability of palpation of myofascial trigger points in three shoulder muscles. *J Man Manip Ther*. 2007;15(4):203-215.
352. Barbero M, Bertoli P, Cescon C, Macmillan F, Coutts F, Gatti R. Intra-rater reliability of an experienced physiotherapist in locating myofascial trigger points in upper trapezius muscle. *J Man Manip Ther*. 2012;20(4):171-177.
353. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, et al. Identification of myofascial trigger points in breast cancer survivors with upper limb pain: interrater reliability. *Pain Med*. 2017. doi:10.1093/pm/pnx299.
354. Mayoral del Moral O, Torres Lacomba M, Russell IJ, Sanchez Mendez AO, Sanchez Sanchez B. Validity and reliability of clinical examination in the diagnosis of myofascial pain syndrome and myofascial trigger points in upper quarter muscles. *Pain Med*. 2017. doi:10.1093/pm/pnx315.
355. Mora-Relucio R, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, et al. Experienced versus inexperienced interexaminer reliability on location and classification of myofascial trigger point palpation to diagnose lateral epicondylalgia: an observational cross-sectional study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:6059719.
356. Al-Shenqiti AM, Oldham JA. Test-retest reliability of myofascial trigger point detection in patients with rotator cuff tendonitis. *Clin Rehabil*. 2005;19(5):482-487.
357. Anders HL, Corrie M, Jan H, et al. Standardized simulated palpation training—development of a palpation trainer and assessment of palpatory skills in experienced and inexperienced clinicians. *Man Ther*. 2010;15(3):254-260.
358. Myburgh C, Lauridsen HH, Larsen AH, Hartvigsen J. Standardized manual palpation of myofascial trigger points in relation to neck/shoulder pain; the influence of clinical experience on inter-examiner reproducibility. *Man Ther*. 2011;16(2):136-140.
359. McEvoy J, Huijbregts PA. Reliability of myofascial trigger point palpation: a systematic review. In: Dommerholt J, Huijbregts PA, eds. *Myofascial Trigger Points: Pathophysiology and Evidence-Informed Diagnosis and Management*. Boston, MA: Jones & Bartlett; 2011:65-88.
360. Rozenfeld E, Finestone AS, Moran U, Damri E, Kalichman L. Test-retest reliability of myofascial trigger point detection in hip and thigh areas. *J Bodyw Mov Ther*. 2017;21(4):914-919.
361. Hoyle JA, Marras WS, Sheedy JE, Hart DE. Effects of postural and visual stressors on myofascial trigger point development and motor unit rotation during computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011;21(1):41-48.
362. 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):115-124.
363. Chen S-M, Chen JT, 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 Musculoskelet Pain*. 2000;8(3):83-92.
364. Hagg GM. Static work and myalgia—a new explanation model. In: Andersson PA, Hobart DJ, Danoff JV, eds. *Electromyographical Kinesiology*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1991:115-199.
365. Hagg GM. The Cinderella hypothesis. In: Johansson H, Windhorst U, Djupsjobacka M, Passotore M, eds. *Chronic Work-Related Myalgia*. Gavle, Sweden: University Press; 2003:127-132.
366. Forsman M, Kadefors R, Zhang Q, Birch L, Palmerud G. Motor-unit recruitment in the trapezius muscle during arm movements and in VDU precision work. *Int J Ind Ergon*. 1999;24:619-630.
367. Zennaro D, Laubli T, Krebs D, Klipstein A, Krueger H. Continuous, intermittent and sporadic motor unit activity in the trapezius muscle during prolonged computer work. *J Electromyogr Kinesiol*. 2003;13(2):113-124.
368. Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Kasch H, Bach FW, Jensen TS. Evoked pain in the motor endplate region of the brachial biceps muscle: an experimental study. *Muscle Nerve*. 2004;29(3):393-400.
369. Wessler I. Acetylcholine release at motor endplates and autonomic neuroeffector junctions: a comparison. *Pharmacol Res*. 1996;33(2):81-94.
370. Malomouzh AI, Mukhtarov MR, Nikolsky EE, Vyskocil F. Muscarinic M1 acetylcholine receptors regulate the non-quantal release of acetylcholine in the rat neuromuscular junction via NO-dependent mechanism. *J Neurochem*. 2007;102(6):2110-2117.
371. Magleby KL, Pallotta BS. A study of desensitization of acetylcholine receptors using nerve-released transmitter in the frog. *J Physiol*. 1981;316:225-250.
372. Choi RC, Siow NL, Cheng AW, et al. ATP acts via P2Y1 receptors to stimulate acetylcholinesterase and acetylcholine receptor expression: transduction and transcription control. *J Neurosci*. 2003;23(11):4445-4456.
373. Malomouzh AI, Nikolsky EE, Vyskocil F. Purine P2Y receptors in ATP-mediated regulation of non-quantal acetylcholine release from motor nerve endings of rat diaphragm. *Neurosci Res*. 2011;71(3):219-225.
374. Liu QG, Liu L, Huang QM, Nguyen TT, Ma YT, Zhao JM. Decreased spontaneous electrical activity and acetylcholine at myofascial trigger spots after dry needling treatment: a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:3938191.
375. 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):251-255.
376. Grinnell AD, Chen BM, Kashani A, Lin J, Suzuki K, Kidokoro Y. The role of integrins in the modulation of neurotransmitter release from motor nerve terminals by stretch and hypertonicity. *J Neurocytol*. 2003;32(5-8):489-503.
377. Chen BM, Grinnell AD. Kinetics, Ca²⁺ dependence, and biophysical properties of integrin-mediated mechanical modulation of transmitter release from frog motor nerve terminals. *J Neurosci*. 1997;17(3):904-916.
378. Smillie SJ, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its role in hypertension. *Neuropeptides*. 2011;45(2):93-104.
379. Durham PL, Vause CV. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists in the treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010;24(7):539-548.
380. 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):117-120.
381. Shah JP. A novel microanalytical technique for assaying soft tissue demonstrates significant quantitative biochemical differences in 3 clinically distinct groups: normal, latent, and active (Abstract). *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(9):A4.

382. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(1):16-23.
383. Shah JP, Gilliams EA. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome. *J Bodyw Mov Ther.* 2008;12(4):371-384.
384. Dommerholt J, Bron C, Franssen J. Myofascial trigger points; an evidence-informed review. *J Manual Manipulative Ther.* 2006;14(4):203-221.
385. Bruckle W, Suckfull M, Fleckenstein W, Weiss C, Muller W. Gewebe-pO₂-Messung in der verspannten Rückenmuskulatur (m. erector spinae). [Tissue pO₂ measurement in taut back musculature (m. erector spinae)]. *Z Rheumatol.* 1990;49(4):208-216.
386. Balllyns JJ, Shah JP, Hammond J, Gebreab T, Gerber LH, Sikdar S. Objective sonographic measures for characterizing myofascial trigger points associated with cervical pain. *J Ultrasound Med.* 2011;30(10):1331-1340.
387. Deval E, Gasull X, Noel J, et al. Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacol Ther.* 2010;128(3):549-558.
388. Sluka KA, Gregory NS. The dichotomized role for acid sensing ion channels in musculoskeletal pain and inflammation. *Neuropharmacology.* 2015;94:58-63.
389. Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle Nerve.* 2001;24(1):37-46.
390. Sluka KA, Price MP, Breese NM, Stucky CL, Wemmie JA, Welsh MJ. Chronic hyperalgesia induced by repeated acid injections in muscle is abolished by the loss of ASIC3, but not ASIC1. *Pain.* 2003;106(3):229-239.
391. Sluka KA, Radhakrishnan R, Benson CJ, et al. ASIC3 in muscle mediates mechanical, but not heat, hyperalgesia associated with muscle inflammation. *Pain.* 2007;129(1-2):102-112.
392. Sluka KA, Rohlwing JJ, Bussey RA, Eikenberry SA, Wilken JM. Chronic muscle pain induced by repeated acid injection is reversed by spinally administered mu- and delta-, but not kappa-, opioid receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(3):1146-1150.
393. Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine.* 1993;18(13):1803-1807.
394. Simons DG. Do endplate noise and spikes arise from normal motor endplates? *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80(2):134-140.
395. Simons DG. New views of myofascial trigger points: etiology and diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(1):157-159.
396. Simons DG, Hong CZ, Simons LS. Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(3):212-222.
397. 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):790-794.
398. Tsai CT, Hsieh LF, Kuan TS, Kao MJ, Chou LW, Hong CZ. Remote effects of dry needling on the irritability of the myofascial trigger point in the upper trapezius muscle. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;89(2):133-140.
399. Kuan T-A, Lin T-S, Chen JT, Chen S-M, Hong C-Z. No increased neuromuscular jitter at rabbit skeletal muscle trigger spot spontaneous electrical activity sites. *J Musculoskelet Pain.* 2000;8(3):69-82.
400. Coupe C, Midttun A, Hilden J, Jorgensen U, Oxholm P, Fuglsang-Frederiksen A. Spontaneous needle electromyographic activity in myofascial trigger points in the infraspinatus muscle: a blinded assessment. *J Musculoskelet Pain.* 2001;9(3):7-16.
401. Macgregor J, Graf von Schweinitz D. Needle electromyographic activity of myofascial trigger points and control sites in equine cleidobrachialis muscle—an observational study. *Acupunct Med.* 2006;24(2):61-70.
402. Ge HY, Fernández-de-Las-Peñas C, Yue SW. Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chin Med.* 2011;6:13.
403. Chen JT, Chung KC, Hou CR, Kuan TS, Chen SM, Hong CZ. Inhibitory effect of dry needling on the spontaneous electrical activity recorded from myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscle. *Am J Phys Med Rehabil.* 2001;80(10):729-735.
404. Chen JT, Kuan T-S, Hong C-Z. Inhibitory effect of calcium channel blocker on the spontaneous electrical activity of myofascial trigger point (Abstract). *J Musculoskelet Pain.* 1998;6(suppl 2):24.
405. Kuan TS, Chen JT, Chen SM, Chien CH, Hong CZ. Effect of botulinum toxin on endplate noise in myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscle. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(7):512-520; quiz 521-513.
406. Chen S-M, Chen JT, Kuan T-S, Hong C-Z. Effect of neuromuscular blocking agent on the spontaneous activity of active loci in a myofascial trigger spot of rabbit skeletal muscle (Abstract). *J Musculoskelet Pain.* 1998;6(suppl 2):25.
407. Chen KH, Hong CZ, Kuo FC, Hsu HC, Hsieh YL. Electrophysiologic effects of a therapeutic laser on myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(12):1006-1014.
408. Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005;99(5):1977-1984.
409. Hsieh YL, Yang SA, Yang CC, Chou LW. Dry needling at myofascial trigger spots of rabbit skeletal muscles modulates the biochemicals associated with pain, inflammation, and hypoxia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:342165.
410. Hsieh YL, Hong CZ, Chou LW, Yang SA, Yang CC. Fluence-dependent effects of low-level laser therapy in myofascial trigger spots on modulation of biochemicals associated with pain in a rabbit model. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1): 209-216.
411. Willis WD. Retrograde signaling in the nervous system: dorsal root reflexes. In: Bradshaw RA, Dennis EA, eds. *Handbook of Cell Signaling*. Vol 3. San Diego, CA: Academic/Elsevier Press; 2004.
412. Zeilhofer HU, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(9):467-474.
413. 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;112(1):116-138.
414. Schafers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain.* 2003;104(3):579-588.
415. Vyklicky L, Knotkova-Urbancova H, Vitaskova Z, Vlachova V, Kress M, Reeh PW. Inflammatory mediators at acidic pH activate capsaicin receptors in cultured sensory neurons from newborn rats. *J Neurophysiol.* 1998;79(2): 670-676.
416. Jensen K, Tuxen 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;11(6):1127-1132.
417. Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. *Nature.* 1990;346(6281): 274-276.
418. Iuvone T, Den Bossche RV, D'Acquisto F, Carnuccio R, Herman AG. Evidence that mast cell degranulation, histamine and tumour necrosis factor alpha release occur in LPS-induced plasma leakage in rat skin. *Br J Pharmacol.* 1999;128(3):700-704.
419. 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;117(7):1545-1550.
420. Banks S, Jacobs D, Gevirtz R, Hubbard D. Effects of autogenic relaxation training on electromyographic activity in active myofascial trigger points. *J Musculoskelet Pain.* 1998;6(4):23-32.
421. Lewis C, Gevirtz R, Hubbard DR, et al. Needle trigger point and surface frontal EMG measurements of psychophysiological responses in tension-type headache patients. *Biofeedback Self Regul.* 1994;19(3):274-275.
422. Backman E, Bengtsson A, Bengtsson M, Lennmarken C, Henriksson KG. Skeletal muscle function in primary fibromyalgia. Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta Neurol Scand.* 1988;77(3):187-191.
423. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 1988;33(2):161-167.
424. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(5):385-389.
425. Maekawa K, Clark GT, Kuboki T. Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. *J Pain.* 2002;3(4):251-260.
426. Bowman WC, Marshall IG, Gibb AJ, Harborne AJ. Feedback control of transmitter release at the neuromuscular junction. *Trends Pharmacol Sci.* 1988;9(1):16-20.
427. Lund T, Osterud B. The effect of TNF-alpha, PMA, and LPS on plasma and cell-associated IL-8 in human leukocytes. *Thromb Res.* 2004;113(1):75-83.
428. 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;8(2):127-136.
429. Thunberg J, Ljubisavljevic M, Djupsjobacka M, Johansson H. Effects on the fusimotor-muscle spindle system induced by intramuscular injections of hypertonic saline. *Exp Brain Res.* 2002;142(3):319-326.
430. Chen KH, Hong CZ, Hsu HC, Wu SK, Kuo FC, Hsieh YL. Dose-dependent and ceiling effects of therapeutic laser on myofascial trigger spots in rabbit skeletal muscles. *J Musculoskelet Pain.* 2010;18(3):235-245.
431. Hong C-Z, Torigoe Y. Electrophysiological characteristics of localized twitch responses in responsive taut bands of rabbit skeletal muscle. *J Musculoskelet Pain.* 1994;2(2):17-43.
432. Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(7):863-872.
433. Koppenhaver SL, Walker MJ, Rettig C, et al. The association between dry needling-induced twitch response and change in pain and muscle function in patients with low back pain: a quasi-experimental study. *Physiotherapy.* 2017;103(2):131-137.
434. Perreault T, Dunning J, Butts R. The local twitch response during trigger point dry needling: is it necessary for successful outcomes? *J Bodyw Mov Ther.* 2017;21(4):940-947.
435. Dunning J, Butts R, Mourad F, Young I, Flannagan S, Perreault T. Dry needling: a literature review with implications for clinical practice guidelines. *Phys Ther.* 2014;19(4):252-265.
436. Ballantyne JC, Rathmell JP, Fishman SM. *Bonica's Management of Pain*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Williams; 2010.
437. Mense S. Referral of muscle pain: new aspects. *Amer Pain Soc J.* 1994;3(1):1-9.
438. Vecchiet L, Dragani L, De Bigontina P, Obleter G, Giamberardino MA. Chapter 19. Experimental referred pain and hyperalgesia from muscles in humans. In: Vecchiet L, Albe-Fessard D, Lindblom U, Giamberardino MA,

- eds. *New Trends in Referred Pain and Hyperalgesia*. Vol 27. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers; 1993:239-249.
439. Vecchiet L, Giamberardino MA. Referred pain: clinical significance, pathophysiology and treatment. In: Fischer AA, ed. *Myofascial Pain: Update in Diagnosis and Treatment*. Vol 8. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1997:119-136.
440. Vecchiet L, Vecchiet J, Giamberardino MA. Referred muscle pain: clinical and pathophysiological aspects. *Curr Rev Pain*. 1999;3(6):489-498.
441. Rubin TK, Lake S, van der Kooi S, et al. Predicting the spatiotemporal expression of local and referred acute muscle pain in individual subjects. *Exp Brain Res*. 2012;223(1):11-18.
442. Hooshmand H. Referred pain and trigger point. In: Hooshmand H, ed. *Chronic Pain: Reflex Sympathetic Dystrophy, Prevention and Management*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993:83-90.
443. Hwang M, Kang YK, Kim DH. Referred pain pattern of the pronator quadratus muscle. *Pain*. 2005;116(3):238-242.
444. Hwang M, Kang YK, Shin JY, Kim DH. Referred pain pattern of the abductor pollicis longus muscle. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(8):593-597.
445. Jaeger B. Myofascial referred pain patterns: the role of trigger points. *CDA J*. 1985;13(3):27-32.
446. Kleier DJ. Referred pain from a myofascial trigger point mimicking pain of endodontic origin. *J Endod*. 1985;11(9):408-411.
447. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, Arendt-Nielsen L. Generalised muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain*. 1999;83(2):229-234.
448. Fernández-de-Las-Peñas C, Galan-Del-Rio F, Alonso-Blanco C, Jimenez-Garcia R, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred pain from muscle trigger points in the masticatory and neck-shoulder musculature in women with temporomandibular disorders. *J Pain*. 2010;11(12):1295-1304.
449. Fernández-de-Las-Peñas C, Ge HY, Alonso-Blanco C, Gonzalez-Iglesias J, Arendt-Nielsen L. Referred pain areas of active myofascial trigger points in head, neck, and shoulder muscles, in chronic tension type headache. *J Bodyw Mov Ther*. 2010;14(4):391-396.
450. Fernández-de-las-Peñas C, Grobli C, Ortega-Santiago R, et al. Referred pain from myofascial trigger points in head, neck, shoulder, and arm muscles reproduces pain symptoms in blue-collar (manual) and white-collar (office) workers. *Clin J Pain*. 2012;28(6):511-518.
451. Giamberardino MA, Affaitati G, Iezzi S, Vecchiet L. Referred muscle pain and hyperalgesia from viscera. *J Musculoskelet Pain*. 1999;7(1/2):61-69.
452. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Svensson P, Jensen TS. Quantification of local and referred muscle pain in humans after sequential i.m. injections of hypertonic saline. *Pain*. 1997;69(1-2):111-117.
453. Hong C-Z, Chen Y-N, Twehous D, Hong DH. Pressure threshold for referred pain by compression on the trigger point and adjacent areas. *J Musculoskelet Pain*. 1996;4(3):61-79.
454. Fernández-de-Las-Peñas C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Pareja JA. Referred pain from trapezius muscle trigger points shares similar characteristics with chronic tension type headache. *Eur J Pain*. 2007;11(4):475-482.
455. Fernández-de-Las-Peñas C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Pareja JA. The local and referred pain from myofascial trigger points in the temporalis muscle contributes to pain profile in chronic tension-type headache. *Clin J Pain*. 2007;23(9):786-792.
456. Alonso-Blanco C, Fernández-de-Las-Peñas C, de-la-Llave-Rincon AI, Zarco-Moreno P, Galan-Del-Rio F, Svensson P. Characteristics of referred muscle pain to the head from active trigger points in women with myofascial temporomandibular pain and fibromyalgia syndrome. *J Headache Pain*. 2012;13(8):625-637.
457. Choi TW, Park HJ, Lee AR, Kang YK. Referred pain patterns of the third and fourth dorsal interosseous muscles. *Pain Physician*. 2015;18(3):299-304.
458. Gandevia SC, Phegan CM. Perceptual distortions of the human body image produced by local anaesthesia, pain and cutaneous stimulation. *J Physiol*. 1999;514 (pt 2):609-616.
459. Zhang Y, Ge HY, Yue SW, Kimura Y, Arendt-Nielsen L. Attenuated skin blood flow response to nociceptive stimulation of latent myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(2):325-332.
460. Ge HY, Arendt-Nielsen L. Latent myofascial trigger points. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):386-392.
461. Ge HY, Nie H, Madeleine P, Danneskiold-Samsoe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Contribution of the local and referred pain from active myofascial trigger points in fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2009;147(1-3):233-240.
462. Li LT, Ge HY, Yue SW, Arendt-Nielsen L. Nociceptive and non-nociceptive hypersensitivity at latent myofascial trigger points. *Clin J Pain*. 2009;25(2):132-137.
463. Wang C, Ge HY, Ibarra JM, Yue SW, Madeleine P, Arendt-Nielsen L. Spatial pain propagation over time following painful glutamate activation of latent myofascial trigger points in humans. *J Pain*. 2012;13(6):537-545.
464. Ruch TC. Pathophysiology of pain. In: Ruch TC, Patton HD, eds. *Physiology and Biophysics: The Brain and Neural Function*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1979:272-324.
465. Sinclair DC, Weddell G, Feindel WH. Referred pain and associated phenomena. *Brain*. 1948;71(2):184-211.
466. Theobald GW. The relief and prevention of referred pain. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1949;56(3):447-460.
467. Hoheisel U, Mense S, Simons DG, Yu XM. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neurosci Lett*. 1993;153(1):9-12.
468. Arendt-Nielsen L, Ge HY. Patho-physiology of referred muscle pain. In: Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Gerwin R, eds. *Tension-Type and Cervicogenic Headache: Patho-Physiology, Diagnosis and Treatment*. Boston, MA: Jones & Bartlett Publishers; 2009:51-59.
469. Mense S, Hoheisel U. New developments in the understanding of the pathophysiology of muscle pain. *J Musculoskelet Pain*. 1999;7(1/2):13-24.
470. Taguchi T, Hoheisel U, Mense S. Dorsal horn neurons having input from low back structures in rats. *Pain*. 2008;138(1):119-129.
471. Kuan TS, Hong CZ, Chen JT, Chen SM, Chien CH. The spinal cord connections of the myofascial trigger spots. *Eur J Pain*. 2007;11(6):624-634.
472. Arendt-Nielsen L, Sluka KA, Nie HL. Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *Pain*. 2008;140(3):465-471.
473. Srbely JZ, Dickey JP, Lee D, Lowerison M. Dry needle stimulation of myofascial trigger points evokes segmental anti-nociceptive effects. *J Rehabil Med*. 2010;42(5):463-468.
474. Staud R. Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):155-164.
475. Rubin TK, Gandevia SC, Henderson LA, Macefield VG. Effects of intramuscular anesthesia on the expression of primary and referred pain induced by intramuscular injection of hypertonic saline. *J Pain*. 2009;10(8):829-835.
476. Mellick GA, Mellick LB. Regional head and face pain relief following lower cervical intramuscular anesthetic injection. *Headache*. 2003;43(10):1109-1111.
477. Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur J Pain*. 2011;15(1):61-69.