

# No diagnóstico e tratamento das dores craniofaciais é importante avaliar a influência do sistema nervoso simpático?

## The influence of the sympathetic nervous system in the diagnosis and treatment of craniofacial pain

José Luciano Braun Filho

*Responsável pela Clínica de Dor do Hospital SOS Mão e Ortopedia,  
Responsável pela Clínica de Tratamento da Dor Luciano Braun,  
Membro da Sociedade Internacional de Cefaléia,  
Membro da Sociedade Internacional para o Estudo da Dor,  
Presidente da SBED (2000-2002), Editor chefe da revista da SBED:  
“Dor, pesquisa. Clínica e Terapêutica”, Certificado na área de  
atuação em dor emitido pela AMB/SBA*

Atualmente é notável o avanço no entendimento da dor neuropática, graças aos novos modelos de estudo em animais, ao maior conhecimento da fisiopatologia, aos meios diagnósticos e ao próprio tratamento. Apesar disso, está distante o estágio ideal de abordagem clínica e terapêutica dos pacientes portadores de alterações funcionais ou de lesão do sistema nervoso central (SNC) ou sistema nervoso periférico (SNP).

As dores neuropáticas, comprometendo a região craniofacial, podem ser originadas de lesões no segmento cefálico ou de condições primárias (migrânea, cefaléia tipo tensão, cefaléia em salvas) afetando o sistema nervoso central (SNC) ou sistema nervoso periférico (SNP).

É do conhecimento comum a necessidade de estabelecer um diagnóstico correto para que se possa conduzir adequadamente o paciente de dor crônica comprometendo a região craniofacial.

Nesse artigo será nossa intenção tentar alertar os profissionais que cuidam de pacientes com tais patologias da necessidade de avaliar uma possível atuação do sistema nervoso simpático (SNS), tendo em vista que o mesmo pode contribuir para o agravamento ou a manutenção da dor neuropática, independente da sua etiologia ou da região comprometida.

A face e as extremidades, por possuírem uma maior densidade de fibras simpáticas, são as regiões com maior

possibilidade de desenvolverem um quadro de dor neuropática com manutenção simpática.

A dor neuropática pode ser classificada de acordo com a patologia subjacente (neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética) ou pela região topográfica atingida (neuropatia periférica, central ou mixta). O importante é termos em mente que, independente do tipo de dor neuropática, ela poderá estar ou não agravada por um componente simpático.

Os pacientes com dor neuropática podem ser separados em dois grupos, conforme a resposta a um bloqueio seletivo do simpático ou o mecanismo de antagonismo alfa adrenérgico.<sup>2,23,150</sup> O componente da dor que é aliviado após específicos procedimentos simpaticolíticos é considerado **dor de manutenção simpática** (DMS). A DMS é um termo geral, que inclui a dor espontânea ou evocada por estímulos mecânicos ou térmicos, portanto é definida como um sintoma e não uma entidade clínica. A única maneira de se fazer o diagnóstico diferencial entre uma DMS e uma **dor independente do simpático** (DIS) é a eficácia de uma intervenção simpaticolítica.<sup>90</sup>

### MECANISMOS

O sistema nervoso simpático (SNS) responde reflexivamente após lesões com dor, mas com objetivos exclusivos de proteção.<sup>117</sup> Essa atividade isolada do SNS não in-

duz dor ou excitação dos neurônios somatosensoriais. No entanto, após lesão nervosa periférica, o SNS pode passar a desempenhar um papel importante na geração e manutenção da dor.<sup>88,89,101</sup> Essa hipótese diagnóstica encontra-se alicerçada no fato de que a dor de manutenção simpática (DMS) cessa quando se realiza o bloqueio da inervação simpática da região dolorida. Pode-se, portanto, definir a DMS como aquela que é mantida pela inervação simpática ou por catecolaminas circulantes.<sup>45</sup>

Entre os mecanismos prováveis para a manutenção da dor neuropática, a ativação do sistema nervoso eferente simpático por ocasião de lesões dos nociceptores aferentes primários já está bem definida.<sup>99</sup>

É racional acreditar que exista uma real ligação entre o SNS e o sistema nervoso sensorial após lesões nervosas periféricas. Essas alterações plásticas ocorrem tanto no SNP como no SNC.

A união entre o SNS e o sistema nervoso sensitivo, chamada por Michaelis<sup>141</sup> de ligação simpático-sensorial (LSS), ocorre em três níveis diferentes: 1) Em um neuroma após lesão parcial ou completa do nervo. Essa ligação entre fibras simpáticas e aferentes terminais é rara, particularmente quando o neuroma é antigo. Ela pode se estabelecer em fibras mielinizadas ou não-mielinizadas mediada por noradrenalina e por receptores adrenérgicos alfa. Dados experimentais têm mostrado que a dor do neuroma independente da atividade simpática; 2) Na periferia, as fibras simpáticas podem manter conexão com nociceptores polimodais. Após uma lesão nervosa periférica, esses nociceptores desenvolvem maior sensibilidade à atividade simpática (noradrenalina); 3) Após lesão nervosa, as terminações adrenérgicas perivasculares iniciam uma invasão do gânglio da raiz dorsal (GRD) e formam um verdadeiro novelo em torno desse gânglio, preferencialmente nas fibras grossas.<sup>55,74</sup> A estimulação elétrica dos neurônios simpáticos presentes no GRD, alterados por essa formação, pode excitar ou deprimir alguns neurônios aferentes através dessa via anormal. Os receptores adrenérgicos envolvidos são do tipo alfa-2<sup>52,157</sup> (Chen e cols 1996). Shi e cols, em 2000, encontraram um aumento de receptores adrenérgicos alfa-2 em neurônios de pequeno diâmetro axoniotomizados, nas células do GRD.

Sabe-se que o bloqueio de adrenoceptores alfa alivia a dor de pacientes com DMS. Sabemos que existem dois tipos de receptores alfa. Qual deles estaria envolvido na DMS?

Sato e Pearl<sup>27</sup> (1991) mostraram/afirmaram que, após lesões superficiais, a ligação simpático-sensorial se faz na pele e não no nível da lesão nervosa. Os efeitos excitatórios se farão em adrenoceptores alfa-2<sup>27,146</sup> e foram mais intensos em nociceptores não mielinizados.<sup>48</sup>

No nível do GRD, as LSS são inicialmente predominantemente excitatórias, tornando-se mais tarde inibitórias.<sup>75</sup> Tanto as respostas excitatórias como as inibitórias se fazem através de receptores adrenais alfa-2. Campbell<sup>148</sup> e

Perl<sup>148</sup> apostaram/mostraram demonstraram a existência de aumento da expressão de adrenoceptores alfa após lesão neural periférica. Essas lesões também induzem alterações histológicas interessantes no nível do GRD. Enquanto um GRD normal apresenta poucas fibras nervosas simpáticas pós-ganglionar inervando os vasos sanguíneos, na ocorrência de trauma neural o GRD passa a apresentar um brotamento intenso de fibras simpáticas em forma de cestas ao redor dos núcleos dos neurônios do GRD. Essas alterações anatômicas iniciam uma semana após a lesão. Estudos recentes têm mostrado que esses brotamentos axonais não fazem uma sinapse direta com os aferentes somáticos, mas projetam-se em células satélites vizinhas. Acredita-se que esses brotamentos são ativados pela liberação de fator de crescimento neural.

A aplicação de clonidina, um agonista alfa-2, na área dolorida, em uma série de pacientes com DMS,<sup>6</sup> resultou em uma diminuição da dor e da hiperalgesia na área envolvida. Quando injetamos por via intracutânea fenilefrina, um seletivo agonista alfa-1, na área tratada com clonidina, voltou a aparecer dor e retornou a hiperalgesia.<sup>6</sup> A clonidina não altera a dor e a hiperalgesia em pacientes com dor independente do simpático (DIS).

Acredita-se que a clonidina alivia a dor e a hiperalgesia por um mecanismo de inibição na liberação de noradrenalina na área afetada.

Alguns experimentos têm fortalecido a idéia do importante papel da noradrenalina na DMS. A infusão regional de guanetidina, a qual esgota os reservatórios de noradrenalina nas terminações nervosas, alivia dor em pacientes com DMS.<sup>13</sup> Ao injetar noradrenalina, por via intracutânea, em pacientes com DMS, na área que tenha sido submetida a simpatectomia cirúrgica ou através de bloqueio simpático, observa-se um retorno da dor e da hiperalgesia, na área anteriormente dolorida.<sup>34</sup> Quando a injeção de noradrenalina é realizada em pacientes normais, a dor é de pouca intensidade. O uso de substâncias bloqueadoras alfa adrenal pode oferecer alívio em pacientes com DMS.<sup>11</sup>

## INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE SIMPÁTICA E DAS CATECOLAMINAS EM AFERENTES PRIMÁRIOS APÓS LESÃO NERVOSA

Após lesão completa de um nervo, a porção restante desenvolve uma sensibilidade noradrenérgica, com aumento da expressão de receptores adrenérgicos, na membrana plasmática.

A interação química adrenérgica é mediada principalmente por receptores alfa-2.<sup>3,122</sup> A ligação entre o aferente primário e o simpático se faz no neuroma e no gânglio da raiz dorsal (GRD). É mediada pela noradrenalina liberada por neurônios pós-ganglionares e pelo aumento da expres-

são de receptores alfa adrenérgicos na membrana plasmática da fibra aferente.

A lesão nervosa parcial é seguida por uma diminuição da densidade da inervação simpática. Isso conduz a um “up-regulation” funcional de receptores adrenérgicos alfa nas fibras nociceptivas intactas. Após uma inflamação tecidual, os aferentes primários intactos, mas sensibilizados, adquirem uma sensibilidade à noradrenalina. Nessa situação, a noradrenalina não atua diretamente nos aferentes, porém induz maior liberação de prostaglandinas das terminações simpáticas que sensibilizam os aferentes. A sensibilização dos nociceptores pela bradicinina e pelo fator de crescimento neural é também mediada pela liberação de prostaglandinas das fibras pós-ganglionares simpática.

Após uma lesão nervosa completa em ratos, os aferentes somáticos desenvolvem uma atividade ectópica. A estimulação elétrica dos eferentes simpáticos que innervam o GRD leva a um aumento da mediação dos receptores adrenérgicos alfa-2, nessa atividade espontânea. Essa ativação encontra-se principalmente nos aferentes primários com axônios mielinizados e está presente somente durante as três primeiras semanas após a lesão. Em estágios mais avançados do processo, a estimulação simpática leva a uma inibição da atividade aferente.<sup>52,75</sup>

Estudos clínicos confirmam que os nociceptores podem desenvolver sensibilização às catecolaminas após completa ou parcial lesão neural. Após um período longo de tempo depois de amputação de um membro, a injeção de noradrenalina em torno do neuroma do coto de amputação é extremamente dolorosa.<sup>51</sup> Em pacientes com síndrome dolorosa complexa regional (SDCR) e neuralgias pós-traumáticas, a injeção intracutânea de noradrenalina na área sintomática reativa a dor espontânea e a hiperalgesia mecânica e a alodínia ao frio mediada por fibras A-beta, depois de estarem aliviados por um bloqueio simpático, o que confirma assim a sensibilização dos nociceptores em humanos após lesão neural parcial.<sup>34</sup> A estimulação intraoperatória da cadeia simpática aumenta a dor espontânea em pacientes com síndrome dolorosa complexa regional (SDCR) tipo II, mas não nos pacientes com hiperhidrose.<sup>39,43</sup> A injeção E.V. de fentolamina, mas não de propranolol, alivia a dor em pacientes com DMS.<sup>2,26</sup> A injeção intracutânea de adrenalina e fenilefrina aumenta a dor espontânea e a hiperalgesia evocada por pincel (mediada por A-beta) quando comparada com injeção salina. Alguns pacientes com neuralgia pós-herpética aumentam a hiperalgesia mecânica e a dor espontânea após injeção intradérmica de epinefrina e fenilefrina. Rowbothan e Ali<sup>87</sup> compararam os efeitos algícos da administração periférica de noradrenalina em pacientes portadores de DMS e pacientes normais. A injeção intradérmica de noradrenalina determinou um aumento da dor na área afetada e não em regiões contralaterais não afetadas ou em indivíduos normais. Os pacientes que tiveram aumento de dor apresentaram diminuição após injeção de fentolamina. Esses resultados nos

levam a crer que os receptores adrenérgicos da pele estão envolvidos no mecanismo de DMS. Pacientes com SDCR-I e DMS referem mais dor espontânea e hiperalgesia mecânica quando neurônios vasoconstritores simpáticos cutâneos são ativados fisiologicamente (Baron, ainda não publicado).

Embora não se tenha certeza dos mecanismos envolvidos na atividade simpática na geração da dor, pode-se tirar algumas conclusões. Os neurônios nociceptivos aferentes primários são excitados e sensibilizados pela noradrenalina liberada pelo SNS. O aumento de excitabilidade dos nociceptores pode ocorrer de uma maneira direta através de um aumento da expressão desses nociceptores ou indiretamente através do leito vascular (alteração do fluxo sanguíneo) ou outros componentes que são influenciados pelo SNS. As células inflamatórias nas vizinhanças dos neurônios nociceptores podem alterar a excitabilidade desses neurônios. As excitabilidades dos nociceptores também podem ser moduladas diretamente por moléculas liberadas pelo neurônios simpáticos pós-ganglionares. A atividade simpática mantida de forma espontânea ou evocada ao nível dos nociceptores pode conduzir a uma sensibilização e hiperexcitabilidade central no corno dorsal da medula espinhal ou em qualquer outra região. Essa sensibilização central gera um quadro de dor espontânea ou evocada por estimulação de mecanorreceptores, termorreceptores ou nociceptores, isto é, alodínia e hiperalgesia térmica ou mecânica.<sup>119</sup>

## INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE SIMPÁTICA E DAS CATECOLAMINAS NO AFERENTE PRIMÁRIO APÓS INFLAMAÇÃO TECIDUAL

Após sensibilização química, a estimulação elétrica do troco simpático e a injeção intra-arterial de noradrenalina aumentam a atividade de fibras nociceptoras C de ratos<sup>61</sup> (Hu e Zhu, 1989). A interação entre o aferente primário e o simpático faz-se através de receptores adrenérgicos alfa-2.<sup>27</sup>

Em patas de ratos cronicamente sensibilizados, as respostas comportamentais à estimulação nociceptiva aumentam após injeção de noradrenalina e são mediadas por receptores adrenérgicos alfa-2<sup>72</sup> (Levine e col, 1986). Em alguns casos, a simpatectomia cirúrgica evita a ação da noradrenalina injetada, indicando que a mesma não atua diretamente nos aferentes. A noradrenalina também pode induzir a liberação de outras substâncias (prostaglandinas) nas terminações simpáticas, e sensibilizar os aferentes. A indometacina bloqueia o efeito sensibilizante da noradrenalina.<sup>83</sup> A sensibilização das fibras nociceptivas por substâncias químicas, como a bradicinina, é mediada pelo SNS.<sup>64,72</sup> A simpatectomia cirúrgica pós-ganglionar, e não a pré-ganglionar, diminui o efeito sensibilizante dessas subs-

tâncias, mostrando que a integridade anatômica das fibras pós-ganglionares é mais importante para a sensibilização que a atividade simpática ou mesmo a própria liberação de noradrenalina. A aplicação de capsaicina causa inflamação neurogênica por ativação e sensibilização dos nociceptores através de uma ação adrenérgica. A hiperalgesia térmica que se desenvolve após a aplicação tópica de capsaicina é aumentada pela iontoforese de noradrenalina. A fentolamina, um antagonista misto alfa-1 e alfa-2, inibe a dor e a hiperalgesia mecânica induzida pela noradrenalina, na pele sensibilizada pela capsaicina,<sup>68,73,108</sup> (Liu e cols, 1996; Kinnen e cols, 1997). A oclusão do fluxo sanguíneo tem efeito de aumentar a hiperalgesia induzida pela capsaicina.

## CLÍNICA

Existem sinais e sintomas indicadores de que determinado paciente é portador de uma dor mantida pelo simpático? Até o momento não se pode fazer o diagnóstico de uma DMS, baseado exclusivamente na história clínica, nos sinais ou sintomas. É possível encontrar pacientes diferentes, com o mesmo quadro clínico e, no entanto, um pode ser portador de uma DMS, e o outro apresenta uma **dor independente do simpático**. É também importante distinguir uma DMS de uma dor associada com uma expressão anormal da atividade simpática na área dolorida.

A DMS não pode ser diagnosticada observando-se exclusivamente as características clínicas, principalmente aquelas relacionadas com atividade simpática na área dolorida. Podemos encontrar pacientes não apresentando qualquer diferença de temperatura entre a região afetada e a sadia.<sup>37</sup> A porção afetada pode estar mais quente ou fria. As alterações tróficas e a sudorese também não indicam se o paciente tem ou não DMS. A intensidade da dor, os sinais de uma função simpática anormal e a natureza das desordens subjacentes não necessariamente implicam que o paciente tem DMS.

A DMS preferencialmente afeta as extremidades e a face, em razão da alta densidade de fibras simpáticas nessas regiões.

O exame sensorial pode ser um auxiliar importante no diagnóstico da DMS. Campbell e Frost<sup>4</sup> estudaram um grupo de pacientes que haviam sofrido trauma neural ou lesões de partes moles. Em comum apresentavam dor evocada pelo toque. Foi testado o grau de hiperalgesia mecânica e o grau de sensibilidade a estímulo térmico de média intensidade. O grau de hiperalgesia mecânica foi idêntico nos dois grupos. A hiperalgesia ao frio ocorreu em 100% dos pacientes com DMS, enquanto somente 50% dos pacientes com DIS apresentaram hiperalgesia ao frio. A hiperalgesia ao frio pode ser considerada um teste sensível, mas não específico no diagnóstico da DMS. Wahren<sup>160</sup> e cols também concordam ser a hiperalgesia ao frio um sinal importante nos pacientes com DMS.

## DIAGNÓSTICO DA DMS

Nos últimos anos tem ocorrido uma melhoria substancial no diagnóstico da DMS e no entendimento dos mecanismos desencadeadores.

É importante lembrar que a DMS conceitualmente é eliminada pelo bloqueio da inervação eferente simpática da área afetada. O bloqueio da inervação simpática pode ser efetuado basicamente de três maneiras:

1) Através de bloqueio anestésico da cadeia simpática.<sup>39,37</sup>

Walker, Nulson<sup>39</sup> e White observaram que a estimulação da cadeia simpática causa dor em pacientes com DMS e não em pacientes com DIS.<sup>39</sup> Walker e Nulson notaram, no entanto, que a estimulação do coto distal de um segmento da terminação simpática causa dor somente nos pacientes com DMS, mas não em outros pacientes. Essas observações levam a concluir que somente a porção eferente simpática é responsável pelo quadro de DMS e que substâncias liberadas por esse eferente simpático causam a dor;

2) Hannington-Kiff e Wahren<sup>13,38</sup> observaram que o bloqueio intravenoso regional com substâncias como a guanetidina, a qual causa depleção de noradrenalina nas terminações simpáticas, conduz a alívio da dor em pacientes com DMS;

3) O uso endovenoso de substâncias antagonistas alfa não-específicas como a fentolamina pode também levar a uma diminuição do quadro algico em pacientes com DMS. Portadores de DMS, com quadro algico aliviado por simpatectomia através de bloqueio anestésico ou cirurgicamente, podem voltar a apresentar dor após injeção subcutânea de noradrenalina. Em pacientes normais, a injeção de noradrenalina causa dor e hiperalgesia substancialmente menor.<sup>6,34</sup> A utilização de agentes bloqueadores dos receptores adrenérgicos alfa são capazes também de ajudar no alívio da dor.

A observação de que ocorre intensificação da dor após injeção de noradrenalina em pacientes simpatectomizados nos faz pensar que não é o aumento da noradrenalina nas terminações simpáticas o maior responsável pela DMS, mas uma maior sensibilização dos receptores adrenais às catecolaminas.

O diagnóstico da DMS se baseia fundamentalmente na simpatólise, que pode ser obtida através de bloqueios anestésicos específicos para o sistema nervoso simpático ou utilizando substâncias bloqueadoras dos receptores alfa, como a fentolamina.<sup>4,2</sup> (Campbell, 1991; Arner, 1991).

Quando comparamos as duas técnicas, podemos encontrar algumas vantagens com o uso endovenoso de fentolamina: 1) A fentolamina tem-se mostrado segura, e a sua utilização é feita através de uma simples venoclise, não sendo necessário fluoroscopia ou agulhas especiais; 2) Os bloqueios anestésicos podem induzir a resultado falso positivo (diminuição da dor por absorção sistêmica de anes-

tésico e anestesia de fibras somáticas ou mesmo efeito placebo) e falso negativo (quando não é bloqueado seletivamente); 3) A fentolamina é muito útil quando suspeitamos do comprometimento simpático em mais de uma região ou quando precisamos bloquear o simpático em áreas que apresentam maior dificuldade técnica, como é o caso de determinadas regiões craniofaciais.

## TRATAMENTO DA DMS

O objetivo principal no tratamento da DMS é bloquear a atividade simpática para a região afetada. Isso é alcançado através da simpatectomia, realizada através de técnicas invasivas ou não.

Os bloqueios anestésicos têm sido as técnicas mais comumente utilizadas. Diferente das técnicas comumente vistas no diagnóstico da DMS, onde elas devem atingir exclusivamente o SNS, os bloqueios realizados no tratamento podem atingir estruturas específicas do SNS (gânglio estrelado na dor facial) ou podem ser mais abrangentes (bloqueio peridural, bloqueio de nervo periférico), pois o diagnóstico já está feito. Os bloqueios anestésicos, além das desvantagens citadas anteriormente, são incômodos e possuem o risco inerente à via percutânea.

A dor DMS por definição pode ser desencadeada por aumento de catecolaminas circulantes. Por essa razão, o uso endovenoso da fentolamina tem sido visto com muita simpatia.<sup>10,32</sup> Além das vantagens já referidas quando comparada com os bloqueios anestésicos, ela pode atingir qualquer região do corpo. As drogas simpaticolíticas, como prazocin e fenoxibenzamina, podem ser utilizadas com bom resultado.<sup>1,11</sup>

A simpatectomia cirúrgica pode trazer bons resultados desde que realizada com alguns critérios.<sup>24,33</sup>

As técnicas de simpatectomias por neurólise química percutânea, apesar de simples na realização, podem levar a lesões de estruturas adjacentes (Ogawa, 1992).

A clonidina tópica também pode ser utilizada com bons resultados, mostrando-se ser uma técnica com pouca morbidade.<sup>6,19</sup> O uso oral de simpaticolíticos, como a fenoxibenzamina e o prazocin<sup>1,11</sup> tem sido muito utilizado em nosso serviço.

## CONCLUSÃO

Na busca de um diagnóstico diferencial entre as dores que acometem a região craniofacial, é sempre bom ter em mente a possibilidade de um comprometimento simpático, principalmente se existe a suspeita de uma síndrome dolorosa regional complexa, mais comumente presente após algum trauma. A DMS pode ser um fator complicador tanto no diagnóstico como no tratamento das dores neuropáticas, seja ela de origem central ou periférica. O diagnóstico final só será obtido com o alívio da dor após a

interrupção da inervação simpática para a área comprometida e não através da história, sinais ou sintomas.

A fentolamina pode ser um bom auxiliar no diagnóstico e no tratamento, principalmente quando o quadro algico atinge mais de uma região do corpo, ou quando resultante de aumento da catecolaminas circulantes. O tratamento se baseia fundamentalmente em técnicas simpaticolíticas, através de abordagem farmacológica, bloqueios anestésicos ou técnicas cirúrgicas.

É também bom lembrar que a DMS é considerada um sintoma e deve ser tratada juntamente com o quadro de dor neuropática presente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abram SE, Lightfoot RW. Treatment of long-standing causalgia with prazosin. *Reg Anesth* 1981;6:79-81.
2. Arner S. Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991;46:17-22.
3. Blumberg H, Janig W. Discharge pattern of afferent fibers from a neuroma. *Pain* 1984;20:335-353.
4. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, MacKinnon SE. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988;32:89-94.
5. Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, Ferreira SH. Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. *Br J Pharmacol* 1991;104:765-767.
6. Davis KD, Treede RD, Raja SN et al. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991;47:309-317.
7. Delleminj PL, Fields HL, Allen RR, McKay WR, Rowbotham MC. The interpretation of pain relief and sensory changes following sympathetic blockade. *Brain* 1994;117(Pt.6):1.475-87.
8. Devor M, Janig W. Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat. *Neurosci Lett* 1981;24:43-47.
9. Frost SA, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA, Khan AA. Does hyperalgesia to cooling stimuli characterize patients with sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy)? In: Dubner R et al. (ed.). *Proceedings of the V World Congress on Pain*. 1988, pp.151-156.
10. Galer BS, Rowbotham MC, VonMiller K, Walton A, Fields HL. Treatment of inflammatory, neuropathic and sympathetically maintained pain in a patient with Sjogren's syndrome. *Pain* 1992;50:205-208.
11. Gostine SY, Comair YG, Turner DM, Kassell NJ, Azar CG. Phenoxibenzamine in the treatment of causalgia. *J Neurosurg* 1984;60:1.263-1.268.
12. Habler HJ, Janig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferents in chronically lesioned nerves by adrenaline and excitation of sympathetic efferents in the cat. *Neurosci Lett* 1987;82:35-40.
13. Hannington-Kiff JG. Intravenous regional sympathetic block with guanethidine. *Lancet* ii, 1974, p.1.019-1.029.

14. Hoffert MJ, Greenberg RP, Wolskee PJ, Gracely RH, Wirdzek PR, Vinayakom K, Dubner R. Abnormal and collateral innervations of sympathetic and peripheral sensory fields associated with a case of causalgia. *Pain* 1984;20:1-12.
15. Howng SL, Loh JH. Long term follow-up of upper dorsal sympathetic ganglionectomy for palmer hyperhidrosis: a scale of evaluation. *Kaohsiung J Med Sci* 1987;3:703-707.
16. Kim SH, Chung JM. Sympathectomy alleviates mechanical allodynia in an experimental animal model for neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1991;134:131-134.
17. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-363.
18. Kinnman E, Levine JD. Involvement of the sympathetic postganglionic neuron in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in the rat. *Neurosci* 1995;65:283-291.
19. Kirkpatrick AF, Derasari M. Transdermal clonidine: treating reflex sympathetic dystrophy [letter]. *Reg Anesth* 1993;18:140-141.
20. Korenman EMD, Devor M. Ectopic adrenergic sensitivity in damaged peripheral nerve axons in the rat. *Rxp Neurol* 1981;72:63-81.
21. Koschorke GM, Meyer RA, Raja SN. Neural response of monkey neuroma to bradykinin and adrenaline. *Am Pain Soc Abstr*, 56, 1985.
22. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EFP. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991;66:190-211.
23. Lindblom U, Verillo RT. Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psych* 1979;42:422-435.
24. Manart JD, Sadler RT, Schmitt EA, Rainer WG. Upper dorsal sympathectomy. *Am J Surg* 1985;150:762-766.
25. Price DD, Long S, Huitt C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;2:163-173.
26. Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991;74:691-698.
27. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991;251:1.608-1.610.
28. Sato J, Suzuki S, Iseki T, Kumazawa T. Adrenergic excitation of cutaneous nociceptors in adjuvant-induced arthritic rats. *Soc Neurosci Abstr* 1992;18:134.
29. Scadding JW. Development of ongoing activity, mechano-sensitivity and adrenaline sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Exp Neurol* 1981;73:345-364.
30. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-218.
31. Shir Y, Seltzer Z. Effects of sympathectomy in a model of causalgiform pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain* 1991;45:309-320.
32. Shir Y, Cameron LB, Raja SN, Burke DL. The safety of intravenous phentolamine administration in patients with neuropathic pain. *Anesthesia Analgesia* 1993;76(5):1.008-11.
33. Thompson JE. The diagnosis and management of posttraumatic pain syndromes (calsalgia). *Aust NZJ Surg* 1979;49:299-304.
34. Torebjork E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995;63:11-20.
35. Torebjork HE, Lundberg LER, laMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992;448:765-780.
36. Treede RD, Raja SN, Davis KD, Meyer RA, Campbell JN. Evidence that peripheral alpha-adrenergic receptors mediate sympathetically maintained pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ. (eds.). *Proceedings of the V World Congress on Pain*. Elsevier Science publishers BV 1991, pp.377-382.
37. Treede RD, Davis KD, Campbell JN, Raja SN. The plasticity of cutaneous hyperalgesia during sympathetic ganglion blockade in patients with neuropathic pain. *Brain* 1992;115:607-621.
38. Wahren LK, Torebjork E, Nystrom B. Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain* 1991;46:23-30.
39. Walker AE, Nulson F. Electrical stimulation of the upper thoracic portion of the sympathetic chain in man. *Arch Neurol Psychiat* 1948;59:559-560.
40. Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol* 1974;43:580-593.
41. Wall PD, Scadding JW, Tomkiewicz MM. The production and prevention of experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979;6:175-182.
42. Wallin BG, Torebjork E, Hallin RG. Preliminary observations on the pathophysiology of hyperalgesia in the causalgia pain syndrome. In: Zotterman Y. (ed). *Sensory functions of the skin in primates*. Pergamon Press, Oxford, 1976, pp.489-499.
43. Withe JC, Sweet WH. (eds). *Pain and the neurosurgeon: a forty-year experience*. CC Thomas, Springfield, 1969.
44. Wirth FP, Rutherford RB. A experience with causalgia. *Arch Surg* 1970;100:633-638.
45. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995;63:127-133.
46. Andreev N, Dimitrieva N, Koltzenburg M, McMahon SB. Peripheral administration of nerve growth factor in adult rat produces a thermal hyperalgesia that requires the presence of sympathetic post-ganglionic neurones. *Pain* 1995;63:109-15.
47. Baron R, Wasner GL, Borgstedt R et al. Interaction of sympathetic nerve activity and capsaicin evoked spontaneous pain and vasodilatation in humans. *Neurology* 1998;50:45.
48. Bossut DF, Perl ER. Effects of nerve injury on sympathetic excitation of A-delta mechanical nociceptors. *J Neurophysiol* 1995;73:1.721-3.
49. Bossut DF, Shea VK, Perl ER. Sympathectomy induces adrenergic excitability of cutaneous C-fiber nociceptors. *J Neurophysiol* 1996;75:514-7.
50. Burchiel KJ. Spontaneous impulse generation in normal and denervated dorsal root ganglia: sensitivity to alpha-adrenergic stimulation and hypoxia. *Exp Neurol* 1984;85:257-72.

51. Chabal C, Jacobson L, Russell LC, Burchiel KJ. Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. *Pain* 1992;49:9-12.
52. Chen Y, Michaelis M, Janig W, Devor M. Adrenoreceptor subtype mediating sympathetic-sensory coupling in injured sensory neurons. *J Neurophysiol* 1996;76:3.721-30.
53. Choi B, Rowbotham MC. Effect of adrenergic receptor activation on postherpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* 1997;69:55-63.
54. Chung K, Lee BH, Yoon YW, Chung JM. Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *J Comp Neurol* 1996;376:241-52.
55. Chung K, Yoon YW, Chung JM. Sprouting sympathetic fibers forma synaptic varicosities in the dorsal root ganglion of the rat with neuropathic injury. *Brain Res* 1997;751:275-80.
56. Devor M, Janig W. Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat. *Neurosci Lett* 1981;24:43-7.
57. Devor M, Janig W, Michaelis M. Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *J Neurophysiol* 1994;71:38-47.
58. Devor M, Shinder V, Govrin-Lippmann R. Sympathetic sprouting in axotomized rat DRG: ultrastructure. *Soc Neurosci Abstr* 1995; 21:894.
59. Drummund PD. Noradrenaline increases hyperalgesia to heat in skin sensitized by capsaicin. *Pain* 1995;60:311-5.
60. Elam M, Skarphedinsson JO, Olhasson B, Wallin BG. No apparent sympathetic modulation of single C-fiber afferent transmission in human volunteers. In: Abstracts: 8<sup>th</sup> Word Congress on Pain. Seattle: IASP Press, 1996, p.398.
61. Hu SJ, Zhu J. Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. *Pain* 1989;38:85-90.
62. Janig W. Activation of afferent fibers ending in an old neuroma by sympathetic stimulation in the rat. *Neurosci Lett* 1990;111: 309-314.
63. Janig W, Levine JD, Michaelis M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res* 1996;113:161-84.
64. Khasar SG, Miao F JP, Janig W, Levine JD. Modulation of bradykinin-induced mechanical hyperalgesia in the rat by activity in abdominal vagal afferents. *Eur J Neurosci* 1998;10:435-444.
65. Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker HO. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain* 1994;117:385-96.
66. Kim SH, Na HS, Sheen K, Chung JM. Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 1993;55:85-92.
67. Kinnman E, Levine JD. Involvement of the sympathetic neuron in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in the rat. *Neuroscience* 1995;65:283-91.
68. Kinnman E, Nygard EB, Hansson P. Peripheral alpha-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans. *Pain* 1997; 69:79-85.
69. Koltzenburg M, Kress M, Reeh PW. The nociceptor sensitization by bradykinin does not depend on sympathetic neurons. *Neuroscience* 1992;46:465-73.
70. Koltzenburg M, Lundberg LE, Torebjork HE. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 1992;51:207-19.
71. LaMotte RH, Lundberg LE, Torebjork HE. Pain, hyperalgesia and activity innocceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol (Lond)* 1992;448:749-64.
72. Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, Tam JK. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature* 1986;323:158-60.
73. Liu M, Max MB, Parada S, Rowan JS, Bennett GJ. The sympathetic nervous system contributes to capsaicin-evoked mechanical allodynia but not prinprick hyperalgesia in humans. *J Neurosci* 1996;16:7.331-5.
74. McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993;363:543-6.
75. Michaelis M, Devor M, Janig W. sympathetic modulation of activity in dorsal root ganglion neurons changes over time following peripheral nerve injury. *J Neurophysiol* 1996;76:753-63.
76. Nakamura M, Ferreira SH. A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol* 1987;135: 145-53.
77. Ochoa J. Reflex sympathetic dystrophy: a disease of medical understanding. *Clin J Pain* 1992;8:363-6.
78. Richardsn RL. Causalgia. A centennial review. *Arch Neurol* 1967; 16:339-50.
79. Roberts WJ, Elardo SM. Sympathetic activation of A-delta nociceptors. *Somatosens Res* 1985;3:33-44.
80. Sato J, Suzuki S, Iseki T, Kumazawa T. Adrenergic excitation of cutaneous nociceptors in chronically inflamed rats. *Neurosci Lett* 1993;164:225-28
81. Hea VK, Perl ER. Failure of sympathetic stimulation to responsiveness of rabbit polymodal nociceptors. *J Neurophysiol* 1985;54:513-9.
82. Shyu BC, Danielsen N, Andersson AS, Dahlin LB. Effects of sympathetic stimulation on C-fibre response after peripheral nerve compression: an experimental study in the rabbit common peroneal nerve. *Acta Physiol Scand* 1990;140:237-43.
83. Taiwo YO, Levine JD. Characterization of the arachidonic acid metabolites mediating bradykinin and noradrenaline hyperalgesia. *Brain Res* 1988;458:402-6.
84. Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974;248:740-3.
85. Hoolf CJ, Ma QP, Allchorne A, poole S. Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. *J Neurosci* 1996;16:2.716-23.
86. Ali Z, Ringkamp M, Hartke TV et al. Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and a-adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in monkey. *J Neurophysiol* 1999;81:455-466.
87. Ali Z, Raja SN, Wesselmann U et al. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 200;88:161-168.
88. Arnold JM, Teasell RW, MacLeod AP et al. Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dytrophy. *Ann Intern Med* 1993;118:619-621.

89. Baron R, Janig W. Schmerzsyndrome mit kausaler Beteiligung des sympathikus. *Anaesthesist* 1998;47:4-23.
90. Baron R, Janig W. Neuropathische Schmerzen. In: Zenz M. *Jurna* (eds). *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001, pp.65-87.
91. Baron R, Janig W, Kollmann W. Sympathetic and afferent somata projecting in hindlimb nerves and the anatomical organization of the lumbar sympathetic nervous system of the rat. *J Comp Neurol* 1988;275:460-168.
92. Baron R, Blumberg H, Janig W. Clinical characteristics of patients with CRPS type I and type II in Germany with special emphasis on vasomotor function. In: Janig W, Stanton-Hocks M. (eds). *Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal*. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press. 1996;6:25-48.
93. Baron R, Levine JD, Fieles HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve* 1999;22:678-695.
94. Baron R, Wasner GL, Borgstedt R et al. Effect of sympathetic activity on capsaicin evoked spontaneous pain. *Hyperalgesia and vasodilatation*. *Neurology* 1999;23:923-932.
95. Barrett LG, McLachlan EM. Long-term changes in peripheral nerve trunks following nerve ligation in rats. *Proc Aust Neurosci Soc* 1999;10:116.
96. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
97. Birder LA, Perl ER. Expression of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors in rat primary afferent neurons after peripheral nerve injury or inflammation. *J Physiol* 1999;515:533-542.
98. Blenk KH, Habler HJ, Janig W. Neomycin and gadolinium applied to na L5 spinal nerve lesion prevent mechanical allodynia-like behaviour in rats. *Pain* 1997;70:155-165.
99. Blumberg H, Janig W. Clinical manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: Wall PD, Melzack R. (eds). *Textbook of Pain*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994, pp.685-697.
100. Blumberg H, Hoffmann U, Mohadjer M, Scheremet R. Clinical phenomenology and mechanism of reflex sympathetic dystrophy: emphasis on edema. In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS. (eds). *Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress on Pain*. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press. 1994;2: 455-481.
101. Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica JJ. (ed). *The management of pain*. Philadelphia: Lea and Febiger. 1990, pp.220-243.
102. Coderre TJ, Melzack R. Procedures which increase acute pain sensitivity also increase autotomy. *Exp Neurol* 1986;92:713-722.
103. Coderre TJ, Abbott FV, Melzack R. Effect of peripheral antisympathetic treatments in the tailflick, formalin and autotomy tests. *Pain* 1984;18:13-23.
104. Conderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. *Pain* 1986;26:61-84.
105. Colburn RW, Rickman AJ, DeLeo JA. The effect of site and type of nerve injury on spinal glial activation and neuropathic pain behavior. *Exp Neurol* 1999;157:289-304.
106. Desmeules JA, Kayser V, Weil-Fuggaza J, Bertrand A, Guilbaud G. Influence of the sympathetic nervous system in the development of abnormal pain-related behaviours in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience* 1995; 67:941-951.
107. Drummond PD. The effect of noradrenaline, angiotensin II and vasopressin on blood flow and sensitivity to heat in capsaicin-treated skin. *Clin Auton Res* 1998;8:87-93.
108. Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Colch)* 1996; 91:73-77.
109. Eschenfelder S, Habler HJ, Janig W. Dorsal root section elicits signs of neuropathic pain rather than reversing them in rats with L5 spinal nerve injury. *Pain* 2000;87:231-219.
110. Goldstein RS, Raber P, Govrin-Lippmann R, Devor M. Contrasting time course of catecholamine accumulation and of spontaneous discharge in experimental neuromas in the rat. *Neurosci Lett* 1988;94:58-63.
111. Habler HJ, Janig W, Krummel M, Peters AO. Reflex patterns in postganglionic neurons supplying skin and skeletal muscle of the rat hindlimb. *J Neurophysiol* 1994;72:2.222-2.236.
112. Habler HJ, Eschenfelder S, Liu XG, Janig W. Sympathetic-sensory coupling after L5 spinal nerve lesion in the rat and its relation to changes in dorsal root ganglion blood flow. *Pain* 2000; 87:335-345.
112. Harden RN, Bruehl S, Galer BS et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999;83:211-219.
113. Harden RN, Baron R, Janig W (eds). *Complex regional pain syndrome*. Progress in pain research and management. Vol. 22 Seattle: IASP Press. 2001. In press.
114. Janig W. Organization of the lumbar sympathetic outflow to skeletal muscle and skin of the cat hindlimb and tail. *Physiol Biochem Pharmacol* 1985;102:119-213.
115. Janig W. Pathophysiology of nerve following mechanical injury. In: Dubner R, Gebhart GF, Bold MR. (eds). *Pain research and clinical management*. Amsterdam: Elsevier Science. 1988;3: 89-108.
116. Janig W. Ganglionic transmission in vivo. In: McLachlan ME. (ed). *Autonomic ganglia. The autonomic nervous system*. Chur Switzerland: Harwood Academic. 1995;5:349-395.
117. Janig W. Pain and the sympathetic nervous system: pathophysiological mechanisms. In: Mathias CJ, Bannister R. (eds). *Autonomic Failure*, ed. Oxford: Oxford University Press. 1999, p.99-108.
118. Janig W. CRPS-I and CRPS-II: a strategic view. In: Harden RN, Baron R, Janig W (Eds). *Complex Regional Pain Syndrome*. Progress in pain Research and Management. Vol. 22. Seattle: IASP Press. 2001. In press.
119. Janig W, Habler HJ. Sympathetic system: contribution to chronic pain. In: Sandkuhler J, Bromm B, Gebhart GF. (eds). *Nervous system plasticity and pain*. *Progr Brain Res* 2000;129:453-470.
120. Janig W, Koltzenburg M. What is the interaction between the sympathetic terminal and the primary afferent fiber? In: Basbaum AI, Besson JM (eds). *Towards a new pharmacotherapy of pain*. Dahlem workshop reports. Chichester: John Wiley & Sons. 1991, pp.331-352.

121. Janig W, Koltzernburg M. Possible ways of sympathetic afferent interaction. In: Janig W, Schmidt RF. (eds). *Reflex sympathetic dystrophy: pathophysiological mechanisms and clinical implications*. New York: VCH Verlagsgesellschaft. 1992, pp.213-243.
122. Janig W, McLachlan EM. On the fate of sympathetic and sensory neurons projecting into a neuroma of the superficial peroneal nerve in the cat. *J Comp Neurol* 1984;225:302-311.
123. Janig W, McLachlan EM. The role of modifications in noradrenergic peripheral pathways after nerve lesions in the generation of pain. Fields HL, Liebeskind JC. (eds). *Pharmacological approaches to the treatment of pain: new concepts and critical issues*. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press. 1994;1:101-128.
124. Janig W, Stanton-Hicks M. (eds). *Reflex sympathetic dystrophy*. Progress in pain research and management. Vol. 6. Seattle: IASP Press. 1996.
125. Janig W, Levine JD, Michaelis M. Interaction of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K (eds). *The Polymodal Receptor – a gateway to pathological pain*. *Progr Brain Res* 1996;112:161-184.
126. Janig W, Khasar SG, Levine JD, Miao FJ-P. The role of vagal visceral afferents in the control of nociception. In: Mayer EA, Saper CB. (eds). *The biological basis for mind body interaction*. *Prog Brain Res* 2000;122:271-285.
127. Jones MG, Munson JB, Thompson SWN. A role for nerve growth factor in sympathetic sprouting in rat dorsal root ganglia. *Pain* 1999;79:21-29.
128. Kauppila T. Correlation between autotomy-behavior and current theories of neuropathic pain. *Neurosci Beh Ver* 1998;23:111-129.
129. Kim KJ, Yoon YW, Chung JM. Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp Brain Res* 1997;113:200-206.
130. Kim HJ, Na HS, Sung B, Hong SK. Amount of sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia is not correlated to the level of sympathetic dependence of neuropathic pain in a rat model. *Neurosci Lett* 1998;245:21-24.
131. Kim HJ, Na HS, Sung B et al. Is sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia responsible for the production of neuropathic pain in rat model? *Neurosci Lett* 1999;269:103-106.
132. Kvetnansky R, Pacak K, Sabban EL, Kopin IJ, Goldstein DS. Stressor specificity of peripheral catecholaminergic activation. *Adv Pharmacol* 1998;42:556-560.
133. Lee BH, Yoon YW, Chung K, Chung JM. Comparison of sympathetic sprouting in sensory ganglia in three animal models of neuropathic pain. *Exp Brain Res* 1998;120:432-438.
134. Lee DH, Chung K, Chung JM. Strain differences in adrenergic sensitivity of neuropathic pain behaviors in an experimental rat model. *Neuroreport* 1997;8:3.453-3.456.
135. Lee DH, Liu X, Kim HAT, Chung K, Chung K, Chung JM. Receptor subtype mediantig the adrenergic sensitivity of pain behavior and ectopic discharges in neuropathic Lewis rats. *J Neurophysiol* 1999;81:2.226-2.233.
136. Levine JD, Fye K, Heller P, Basbaum AI, Whiting-O'Keefe Q. Clinical response regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:1.040-1.043.
137. Li Y, Dorsi MJ, Meyer RA, Belzberg AJ. Mechanical hyperalgesia after an L5 spinal nerve lesion is not dependent on input from injured nerve fibers. *Pain* 2000;85:493-502.
138. Liu X-G, Eschenfelder S, Blenk K-H, Janig W, Habler H-J. Spontaneous activity of axotomized afferent neurons after L5 spinal nerve injury in the rat. *Pain* 2000; 84:309-318.
139. Lopez de Armentia M, Stebbing M, Hodges PW. Noradrenaline produces non-specific effects in axotomized neurons in DRG isolated in vitro. *Soc Neurosci Abstracts* 1999;25:770-4.
140. Michaelis M, Liu XG, Janig W. Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal root ganglion origin after peripheral nerve lesion. *J Neurosci* 2000;20:2.742-2.748.
141. McMahon SB. NGF as a mediator of inflammatory pain. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:431-440.
142. Na HS, Kim YI, Ko KH, Hong SK. The role of signals from dorsal root ganglion in neuropathic pains induced by nerve injury. *Soc Neurosci Abstracts* 1995;21:896.
143. Neil A, Attal N, Guilbaud G. Effects of guanethidine on sensitization to natural and selfmutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy. *Brain Res* 1991;565:237-246.
144. Neil A, Attal N, Guilbaud G. Effects of adrenergic depletion with guanethidine before and after the induction of peripheral on subsequent mechanical. Heat and cold sensitivities in rats. In: Bold MR, Charlton JE, Woolf CJ. (eds). *Proceedings of the V World Congress on Pain*. Amsterdam: Elsevier, 1991, pp.383-388.
145. O'Halloran KD, Perl ER. Effects of partial nerve injury on the responses of C-fiber polymodal nociceptors to adrenergic agonists. *Brain Res* 1997;759:233-240.
146. Pedersen JL, Rung GW, Kehlet H. Effect of sympathetic nerve block on acute inflammatory pain and hyperalgesia. *Anesthesiology* 1997;86:293-301.
147. Perl ER. A reevaluation of mechanisms leading to sympathetically related pain. In: Fields HL, Liebeskind JC (Eds). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues*. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press. 1994;1:129-150.
148. Petersen M, Zhang J, Zhang JM, LaMotte RH. Abnormal spontaneous activity and responses to norepinephrine in dissociated dorsal root ganglion cells after chronic nerve constriction. *Pain* 1996;67:391-397.
149. Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998;14:216-226.
150. Raja SN. Role of the sympathetic nervous system in acute pain and inflammation. *Ann Med* 1995;27:241-246.
151. Raja SN, Abatzis V, Frank SM. Role of a-adrenoceptors in pain in amputees. *Anesthesiology* 1998;89:1.083.
152. Ramer MS, Thompson SWN, McMahon SB. Cause and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain* 1999;(suppl 6):S111-S120.
153. Ringkamp M, Eschenfelder S, Grethel EJ et al. Lumbar sympathectomy failed to reverse mechanical allodynia-and hyperalgesia-like behavior in rats with L5 spinal nerve injury. *Pain* 1999;79:142-153.

154. Rodin BE, Kruger L. Deafferentation in animals as a model for the study of pain: an alternative hypothesis. *Brain Res* 1984;319:213-228.
155. Sheen K, Chung JM. Signs of neuropathic pain depends on signal from injured nerve fibers in a rat model. *Brain Res* 1993; 610:62-68.
156. Shi TJS, Winzer-Serhan U, Leslie F, Hokfelt T. Distribution and regulation of  $\alpha 2$  adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. *Pain* 2000;84:319-330.
157. Tracey DJ, Cunningham JE, Romm MA. Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy: mediation by alpha 2-adrenoceptors on post-ganglionic sympathetic terminals. *Pain* 1995;60:317-327.
158. Tracey DJ, Romm MA, Yao NN. Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy: exacerbation by neuropeptide Y. *Brain Res* 1995;669:245-254.
159. Wahren LK, Gold T Jr, Torebjork E. Effects of regional intravenous guanethidine in patients with neuralgia in the hand; a follow-up study over a decade. *Pain* 1995;62:379-385.
160. Wall PD, Devor M, Inbal R et al. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain* 1979; 7:103-113.
161. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I) – mechanisms and diagnostic value. *Brain* 2001;124:587-599.
162. Willenbring S, Beauprie IG, DeLeo JA. Sciatic cryoneurolysis in rats: a model of sympathetically independent pain. Part 1: Effects of sympathectomy. *Anesth analg* 1995;81:544-548.
163. Yoon YW, Na HS, Chung JM. Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in a experimental rat model. *Pain* 1996;64:27-36.
164. Yoon YW, Lee DH, Lee BH, Chung JM. Different strains and substrain of rat show different levels of neuropathic pain behaviors. *Exp Brain Res* 1999;129:167-171.
165. Zhang JM, Song XJ, LaMotte RH. An in vitro study of ectopic discharge generation and adrenergic sensitivity in the intact nerve-injured rat dorsal root ganglion. *Pain* 1997;72:51-57.
166. Zhou XF, Rush RA, McLachlan EM. Differential expression of the p75 nerve growth factor receptor in glia and neurons of the dorsal root ganglia after peripheral nerve transection. *J Neurosci* 1996;16:2.901-2.911.

*Endereço para correspondência*  
**Dr. José Luciano Braun Filho**  
 Av. Domingos Ferreira, 636 apto. 112 – Boa Viagem  
 51011-050 – Recife-PE  
 e-mail: lucianobraun@aol.com



**5 a 7 de agosto de 2004**  
**Hotel Four Points Sheraton**

Informações: JZ Congressos  
 Rua Guilhermina Guinle, 272/2º andar - Botafogo  
 22270-060 - Rio de Janeiro - Brasil  
 www.jz.com.br

## XVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE CEFALÉIA

*Caros Colegas,*  
 Em agosto próximo estaremos sediando com muita satisfação o XVIII Congresso Brasileiro de Cefaléia em Curitiba. A Comissão Organizadora não poupou esforços para que o Congresso seja do agrado de todos. A programação científica foi elaborada com a finalidade de abranger a maior variedade possível de temas relacionados a aspectos práticos do manejo das cefaléias, mantendo o foco no que há de mais atual e científico. Convidados de renome nacional e internacional confirmaram seu convite para participar. Curitiba está orgulhosa e ansiosa em poder sediar o Congresso e recepcionar aos colegas e seus acompanhantes, tanto para as atividades científicas quanto para as atividades sociais. Faça como nossos demais convidados e colegas e anote desde já em sua agenda os dias 5, 6 e 7 de agosto. Sua presença é imprescindível, e abrilhantará nosso evento. COMPAREÇA!

**Pedro André Kowacs**  
**Murilo Rubens Schaefer**