

DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 16 • N.º 2/2008



Mensagem do Presidente da APED	3
Editorial	4
A Dor Crónica Neuropática Está Associada com Comportamento Depressivo e Induz Neuroplasticidade Estrutural na Amígdala do Rato	5
Mecanismos Fisiológicos e Evidências Clínicas em Acupuntura	14
A Consciência do Amor	22
Controlo da Dor Neuropática em Doentes Oncológicos – Estudo Retrospectivo	25

DOR[®]

ISSN: 0872-4814

Órgão de Expressão Oficial da APED

Volume 16 • N.º 2/2008

Editor convidado: Duarte Correia

Director da revista

Sílvia Vaz Serra

Editores

Ananda Fernandes

Armanda Gomes

Duarte Correia

Mensagem do Presidente da APED José Romão	3
Editorial Duarte Correia	4
A Dor Crónica Neuropática Está Associada com Comportamento Depressivo e Induz Neuroplasticidade Estrutural na Amígdala do Rato	5
Leonor Gonçalves, Rui Silva, Filipa Pinto-Ribeiro, José M. Pêgo, João M. Bessa, Antti Pertovaara, Nuno Sousa e Armando Almeida	
Mecanismos Fisiológicos e Evidências Clínicas em Acupunctura	14
Paulo Santos	
A Consciência do Amor	22
Miguel Henriques	
Controlo da Dor Neuropática em Doentes Oncológicos – Estudo Retrospectivo	25
Cristina Pissarro, Victor Coelho, Isabel Pazos e Helena Gervásio	

Título da ilustração da capa: Algures de Ana Couceiro



PERMANYER PORTUGAL

www.permanyer.com

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

1. A Revista «DOR» considerará, para publicação, trabalhos científicos relacionados com a dor em qualquer das suas vertentes, aguda ou crónica e, de uma forma geral, com todos os assuntos que interessem à dor ou que com ela se relacionem, como o seu estudo, o seu tratamento ou a simples reflexão sobre a sua problemática. A Revista «DOR» deseja ser o órgão de expressão de todos os profissionais interessados no tema da dor.

2. Os trabalhos deverão ser enviados em disquete, CD, DVD, ZIP o JAZZ para a seguinte morada:

Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º Esq.
1050-084 Lisboa

ou, em alternativa, por e-mail:
permanyer.portugal@permanyer.com

3. A Revista «DOR» incluirá, para além de artigos de autores convidados e sempre que o seu espaço o permitir, as seguintes secções: ORIGINALS - Trabalhos potencialmente de investigação básica ou clínica, bem como outros aportes originais sobre etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da dor; NOTAS CLÍNICAS - Descrição de casos clínicos importantes; ARTIGOS DE OPINIÃO - assuntos que interessem à dor e sua organização, ensino, difusão ou estratégias de planeamento; CARTAS AO DIRECTOR - inserção de

objecções ou comentários referentes a artigos publicados na Revista «DOR», bem como observações ou experiências que possam facilmente ser resumidas; a Revista «DOR» incluirá outras secções, como: editorial, boletim informativo aos sócios (sempre que se justificar) e ainda a reprodução de conferências, protocolos e novidades terapêuticas que o Conselho Editorial entenda merecedores de publicação.

4. Os textos deverão ser escritos configurando as páginas para A4, numerando-as no topo superior direito, utilizando letra Times tamanho 12 com espaços de 1.5 e incluindo as respectivas figuras e gráficos, devidamente legendadas, no texto ou em separado, mencionando o local da sua inclusão.

5. Os trabalhos deverão mencionar o título, nome e apelido dos autores e um endereço. Deverão ainda incluir um resumo em português e inglês e mencionar as palavras-chaves.

6. Todos os artigos deverão incluir a bibliografia relacionada como os trabalhos citados e a respectiva chamada no local correspondente do texto.

7. A decisão de publicação é da exclusiva responsabilidade do Conselho Editorial, sendo levada em consideração a qualidade do trabalho e a oportunidade da sua publicação.



© 2009 Permanyer Portugal
Av. Duque d'Ávila, 92, 7.º E - 1050-084 Lisboa
Tel.: 21 315 60 81 Fax: 21 330 42 96
www.permanyer.com

ISSN: 0872-4814
Dep. Legal: B-17.364/2000
Ref.: 197AP092



Impresso em papel totalmente livre de cloro
Impressão: Comgrafic



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

Reservados todos os direitos.

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Mensagem do Presidente da APED

José Romão

Este texto foi escrito em Junho de 2009 e não na data de capa.

Não temos dúvidas em afirmar que o estabelecimento, em 1999, do dia 14 de Junho como o Dia Nacional de Luta Contra a Dor, tem contribuído decisivamente para a chamada de atenção para a temática da dor em Portugal. De facto, a concretização de iniciativas de natureza muito variada nas suas sucessivas edições, associadas ao imprescindível efeito multiplicador da comunicação social, tem permitido contemplar diversos tipos de público, nomeadamente os profissionais da saúde, os decisores políticos e a população em geral. Portugal foi pioneiro na adopção desta estratégia. Por tudo isto, nunca será demais felicitar quem teve a ideia e a tornou realidade.

A EFIC em 2003 e a IASP em 2004, criaram também os seus próprios momentos, de periodicidade anual, para promover um grande enfoque sobre a dor a nível internacional, respectivamente a Semana Europeia Contra a Dor e o Dia Global Contra a Dor (abre o Ano Global Contra a Dor). Estes momentos têm ocorrido em Outubro. Lamentavelmente, as duas associações científicas nem sempre têm conseguido chegar a acordo quanto à fixação da data e escolha do tema a promover. Eventualmente, esses desacertos têm contribuído para uma menor eficácia das acções desenvolvidas.

A não coincidência das datas do Dia Nacional de Luta Contra a Dor e das iniciativas da EFIC e IASP tem impedido um maior empenho no assinalar das duas últimas. A necessidade de multiplicação de eventos que sejam capazes de atrair os diversos públicos que importa sensibilizar nem sempre tem sido possível para uma «pequena» associação como a APED. Acresce algum efeito de saturação decorrente dessa pulverização e que pode ter sobre a comunicação social o efeito contrário ao pretendido. Pareceu-nos assim que o efeito de concentração obtido pelo alinhamento das datas do Dia Nacional com a Semana Europeia e o Dia Global traria vantagens.

Em conversa informal com a Dr.^a Maria de Belém Roseira (convém recordar que o Dia Nacional de Luta Contra a Dor foi instituído durante o

seu mandato como Ministra da Saúde), obtivemos a sua concordância e apoio activo para propor a alteração da data à Sr.^a Ministra da Saúde. Foi então proposta a mudança para a sexta-feira da Semana Europeia Contra a Dor.

Em 2008, o Dia Global Contra a Dor (IASP) ocorreu em 20 de Outubro. Como é habitual, correspondeu ao início do Ano Global, dedicado à dor oncológica.

A Semana Europeia Contra a Dor (EFIC) teve lugar na semana de 20 a 26 de Outubro. O tópico escolhido foi a fibromialgia.

Durante a Semana, a APED desenvolveu diversas actividades que asseguraram uma ampla cobertura mediática:

- No dia 22, e por nossa sugestão à Presidência da República, a Dr.^a Maria Cavaco Silva visitou a Unidade de Dor Crónica do Hospital dos Capuchos.
- No dia 24, realizou-se sessão no Auditório da Assembleia da República, aberta à população e intitulada «O Estado da Dor». A Mesa de Honra foi presidida pela Sr.^a Ministra da Saúde, Dr.^a Ana Jorge. Contou ainda com a presença da Presidente da Comissão Parlamentar da Saúde, Dr.^a Maria de Belém Roseira; o Presidente da Comissão Nacional de Controlo da Dor, Professor Doutor Castro Lopes; e o Presidente da APED. Os oradores referiram os avanços que têm acontecido nos últimos anos no tratamento da dor em Portugal e salientaram o quanto é ainda necessário realizar. Foi entregue o prémio ao vencedor do concurso «Vou desenhar a minha dor». A Sr.^a Ministra da Saúde anunciou a alteração da data do Dia Nacional de Luta Contra a Dor a partir de 2009.
- Nos dias 24 e 25, ocorreu em Lisboa o 4.º Encontro Nacional das Unidades de Dor.

Durante aquela Semana, conseguimos o apoio do pleno dos órgãos de soberania: a Presidência da República, a Assembleia da República e o Governo (através do Ministério da Saúde). Acreditamos que deste modo podemos contribuir para a necessária melhoria do tratamento da dor em Portugal.

Editorial

Duarte Correia

A actual Directora da revista Dor, Dr.^a Sílvia Vaz Serra, em sintonia com a Direcção da APED, decidiu alterar o figurino habitual da revista.

Pretende-se evoluir dum modelo monotemático que vigorou nos últimos anos e que constituiu um sucesso editorial, fruto do trabalho dedicado dos seus anteriores Directores Professor Doutor Castor Lopes e Dr. José Manuel Caseiro, para uma solução que permita em alguns números da revista uma maior participação e intervenção de todos os seus leitores.

Pretende-se com o actual modelo editorial, nos quatro volumes por ano, manter dois destes monotemáticos, em tudo idênticos às revistas anteriores, e dois números anuais com características diferentes, mais abrangentes, permitindo e estimulando a criatividade científica dos seus leitores e de todos os profissionais que se dedicam ao estudo e tratamento da dor em Portugal.

Sendo a revista por definição o órgão oficial da APED, será necessariamente um espaço plural, local de expressão de todas as sensibilidades, visão e conceitos, sem constrangimentos, daqueles que se dedicam ao tratamento e ao estudo da dor condicionados apenas por imperativos de natureza ética ou científica.

Necessitamos de uma revista dinâmica e participativa que reflecta os anseios e as expectativas

de todos nós, que possibilite e permita a publicação de novos autores, em particular daqueles mais jovens, muitas vezes condicionados por motivos de escassez de espaço físico nos órgãos científicos ou de natureza temporal decorrentes das mais variadas condições da nossa vida profissional.

Desejamos uma revista diferente, participativa, e por razões óbvias o espaço dedicado aos internos de todas as especialidades, em particular aos anesthesiologistas, será uma realidade...

Realidade que será sempre condicionada e dependente da vossa participação, entusiasmo e empenho, que permitirá qua a denominada «Página do interno» não seja apenas uma promessa de circunstância, perene no tempo, mas um espaço importantíssimo na revista Dor, reflectindo de forma inequívoca os vossos anseios e expectativas e que permita inserir todos os artigos de natureza científica que considerem relevantes, condicionados apenas por critérios de natureza editorial decorrentes da revisão científica dos mesmos.

Caros colegas, são bem vindos!... Votos dum excelente trabalho, aguardando com alguma ansiedade todos os comentários, críticas, sugestões e obviamente os vossos artigos e trabalhos científicos.

A Dor Crónica Neuropática Está Associada com Comportamento Depressivo e Induz Neuroplasticidade Estrutural na Amígdala do Rato

Leonor Gonçalves^{1,2}, Rui Silva¹, Filipa Pinto-Ribeiro¹, José M. Pêgo¹, João M. Bessa¹, Antti Pertovaara², Nuno Sousa¹ e Armando Almeida¹

Resumo

Sabe-se que a dor crónica está associada ao desenvolvimento de desordens afectivas. Contudo, os mecanismos responsáveis por este facto não são completamente conhecidos. É provável que alterações nos centros cerebrais envolvidos em ambos os processamentos emocional e doloroso sejam essenciais para a interacção entre o controlo da dor e do comportamento emocional. Neste trabalho experimental, analisámos o comportamento emocional e efectuámos a análise estrutural da amígdala em ratos neuropáticos, dois meses depois da indução do modelo *spared nerve injury*. Os animais neuropáticos, quando comparados com os controlos, exibiam sinais de comportamento depressivo, associado a um aumento no volume da amígdala. Como não foram encontradas alterações nas arborizações dendríticas dos neurónios da amígdala, este aumento do volume revelou ser resultado do aumento da proliferação celular (células da amígdala positivas para bromodeoxiuridina) nos núcleos central (CeA) e basolateral (BLA). A análise fenotípica das novas células da amígdala revelou estas serem neurónios maduros jovens que atingiram um fenótipo neuronal diferenciado. Não foram observadas alterações no número de novas células gliais diferenciadas.

Propomos que a dor neuropática origina neuroplasticidade na amígdala, mediada por neurónios recém-divididos, originados na amígdala ou outras áreas do SNC. Estas alterações estarão associadas com o desenvolvimento de desordens depressivas semelhantes às normalmente observadas em humanos com síndromes de dor prolongada.

Palavras-chave: Dor neuropática. Amígdala. Neurogénese adulta. Comportamento depressivo.

Abstract

Chronic pain is associated with the development of affective disorders but the underlying mechanisms are not fully understood. Changes in brain centres implicated in both emotional and pain processing are likely to be critical in the interplay of pain control and affective emotional behaviour. In the present study, we assessed emotional behaviour and performed a structural analysis of the amygdala (AMY) in neuropathic rats after two months of hyperalgesia and allodynia, induced by the spared nerve injury model. When compared with Sham-controls, SNI animals displayed signs of depressive-like behaviour. In addition, we found an increased amygdalar volume in SNI rats. No alterations were found in the dendritic arborizations of AMY neurons but, surprisingly, the amygdalar hypertrophy was associated with an increased cell proliferation in the central (CeA) and basolateral (BLA) amygdaloid nuclei. The phenotypic analysis of the newly-acquired cells revealed that they co-labelled for neuronal markers, but not for differentiated glial cells.

¹Instituto das Ciências da Vida e da Saúde (ICVS)
Escola de Ciências da Saúde
Universidade do Minho
Braga

²Departamento de Fisiologia
Instituto de Biomedicina
Universidade de Helsínquia
Helsínquia, Finlândia
E-mail: m.goncalves@ucl.ac.uk

We demonstrate that neuropathic pain promotes generation of new neurons in the AMY. Given the established role of the AMY in emotional behaviour, we propose that these neuroplastic changes might contribute for the development of depressive-like symptoms that are usually present in prolonged pain syndromes in humans. (Dor. 2008;16(2):5-13)

Corresponding author: Leonor Gonçalves, m.goncalves@ucl.ac.uk

Key words: Neuropathic pain. Amygdala. Adult neurogenesis. Depressive-like behaviour.

Introdução

A dor é uma experiência multidimensional, com dimensões sensitivo-discriminativa e afectiva-volitiva⁴. A dor persistente, na qual estão incluídas as síndromes de dor crónica³⁹, é uma condição comum associada a um vasto espectro de patologias como cancro, inflamação e dor neuropática. A dor neuropática (DN) resulta de uma lesão ou disfunção primária do tecido nervoso²⁶ e origina hiperalgesia prolongada, alodinia e dor espontânea^{10,12,39}. A DN resulta de um processo de sensibilização periférica e central, que provoca uma transmissão aumentada dos impulsos nociceptivos para o cérebro¹¹, o que poderá incapacitar o sistema supra-espinhal endógeno de controlo da dor^{9,21,41}.

A amígdala é um componente central do sistema límbico e tem um papel crucial nas respostas comportamentais a estímulos emocionais³⁰. Para além disso, a amígdala está implicada no processamento da componente emocional da dor, provavelmente através de uma modulação dos principais centros supra-espinhais de controlo da dor (CSCD)²⁴. Por outro lado, é possível que a neuroplasticidade em centros superiores contribua para alterações no controlo da dor. De facto, uma alteração no balanço entre a inibição e facilitação da modulação descendente sobre a transmissão nociceptiva espinhal poderá ser responsável, pelo menos em parte, pelo desenvolvimento da dor crónica^{2,23}. Curiosamente, as dores artríticas e neuropáticas aumentam a transmissão sináptica de *inputs* específicos de nocicepção para a amígdala^{18,31}, o que reforça o potencial papel da amígdala nas alterações dos CSCD, em resultado de síndromes de dor prolongada.

A dor crónica induz desordens afectivas, como depressão e ansiedade³⁴. Além disso, o desconforto da dor é amplificado ou reduzido dependendo do ambiente emocional⁴³, e condições de ansiedade aumentada³⁶ e depressão⁴³ estão normalmente associadas com uma diminuição da tolerância à dor. Este ciclo vicioso poderá desencadear, ou talvez resultar de, alterações neuronais no sistema límbico. No mesmo sentido, estudos de imagiologia indicam que grandes alterações estruturais podem ocorrer na amígdala em situações de depressão *major*^{3,7,15}.

A nossa hipótese será que a dor crónica induz distúrbios emocionais que estão associados com neuroplasticidade do complexo amigdalóide. Para testar esta hipótese, efectuámos análises comportamentais, estereológicas e imuno-histoquímicas

durante e/ou depois de dois meses da indução do modelo de neuropatia *spared nerve injury*¹¹.

Materiais e métodos

Animais

As experiências foram efectuadas em 72 ratos Wistar-Han machos adultos e efectuadas de acordo com a legislação vigente, Directiva da União Europeia 86/609/EEC e linhas éticas da IASP para experiências de dor em animais acordados⁴⁴. Os animais foram divididos em dois grupos experimentais, cada um com 36 ratos: lesão parcial do nervo ciático (SNI) e cirurgia *sham* (*Sham*), e foram injectados uma vez com o marcador de proliferação celular bromodeoxiuridina (BrdU²⁸), 50 mg/kg peso corporal, i.p. (Sigma, St. Louis, MO) durante três dias consecutivos antes do seu sacrifício, dois meses depois da indução de SNI ou cirurgia *Sham*.

Cirurgia da lesão parcial do nervo ciático

O modelo SNI de dor crónica neuropática consiste no corte e ligação de duas das três ramificações periféricas do nervo ciático, nervos tibial e peroneal (deixando o nervo sural intacto)¹¹, em animais ligeiramente anestesiados. Os controlos *Sham* consistem apenas na exposição do SNI e das suas ramificações.

Testes nociceptivos

Os testes nociceptivos foram efectuados um dia antes e dois dias depois do procedimento cirúrgico, e de dois em dois dias depois da cirurgia, durante dois meses. Ambas as patas traseiras, ipsi e contralateral, foram testadas com o objectivo de avaliar a presença de «dor em espelho». Para avaliar a alodinia mecânica, os animais foram colocados num grelha metálica elevada e a superfície plantar lateral foi estimulada com uma série de filamentos de *von Frey* de força ascendente³⁹. Para avaliar a hiperalgesia mecânica, os animais foram colocados na mesma grelha elevada anteriormente usada e o teste de *pin-prick* (picada de agulha) foi aplicado, usando uma agulha¹⁰. A duração da retirada da pata foi registada, com um tempo mínimo arbitrário de 0,5 seg e um *cut-off* máximo de 20 seg³⁹.

Avaliação do comportamento emocional

Todos os testes comportamentais foram efectuados cinco dias antes do sacrifício dos animais, durante o período de luz (das 9 am às 6 pm).

- O comportamento ansioso foi avaliado pelo teste do labirinto elevado em cruz (EPM), através de um aparelho que consiste em dois braços abertos e dois braços fechados (MedAssociates Inc., St. Albans, Vermont, EUA). Durante os cinco minutos de duração do teste, registaram-se o número de entradas e tempo passado nos braços abertos e fechados²⁷.
- O comportamento depressivo foi avaliado pelo teste de natação forçada (FST), efectuado segundo o método original, anteriormente descrito^{33,37}. No dia 1 (condicionamento), os ratos eram colocados individualmente num cilindro de acrílico transparente, com 30 cm de água (25 + 0,5 °C) e deixados a nadar durante 5 min. Vinte e quatro horas depois, os ratos eram testados sob as mesmas condições durante (teste). Os ratos foram considerados imóveis quando ambas as patas traseiras não tinham movimento e o rato estava ligeiramente curvado para a frente²⁷.
- A locomoção e o comportamento exploratório foram avaliados pelo teste do campo aberto (OF), colocando o rato numa arena de teste aberta atravessada por feixes de luz infravermelha controlados, colocada num quarto muito iluminado (luz branca). Os animais foram testados durante 10 min na arena (MedAssociates Inc., St. Albans, Vermont), dividida em zona periférica e central²⁷.

Preparação dos tecidos

Os grupos SNI e *Sham* foram divididos em subgrupos:

- No primeiro (n = 6), designado para análise estereológica, os animais foram anestesiados com pentobarbital e perfundidos com paraformaldeído (PFA) 4%, os cérebros removidos, incluídos em metacrilato, seccionados num micrótopo em secções seriadas de 30 µm e coradas com Giemsa.
- No segundo (n = 6), designado para análise morfológica 3D da arborização dendrítica dos neurónios da amígdala, os animais foram anestesiados com pentobarbital, perfundidos com solução salina, os cérebros removidos, processados para coloração segundo o método de Golgi-Cox¹⁶ e seccionados num vibrótomo 100 µm.
- No terceiro (n = 18), processado para imunocitoquímica para detecção de BrdU, GFAP (proteína fibrilar acídica glial), NeuN (núcleo neuronal) e Calb (calbindina), os animais foram decapitados, os cérebros dissecados, congelados em azoto líquido e seccionados num criostato (14 °C).

Procedimentos estereológicos

O complexo amigdalóide foi dividido nos seus componentes nucleares, segundo Paxinos e Watson (1998)³²: núcleos CeA, lateral (La), BLA e posterior (BLP), basomedial anterior (BMA) e posterior (BMP). O cálculo do volume e do número de células dos

núcleos da amígdala corada com Giemsa foi obtida através do princípio de Cavalieri e do método *optical fractionator*, usando o *software Stereoinvestigator* (MicroBrightField, Inc., Williston, VT, EUA).

Análise morfológica 3D das dendrites

As secções do cérebro coradas com o método Golgi-Cox foram observadas no microscópio óptico e os neurónios multipolares e bipolares da amígdala que estivessem completa e perfeitamente corados⁸ foram considerados para análise posterior através do *software* NeuroLucida (MicroBrightField, Inc., Williston, VT, EUA). Foram desenhadas dendrites e espinhas de seis neurónios da amígdala por animal.

Procedimentos imuno-histoquímicos

Todas as quantificações de marcadores de divisão e destino foram realizadas na amígdala. Os controlos positivos para as reacções histoquímicas consistiram na análise da zona subgranular (SGZ) do hipocampo, já que se sabe ocorrer proliferação neuronal nesta área^{17,22}.

Imuno-histoquímica do BrdU e quantificação das células marcadas

Os cortes foram fixados em PFA 4%, permeabilizados numa solução com Triton X-100 0,2% em Tris tampão salino (TBS), aquecido em tampão citrato 0,1 M e acidificado em ácido clorídrico de hidrogénio (HCl) 2 M. A actividade das peroxidases endógenas foi bloqueada em H₂O₂ 3%, em TBS, seguindo-se uma imersão numa solução de albumina sérica de bovino 4% (BSA) em TBS, para bloquear ligações não específicas. Depois de incubados com o anticorpo primário anti-BrdU (Dako, Glostrup, DK), as células marcadas foram detectadas através de um sistema internacional de detecção (BioGenex, San Ramon, CA, EUA) e diaminobenzidina (DAB e H₂O₂ em Tris-HCl pH 7,2), seguido de uma contra-coloração com hematoxilina. As células BrdU-positivas foram contadas em toda a área da amígdala.

Imunofluorescência e quantificação de células duplamente marcadas

As reacções de marcação dupla imunofluorescente foram efectuadas no sentido de revelar três grupos diferentes:

1. BrdU e GFAP³⁵.
2. BrdU e NeuN (proteína expressa em neurónios maduros²⁹).
3. BrdU e Calb (presente em neurónios maduros funcionais²⁵).

Foram usados os seguintes anticorpos primários: rato anti-BrdU (Accurate, Westbury, MA), ratinho anti-GFAP (Dako, Glostrup, Dinamarca), ratinho anti-NeuN (Chemicon International, Temecula, CA, EUA), coelho anti-Calb (Chemicon). O procedimento inicial do protocolo (até à incubação do anticorpo) foi o mesmo nos primeiros três grupos e semelhante ao descrito acima para revelar o BrdU. Seguidamente estão explicados, brevemente, os

procedimentos específicos para cada grupo e para cada método de marcação dupla.

As secções do cérebro foram montadas em lâminas com Vectashield (Vector Laboratories, Burlingame, CA, EUA) para atrasar o decaimento da fluorescência, e observadas dois dias depois num microscópio de fluorescência. Os dados foram posteriormente confirmados através do microscópio confocal (Olympus FluoView™ FV1000, OLYMPUS).

BRDU + GFAP

Depois da incubação com um anticorpo primário anti-BrdU, os cortes foram incubados com o anticorpo secundário fluorescente Alexa 568 (Molecular Probes, Eugene, OR). Seguidamente, os cortes foram incubados com o anticorpo primário ratinho anti-GFAP, seguido do anticorpo secundário fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes, Eugene, OR).

BRDU + NeuN

Os cortes foram incubados com o anticorpo primário rato anti-BrdU, seguido pelo anticorpo secundário fluorescente Alexa 568 (Molecular Probes, Eugene, OR). Os cortes foram posteriormente incubados com o anticorpo primário anti-NeuN e depois, incubados com o anticorpo secundário biotinilado anti-ratinho. Finalmente foram incubados com Alexa Streptavidine 488 (Molecular Probes, Eugene, OR).

BRDU + CALB

Os cortes foram incubados com os anticorpos primário rato anti-BrdU e ratinho anti-Calb. No dia seguinte, os cortes inicialmente foram incubados com o anticorpo secundário fluorescente Alexa 568 e depois com o anticorpo secundário fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes, Eugene, OR).

Análise estatística

Para a análise dos limiares basais de SNI/*Sham* e das patas ipsi/contralateral traseiras nos testes *von-Frey* e *pin-prick*, foi efectuada a análise de variância ANOVA. Nas restantes análises do estudo, foi usado o teste de *t de student* para analisar os resultados de todos os testes e procedimentos. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Os dados estão apresentados como média \pm desvio-padrão.

Resultados

O modelo SNI induz hipersensibilidade durante, pelo menos, dois meses

A avaliação da alodinia mecânica e da hiperalgesia através dos filamentos de *Von Frey* e teste *pin-prick*, respectivamente, realizou-se duas vezes antes da cirurgia SNI e, depois disso, de dois em dois dias. Quer os animais do grupo SNI como os do controlo *sham* apresentavam um limiar basal de retirada da pata entre 20 e 30 g nos filamentos *Von Frey* (Fig. 1 A). Foi observada uma diminuição bilateral no limiar de dor nos animais neuropáticos

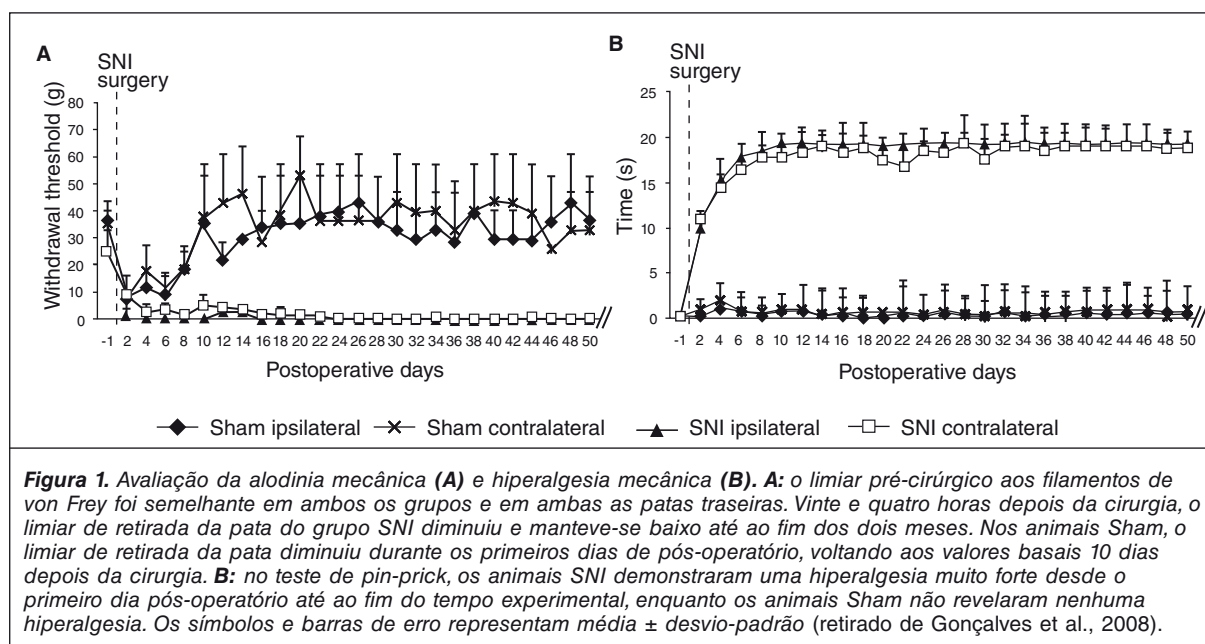
nas 24 h seguintes à recuperação da cirurgia. Esta diminuição do limiar atingiu os níveis 0-5 g cinco dias após a cirurgia, mantendo-se neste valor até ao final dos dois meses de experiência. Estes dados mostram que o grupo SNI desenvolveu e manteve um forte alodinia mecânica em ambas as patas traseiras, como consequência da cirurgia. Pelo contrário, o limiar nociceptivo nos animais *Sham* diminuiu ligeiramente com a cirurgia *sham*, voltando aos valores basais oito dias depois. No teste *pin-prick*, a duração do comportamento hiperalgésico foi menor do que 1 seg em todos os animais, e não houve diferenças entre os grupos. Depois de 24 h da cirurgia, os animais SNI atingiram a máxima duração do seu comportamento hiperalgésico em ambas as patas traseiras (20 seg), enquanto que não foram observadas alterações nos animais *Sham* (Fig. 1 B). Estes dados demonstram que o grupo SNI desenvolveu e manteve claramente um estado hiperalgésico, virtualmente durante todo o período experimental. Em resumo, os dados relativos ao comportamento relacionado com a dor mostraram que os animais SNI desenvolveram uma neuropatia que se prolongou durante todo o período experimental.

Os animais neuropáticos desenvolvem comportamento depressivo mas não demonstram sinais de hiperansiedade

O comportamento emocional foi avaliado sete semanas após a cirurgia. No EPM, não se encontraram diferenças entre as respostas comportamentais dos grupos SNI e *Sham* (Fig. 2A), demonstrando assim que os níveis de ansiedade não estavam alterados por indução da neuropatia. Por outro lado, o FST demonstrou diferenças significativas entre os dois grupos experimentais (Fig. 2 B): enquanto que os animais *Sham* estavam activos durante 230 ± 27 seg, os animais SNI apenas tentaram escapar/nadar durante 180 ± 38 seg ($p = 0,012$), o que indica a presença de comportamento depressivo nos animais neuropáticos. Como o teste FST implica o movimento das patas e os animais neuropáticos são hiperalgésicos e alodínicos em ambas as patas traseiras, o teste OF foi efectuado para validar o teste FST. O teste OF revelou que o grupo SNI não tinha diferenças na capacidade de locomoção, quando comparado com o grupo *Sham* (Figs. 2 C e 2 C'). A ausência de diferenças no tempo passado na parte central vs periférica da arena do OF também indica um ausência de comportamento ansioso alterado, corroborando os resultados do teste EPM. Estes estudos comportamentais demonstraram que uma neuropatia induzida e prolongada por dois meses induz comportamento depressivo, mas não ansioso.

O volume dos núcleos e o número de células estão aumentados na amígdala

Para a análise estereológica, a amígdala foi dividida em seis núcleos³²: CeA, La, BLA e BLP, BMA e BMP. Neste trabalho, encontramos um aumento geral no volume de todos estes núcleos nos animais neuropáticos, com um aumento significativo observado



nos núcleos CeA ($p = 0,02$) e BLA ($p = 0,019$) (Fig. 3 A). Para determinar as possíveis causas para esta alteração estrutural na amígdala, analisámos potenciais alterações nos números de células e volumes celulares. Os animais neuropáticos demonstraram um aumento geral no número de células em todos os núcleos da amígdala, com diferenças significativas apenas nos núcleos CeA ($p = 0,015$) e BLA ($p = 0,016$) (Fig. 3 B). Por outro lado, a análise morfológica 3D revelou não haver diferenças significativas nos comprimentos dendríticos ou nas áreas dos pericários (Fig. 3 C) entre os animais neuropáticos e Sham, em ambos os neurónios bipolares e multipolares. Estes resultados indicam que o aumento significativo observado nos volumes dos núcleos CeA e BLA dos animais SNI teve origem, pelo menos em parte, num aumento do número de células.

Neurónios recém-formados contribuem para o aumento do número de células na amígdala

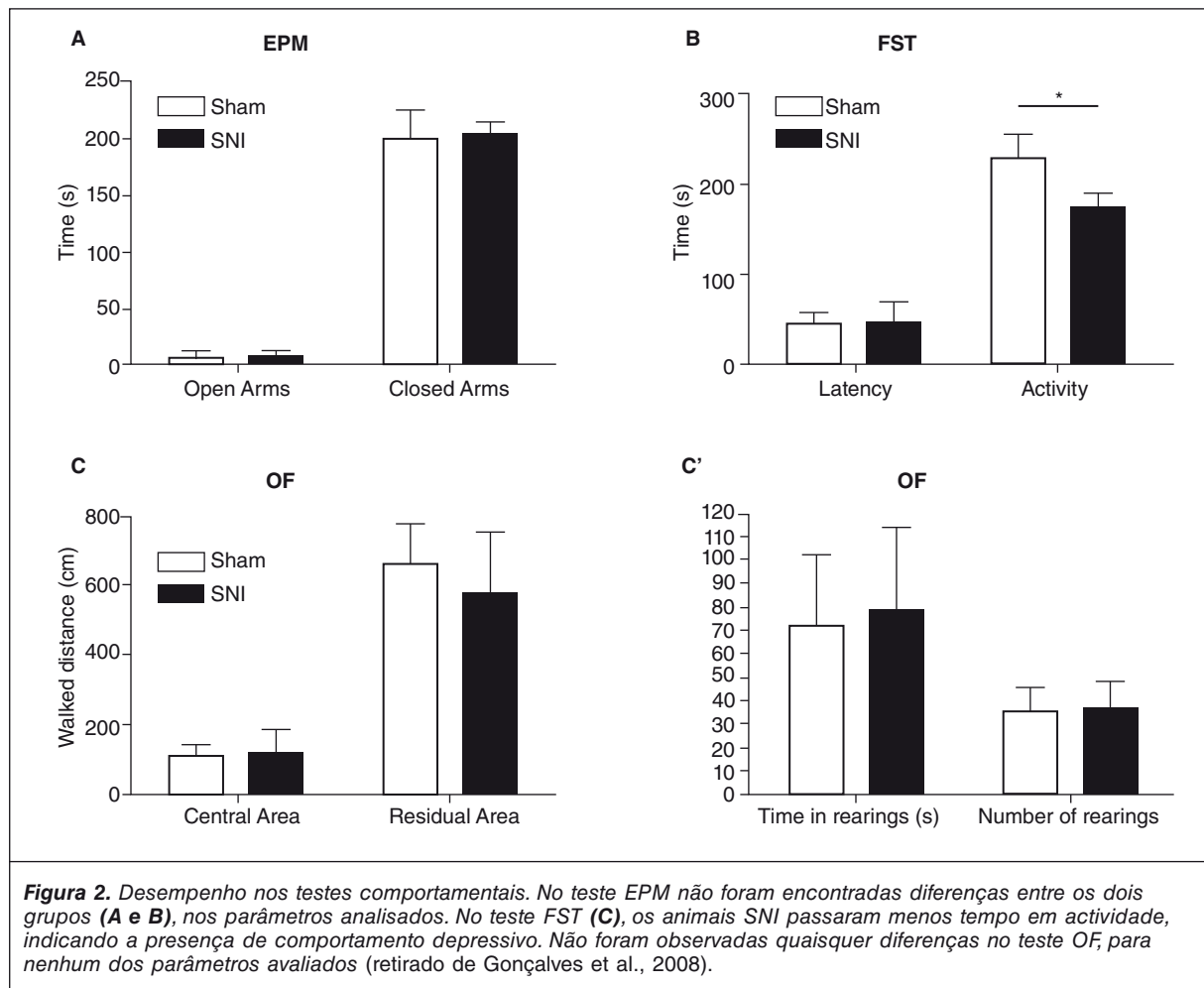
As reacções de imuno-histoquímica para o BrdU revelaram a presença de células positivas para o BrdU na amígdala dos animais dos grupos SNI e Sham, mas com um número significativamente maior nos animais neuropáticos ($p = 0,001$; Fig. 4 A). Para identificar o fenótipo destas células recém-adquiridas, foram efectuadas duas reacções de marcação imuno-histoquímica diferentes: BrdU + GFAP e BrdU + NeuN. O número encontrado de células BrdU/GFAP-positivas entre os grupos SNI e Sham foi semelhante. Por outro lado, as células marcadas duplamente com BrdU + NeuN foram observadas apenas no grupo SNI; notavelmente, estas células estavam principalmente localizadas nos núcleos CeA e BLA (Figs. 4 B, 4 B' e 5). Estes dados indicam que há neurónios recém-formados na amígdala depois de SNI prolongado. No que diz respeito à funcionalidade dos neurónios recém-formados que

atingiram a amígdala, a marcação dupla BrdU + Calb revelou a presença de células duplamente marcadas na amígdala dos animais neuropáticos e a sua quase completa ausência nos animais do grupo Sham (Figs. 4 C e 4 C').

Em resumo, estes dados demonstram não só que existem neurónios recém-formados na amígdala de animais neuropáticos, mas também que estes neurónios atingem um estado de maturidade fisiológica (i.e., são funcionais).

Discussão

Depois de dois meses de dor neuropática, os animais SNI demonstraram sinais de dor persistente associada a um significativo comportamento depressivo. Ao nível do sistema nervoso central, foi observada uma reorganização estrutural do complexo amigdalóide, associada a um aumento significativo do volume dos núcleos BLA e CeA da amígdala. O aumento de volume foi causado por um aumento no número de células da amígdala, e não por um aumento na arborização dendrítica ou no volume dos pericários dos neurónios da amígdala. A proliferação das células da amígdala resultou de uma neurogénese ocorrida fora desta área do cérebro e da migração das novas células formadas para o complexo amigdalóide. Este estudo é o primeiro a demonstrar neuroplasticidade morfológica com origem em proliferação celular numa área do sistema límbico, como resultado de dor crónica neuropática. Em estudos anteriores, apenas dados electrofisiológicos demonstraram neuroplasticidade dos neurónios da amígdala relacionada com dor crónica em artrite persistente, dor visceral ou neuropatia¹⁸. Para além disso, este é o primeiro estudo a demonstrar que a dor crónica origina comportamento depressivo associado com neuroplasticidade num centro cerebral principal implicado no controlo das emoções e da dor.

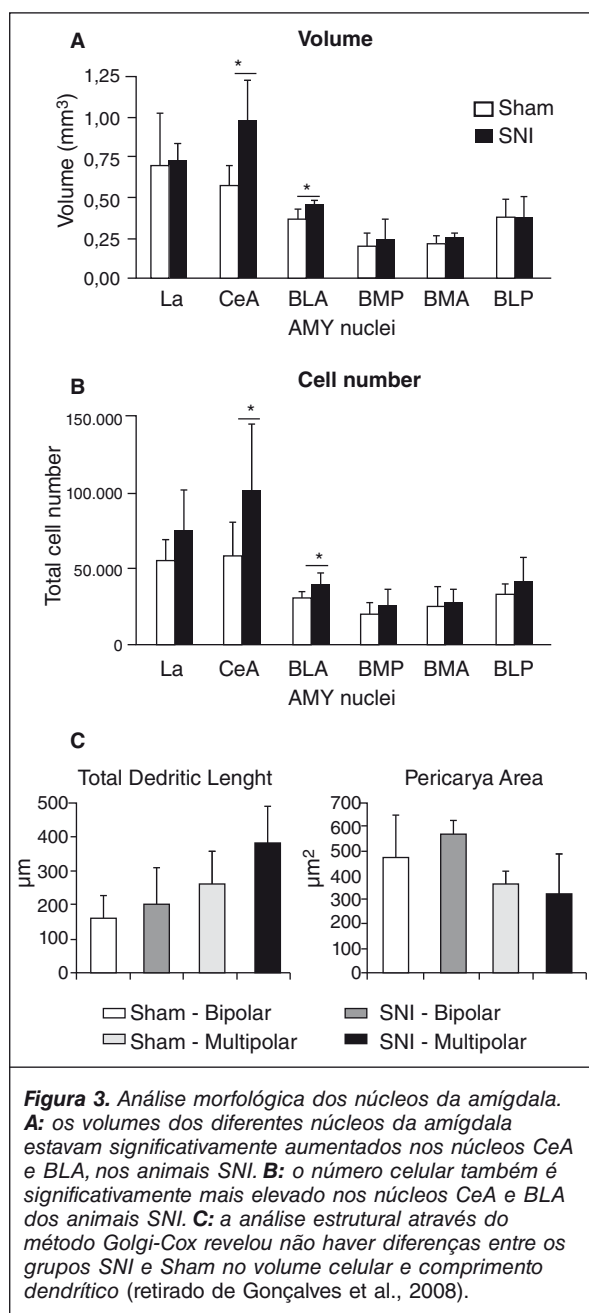


Alterações no comportamento emocional e neuroplasticidade na amígdala

A plasticidade morfológica na amígdala foi previamente sugerida em casos de distúrbios emocionais prolongados, como foi demonstrado pelo aumento do volume da amígdala medido por ressonância magnética estrutural em pacientes com depressão e ansiedade¹⁵. Também foi demonstrado por dados clínicos que condições de dor prolongadas estão associadas com uma elevada incidência de distúrbios emocionais, incluindo ansiedade e depressão³⁴. Um período de dois meses de dor neuropática no rato resultou, também, num comportamento depressivo avaliado pelo FST, mas não foram detectadas alterações nos níveis de ansiedade pelos testes EPM e OF. Também concluímos que a imobilidade aumentada no FST não estava relacionada com dificuldades motoras, pois não haviam alterações nas capacidades locomotoras de nenhum grupo de animais. Tal como em humanos, a neuropatia SNI associada com alterações emocionais pode resultar de, ou contribuir para as alterações estruturais observadas na amígdala. Foi proposto previamente que o aumento do volume da amígdala observado em pacientes com depressão era uma consequência da activação

prolongada desta área¹⁵. Seguindo a mesma linha de pensamento, o aumento de volume da amígdala aqui observado poderá resultar do fluxo contínuo de informação nociceptiva para as regiões da amígdala que recebem informação sensorial (como o núcleo BLA) e a consequente actividade prolongada dos neurónios da amígdala, disparando a resposta apropriada (o CeA é o efector principal da amígdala). É especialmente relevante o aumento do volume do CeA, desde que a sua parte látero-capsular é agora definida como a «amígdala nociceptiva», dado o seu elevado conteúdo em neurónios implicados no processamento nociceptivo^{5,30}.

O aumento de volume na amígdala, dois meses depois da indução da dor neuropática, poderá ter resultado de um ou vários processos diferentes: o aumento do tamanho celular (soma, tamanho dendrítico e número de espinhas), o aumento do número de células (neurónios ou células gliais), ou o aumento de volume de fluido extracelular (edema). Neste estudo, uma explicação possível poderá ser que o aumento dos volumes dos núcleos BLA e CeA reflectem um aumento da arborização dendrítica e rede sináptica, como foi demonstrado em epilepsia do lóbulo temporal em humanos. No entanto, a nossa determinação do número e dimensão das dendrites, pericários e número de espinhas dos neurónios



dos núcleos BLA e CeA demonstraram que a densidade da árvore dendrítica, a rede sináptica e o volume do núcleo celular eram semelhantes entre os grupos controle e SNI e, deste modo, não poderiam ser a causa das alterações dos volumes da amígdala. Pelo contrário, o aumento significativo do número de células resultante de mitose, demonstrado existir pelo aumento significativo de células positivas para o BrdU na amígdala dos animais neuropáticos, deverá contribuir para o aumento de volume nos animais SNI.

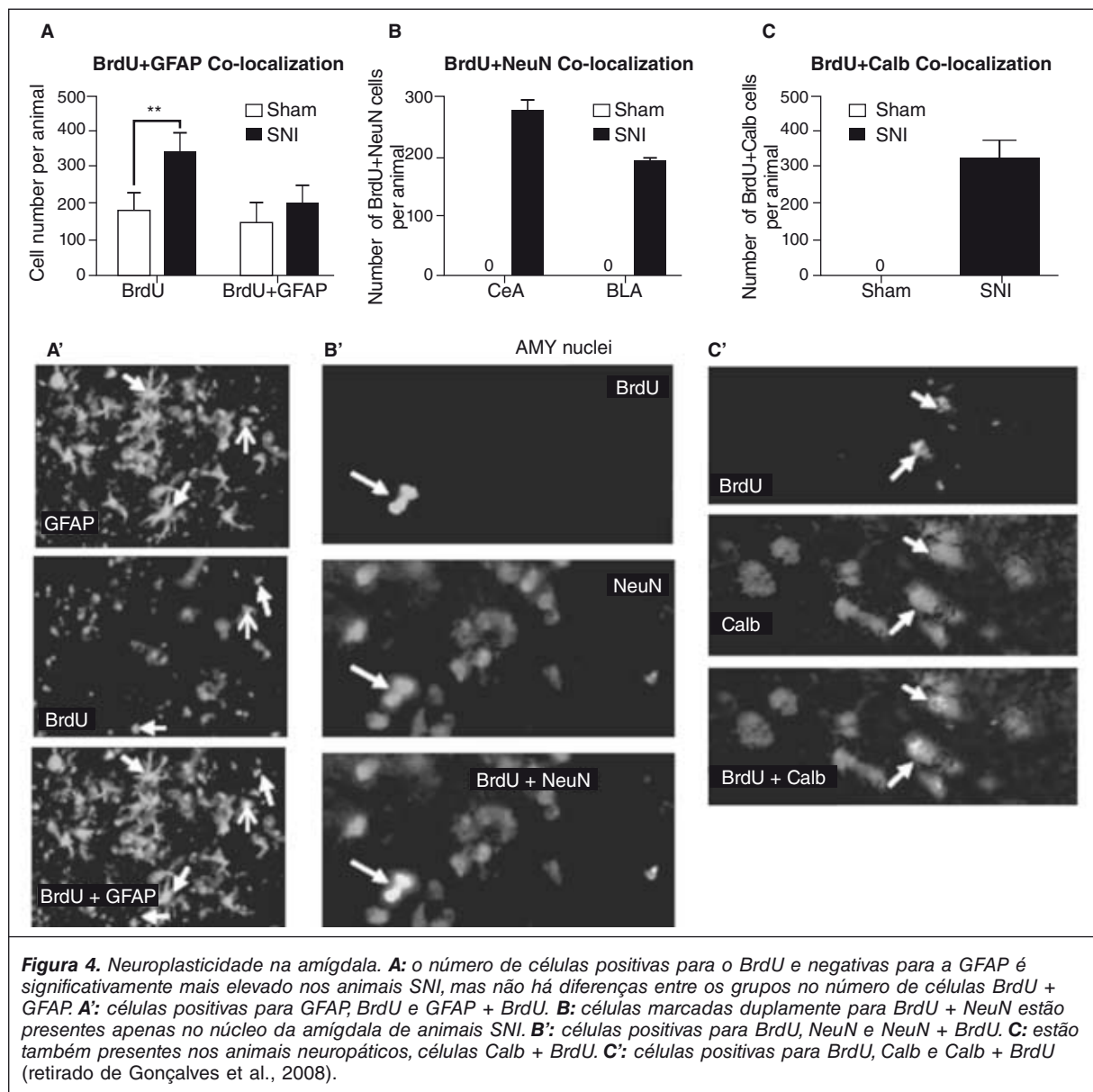
Embora a presença de neurónios recém-formados no cérebro de mamíferos adultos seja considerada restrita a duas áreas, a zona subgranular (SGZ) do hipocampo e a zona subventricular (SVZ)¹³, já foi levantada a possibilidade de existir neurogênese na amígdala num estudo que demonstrou a pre-

sença de novos neurónios originados na amígdala de primatas adultos em condições basais⁶. No nosso estudo, os resultados das imunorreacções duplas (BrdU + NeuN) demonstraram claramente um grande número de células duplamente marcadas para proliferação (BrdU) e neurónios maduros (NeuN) presente na amígdala dos animais SNI, e uma ausência completa destas mesmas células nos animais Sham. Assim, o aparecimento de novos neurónios é responsável, pelo menos em parte, pelo aumento no número de células, por sua vez responsável pelo aumento de volume da amígdala dos animais neuropáticos. Pelo contrário, a determinação do número de células que marcaram simultaneamente com o marcador de proliferação celular (BrdU) e glia (GFAP) demonstrou não haver proliferação adicional de células gliais na amígdala após a indução do modelo SNI.

Neurogênese e a amígdala

Vários estudos demonstraram que, além da migração normal das células proliferativas do SVZ para o bulbo olfativo (através do feixe migratório rostral [RMS]), ou da SGZ para outras áreas do *Gyrus dentatus* (DG), estas células podem migrar do SVZ para áreas do cérebro lesadas^{20,42}. Assim, é possível que os novos neurónios que observámos tenham origem em células progenitoras da SVZ que, através de migração, chegaram ao complexo amigdalóide depois da síndrome de dor prolongada induzida pelo modelo SNI. O facto da neurogênese pós-natal nas SVZ e SGZ poderem ser reguladas positivamente através do aumento da sobrevivência de células recém-geradas e negativamente através da regulação negativa da proliferação celular depois de diferentes estímulos¹⁹, apoia esta hipótese. As células co-localizadas para NeuN e BrdU que observámos na amígdala indicam que os neurónios recém-gerados que migraram para esta área do cérebro atingiram a maturidade neuronal no complexo amigdalóide. Este facto está de acordo com os diferentes períodos de tempo descritos por Steiner, et al.³⁸ para a expressão de marcadores de diferenciação neuronal: a expressão de NeuN no hipocampo de ratinhos adultos torna-se mais elevada do que os marcadores de neurónios imaturos três dias depois da divisão celular. Além do mais, a presença de neurónios duplamente marcados para BrdU + Calb na amígdala indica que os neurónios recém-formados estão integrados em definitivo na rede neuronal da amígdala.

Em resumo, a amígdala parece ser uma das linhas finais de um processo neurogénico induzido por neuropatia. Não obstante, estudos futuros sobre a integração de neurónios recém-formados na rede sináptica pré-existente deverão ser efectuados para estabelecer a incorporação funcional de células positivas para o BrdU na amígdala. Assim, não podemos estabelecer um significado fisiológico para a presença de novos neurónios na amígdala de animais SNI, para além da correlação entre o aumento da densidade destes neurónios e o comportamento depressivo no modelo SNI de neuropatia.



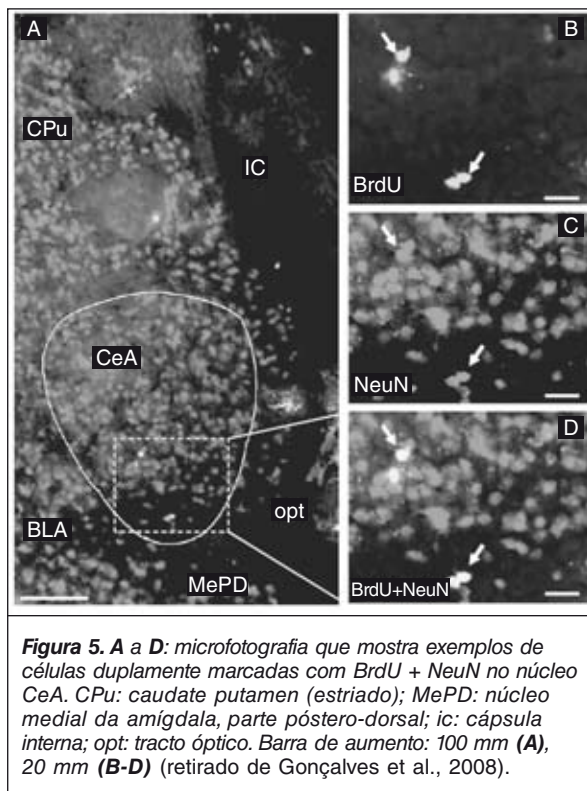
Função da amígdala no processamento da dor e emoções

Diferentes dados implicaram a amígdala na modulação da dor, como foi demonstrado pelas alterações na tolerância à dor induzidas pela manipulação da amígdala²⁴. Para além do mais, a amígdala tem uma função tanto na inibição como na facilitação da dor^{20,40}. Este efeito dual poderá resultar de projecções directas para áreas do tronco cerebral implicadas na antinocicepção e pronocicepção descendentes¹. Como um equilíbrio entre acções de inibição (antinociceptiva) e facilitação (pronociceptiva) descendente na transmissão espinhal nociceptiva podem contribuir para o controlo normal da percepção da dor^{2,23}, a amígdala poderá ter uma função crucial como um centro superior de modulação dos centros de dor do tronco cerebral responsáveis pela regulação transmissão nociceptiva espinhal. Assim, é possível que a neuroplasticidade

amigdalara aqui observada possa contribuir, não só para alterações emocionais, mas também para alterações na nocicepção. Trabalhos anteriores demonstraram já alterações do volume da amígdala com estudos de imagiologia em doentes com depressão *major*¹⁴ e foram também descritas alterações da função sináptica dos neurónios nociceptivos da amígdala em condições de dor persistente¹⁸.

Conclusão

Em conclusão, este estudo demonstra que, para além da hiperalgesia e alodinia mecânica, animais sujeitos ao modelo SNI de dor neuropática durante dois meses desenvolvem comportamento depressivo, associado com um aumento do volume de núcleos da amígdala que resulta de proliferação celular. É importante notar que este é o primeiro estudo a mostrar evidências para a presença de células recém-nascidas na amígdala, como con-



sequência de uma condição de dor crônica (neuropática). A nossa hipótese é de que estas alterações neuroplásticas da amígdala poderão estar associadas com o desenvolvimento de comportamento depressivo em animais neuropáticos.

Bibliografia

- Almeida A, Størkson R, Lima D, Hole K, Tjølsen A. The medullary dorsal reticular nucleus facilitates pain behaviour induced by formalin in the rat. *Eur J Neurosci.* 1999;11:110-22.
- Almeida A, Leite-Almeida H, Tavares I. Medullary control of nociceptive transmission: Reciprocal dual communication with the spinal cord. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms/Pain.* 2006;3:305-12.
- Altshuler L, Bookheimer S, Proenza MA, et al. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1211-3.
- Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain.* 1996;70:293.
- Bernard JF, Bester H, Besson JM. Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. *Prog Brain Res.* 1996;107:243-55.
- Bernier PJ, Bedard A, Vinet J, Levesque M, Parent A. Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:11464-9.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157:115-7.
- Cerqueira JJ, Taipa R, Uylings HB, Almeida OF, Sousa N. Specific configuration of dendritic degeneration in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex induced by differing corticosteroid regimens. *Cereb Cortex.* 2007;17:1998-2006.
- Danziger N, Weil-Fugazza J, Le Bars D, Bouhassira D. Stage-dependent changes in the modulation of spinal nociceptive neuronal activity during the course of inflammation. *Eur J Neurosci.* 2001; 13:230-40.
- Decosterd I, Buchser E, Gilliard N, Saydoff J, Zurn AD, Aebischer P. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain.* 1998;76:159-66.
- Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2000;87:149-58.
- Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain [review]. *J Pain.* 2006;7(1 Suppl 1):S3-12.

- Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci.* 1997;17:5046-61.
- Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):813-29.
- Frodin T, Meisenzahl E, Zetzsche T, et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry.* 2002;51:708-14.
- Gibb R, Kolb B. A method for vibratome sectioning of Golgi-Cox stained whole rat brain. *J Neurosci Methods.* 1998;79:1-4.
- Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:5263-7.
- Han JS, Neugebauer V. Synaptic plasticity in the amygdala in a visceral pain model in rats. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):254-7.
- Iwai M, Sato K, Kamada H, et al. Temporal profile of stem cell division, migration, and differentiation from subventricular zone to the olfactory bulb after transient forebrain ischemia in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:331-41.
- Jin K, Minami M, Lan JQ, et al. Neurogenesis in the dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:4710-5.
- Kaupilla T, Xu XJ, Yu W, Wiesenfeld-Hallin Z. Dextromethorphan potentiates the effect of morphine in rats with peripheral neuropathy. *Neuroreport.* 1998;9:1071-4.
- Kuhn HG, Dickinson AH, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci.* 1996;16:2027-33.
- Lima D, Almeida A. The medullary dorsal reticular nucleus as a pronociceptive centre of the pain control system. *Prog Neurobiol.* 2002;66:81-108.
- Manning BH. A lateralized deficit in morphine antinociception after unilateral inactivation of the central amygdala. *J Neurosci.* 1998;18:9453-70.
- Meguro R, Lu J, Gavrilovici C, Poulter MO. Static, transient and permanent organization of GABA receptor expression in calbindin-positive interneurons in response to amygdala kindled seizures. *J Neurochem.* 2004;91(1):144-54.
- Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2.a ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Mesquita AR, Tavares HB, Silva R, Sousa N. Febrile convulsions in developing rats induce a hyperanxious phenotype later in life. *Epilepsy Behav.* 2006;9:401-6.
- Miller MW, Nowakowski RS. Use of bromodeoxyuridine-immunohistochemistry to examine the proliferation, migration and time of origin of cells in the central nervous system. *Brain Res.* 1988;457:44-52.
- Mullen RJ, Buck CR, Smith AM. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development.* 1992;116:201-11.
- Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist.* 2004;10:221-34.
- Neugebauer V, Li W, Bird GC, Bhavé G, Gereau RW 4th. Synaptic plasticity in the amygdala in a model of arthritic pain: differential roles of metabotropic glutamate receptors 1 and 5. *J Neurosci.* 2003;23:52-63.
- Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 4.a ed. Nova Iorque: Academic Press; 1998.
- Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol.* 1978;47:379-91.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain.* 2004;110:461-9.
- Reeves S, Helman L, Allison A, Israel M. Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86:5178-82.
- Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain.* 2000 Jan;84(1):65-75.
- Shim B, Kim DW, Kim BH, Nam TS, Leem JW, Chung JM. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors in rats with experimental peripheral neuropathy. *Neuroscience.* 2005;132:193-201.
- Steiner B, Kronenberg G, Jessberger S, Brandt MD, Reuter K, Kempermann G. Differential regulation of gliogenesis in the context of adult hippocampal neurogenesis in mice. *Glia.* 2004;46:41-52.
- Tal M, Bennett GJ. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain.* 1994;57:375-82.
- Tereshner SA, Helmstetter FJ. Antinociception produced by mu opioid receptor activation in the amygdala is partly dependent on activation of mu opioid and neurotensin receptors in the ventral periaqueductal gray. *Brain Res.* 2000;865:17-26.
- Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev.* 2002;82:981-1011.
- Weiss S, Reynolds BA, Vescovi AL, Morshead C, Craig CG, van der Kooy D. Is there a neuronal stem cell in the mammalian forebrain? *Trends Neurosci.* 1996;19:387-93.
- Zelman DC, Howland EW, Nichols SN, Cleland CS. The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain.* 1991;46:105-11.
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain.* 1983;16:109-10.

Mecanismos Fisiológicos e Evidências Clínicas em Acupunctura

Paulo Santos

Resumo

A acupunctura constitui o ramo principal da medicina tradicional chinesa e tem sido utilizada terapêuticamente na China há vários milhares de anos. A acupunctura tem vindo a ser utilizada de forma crescente tanto na Europa como nos Estados Unidos, emergindo hoje como uma modalidade complementar e alternativa na prática clínica. Uma das suas vantagens é a menor incidência de efeitos secundários adversos comparativamente ao que sucede com a utilização de muitos fármacos e outros procedimentos terapêuticos. A primeira parte deste artigo debruça-se sobre os mecanismos conhecidos através dos quais a acupunctura actua, com particular destaque para a sua base neurofisiológica. Actualmente, estão em curso vários programas de tratamento da dor nos Estados Unidos que utilizam analgesia induzida pela acupunctura. Vários estudos sugerem que a acupunctura e técnicas relacionadas desencadeiam uma sequência de eventos que incluem a libertação de neurotransmissores (opioides endógenos) e a activação do sistema nervoso central. No entanto, apesar da eficácia da terapia através da acupunctura ter sido demonstrada em várias áreas clínicas, a maioria dos mecanismos subjacentes são ainda desconhecidos. A segunda parte deste trabalho aborda as evidências clínicas referidas na literatura acerca das terapias baseadas na acupunctura. De facto, várias pesquisas consideram a acupunctura como um instrumento eficaz no tratamento de várias patologias.

Palavras-chave: Acupunctura. Mecanismos. Analgesia. Evidências clínicas. Radiculopatia.

Abstract

Acupuncture is the main branch of traditional Chinese medicine and has been used therapeutically in China for thousands of years. Acupuncture is growing in prominence in Europe and in the United States and emerges today as a complementary and alternative modality in clinical practice. One of the advantages of acupuncture is that the incidence of adverse effects is substantially lower than that of many drugs or other accepted procedures for the same conditions. The first part of this paper attempts to review the main known mechanisms through which acupuncture operates focusing on its physiological neural basis. Acupuncture-induced analgesia is currently being used in several pain management programs in the United States. Studies suggest that acupuncture and related techniques trigger a sequence of events that include the release of neurotransmitters, endogenous opioid-like substances, and activation of the central nervous system. However, although acupuncture therapy has demonstrated itself to be effective in several clinical areas, most of its underlying mechanisms are still not clearly delineated. The second part of this review is focused on the clinical evidences of therapies based on acupuncture. In fact several papers consider acupuncture to be an effective tool in the treatment of several known diseases. (Dor. 2008;16(2):14-21)

Corresponding author: Paulo Santos, psantos@fade.up.pt

Key words: Acupuncture. Mechanisms. Analgesia. Clinical evidences. Radiculopathy.

Introdução

Nas últimas décadas, têm surgido na literatura científica fortes evidências relacionadas com a eficácia do tratamento através da acupuntura em diferentes patologias. Resultados de investigações devidamente controladas consideraram que a acupuntura é uma forma de tratamento eficaz para várias afecções, nomeadamente a dor aguda e crónica^{52,58,67}, a hipertensão^{77,83,88}, a angina de peito^{9,10,74}, a cefaleia^{12,40}, a depressão¹³, a asma brônquica^{22,44,89,92}, as náuseas e os vômitos pós-operatórios^{4,30}, a dor pós-operatória²⁰, a síndrome do túnel cárpico^{60,62}, a dismenorrea⁸⁵ e a disfunção motora após acidente vascular cerebral^{43,45,47,62}.

A acupuntura tem vindo a tornar-se cada vez mais popular e parcialmente aceite em muitos países ocidentais, principalmente como técnica de alívio da dor. Vários factores têm contribuído para essa popularidade, entre os quais os relatos dos próprios pacientes acerca do alívio da dor (aguda ou crónica), a ausência de efeitos secundários deste tipo de terapias, a procura crescente de formas de tratamento mais «naturais» e menos invasivas e a compreensão do mecanismo fisiológico através do qual a acupuntura promove a analgesia. A título de exemplo, nos Estados Unidos, em reconhecimento da legitimidade crescente da acupuntura, a *Federal Drug Administration* em 1996 retirou as agulhas de acupuntura da categoria de «dispositivos médicos experimentais» e regulamentou a sua utilização. Posteriormente, em 1997 os *National Institutes of Health* realizaram uma conferência de consenso com um painel de especialistas para discutir as evidências científicas relacionadas com a acupuntura, tendo sido concluído que a acupuntura é um tratamento eficaz para várias afecções. Foram igualmente discutidos os mecanismos fisiológicos e bioquímicos que permitem explicar os seus efeitos⁶⁶.

Actualmente, a acupuntura é cada vez mais utilizada pelos pacientes, tanto na medicina alternativa como na convencional. No entanto,

apesar de mais de 30 anos de pesquisa científica, ainda não se conhece de forma precisa a sua eficácia, nem a maioria dos mecanismos envolvidos. Entre estes, é importante referir que o único que se encontra devidamente esclarecido pela investigação é o relacionado com a analgesia. De facto, é possível encontrar na literatura inúmeros artigos de revisão que confirmam a eficiência clínica da analgesia por acupuntura^{52,67,73,75}. Quanto ao mecanismo explicativo para essa analgesia, existe igualmente literatura abundante sobre o assunto^{7,17,82} e os mecanismos de alívio da dor podem ser descritos e parcialmente explicados em termos científicos, um factor que tem contribuído para a integração da acupuntura à medicina convencional.

Mecanismo de alívio da dor

Em termos gerais, os mecanismos através dos quais a acupuntura promove a analgesia podem ser categorizados em três áreas principais: os nervosos, os humorais e os electromagnéticos, isto mesmo considerando que existe alguma interacção entre eles. Adicionalmente, estas categorias não se podem considerar exaustivas, uma vez que falta ainda investigar e explicar outros mecanismos que, eventualmente, possam também contribuir para esse efeito analgésico.

Nervosos

Estudos experimentais recorrendo à desnervação têm servido de suporte ao modelo neural, i.e., têm reforçado a ideia de que a acupuntura actua através do SNC e periférico^{15,80}. A título de exemplo, a anestesia local de determinado nervo bloqueia os efeitos da acupuntura na área suprida por esse nervo, o que sugere envolvimento neural²¹. Do ponto de vista da moderna neurofisiologia, esta é talvez a informação mais importante e fundamental em acupuntura¹⁷.

Do mesmo modo, foi igualmente descrito que o bloqueio de receptores teciduais profundos pode abolir a típica «sensação de agulha»*, bem como o efeito analgésico¹⁸. Convém referir que, na perspectiva da medicina tradicional chinesa (MTC), o tratamento através da acupuntura só é efectivo se o paciente tiver experimentado a referida «sensação». Já do ponto de vista fisiológico, essa sensação pode ser explicada pela estimulação de um receptor de elevado limiar¹⁶. De facto, foi sugerido que a inserção da agulha pode estimular neurónios aferentes musculares somáticos, como os neurónios mielinizados A-δ (grupo III) e mesmo as fibras nervosas menores C (grupo IV), o que desencadeia a referida «sensação de agulha»⁵⁶ e activa a produção central de opióides³⁹.

Também Pomeranz e Stux⁶⁹ referem que as agulhas de acupuntura estimulam no músculo os nervos aferentes tipo I e tipo II, bem como as fibras A-δ e que todos eles enviam impulsos para

*De acordo com a MTC, a estimulação por agulha deve produzir uma «sensação específica de agulha», designada por «de Qi» em chinês (atingindo o Qi), que é vivenciada como entorpecimento, peso e parestesia irradiante, uma sensação semelhante à dor muscular profunda quando os pontos musculares são estimulados.

†Conhecem-se actualmente quatro classes de peptídeos opióides endógenos, designados genericamente por endorfinas: encefalinas, dinorfinas, β-endorfinas e endomorfina⁷⁰. As três primeiras classes destes peptídeos são derivadas de precursores diferentes: pró-opiomelanocortina, prodinorfina e proencefalina. As endomorfina incluem a endomorfina-1 e a endomorfina-2, que apresentam uma estrutura atípica característica e grande selectividade para o receptor μ⁷⁸. Estes peptídeos são codificados por múltiplos genes e expressos em vias neuronais ou tipos celulares distintos, apresentando diferente selectividade para as várias classes de receptores opióides.

o tracto ântero-lateral da medula espinal. A nível da medula espinal, a dor é bloqueada pré-sinápticamente através da libertação de encefalina e dinorfina, impedindo assim a ascensão das mensagens de dor no tracto espinotalâmico.

A este propósito, gostaríamos de referir que a coloração avermelhada na pele, que frequentemente se observa após o agulhamento, é considerada por muitos acupunctores como indicativa do atingimento de pontos eficazes de acupunctura. De facto, esse rubor é apenas um fenómeno que traduz um reflexo do axónio desencadeado pela estimulação das fibras C e A- δ que, a não se verificar, pode simplesmente significar que a agulha não alcançou fibras nervosas, ou seja, que não foi inserida num ponto eficaz¹⁷.

A electroestimulação de baixa frequência produz contracções musculares, activando mecanorreceptores com limiares altos e baixos nos músculos e noutros tecidos. Uma relevância especial foi dada a um grupo de receptores do músculo esquelético, que têm um limiar elevado para estimulação mecânica e são inervados por fibras A- δ e, possivelmente, por fibras C. Estes receptores são fisiologicamente activados por fortes contracções musculares⁴⁶ e é plausível que tanto a acupunctura como o exercício físico, através de contracções musculares repetitivas, os possam activar de forma semelhante, bem como às respectivas fibras nervosas aferentes⁶. Deste modo, é possível afirmar que a modulação funcional e os efeitos terapêuticos atribuídos à acupunctura podem igualmente ser observados durante o exercício muscular.

Outro contributo importante para o modelo neural foi a constatação de que 70% dos pontos de acupunctura correspondem a pontos motores (pontos em que o nervo atravessa a fáscia que reveste o músculo)⁵⁴. Adicionalmente, foram observadas semelhanças entre «pontos-gatilho» (pontos de dor à palpação) e pontos comuns de acupunctura para tratar dor, tanto em termos de distribuição espacial como de padrão de dor⁵⁹, mas os processos neurais subjacentes ainda não estão esclarecidos. O tronco cerebral também está envolvido como mediador na analgesia por acupunctura. Muito dos impulsos aferentes A- δ são conduzidos para a formação reticular, onde ocorre a modelação. Existem descrições de alterações na descarga eléctrica dos neurónios reticulares durante a inserção manual de agulhas em determinados pontos de acupunctura¹⁸. A nível do diencéfalo, foram descritas alterações a nível da descarga eléctrica de certos núcleos talâmicos após electroacupunctura⁹⁴.

Humorais

A constatação da existência de mecanismos humorais resultou tanto da observação do atraso ocorrido entre o início do tratamento (introdução das agulhas) e o aparecimento da resposta (reacção orgânica), como da duração dessa reac-

ção, sustentando a hipótese de uma influência humoral⁸². O modelo humoral envolve a acção de neurotransmissores, hormonas e outras substâncias químicas que circulam no sangue e no líquido cefalorraquidiano.

A acupunctura, à semelhança do que acontece com o exercício muscular, produz descargas rítmicas nas fibras nervosas, promovendo a libertação de neurotransmissores endógenos, como os opióides, as monoaminas, a oxitocina e outros neuropéptidos, substâncias importantes no controlo dos elementos da dor (sensoriais, afectivos e cognitivos) (56). A este propósito, vários autores descreveram aumentos nos níveis de endorfinas no líquido cefalorraquidiano acompanhados de alívio da dor, após terapia por acupunctura^{25,81}.

Um interesse especial tem sido dado ao aumento observado da β -endorfina, substância que tem uma grande afinidade com o μ -receptor e é importante no controlo da dor, bem como na regulação da pressão arterial e da temperatura corporal^{11,34,42}. Esta substância é libertada através de dois sistemas diferentes:

1. Um sistema abrange o hipotálamo e uma rede neuronal que se projecta para os núcleos do mesencéfalo e do tronco cerebral. Por esta via a β -endorfina pode influenciar a sensibilidade à dor e as funções autónomas^{1,14,27,84}. Há evidências que os núcleos hipotalâmicos, particularmente o núcleo arqueado, têm um papel central na mediação dos efeitos da acupunctura⁷.
2. O outro sistema é a libertação de β -endorfina para o sangue. Foi sugerido que, tanto a acupunctura como o exercício, através da pró-opiomelanocortina, podem induzir na hipófise a produção de quantidades equimolares de β -endorfina e hormona adreno-corticotrófica (ACTH), substâncias que depois atingem diferentes órgãos-alvo^{26,56}. Pensa-se que estas duas substâncias operam independentemente, mas ambas podem ser estimuladas pela actividade nervosa aferente.

A este propósito, Pomeranz e Stux⁶⁹ referem que a acupunctura estimula estruturas do mesencéfalo, activando células na substância cinzenta periaquedutal e nos núcleos do rafe. Estas estruturas, por sua vez, enviam sinais descendentes através do tracto dorsolateral, conduzindo à libertação de monoaminas na medula espinal (noradrenalina e serotonina). Estes neurotransmissores inibem a dor pré e pós-sinápticamente através da redução da transmissão de sinais através do tracto espinotalâmico. Estes autores referem ainda que a estimulação do complexo hipotálamo-hipófise faz com que a hipófise promova a libertação sistemática de β -endorfina na corrente sanguínea, libertação essa que é acompanhada pela libertação da ACTH.

Ainda a propósito dos neurotransmissores que têm sido associados com a resposta à acupunc-

tura, Sims⁸² considera que a serotonina tem um efeito largamente inibitório e que os seus níveis sanguíneos aumentam com a acupuntura. Refere ainda três catecolaminas que parecem ter um efeito modelador nos impulsos dolorosos: a dopamina, a noradrenalina e a somatostatina. No entanto, refere que o seu papel na analgesia está ainda longe de clarificado, o que só será possível com investigação adicional envolvendo amostras mais alargadas.

Electromagnéticos

Finalmente, os mecanismos bioeléctricos e biomagnéticos pressupõem que os vários meridianos da acupuntura são entidades eléctricas distintas. Deste modo, alterações bioeléctricas nesses meridianos podem preceder qualquer reacção nervosa ou humoral resultante da prática da acupuntura⁸². Com efeito, os pontos de acupuntura localizam-se na pele em áreas do corpo de baixa resistência eléctrica (baixa impedância eléctrica) e na proximidade de feixes nervosos, tendo sido constatado que essa resistência baixa ainda mais em determinado tipo de patologias^{8,71,72,95}. Muitos acupunctores modernos fazem uso deste fenómeno para detectarem com exactidão os pontos a utilizar no tratamento.

A mediação bioeléctrica poderá, parcialmente, explicar porque os resultados da acupuntura variam dependendo do tipo de estimulação empregue, por exemplo, manual ou electroacupuntura⁶⁴. Adicionalmente, evidências de outras pesquisas sugerem que as intensidades e as frequências utilizadas na electroacupuntura podem produzir resultados fisiológicos subtilmente diferentes^{38,39,51}. Deste modo, em termos terapêuticos, uma técnica pode ser mais apropriada do que outra para tratar determinada afecção.

Outros mecanismos

Embora possam, eventualmente, apresentar inter-relações com algum dos mecanismos acima descritos, outros mecanismos têm sido descritos que contribuem igualmente para explicar o efeito da acupuntura tanto no tratamento da dor crónica, como no tratamento de muitas outras afecções diferentes, razão pela qual as três categorias acima descritas não se podem considerar exaustivas.

Um outro mecanismo proposto para explicar o efeito analgésico da acupuntura, é um modelo baseado na radiculopatia (neuropatia periférica que ocorre na raiz do nervo) que procura explicar a acção da acupuntura através do seu efeito no sistema nervoso periférico (SNP)³⁶. Segundo este modelo, as muitas e variadas afecções receptivas à terapia da agulha, incluindo a dor crónica, são epifenómenos (ou sinais e sintomas) da fisiologia anormal do SNP que ocorre na presença de radiculopatia. Este modelo é proposto como uma versão mais contemporânea

da acupuntura relativamente aos conceitos da MTC, ou seja, uma versão mais moderna e em maior sintonia com os princípios neuroanatômicos da ciência médica actual. As principais observações clínicas que levaram o autor a desenvolver um modelo baseado na radiculopatia³⁶ foram as seguintes:

- Os pontos de acupuntura estão quase sempre situados junto a entidades neuroanatômicas conhecidas, como os pontos motores dos músculos ou as junções miotendinosas.
- Os pontos eficazes para o tratamento pertencem, mais frequentemente, ao mesmo nível segmentar dos sintomas manifestados ou da lesão ocorrida.
- Esses pontos, normalmente, coincidem com cordões musculares palpáveis, por vezes chamados de pontos-gatilho, que são sensíveis à pressão digital.
- Os pontos sensíveis à pressão estão distribuídos segundo o dermatomo ou o miotomo, em músculos supridos pelos ramos primários anterior e posterior, indicando radiculopatia.
- Os músculos com pontos dolorosos estão infalivelmente encurtados devido a espasmo e contractura.
- Praticamente todas as condições que respondem à inserção de agulhas demonstram sinais de neuropatia periférica (esses sinais não são bem conhecidos, passando frequentemente despercebidos).
- Sintomas e sinais desaparecem de forma típica quando os cordões musculares retesados e os músculos doridos são agulhados.

De acordo com este modelo, os terapeutas devem procurar propositadamente cordões musculares retesados e dolorosos nos segmentos afectados para serem agulhados. Depois do processo de inserção de agulhas, os sinais físicos de neuropatia periférica (como espasmo muscular, vasoconstrição e sensibilidade ao toque) tendem, habitualmente, a desaparecer dentro de segundos ou minutos.

A neuropatia periférica é uma afecção que causa funções desordenadas no nervo periférico e, embora muitas vezes esteja associada com alterações estruturais, um nervo neuropático pode, de forma enganosa, parecer normal. Continua conduzindo impulsos nervosos, sintetiza e liberta as substâncias transmitidas e evoca potenciais de acção e contracção muscular. No entanto, as células musculares inervadas pelo axónio tornam-se hipersensíveis e comportam-se como se o músculo tivesse sido realmente desnervado. Geram impulsos eléctricos espontâneos capazes de desencadear falsos sinais dolorosos ou provocar actividade muscular involuntária²⁸. A hipersensibilidade também afecta as fibras nervosas, que se tornam receptivas aos transmissores químicos ao longo de todo o seu comprimento, em vez de serem receptivas ape-

nas nos seus terminais. Podem ocorrer germinações e os nervos desnervados ficam propensos a aceitar contactos de outros tipos de nervos, incluindo fibras nervosas autónomas e sensoriais. Há possibilidades de circuitos curtos entre nervos sensoriais e autónomos (vasomotores) que podem contribuir para uma distrofia simpática reflexa ou dor causálgica³⁶.

A agulha fina atravessa facilmente o tecido subcutâneo até chegar ao músculo, onde penetra afastando os tecidos e produzindo o mínimo de lesão. Ao romper a membrana celular de fibras musculares individuais, produzindo mecanicamente uma breve explosão de potenciais de lesão chamados de «actividade de inserção»³⁶. A lesão que a agulha provoca também gera correntes duradouras (designadas de «correntes de lesão») que são envolvidas na reparação e na regeneração ao longo de vários dias. A terapia da agulha tem ainda uma outra vantagem exclusiva, que resulta do facto de promover o sangramento local. Esse sangramento promove a cicatrização através da libertação de numerosos factores de intumescimento, incluindo o factor de intumescimento derivado da plaqueta⁷⁶, factor esse que atrai as células, induz a síntese de ADN e estimula a formação de colagénio e proteína (é, de facto, o princípio mitogénico responsável pela proliferação celular).

Deste modo, quando a agulha penetra num músculo encurtado, isso faz com que ele fascicule e se relaxe, na maioria dos casos, em segundos ou minutos. Entretanto, se isso não se verificar de forma imediata, a agulha deve ser mantida *in situ* por um período de tempo alargado (habitualmente entre 10 a 30 min) até se obter o relaxamento objectivo da contractura persistente. Para aumentar este efeito descontracturante, deve manipular-se a agulha fazendo-a girar entre os dedos (mais ou menos depressa, consoante o grau de estimulação pretendido), ou estimulá-la electricamente (electroacupunctura). A manobra de girar a agulha de forma vigorosa estimula os proprioceptores musculares, levando à cessação da dor ao mesmo tempo que promove o relaxamento do músculo encurtado. Esse relaxamento faz desaparecer da área tratada (por vezes, de todo o segmento), todos os epifenómenos de neuropatia periférica associados (tais como dor, sensibilidade à pressão e vasoconstricção).

É importante referir que a grande maioria dos estudos em acupunctura tem, de facto, sido centrada no mecanismo de analgesia, particularmente, no que se refere ao papel dos opióides endógenos nessa analgesia. No entanto, a estimulação pela acupunctura produz um espectro muito mais alargado de respostas sistémicas, que não se circunscrevem meramente ao mecanismo de analgesia, entre as quais podemos referir as alterações que promove na secreção de neurotransmissores e neuro-hormonas, na regulação central e periférica do fluxo sanguí-

neo²⁰, na função imunológica³² e na regeneração nervosa^{19,68}, embora os mecanismos que estão na base destas respostas fisiológicas ainda não estejam devidamente esclarecidos.

Eficácia da acupunctura no tratamento de várias afecções: evidências clínicas

Dor aguda e crónica

A forma mais comum de utilização da acupunctura está provavelmente relacionada com o tratamento da dor, normalmente a dor crónica ou a dor pós-cirúrgica⁵⁰. Uma das primeiras revisões sobre os efeitos clínicos da acupunctura no tratamento da dor crónica, concluiu que a acupunctura alivia de forma efectiva a dor em 60-75% dos pacientes⁵³.

O *NIH Consensus Statement* sobre acupunctura^{12,66} identificou 16 estudos devidamente controlados envolvendo a aplicação do tratamento de acupunctura em cefaleias. Com base na revisão dessas pesquisas, foi concluído que a acupunctura deve ser considerada como um tratamento eficaz para as cefaleias. Conclusões similares são referidas por Leake e Broderick⁵⁰ num artigo de revisão sobre a eficácia do tratamento através da acupunctura. Um outro estudo bem estruturado refere que tratamento por acupunctura foi mais eficaz que o tratamento por placebo e tão efectivo e com menores efeitos secundários do que o tratamento standardizado⁴⁰.

Foi também descrita uma taxa de sucesso clínica de 70% na eliminação da dor ou na sua modelação em doentes com lombalgias, artrite, desconforto miofascial, cefaleias e outras desordens dolorosas^{5,65,90,91}. Sucesso no tratamento da fibromialgia por electroacupunctura foi referido por Deluze, et al.²⁹, que demonstraram melhoria no limiar de dor, menor ingestão de medicação e menos perturbação do sono num grupo de pacientes, comparativamente a um grupo controlo que utilizou falsos pontos. Numa outra investigação em que também foi utilizada electroacupunctura para tratar o joelho de doentes que sofriam de osteoartrite, foi descrita uma diminuição significativa da dor e uma melhoria funcional, comparativamente ao grupo controlo que não recebeu o mesmo tratamento²⁴.

Vários estudos descrevem alívio da dor lombar e do cotovelo doloroso de tenista após tratamento por acupunctura. A este propósito, Macdonald, et al.⁵⁷ descrevem uma diminuição acentuada da dor em doentes com lombalgia tratados com electroacupunctura, comparativamente a um grupo de pacientes que fizeram um tratamento placebo com eléctrodos inactivos. Um outro estudo refere que um grupo de doentes com dor crónica lombar que recebeu um tratamento adicional de acupunctura (além do tratamento habitual) evidenciou uma diminuição significativa da dor³⁵. Alívio quase imediato da dor crónica, provocada por cotovelo de tenista, foi descrita por Molsberger e Hille⁶¹ após trata-

mento por acupuntura, comparativamente a um grupo de doentes que efectuou tratamento placebo.

A acupuntura é também utilizada para tratar a dor pós-operatória e existem várias pesquisas que indiciam que a sua utilização pode, eventualmente, ser um contributo significativo para o alívio deste tipo de dor^{23,48,49,86}.

Hipertensão

Existem vários estudos que referem uma diminuição da pressão arterial em pacientes com hipertensão essencial tratados através de acupuntura^{77,83,88}.

Angina de peito

Em várias pesquisas, as doenças cardíacas isquémicas foram tratadas com estimulação nervosa transcutânea ou com acupuntura. Richter, et al.⁷⁴ administraram acupuntura em 21 pacientes com angina de peito grave, tendo registado uma diminuição do número de ataques de dor, um aumento da capacidade de trabalho e uma diminuição da dor durante a realização de exercício físico. Resultados semelhantes foram obtidos por Ballegaard, et al.^{9,10}, que investigaram grupos de pacientes com angina de peito estável e também puderam observar alterações significativas na capacidade de trabalho, uma diminuição do número de ataques de dor e uma diminuição da patologia no electrocardiograma (ECG).

Depressão

O recurso à acupuntura para melhorar a sintomatologia depressiva tem aumentado nos últimos anos e tem vindo a ser estudado em amostras controladas^{3,79}. Investigações conduzidas na China e envolvendo o tratamento de grandes depressões, demonstraram que é possível atingir o sucesso terapêutico utilizando duas sessões de electroestimulação por dia, com uma duração de 30 min^{37,55}. Resultados de sucesso são igualmente descritos por Blitzer, et al.¹³, que submeteram um grupo de pacientes a 12 sessões de acupuntura, ao longo de oito semanas.

Asma brônquica

Vários estudos devidamente controlados comprovaram que um único tratamento de acupuntura reduz de forma significativa os sintomas asmáticos, incluindo a resistência das vias aéreas, o volume expiratório forçado e o volume da gás torácico^{89,92}. Uma outra investigação refere que doentes asmáticos que receberam vários tratamentos de acupuntura melhoraram significativamente a broncodilatação pulmonar comparativamente a um grupo controlo⁸⁷. Numa outra pesquisa em que se estudou os efeitos de uma única sessão de acupuntura em asma induzida pelo exercício, verificou-se que, quando a acupuntura é administrada 20 min antes do

exercício, os ataques de asma são reduzidos de forma significativa comparativamente ao que ocorre quando se utilizam falsos pontos³³.

Náuseas e os vômitos pós-operatórios

Vários estudos sugerem que a acupuntura e a acupressão quando aplicadas a determinados pontos localizados nos pulsos, podem constituir uma alternativa viável a drogas antieméticas. Duas dessas investigações^{4,30} comprovaram que a acupuntura e a acupressão diminuem significativamente a náusea e o vômito pós-operatórios em pacientes hospitalares, comparativamente a um grupo de controlo placebo. Numa outra pesquisa, foi demonstrado que a acupressão reduz a náusea de forma efectiva e elimina o vômito, em mulheres que receberam morfina epidural para o alívio da dor durante uma cesariana⁴¹. A acção antiemética da acupuntura e da acupressão é mais acentuada quando administrada antes da pré-medicação opióide, sendo bloqueada por anestesia local no ponto de acupuntura³¹.

Síndrome do túnel cárpico

Vários estudos devidamente controlados indicam que a acupuntura manual e por laser pode representar uma alternativa efectiva, indolor e de baixo custo, comparativamente ao tratamento cirúrgico da síndrome do túnel cárpico⁶². Um estudo em particular⁶³ descreve que a estimulação por laser de pontos específicos de acupuntura reduz a dor significativamente mais do que a acupuntura efectuada em pontos falsos (*sham points*). Outras investigações referem que a acupuntura por laser apresenta efeitos terapêuticos anti-inflamatórios e aumenta os níveis de serotonina^{60,93}.

Dismenorreia

Apesar de existirem pouco estudos clínicos nesta área, a acupuntura tem sido recomendada no tratamento da dismenorreia primária, ou menstruação dolorosa⁸⁵. A este propósito, alguns praticantes sugerem que a acupuntura administrada na região pélvica influencia a libertação de hormonas que podem diminuir a dor, apesar de nenhuma pesquisa ter ainda sido conduzida para examinar esta hipótese.

Disfunção motora após acidente vascular cerebral

Foi demonstrado que as vítimas de acidente vascular cerebral que, para além do tratamento habitual, recebem igualmente tratamento de acupuntura, evidenciam uma recuperação da paralisia muito superior, comparativamente aos pacientes que recebem apenas o tratamento estandardizado⁴⁵. Há estudos que referem que a acupuntura é mais eficaz se o tratamento for efectuado nas 36 h imediatamente após o ataque, particularmente quando daí resulta paralisia motora severa⁴³. Num outro estudo, que exa-

minou os efeitos a longo prazo da acupunctura na recuperação a um ataque, foi descrito que os doentes que receberam tratamento de acupunctura evidenciaram melhorias significativamente superiores nas suas habilidades motoras, tanto durante o tratamento como durante o ano após a afecção⁴⁷. Os investigadores têm especulado sobre a hipótese da acupunctura poder aumentar o fluxo sanguíneo cerebral² e/ou reduzir o edema cerebral⁶², diminuindo assim a extensão da lesão no cérebro.

Bibliografia

- Akil H, Watson S, Young E, Lewis M, Khachaturian H, Walker J. Endogenous opioids: biology and function. *Annual Review of Neurosciences*. 1984;7:223-55.
- Alavi A, LaRiccio P, Sadek A, Lattandand C, Lee L, Reich H. Objective assessment of the effects of pain and acupuncture on regional brain function with Tc 99m HMPAO SPECT imaging. *J Nucl Med*. 1996;37S:278.
- Allen J, Schnyer R, Hitt S. The efficacy of acupuncture in the treatment of major depression in women. *Psychol Sci*. 1998;9(5):397-401.
- Al-Sadi M, Newman B, Julious S. Acupuncture in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52:658-61.
- Anderson S, Hansson G, Holmgren E, Renberg O. Evaluation of the pain suppressive effect of different frequencies of peripheral electrical stimulation in chronic pain conditions. *Acta Orthop Scand*. 1976; 47:149-59.
- Andersson S, Lundeberg T. Acupuncture – from Empiricism to Science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Medical Hypotheses*. 1995;45:271-81.
- Andersson S. Mecanismos fisiológicos em acupunctura. Em: Ed. Hopwood V, Lovesey M, Mokone S, eds. *Acupunctura e técnicas relacionadas à fisioterapia*. Vol. 2. 2001. p. 19-41.
- Baldry P. The deactivation of trigger points. Em: *Acupuncture, trigger points and musculoskeletal pain*. Ed. Baldry; 1993. p. 91-102.
- Ballegaard S. Effects of acupuncture in moderate stable angina pectoris: control study. *J Internal Med*. 1990;227:25-30.
- Ballegaard S, Jansen G, Pedersen K, Nissen W. Acupuncture in severe stable angina pectoris: randomized trial. *Act Med Scand*. 1986;220:307-13.
- Basbaum A, Fields H. Endogenous pain control systems: brain-stem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neurosciences*. 1984;7:309-38.
- Birch S. Overview of the efficacy of acupuncture in the treatment of headache and face and neck pain. *NIH Consensus Development Conference on Acupuncture, Bethesda*; 1997.
- Blitzer L, Atchison-Nevel D, Kenny M. Using acupuncture to treat major depressive disorder: a pilot investigation. *Clin Acup Oriental Med*. 2004;4:144-7.
- Bloom F. The endorphins. A growing family of pharmacologically pertinent peptides. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1983;23:151-70.
- Bossy J. Morphological data concerning acupuncture points and channel network. *Acupunct Electrother Res*. 1984;9:76-106.
- Browsher D. The physiology of stimulation produced-analgesia. *Acupunct Med*. 1991;9:58-62.
- Browsher D. Mecanismos de acupunctura. Em: Filshie J, White A, eds. *Acupunctura médica*. Vol. 6. 2002. p. 83-99.
- Chang H. Neurophysiological basis of acupuncture analgesia. *Scientia Sinica*. 1978;21:829-46.
- Chen Y, Yao C, Chen T, et al. Effect of acupuncture stimulation on peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers. *Am J Chin Med*. 2001;29:377-85.
- Chernyak G, Sessler D. Perioperative acupuncture and related techniques. *Anesthesiology*. 2005;102(5):1031-49.
- Chiang C, Chang C, Chu H, Yang L. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *Scientia Sinica*. 1973;16:210-7.
- Christensen P, Laursen L, Taudorf E, Sorensen S, Weeke B. Akupunktur til asthmapiatienter. *Ugeskr laeger*. 1986;27:241-3.
- Christensen P, Noreng M, Andersen P, Nielsen J. Electroacupuncture and postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1989;62:258-62.
- Christensen P, Rotne M, Vedelsdal R, Jensen R, Jacobsen K, Husted C. Electroacupuncture in anaesthesia for hysterectomy. *Br J Anaesth*. 1993;71:835-8.
- Clement-Jones V, McLoughlin L, Tomlin S, Besser G, Rees L, Wen H. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet*. 1980;2:946-9.
- Crine P, Gianoulakis C, Seidah N. Biosynthesis of beta-endorphin from beta-lipotropin and a larger molecular weight precursor in rat pars intermedia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1978;75:4719-23.
- Cuello A. Central distribution of opioid peptides. *British Medical Bulletin*. 1983;39:11-6.
- Culp W, Ochoa J. *Abnormal nerves and muscles as impulse generators*. Nova Iorque: Oxford University Press; 1982.
- Deluze C, Bosia L, Zirbs A, Chantraine A, Vischer T. Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. *Brit Med J*. 1992;305:1249-52.
- Dundee J, Chestnutt W, Ghaly R, Lynas A. Traditional Chinese acupuncture: a potentially useful antiemetic? *Brit Med J*. 1986;293:583-4.
- Dundee J, McMillan C. Clinical uses of acupuncture antiemesis. *Acupunct Electrother Res*. 1990;15:211-5.
- Ernst E, White A. *Em: Acupuncture: a scientific appraisal*. Oxford: Ed. Butterworth-Heinemann; 1999.
- Fung K, Chow O, Yeung S. Attenuation of exercise-induced asthma by acupuncture. 1986;27:1419-21.
- Ganten D, Unger T, Schölkens B, Rascher W, Speck G, Stock G. Role of neuropeptides in regulation of blood pressure. Disturbances in neurogenic control of the circulation. *Amer Physiol Societ*. 1981:139-51.
- Gunn C, Milbrandt W, Little A, Mason K. Dry needling of muscle motor points for chronic low back pain. *Spine*. 1980;5:279-91.
- Gunn C. *Acupunctura e parte periférica do sistema nervoso*. Em: Filshie J, White A, eds. *Acupunctura médica: um enfoque científico do ponto de vista ocidental*. Rio de Janeiro; 2002. p. 165-81.
- Han J. Electroacupuncture: an alternative to antidepressants for treating affective diseases? *J Neurosci*. 1986;29:79-92.
- Han J, Xie G, Ding X, Fan S. High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides. *Pain*. 1984;2:543.
- Hans J, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982;22:193-220.
- Hesse J, Mogelvang B, Simonsen H. Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomized trial of trigger point inactivation. *J Intern Med*. 1994;235:451-6.
- Ho C, Hseu S, Tsai S, Lee T. Effect of P6 acupressure on prevention of nausea and vomiting after epidural morphine for post-caesarean section pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:372-5.
- Holaday J. Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1983;23:541-94.
- Hu H, Chung C, Liu T. A randomized controlled trial on the treatment for acute partial ischemic stroke with acupuncture. *Neuroepidemiology*. 1993;12:106-13.
- Jobst K, Chen J, McPherson K, et al. Controlled trial of acupuncture for disabling breathlessness. *Lancet*. 1986;2(8521-2):1416-9.
- Johansson K, Lindgren I, Widner H, Wiklund I, Johansson B. Can sensory stimulation improve the functional outcome in stroke patients? *Neurology*. 1993;43:2189-92.
- Kaufman M, Waldrop T, Rybycki K, Wallach J, Mitchell J. Effects of static and rhythmic twitch contractions on the discharge of group III and IV muscle afferents. *Cardiovasc Res*. 1984;18:663-8.
- Kjendahl A, Sallstrom S, Osten P, Stanghelle J, Borchgrevink C. A one year follow-up study on the effects of acupuncture in the treatment of stroke patients in the subacute stage - a randomized controlled study. *Clin Rehab*. 1997;11:192-200.
- Lao L, Bergman S, Langerberg P, Wong R, Berman B. Efficacy of Chinese acupuncture on postoperative oral surgery pain. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*. 1995;79:423-8.
- Lapeer G, Biedermann H, Hernsted J. Acupuncture analgesia for postoperative dental pain. *J Can Dent Assoc*. 1987;53:479-80.
- Leake R, Broderick J. Treatment efficacy of acupuncture: a review of the research literature. *Integrative Medicine*. 1998;1(3):107-15.
- Levine M, Hui-Chan C. Conventional and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation excite similar afferent fibers. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74:54-60.
- Lewith G. How effective is acupuncture in the management of pain? *J R Coll Gen Pract*. 1984;34:275-8.
- Lewith G, Machin D. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture. *Pain*. 1983;16(2):111-27.
- Liu Y, Varela M, Oswald R. The correspondence between some motor points and acupuncture loci. *Am J Chin Med*. 1975;3:347-58.
- Lou H, Shen Y, Zhou D, Jia K. A comparative study of the treatment of depression by electro-acupuncture. *Acupunct Sci Int J*. 1990;1:20-6.
- Lundeberg T, Stener-Victorin E. *International Congress Series*. 2002;1238:3-10.
- Macdonald A, Macrae K, Master B, Rubin A. Superficial acupuncture in the relief of chronic low back pain. *Ann Royal Col Surgeons Eng*. 1983;65:44-6.

58. Mann F, Bowsher D, Mumford J, Lipton S, Miles J. Treatment of intractable pain by acupuncture. *Lancet*. 1973;2:5740.
59. Melzack R, Stillwell D, Fox E. Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications. *Pain*. 1977;3:3-27.
60. Mester E, Toth N, Mester A. The biostimulative effect of laserbeam. *Laser Basic Biomed Res*. 1982;22:4.
61. Molsberger A, Hille E. The analgesic effect of acupuncture in chronic tennis elbow pain. *Br J Rheumatol*. 1994;33:1162-5.
62. Naeser M. Neurological rehabilitation acupuncture and laser acupuncture to treat paralysis in stroke and other paralytic conditions and pain in carpal tunnel syndrome. NIH Consensus Development Conference on Acupuncture, Bethesda; 1997.
63. Naeser M, Hahn K, Lieverman B. Real vs. sham laser acupuncture and microamps TENS to treat carpal tunnel syndrome and worksite wrist pain: pilot study. *Lasers Surg Med*. 1996;8S:7.
64. Nappi G, Facchinetti F, Legnante G. Different releasing effects of traditional manual acupuncture and electroacupuncture on propriocortin related peptides. *Acupunct Electrother Res*. 1982; 7:93-103.
65. Ng L, Katims J, Lee M. Acupuncture: a neuromodulation technique for pain control. Em: Evaluation and treatment of chronic pain. Baltimore: Ed. Williams and Wilkins; 1992.
66. NIH Consensus Statement on Acupuncture [Internet]. Disponível em: <http://odp.nih.gov/consensus/statements>.
67. Patel M, Gutzwiller F, Paccoud F, Marazzi A. A meta-analysis of acupuncture for chronic pain. *Int J Epidemiol*. 1989;18:900-5.
68. Pomeranz B. Em: Stux G, ed. Acupuncture research related to pain, drug addiction and nerve regeneration, Scientific Bases of Acupuncture. Berlim: Springer Verlag; 1987. p. 35-52.
69. Pomeranz B, Stux G. Em: Scientific Bases of Acupuncture. Berlim: Springer Verlag; 1989.
70. Przewlocki R, Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429:79-81.
71. Rabischong P, Niboyet J, Terral C. Experimental basis of acupuncture analgesia. *Nouv Presse Med*. 1975;4:2021-6.
72. Reichmanis M, Marino A, Becker R. Electrical correlates of acupuncture points. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1975 Nov;22(6):533-5.
73. Richardson P, Vincent C. Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research. *Pain*. 1986;24:15-40.
74. Richter A, Herliz J, Hjalmarsson A. Effect of acupuncture in patients with angina pectoris. *Europ Heart J*. 1991;12:175-8.
75. Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Acupuncture and chronic pain. *Int J Epidemiol*. 1990;43:1191-9.
76. Ross R, Vogel A. The platelet-derived growth factor. *Cell*. 1978; 14:203-10.
77. Rutkowski B. Electrical stimulation and essential hypertension. *Acupuncture and Electrotherapy Research*. 1980;5:287-95.
78. Saraiva J, Oliveira S, Rocha-Sousa A, Leite-Moreira A. Receptores opióides e pré-condicionamento isquêmico do coração. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(10):1317-33.
79. Schnyer R, Allen J, Hitt S, Manber R. Em: Acupuncture in the treatment of depression: a manual for practice and research. Londres: Ed. Churchill Livingstone; 2001.
80. Shen E. Participation of descending inhibition in acupuncture analgesia. Em: Zhang X, ed. Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia. Beijing; 1986. p. 31-8.
81. Sjolund B, Terenius L, Eriksson M. Increased CSF levels of endorphins after electroacupuncture. *Acta Physiol Scand*. 1977;100:382-4.
82. Sims J. The mechanism of acupuncture analgesia: a review. *Complementary Therapies in Medicine*. 1997;5:102-11.
83. Smith F. Acupuncture for cardiovascular diseases. *Problems in Veterinary Medicine*. 1992;4:125-31.
84. Smyth D. Beta-endorphin and related peptides in pituitary, brain, pancreas and antrum. *British Medical Bulletin*. 1983;39:25-30.
85. Steinberger A. The treatment of dysmenorrhea by acupuncture. *Am J Chin Med*. 1981;9:57.
86. Sung Y, Kutner M, Cerine F, Frederickson E. Comparison of the effects of acupuncture and codeine on postoperative dental pain. *Anesth Analg*. 1977;56:473-8.
87. Takishima T, Mue S, Tamura G. The bronchodilating effect of acupuncture in patients with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1982;48:44-9.
88. Tam K, Yiu H. The effect of acupuncture on essential hypertension. *Am J Chi Med*. 1975;3:369-75.
89. Tashkin D, Bresler D, Kroening R. Comparison of real and simulated acupuncture and isoproterenol in methacoline-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1977;39:379-87.
90. Thomas M, Lundberg T. Importance of modes of acupuncture in the treatment of chronic nociceptive low back pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:63-9.
91. Ulett G. Acupuncture. Em: Interdisciplinary Rehabilitation of low back pain. Baltimore: Ed. Williams and Wilkins; 1989.
92. Virsik K, Kristufek P, Bangha O, Urban S. The effect of acupuncture on pulmonary function in bronchial asthma. *Progressive Respir Res*. 1980;11:23-5.
93. Walker J. Relief from chronic pain by low power laser irradiation. *Neurosci Lett*. 1983;43:339-44.
94. Zhao Z, Shao D, Yang Z. Inhibition of evoked discharges of posterior nuclear group of thalamus induced by stimulation of central grey matter, caudate nucleus and electroacupuncture in waking rabbits. Em: Zhang X, ed. Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anesthesia. Beijing; 1986.
95. Zhu Z. Research advances in the electrical specificity of meridians and acupuncture points. *Am J Acupunct*. 1981;9:203-16.

A Consciência do Amor

Miguel Henriques

De um ponto de vista imaginário supra-humano ou universal, de todas as espécies de seres vivos que se conhecem, o Homem não pode deixar de merecer, apesar de toda a sua singular evolução civilizacional, uma consideração ou discriminação especial pela negativa. São da sua autoria os gestos de destruição mais absurdos. Destruição cega e insensível da vida, de vidas, de outros seres, e até mesmo dos seus semelhantes.

Todo este privilégio de podermos viver só é possível porque nascemos com este corpo, este ser. É simultaneamente incompreensível e extraordinário constatar que o mesmo homem que destrói, é também capaz de defender e reproduzir a vida, de salvar. Salvar vidas, salvar a natureza, inclusive de si próprio. Apesar de infinitamente insignificante numa escala cósmica, o gesto de amar, para o Homem, é algo de poderoso. Pode ser exprimido em múltiplas formas de significados estéticos diversos que o ligam ao belo.

É sabido que todo o processo comunicativo depende da capacidade de expressão, por parte do emissor, de códigos e valores que simultaneamente sejam perceptíveis pelo receptor. Para produzirem o efeito desejado, esses códigos, ou sinais, têm de se referir a conceitos ou sentimentos conhecidos de ambos. Mais do que qualquer outra emoção, o sentimento do amor, quando associado à manifestação de dor, exerce um forte efeito comunicativo. A sua capacidade de suscitar empatias ou compaixões unânimes é uma característica bem conhecida do convívio social.

No estudo da História das Artes, em especial no período do Romantismo, se por um lado encontramos artistas que desenvolvem um discurso onde predomina o sentimento de desamparo e infelicidade face ao infortúnio da solidão, da morte, ou da aparente ausência de amor, outros, ainda que poucos, enfrentando as mesmas dúvidas, e, sobretudo, não se furtando ao sofrimento e à dor dessa angústia, conseguem dar a volta ao círculo, fechando-o numa celebração da aceitação da vida e do amor. Entre outros símbolos paradigmáticos em que se consagra essa conquista humana, destaca-se por exemplo a IX Sinfonia e, mais particularmente, a Sonata para piano solo em dó menor, n.º 32, Op. 111 de Ludwig van Beethoven.

Nesta última obra, vivem-se momentos cujo significado contradiz a própria retórica habitual

do compositor: são momentos em que a confrontação emocional mais substancial e dramática não conduz necessariamente a mais e mais desespero, nem se resolve em retumbantes e heróicos finais. Em vez disso, no auge do sofrimento mais gritante, Ludwig van Beethoven sugere um sorriso consolador e sábio. Não se trata de cinismo ou resignação, nem tão pouco se propõe alguma sublimação religiosa dessensibilizada e incorpórea. E no entanto este gesto vai-se repetindo, insistente, vez após vez, de forma cada vez mais serena e despojada, concluindo numa derradeira e incisiva confirmação... mas que rapidamente se dissipa em silêncio leve e desprendido, mas definitivo! Este final, surgindo de forma quase abrupta, produz um efeito inesperado que desvaloriza o seu próprio sentido conclusivo, numa simples e breve despedida, como se antecipasse uma ausência apenas momentânea.

Do ponto de vista do intérprete, estamos perante um exercício de oscilação entre a dor e o amor, particularmente difícil pela tensão emocional que continuamente exige. Profundamente perturbadora, esta experiência evoca as questões mais sensíveis da existência humana, da morte, do medo, do silêncio, da dor, e por fim do amor. É neste contexto que se torna pertinente uma reflexão que ajude a estruturar o pensamento de quem se autodesafia a interpretar páginas tão marcantes do testamento humano.

A evolução do pensamento sobre a temática do amor registou, ao longo dos tempos, interpretações bastante diversificadas. Nestas breves notas, pretende-se observar alguns aspectos particulares do processo de crescimento emocional do indivíduo. Neste sentido, importa começar por enunciar algumas ideias que servem de base a esta reflexão.

Amor

- Sentimento de sintonia, harmonia e plenitude com tudo o que nos rodeia.
- Projecção ou expansão do eu, para além dos limites do corpo.
- Associação, subconsciente ou inconsciente, a uma recordação remota da vivência sensorial intra-uterina.
- Emoção para cuja iniciação as manifestações de afecto e de protecção dos pais desempenham um papel de formatação insubstituível.

- Estado emocional modelo que serve de referência positiva no processo de percepção e aprendizagem da relação com o mundo exterior.
- Capital de motivação e de energia essencial à sobrevivência do eu no processo da sua auto-identificação e afirmação social.
- A privação do amor conduz à descoberta da necessidade do outro.
- As carências afectivas tendem a despertar a vida sexual.

A origem genética e o objectivo primário de todo este mecanismo psicológico, afectivo e fisiológico encontram-se associados à própria natureza primária do instinto de sobrevivência individual, e, colectivamente, à necessidade de preservação e reprodução da espécie.

É sabido que a iniciação aos afectos se processa, desde a primeira infância, tomando o sujeito como centro e, simultaneamente, alvo de toda a motivação e avaliação. Na fase de crescimento da criança, e depois na adolescência, a noção da importância do outro no inter-relacionamento pessoal é progressivamente introduzida. Se isso não suceder, se o indivíduo não se for libertando da fixação inicial, permanente e egocêntrica, na percepção de tudo o que o rodeia, em particular, se não conseguir integrar, com confiança, o sentimento de insegurança, próprio da adolescência, como um fenómeno natural e necessário ao crescimento, a sua inteligência e amadurecimento emocional não se desenvolverá, e a sua capacidade de amar tenderá a cristalizar. Chegado a adulto, ver-se-á transformando numa entidade, ainda que aparentemente viva, incapaz de reproduzir a vida que recebeu, e cuja afectividade estará votada ao fracasso, à dor e à infelicidade. É a degradação de todo o património afectivo recebido enquanto filho.

Perante o colapso da velha forma egocêntrica de amor, o indivíduo sente-se traído. De garantia de sobrevivência que havia sido, depressa este sentimento se transforma em autocomiseração, em azedume, em revolta com o mundo, com o outro, e consigo mesmo, resultando no afundamento depressivo, e mesmo por vezes na auto-destruição. A fuga a esta realidade pode ainda assumir a forma de autoprotecção, criando a ilusão narcísica de isolamento ou clausura emocionalmente auto-suficiente.

Neste processo de negação do amor, a visão da infância vai-se separando do mundo real, como se de um sonho se tratasse. A vida adulta surge como a frustração dessa ilusão, uma traição a todos os valores que foram primordiais para a sua sobrevivência enquanto criança, em particular a sensação de domínio e integridade autocentrada que o amor maternal proporcionava.

A aprendizagem consciente da vida e do amor (e não apenas da sobrevivência) tem o seu início quando se toma consciência da simples lei fisi-

ca que determina que dois corpos jamais poderão ocupar o mesmo espaço. Quando se compreende que essa extraordinária sensação de plenitude da infância, podendo ser continuada e repetidamente encontrada e experimentada, nunca deixará de ser, no plano meramente físico, uma realidade efémera. Quando se compreende quão efémera é a própria vida. Tal como efémero e limitado é o corpo, qualquer ser, qualquer verdade.

Esta é uma transformação real do amor na vida adulta que o evento da maternidade ou paternidade favorecem particularmente. A descoberta da disponibilidade para o inevitável despojamento que a existência de filhos obriga, é, sem dúvida, um poderoso contributo. Mas essa condição de pai ou de mãe não é imprescindível para entender o significado abrangente e humanista do amor. Ao longo da nossa educação, a revelação das nossas fragilidades, vulnerabilidades e imperfeições, dos nossos limites como pessoas, permite simultaneamente a leitura mais objectiva do outro, dos outros, do universo, das diferentes vidas, das realidades simultâneas, dos diferentes tempos, das diferentes proporções e dimensões da existência. Mesmo perseguindo um perfil ideal, o indivíduo não deixa de ser confrontado quotidianamente com as suas fraquezas e contradições. O crescimento e a educação não terminam quando nos tornamos adultos.

Este novo conhecimento é em si mesmo apaixonante. Aquilo que se vai descobrindo sobre os outros, e sobre si mesmo, é algo de profundamente precioso e amável. Em cada dia, em cada amanhecer surge uma nova oportunidade para aprender, para aperfeiçoar, para amar. A emoção associada a essas revelações, a essa comunhão com o que nos rodeia é também uma forma de amor, uma forma e uma fonte de vida.

As manifestações desse sentimento humano podem assumir as mais diversas formas. Muitas profissões assumem especificamente o amor como seu objectivo ético supremo. É o caso da Medicina, da Enfermagem, do Ensino, da Assistência Social. E é igualmente o caso das Artes, e da Música em particular. Através da partilha de ideias e de gestos, que de uma forma ou de outra traduzem a problemática existencial do ser humano, o artista visa unir-se em comunhão emocional e estética com cada pessoa que constitui o seu público. É um acto de amor. O artista disponibiliza-se para amar o seu próximo através da sua arte. Aquilo que o impele não é o narcisismo, aquilo que busca não é a idolatria. Se o fosse, rapidamente se veria cercado de dúvidas e angústias, arriscando-se a perder a própria noção de identidade. O que procura é a simples comunhão cúmplice duma ideia de expressão artística. Este é o núcleo central que explica a própria natureza da Arte. Apesar de todo o desenvolvimento técnico, especulativo e

evolutivo que a linguagem artística vai sofrendo, e todo o absorvente aperfeiçoamento que esta obriga, o artista nunca pode perder de vista, ou esquecer, a verdadeira razão da sua opção.

Esta capacidade de amar do adulto, traduzindo-se igualmente numa espécie de vivência para além do corpo, integra agora a consciência objectiva dos seus limites. Dessa consciência depende o seu êxito. Não perder a noção do seu corpo. Amar o seu corpo. Um corpo diverso, mas igual aos outros. Também na gestação criativa, o artista procura o efeito sensível na verdade, no amor do seu corpo, assumindo com generosidade, fidelidade e honestidade a sua própria realidade física e emocional. É a busca do paradigma estético que se baseia na afirmação da unidade e do equilíbrio proporcional entre o conteúdo e a forma. É um longo processo de «rigorosa triagem comparativa de tentativas de gesto artístico que o vai progressivamente aproximando da voz que reconhece e identifica como sua, sendo, por isso mesmo, a única possível»*. A negação ou evasão do próprio corpo, ou, no outro extremo, a sua não depuração ou o excesso da sua presença enfraquecem inexoravelmente a proposta artística.

Amar assim torna-se um gesto de confiança na vida, um sentimento natural e sereno, uma forma de olhar e sentir o outro que nos é essencial, e que por isso nos motiva.

Amar o outro começa pela disponibilidade para o compreender, e para aceitar a sua integridade, o espaço e a interioridade que lhe dão coesão. O amor poderá sempre crescer em confiança, independentemente de ser correspondido desta ou daquela maneira. O exercício adequado de autodespojamento, equilibrado e intermitente, é uma das experiências mais reveladoras nessa aprendizagem.

De outro modo, a consciência de se ser só dentro deste corpo não tem de ser trágica, nem significa necessariamente uma ironia ou condenação implacável do destino. É antes a condição que torna possível o (re)encontro e o amor.

Perceber a relevância da construção de uma ideia de amor, de dar um sentido à vida, vai muito para além da perspectiva da mera sobrevivência. É o sinal de maioridade e de responsabilidade do homem adulto. A vida concebida como algo de contínuo que necessariamente nos liga ao outro e ao universo.

De todo este projecto de existência, aquilo que constitui a obra máxima e definitiva do Homem é, exactamente, o próprio amor com que viveu o processo. Um amor capaz de integrar toda a adversidade, toda a dor. Quaisquer outras obras, por maiores que sejam, serão sempre mais ou menos efémeras, e nunca se poderão comparar à força do sentimento que animou a sua construção.

Aceitar-se ser: assim só, e efémero. Aceitar a dor como algo que nos une e irmana. Aceitar-se o estado de ser, e o de não ser. Amar a vida que existe em nós, e aprender a abranger nesse amor a vida que continua para além da nossa vida, a vida sem a nossa existência, a vida e a natureza tal como sempre foram, mesmo quando ainda não éramos. Compreender a dor como algo que suscita a compaixão e solidariedade: o amor. Compreender a dor como um sinal intrínseco ao facto de estarmos vivos. Compreender a morte como um momento de despojamento que igualmente nos une para celebrar a vida e a sua memória. Compreender a morte com amor, como um gesto específico de amor, uma despedida necessária à continuação da vida.

Todo o inestimável património afectivo do instinto de sobrevivência transforma-se assim no instinto de vida. A felicidade deixa de ser apenas aquela quimera de momentos fugazes de vitórias, de sucessos virtuais, de obsessões em estar «sempre bem», de rejeições de tudo o que é adverso. Sentir-se feliz é muito mais que isso: é todo o ser.

O corpo que morre não é tudo o que resta de uma vida. Para além do corpo existe a memória. Uma memória que quem amou e foi amado jamais esquece. Um sentimento que continuará a ser companhia e manifestação desse amor, inequivocamente vivo. Nós somos aqueles que amamos. Vivem dentro de nós para sempre.

Compreender e admirar este maravilhoso anel, esta recorrência, sempre igual, mas sempre surpreendente e enriquecedora, é uma experiência estética privilegiada. A sua consciência interiorizada projecta, em definitivo, a nossa existência para uma vida sem temores, sem limites. É esse o legado relevante da criança que fomos, e que somos em cada um de nós. O brilho do seu olhar é o sinal de que o amor, a vida, vale a pena.

É um valor de difícil avaliação e explicação, mas, pelo menos para nós, talvez seja a mais importante melodia que o Homem acrescenta à sinfonia do mundo

**Excerto do artigo «As esferas de O Náufrago de Thomas Bernhard» recentemente editado pelo Centro Cultural de Belém.*

Controlo da Dor Neuropática em Doentes Oncológicos – Estudo Retrospectivo

Cristina Pissarro, Victor Coelho, Isabel Pazos e Helena Gervásio

Resumo

Objectivo: Estudar o controlo da dor neuropática em doentes oncológicos.

Metodologia: Estudo retrospectivo com recolha de dados dos processos clínicos dos doentes oncológicos com dor neuropática cuja primeira avaliação na consulta da dor decorreu no ano de 2007. O diagnóstico de dor neuropática foi feito com base em critérios clínicos. A intensidade da dor foi classificada em cinco categorias, numa escala qualitativa: sem dor; dor ligeira; dor moderada; dor intensa; dor máxima. O melhor controlo da dor foi definido como a menor intensidade de dor obtida durante o *follow-up*. Foram seleccionados 95 doentes, mas excluídos 10: um por recusa de tratamento e nove por ausência de *follow-up* devido a falecimento.

Resultados: Dos 85 doentes incluídos na amostra, 60% eram do sexo masculino e 40% do sexo feminino. A idade média era 61 (25-88 anos). As neoplasias mais frequentes foram: colorrectal (18%), cabeça e pescoço (15%), pulmão (12%) e mieloma múltiplo (12%). Cinquenta e nove por cento dos doentes tinham neoplasia metastizada na primeira avaliação. Antes do tratamento, 86% dos doentes apresentava dor intensa ou máxima. Após o tratamento, 73% dos doentes não apresentava dor ou apresentava dor ligeira. Em 69% dos doentes, o controlo da dor foi obtido com um número de fármacos igual ou inferior a quatro. O tempo para conseguir o melhor controlo da dor foi inferior a 90 dias em 69% dos doentes, sendo o tempo médio de 81 dias.

Conclusões: A dor neuropática acompanha muitas vezes a doença oncológica, manifestando-se muitas vezes com elevada intensidade e considerável impacto na qualidade de vida. Apesar de a dor neuropática ser de difícil controlo, neste estudo foram obtidos bons resultados: após o tratamento, 73% dos doentes não apresentava dor ou apresentava dor ligeira; o controlo da dor foi obtido com um número de fármacos igual ou inferior a quatro em 69% dos doentes; o controlo da dor foi conseguido num período inferior a três meses em 69% dos pacientes.

Palavras-chave: Dor. Dor neuropática. Neoplasia.

Abstract

Aims: To study the management of neuropathic pain in cancer patients.

Methods: Retrospective study with collection of clinical records of cancer patients with neuropathic pain having their first evaluation at the Pain Clinic in 2007. The diagnosis of neuropathic pain was based on clinical criteria. Pain was classified into five levels in a qualitative scale: no pain; weak; moderate; severe; maximum. 95 patients were included but only 85 have the required data: 1 refused treatment and 9 died before follow-up evaluation.

Results: From the 85 patients, 60% were male and 40% female. Mean age was 61 (25 ñ 88 years). The most frequent tumors were colo-rectal (18%), head and neck (15%), lung (12%) and multiple myeloma (12%). 59% of the patients have metastasis on the first evaluation. Before treatment, 86% of the patients had severe or maximum pain. After treatment, 73% of the patients had weak pain or no pain. In 69% of the patients pain control was achieved with 4 or less drugs. The time to achieve pain control was less then 90 days in 69% of the patients and the mean time was 81 days.

Conclusions: Neuropathic pain is often associated with cancer. Many times the pain intensity is severe, with considerable reduction of the quality of life of the patients. Although neuropathic pain is hard to manage, in our population we could get good results: 73% of the patients had weak pain or no pain after treatment and 69% of the patients achieved pain control in less then 3 months with 4 or less drugs. (Dor. 2008;16(2):25-28)

Corresponding author: Helena Gervásio, hgervasio@ipocoimbra.min-saude.pt

Key words: Pain. Neuropathic pain. Cancer.

Introdução

A dor moderada a grave é um sintoma importante nos doentes oncológicos¹. No caso particular da dor neuropática, esta pode ter causas diversas, podendo dever-se a lesão de estruturas nervosas por invasão ou compressão tumoral directa, lesão pós-cirúrgica ou após radioterapia ou quimioterapia^{2,3}. Múltiplos factores influenciam o desenvolvimento da dor, incluindo o tipo e localização da neoplasia, bem como a presença ou ausência de metástases^{4,5}. O controlo efectivo da dor neuropática é dificilmente obtido com analgésicos convencionais, pelo que o seu tratamento tem constituído um desafio terapêutico⁶.

Objectivo

Estudar o controlo da dor neuropática em doentes oncológicos.

Metodologia

Estudo retrospectivo com recolha de dados dos processos clínicos dos doentes oncológicos com dor neuropática cuja primeira avaliação na consulta da dor decorreu no ano de 2007. O diagnóstico de dor neuropática foi feito com base em critérios clínicos. A intensidade da dor foi classificada em cinco categorias, numa escala qualitativa: sem dor; dor ligeira; dor moderada; dor intensa; dor máxima. A correspondência com a escala numérica é a seguinte:

- Sem dor: 0.
- Dor ligeira: 1 e 2.
- Dor moderada: 3 a 5.
- Dor intensa: 6 a 8.
- Dor máxima: 9 e 10.

O melhor controlo da dor foi definido como a menor intensidade de dor obtida durante o *follow-up*. Foram seleccionados 95 doentes,

mas excluídos 10: um por recusa de tratamento e nove por ausência de *follow-up* devido a falecimento.

Resultados

Dos 85 doentes incluídos na amostra, 60% eram do sexo masculino e 40% do sexo feminino. A idade média era 61 (25-88 anos).

Os vários tipos de neoplasia apresentados pelos doentes, bem como a frequência de metastização na primeira avaliação na consulta da dor foram os indicados nas figuras 1 e 2.

De seguida apresenta-se, de forma gráfica, a intensidade da dor antes e depois do tratamento usado para controlo da dor (Fig. 3).

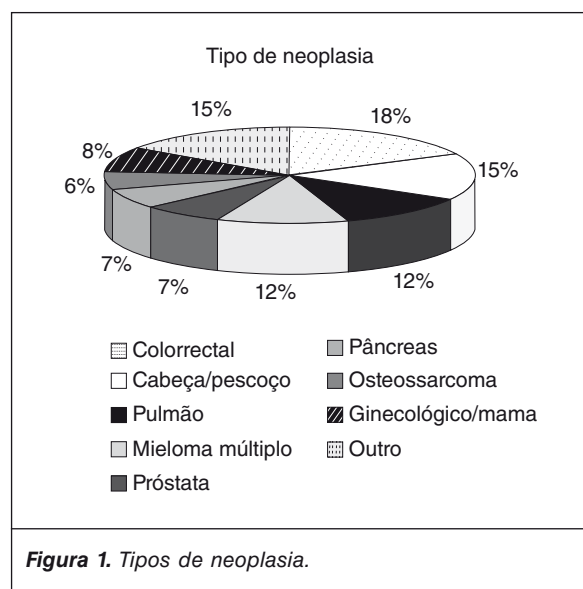
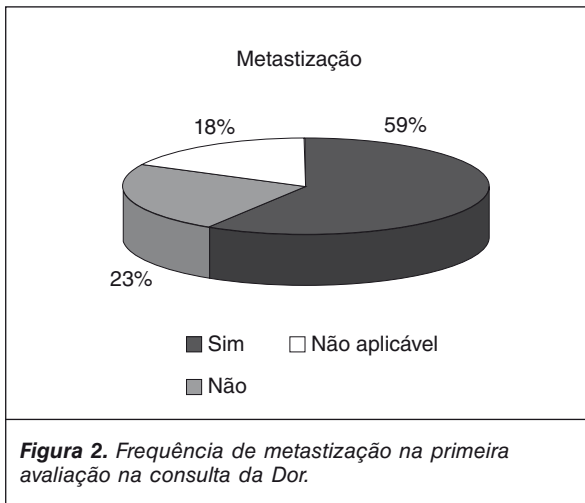


Figura 1. Tipos de neoplasia.



A terapêutica utilizada e o tempo necessário para optimização do controlo da dor foram os descritos na figura 4.

Relativamente a intervenções específicas para controlo da dor, 20% dos doentes necessitaram de administração epidural de fármacos; dois doentes realizaram radioterapia e um doente foi submetido a bloqueio neurofítico (Fig. 5).

Discussão

A dor neuropática acompanha muitas vezes a doença oncológica. As neoplasias mais frequentes associadas a dor neuropática, neste estudo, foram: colorrectal (18%), cabeça e pescoço (15%), pulmão (12%) e mieloma múltiplo (12%). Cinquenta e nove por cento dos doentes tinham neoplasia metastizada na primeira avaliação, pelo que a presença de metástases é um importante determinante no aparecimento da dor. Antes do tratamento, 86% dos doentes apresentava dor intensa ou máxima. Após o tratamento, 73% dos doentes não apresentava dor ou apresentava dor ligeira. Em 69% dos doentes, o controlo da dor foi obtido com um número de fármacos igual ou inferior a quatro, sendo os fármacos mais

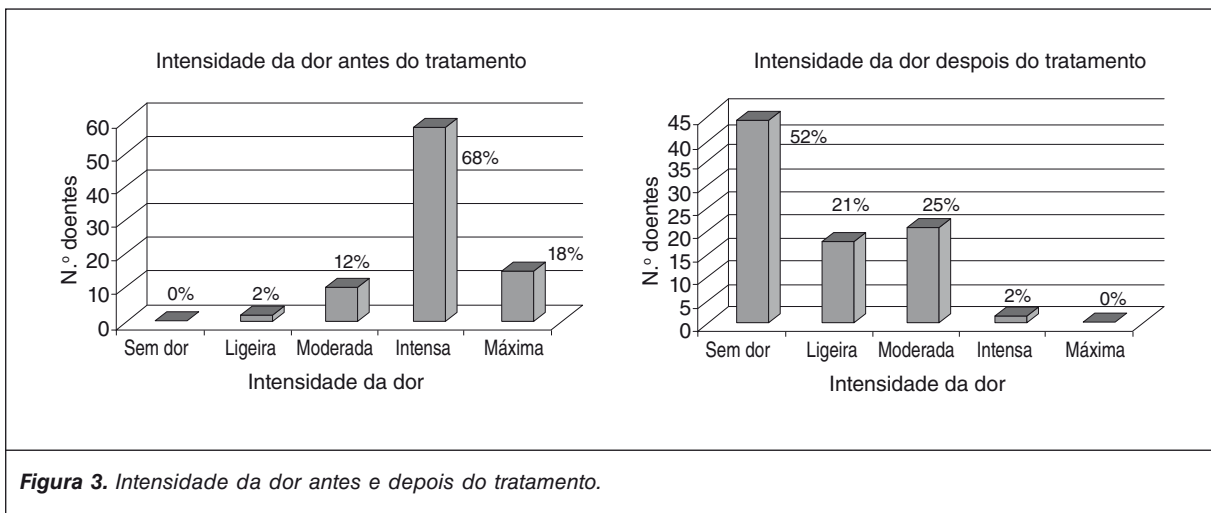


Figura 3. Intensidade da dor antes e depois do tratamento.

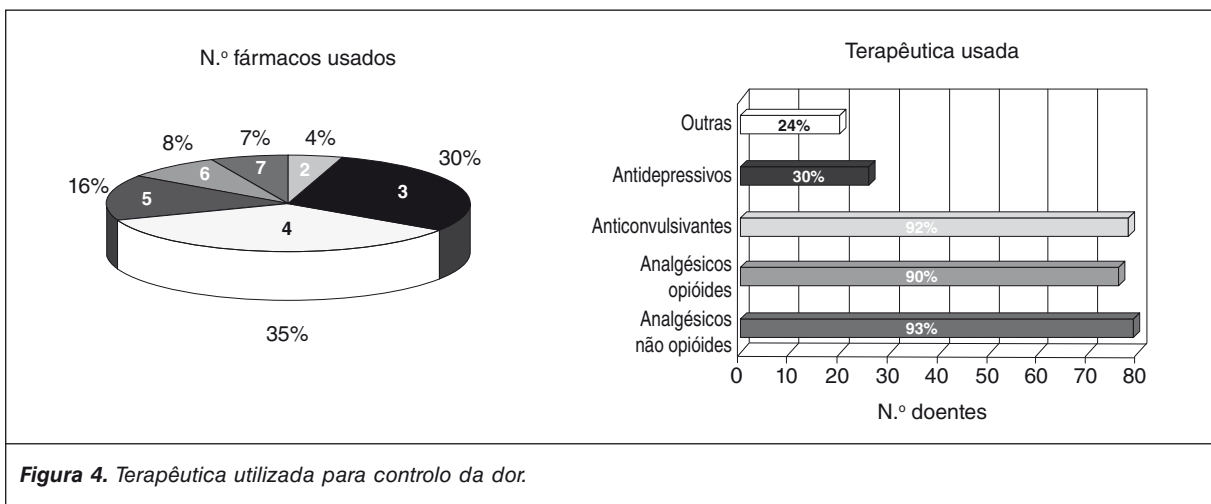
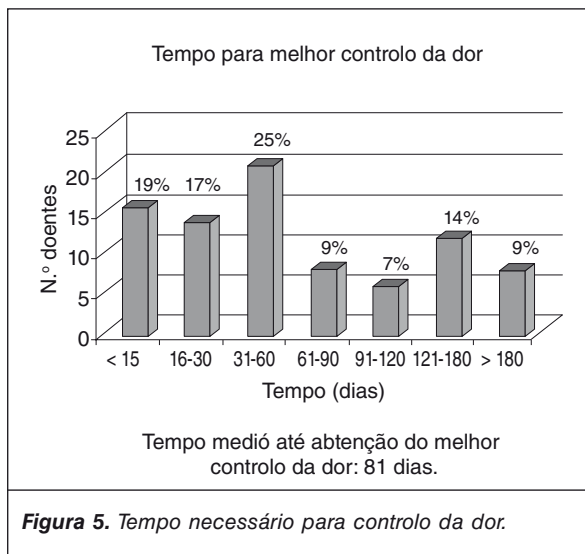


Figura 4. Terapêutica utilizada para controlo da dor.



utilizados os analgésicos não-opioides (93%), anticonvulsivantes (92%) e analgésicos opioides (90%). Neste estudo, observa-se um bom controlo da dor neuropática com analgésicos opioides e não-opioides, tendo sido necessário o recurso significativo a anticonvulsivantes como fármacos adjuvantes, devido à maior percentagem de dor neuropática do tipo lancinante. No entanto, de referir que 20% dos doentes necessitaram de administração epidural de fármacos, dois doentes realizaram radioterapia e um doente

foi submetido a bloqueio neurolítico. O tempo para conseguir o melhor controlo da dor foi inferior a 90 dias em 69% dos doentes, sendo o tempo médio de 81 dias.

Conclusões

A dor neuropática acompanha muitas vezes a doença oncológica, manifestando-se muitas vezes com elevada intensidade e considerável impacto na qualidade de vida. Apesar de a dor neuropática ser de difícil controlo, neste estudo foram obtidos bons resultados: após o tratamento, 73% dos doentes não apresentava dor ou apresentava dor ligeira; o controlo da dor foi obtido com um número de fármacos igual ou inferior a quatro em 69% dos doentes; o controlo da dor foi conseguido num período inferior a três meses em 69% dos pacientes.

Bibliografia

1. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34:94.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Em: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 8.ª ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Doyle D, et al. Em: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3.ª edição. Nova Iorque: Oxford University Press; 2004.
4. Banning A, Sjogren P, Henriksen H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain.* 1991;45:45.
5. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer.* 1982;50:1913.
6. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: New hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain.* 1990;43:273.