

4

Córtex Cingulado Anterior: Dimensão Afetiva da Dor

De maneira tradicional, como já visto anteriormente, o processamento da dor é visto de acordo com dois domínios cognitivos (Melzack e Casey, 1968). O domínio sensorio discriminativo envolve localização do estímulo e intensidade e, no caso, é acessada de diversas formas incluindo uma escala visual análoga, enquanto o domínio afetivo-motivacional envolve o componente afetivo da dor e, no caso, é medido com níveis de desconforto. Antes da Imagem funcional (por ressonância magnética ou emissão de pósitrons) entrar no uso geral em pesquisas laboratoriais, a ênfase dada era no processo sensorio discriminativo no sistema somatosensorial que incluía o córtex somatosensorial primário, somatosensorial secundário e córtex parietal posterior. Com a introdução da tomografia por emissão de pósitrons (TEP) e imagem funcional por ressonância magnética (IFRM), ficou claro que outras regiões telencefálicas estavam envolvidas durante a estimulação nociceptiva aguda. As novas regiões seriam o córtex motor, áreas pré-motoras, córtex cerebelar e o estriado que eram ativadas durante estimulação nociceptiva aguda (Derbyshire, 2000; Peyron, Laurent e Garcia-Larrea, 2000), mas não se encaixavam facilmente nos dois domínios de processamento de dor baseados em sensação.

O mais importante no contexto atual é o fato de várias estruturas límbicas serem ativadas durante a estimulação nociceptiva do corpo. Estas áreas seriam os núcleos talâmicos intralaminares que se projetam para o córtex límbico, a matéria cinzenta periaquedutal (MCP), a amígdala e o CCA (Vogt, Sikes e Vogt, 1993). Em adição, é possível que a ínsula anterior esteja entre os dois sistemas de dor, estando envolvida nos aspectos de processamento associados com regulações autonômicas, avaliação do estado corporal. Embora o modelo de dois domínios possa ter uma utilidade geral, estimulações nociceptivas podem vir a ativar de 8 a 10 áreas no cérebro, o que indica que deve existir mais de dois domínios de processamento da dor, o que não se enquadra no modelo de dois domínios.

Estudos com imagem funcional indicam que o CCA pode vir a mediar respostas afetivas a estímulos nociceptivos. Os estudos de Paul MacLean (1990) além de outros estudos dão suporte a uma noção geral de que o córtex cingulado é

uma região crucial para emoção. Muitos estudos de ativação cerebral durante estimulação nociceptiva aguda não consideram o fato do CCA estar envolvido em outras funções que não relacionadas com a dor, recompensa (Bush et al., 2002; Rolls, 2003) e ativação durante o amor (Bartels e Zeki, 2000). A visão sobre uma “área de dor” acaba por procurar e identificar funções de processamento de dor específico e acaba levantando paradoxos interessantes sobre a organização e funções do córtex cingulado. Primeiro, o esforço por identificar um processamento específico de dor no córtex cingulado deriva dos neurônios nociceptivos localizados na lâmina I na medula espinhal onde teorias traçam um processamento de dor específico através do núcleo mediodorsal talâmico (Craig, 2003). Infelizmente estas conexões não foram ainda experimentalmente demonstradas e nem a sua especificidade para qualquer parte do córtex cingulado (Vogt, 2009). Segundo, apenas parte do CCA está envolvida na emoção. A área subgenual do CCA está envolvida tanto em regulação autonômica quanto em condicionamento clássico, de acordo com estudos de estimulação elétrica (Neafsey et al., 1993). Contudo, a pergunta central permanece: O CCA contribui de maneira igual para as respostas de afeto associadas à dor?

Uma nova perspectiva na literatura sobre processamento de dor e emoção no córtex cingulado está sendo sugerida por Vogt (1996 e 2009), que propõe o modelo das quatro regiões e suas sub-regiões associadas. O autor sugere que existem 4 regiões com suas devidas sub-regiões que formam o giro do cíngulo. As regiões e sub-regiões seriam divididas da seguinte forma: CCA (s, subgenual; p, pregenual) córtex cingulado medial (CCM; a, anterior; p, posterior), córtex cingulado posterior (CCP; d, dorsal; v, ventral) e córtex retro-esplênico (CRE). De fato, o modelo de 4 regiões proposto por Vogt (2009) mostra que o CCA está envolvido em controle autonômico e armazenamento de memória emocional. Contudo, cada região não é uniforme devido a subfunções internas que podem resultar de conexões particulares, que poderiam vir a alterar o tipo de processamento, embora a vasta literatura sugira o papel do CCA na regulação autonômica e emoção (Neafsey et al., 1993; Buchanan, 1993). Um dos primeiros estudos de neuroimagens explorando o aspecto da emoção mostrou que o CCA estaria envolvido em afeto negativo em mulheres saudáveis (George et al., 2005). No entanto, Simpson et al. (2001) e Porro et al. (2002) sugeriram que a antecipação da dor pode causar alterações na atividade do CCA (redução de

fluxo sanguíneo cerebral). Isto contribui para os achados referentes a uma atividade baixíssima do CCAs, especificamente durante a dor aguda. Por sua vez, uma revisão de neuroimagens em humanos, levando em consideração o modelo das quatro regiões, mostrou uma ativação proeminente durante eventos ruins no CCAs e durante momentos de alegria na posição rostral do CCA numa sub-região denominada CCAp. Em termos de processamento de dor, uma resposta em CCAp, demonstrada com magnetoencefalografia (MEG), sugeriu uma associação com ativação de fibras-C e inclusive o componente de sofrimento afetivo da dor (Ploner, Gross, Timmermann, Schnitzler, 2002). A atividade nociceptiva, por sua vez, está associada diretamente com o CCAp. Estudos (Vogt, 2009) verificaram, por sua vez, que no CCMA ocorre uma sobreposição de atividades tanto de medo quanto de dor, sugerindo que esta área poderia estar relacionada com comportamento de esquiva. Entretanto, apesar de nenhuma ativação emocional consistente ter sido encontrada no CCMp, o mesmo teve grande ativação nociceptiva.

Observações neurocirúrgicas sugerem que, de fato, a área rostral do córtex cingulado anterior (CCA) contribui para as dimensões afetivas da dor (Harte, Spuz e Borszcz, 2011). O CCA humano contém neurônios que respondem a estimulação nociva (Dostrovsky et al., 1999). Como falado anteriormente por Landeira e Cruz (2007), a ablação de grandes porções do córtex cingulado anterior alivia o sofrimento emocional sentido por pacientes com dores crônicas. Porém, estes mesmos pacientes continuam a ter habilidade para julgar a localização da dor ou sua intensidade. (Foltz e White, 1962; Ballantine et al., 1967; Hassenbusch et al., 1990). Em anos mais recentes, estudos utilizando neuroimagem funcional têm implicado o CCA no processamento da dor. Tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional têm demonstrado um aumento na atividade neural do CCA em consequência de estimulação nociva (Casey, 1999). De maneira relevante, devemos citar que estas medidas de atividade cerebral no CCA têm sido correlacionadas especificamente com o componente afetivo da dor em humanos. Através da utilização de sugestão hipnótica, Rainville et al (1997) conseguiram diminuir o sofrimento emocional de um estímulo nocivo sem afetar o nível de intensidade do próprio estímulo. A modulação do sofrimento emocional de fato está ligada ao CCA, mas não ao córtex somatosensorial.

Estudos de anatomia funcional sugeriram, por sua vez, o envolvimento do CCA no processamento da dor relacionada ao afeto negativo (Buchel et al., 2002).

Algo de extrema relevância com relação à anatomia do córtex cingulado é o fato do CCP (d, dorsal; v, ventral) no rato (Figura 3.) não ser equivalente à mesma área nos primatas. Nos ratos esta área é composta inteiramente pelo CRE e não existe de fato um giro cingulado pelo fato de um sulco cingulado não ser presente.

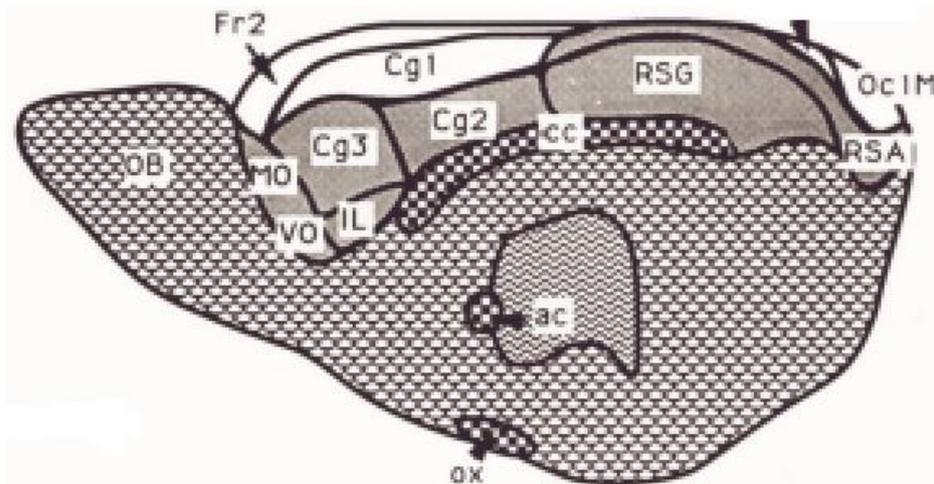


Figura 3. Organização regional do córtex cingulado anterior e posterior segundo Zilles e Wree (1995) retirado do livro “The Rat Nervous System” de Paxinos (2004).

Uma série de estudos em animais sugere o papel do CCA no processamento nociceptivo. Tanto no coelho quanto no rato os neurônios localizados na área 24b de Brodmann no CCA têm sido caracterizados como respondentes a dor (Sikes e Vogt, 1992). Estas células por sua vez têm propriedades que não são inconsistentes no papel do processamento afetivo (Johansen, Fields, e Manning, 2001). De acordo com Allen e Hopkins (1989), Beart et al (1987) o CCA faz interconexões com outras estruturas límbicas (ex: amígdala, e hipotálamo) e com regiões envolvidas na modulação da dor como o tálamo medial e a MCP (Royce, 1983; Wyss e Sripanidkulchai, 1984) sugerindo com isso, que o CCA pode influenciar outras áreas cerebrais que estão envolvidas no processamento da informação emocional e nas reações aos estímulos nocivos (aprendizagem por estímulo aversivo ex: choque). Evidências em estudos com animais até então coletadas, sugerem a noção de circuitarias neurais diferentes, relacionadas a componentes distintos da experiência de dor que implicam o CCA como um elemento chave neste processamento. Johansen, Fields, e Manning,

(2001) sugerem que o processamento da dimensão afetiva da dor seja mediado pelo CCAr.

Levamos em conta que tanto a literatura humana quanto a animal descreve evidências fortes sugerindo um papel do CCA na dor relacionada ao sofrimento afetivo. Como descrito anteriormente, estudos indicaram que existem diferenças de regiões dentro do próprio CCA no que concerne ao processamento e modulação afetiva da dor. A visão de que a área rostral do córtex cingulado anterior (CCAr) está envolvida no processamento afetivo da dor foi proposta por Vogt et al (1996). Vogt propôs que a área rostral do CCA em humanos (área 24, 32 e 25) está envolvida no processamento de dor afetiva, ao passo que as regiões mais caudais do CCA são responsáveis no planejamento motor como uma resposta secundária à estimulação nociceptiva. De fato, algumas pesquisas com neuroimagem em humanos sugerem que as porções caudais são preferencialmente ativadas por estimulação nociceptiva (Mikulis et al.,1997). Em animais, a ativação neuronal na parte caudal do CCA eliciada por estímulo nocivo está relacionada com o processamento da dor (Porro et al., 2003) enquanto que a parte rostral do CCA contribui na modulação inibitória do processo nociceptivo (Harte, Suz e Borszcz, 2011). A estimulação elétrica do CCAr em ratos aumenta a resposta de latência nos testes de “retirada de cauda” e “placa quente” (Hardy, 1985), sugerindo, de fato, uma modulação inibitória no processo de nocicepção.

4.1

Córtex Cingulado Anterior: Aprendizagem Aversiva

O medo é uma resposta adaptativa à dor ou a uma ameaça. Acredita-se que a amígdala é uma área chave no cérebro para o estudo do medo e ansiedade. Em adição, o córtex cingulado anterior é conhecido por ser uma estrutura a contribuir não apenas para a recordação da memória de medo (Frankland. et al., 2004), mas também para a formação da memória de medo (Tang et al., 2005). Por sua vez, consideráveis evidências sugerem que tanto a aprendizagem quanto a memória de medo são mediadas pelo CCA (Zhuo , 2008).

Com o desenvolvimento de abordagens mais integrativas, incluindo manipulações tanto farmacológicas quanto genéticas, os mecanismos moleculares e celulares subjacentes ao medo aprendido e plasticidade sináptica na amígdala e

no CCA puderam ser melhor elucidados. O CCA está posicionado de forma estratégica entre estruturas tanto límbicas quanto corticais (Bush, Luu e Posner, 2000; Bissière et al., 2008) para poder integrar aspectos emocionais e cognitivos. De fato, estudos tanto em humanos quanto em animais mostraram que a ativação neuronal na amígdala e CCA mudavam quando indivíduos eram confrontados com expressões faciais de ameaça ou confrontados com situações assustadoras, respectivamente (Atkinson e Adolphs, 2011; Jeon, Kim e Chetana, 2010). Com isso, sugere-se que a conexão funcional entre a amígdala e o CCA possa ser responsável pela circuitaria de medo aprendido e do processamento emocional do organismo diante deste tipo de ameaça.

Estudos de neuroimagem humana sugeririam que o CCA é também uma peça chave no processamento normal da emoção e aprendizagem (Fendt e Fanselow, 1999). Outros estudos de neuroimagens com humanos corroboram mais a ideia do CCA ser composto por duas regiões funcionais distintas, sendo a parte rostral do CCA relacionada com tarefas emocionais e a parte caudal com tarefas cognitivas (Davis et al., 2005; Taylor et al., 2003; Whalen et al., 1998).

Evidências substanciais se acumulam indicando que o CCA está envolvido na aprendizagem aversiva. Lesões no CCA fazem um déficit na aquisição de respostas de esquiva ativa (Gabriel et al., 1991; Kimble e Gostnell, 1968; Peretz, 1960). Por sua vez, experimentos que investigam os efeitos das lesões no CCAr e CCAc em ratos sugerem que apenas o CCAr está envolvido na aprendizagem por estímulo aversivo (Johansen, Fields e Manning, 2001) e lesões no CCAr também geram um déficit no condicionamento clássico ao som utilizando um estímulo aversivo (Kung, 2003).

Estudos que envolvem medo condicionado foram feitos em humanos, revelando a ativação do CCAr (Buchel e Dolan, 2000; Knight, Smith, Stein e Helmstetter, 1999). Estes estudos, por sua vez, perceberam tanto a ativação da amígdala quanto do CCAr durante o processo de associação. Outros estudos, por sua vez, relataram a ativação tanto do CCAr quanto da amígdala em demais processos relacionados com aspectos afetivos (Bush, Luu e Posner, 2000; Devinsky, Morrell e Vogt, 1995; Cannistraro e Rauch, 2003). Em adição, estudos indicam que a amígdala basolateral (ABL) modula a consolidação de memória através da interação com outras áreas cerebrais (McGaugh, 2004; Packard, Cahill e McGaugh, 1994).

Lesões ou inativações farmacológicas da ABL bloqueiam funcionalmente os efeitos da modulação da memória de drogas injetadas em outras regiões cerebrais incluindo o hipocampo (Roozendaal e McGaugh, 1997; Roozendaal Nguyen, Power e McGaugh, 1999), córtex entorrinal (Roesler, Roozendaal e McGaugh, 2002), córtex pré-frontal medial (Roozendaal, McReynolds e McGaugh, 2004; McGaugh, 2004), córtex insular (Miranda e McGaugh, 2004) e o núcleo *accumbens* (Roozendaal, de Quervain, Ferry, Setlow e McGaugh, 2001). Por sua vez, inativações farmacológicas no CCA também foram feitas evidenciando que o mesmo tem função crítica no comportamento ansiogênico em roedores (Zhuo et al., 2011). De fato, estudos feitos em modelos de psicopatologia em roedores descreveram uma ativação neuronal no CCAr mais sensível a uma variedade de agentes ansiogênicos assim como em diferentes estressores (Singewald, Salchner e Sharp, 2003).

Embora a amígdala tenha sido considerada o centro das emoções no cérebro humano (Pessoa e Adolphs, 2010), o CCA tem aparecido como um componente crítico na circuitaria de medo. O CCA está envolvido no processamento da dor-emoção e a estímulos relacionados com ameaça (Zhuo, 2008). Dados de eletrofisiologia em humanos mostraram que neurônios no CCA tiveram atividade em resposta a estímulos nocivos (Hutchison et al., 1999) e diversas observações em humanos demonstraram um papel fundamental do CCA no sofrimento afetivo (Rainville, 1997). Durante a aprendizagem ao medo ambos, amígdala e CCA, são ativados, onde a atividade neural na amígdala sinaliza para uma situação de perigo, enquanto que o CCA estabelece a atividade neural necessária para sustentar a atenção para a ameaça em questão (Bishop, 2008). De fato, durante paradigmas de medo condicionado no qual se introduz um intervalo entre uma pista visual e a consequente apresentação do choque (Cheng, 2006), a atividade no CCA tem demonstrado uma diminuição no intervalo entre a pista e a apresentação do choque. Outros estudos com animais têm identificado, por sua vez, o CCA como uma área crítica envolvida na aquisição e armazenamento da memória de medo.

A contribuição do CCA para memória remota de medo foi também avaliada utilizando o paradigma de medo ao contexto. Frankland et al (2004) demonstraram que a recordação da memória remota através do medo contextual elevou a expressão da proteína *c-fos* no CCA e que a infusão de lidocaína no CCA

inibiu a memória remota de medo (Ding Teixeira e Frankland, 2008). A formação da memória de medo remota vem acompanhada com mudanças na estrutura neuronal do CCA (Restivo, Vetere, Bontempi e Ammassari-Teule, 2009). Estes dados sugerem que o CCA tem um papel crítico no armazenamento da memória remota de medo. Em adição, alguns experimentos mostraram que a estimulação elétrica do CCA consegue induzir a memória de medo (Tang, 2005). Os resultados deste experimento ainda sugerem que o CCA estaria também envolvido no processo de aquisição da memória num paradigma de medo contextual.

Evidências de conexões diretas entre a ABL e o CCAr (Krettek e Prince, 1977; Sarter e Markowitsch, 1983; Sripanidkulchai, Sripanidkulchai e Wyss, 1984) sugerem que o CCAr e a ABL podem interagir na consolidação de memórias aversivas (Malin, Ibrahim, Tu e McGaugh, 2007). De grande relevância são outros estudos com dados anatômicos sobre a conectividade entre CCA-Amígdala em ratos (Cassell e Wright, 1986; Pitkanen, 2000; Gabbott et al, 2005), e outros roedores (Buchanan, Thompson, Maxwell e Powell, 1994); relevância fisiológica desta conectividade durante o processo de aquisição no medo condicionado ainda não está de todo esclarecida. Uma série de procedimentos deverão ainda ser feitos para determinarem o papel desta área no condicionamento aversivo.