

## 5

### **Analgesia Condicionada: Considerações Gerais**

O sistema motivacional de defesa é uma circuitaria neurofisiológica que seleciona respostas de defesa apropriadas a uma variedade de sinais ambientais de perigo. Diversos estímulos têm a habilidade de ativar este sistema sem a necessidade do organismo em questão ter tido uma experiência anterior. No caso do rato, exemplos de estímulo de perigo inato incluem certos predadores como gatos e fuinhas (Fanselow e Lester, 1986; Blanchard e Blanchard, 1971), estimulação tátil no dorso do animal (Adams, 1979) e odores residuais deixados mediante situação estressante (Brown, 1979). Estímulos neutros, que não teriam a capacidade inata de ativar o sistema defensivo, podem desenvolver a habilidade para fazê-lo através do processo de condicionamento Pavloviano. Já foi demonstrado que sons, luzes e a própria caixa experimental podem vir a ativar o sistema defensivo, se os mesmos tiverem a história de associação com um estímulo nociceptivo como, por exemplo, choques elétricos (Sigmundi, Bouton e Bolles, 1980; Fanselow, 1980). A ativação deste sistema de defesa resulta em consequências comportamentais específicas; o repertório comportamental do animal fica dominado por reações defensivas específicas da espécie (RDEE). Para o rato, a resposta dominante já falada anteriormente é a resposta de congelamento (Fanselow e Lester, 1986).

A apresentação de um estímulo nociceptivo tem pouca diferença nas consequências comportamentais se comparado com um estímulo de perigo inato ou aprendido. O estímulo nociceptivo pode, de forma incondicionada, eliciar comportamentos reflexos. Entretanto, caso um estímulo nociceptivo cause uma lesão tecidual, comportamentos mais complexos surgirão e serão direcionados exatamente para o centro da lesão. Estes comportamentos foram denominados como comportamentos recuperativos (Fanselow, 1986) pelo fato de ser hipotetizado que eles poderiam facilitar a recuperação e cura da lesão. Respostas nociceptivas comportamentais podem ser vistas pelo animal quando o mesmo recebe uma injeção subcutânea de formalina diluída na pata (Dubuisson e Dennis, 1977).

Wall (1979) notou que um machucado ou dano tecidual não leva invariavelmente a uma reação de dor. De fato, a reação imediata a uma situação de lesão é frequentemente caracterizada por “luta, fuga e obtenção de ajuda”. Bolles e Fanselow (1980), baseado no seu trabalho de comportamento defensivo animal sugeriram que tanto dor quanto medo deveriam ser considerados como sistemas motivacionais independentes, servindo a funções biológicas totalmente diferentes. Os autores apontaram que comportamentos de defesa diante de situações de ameaça receberiam prioridade, ao passo que comportamentos relacionados à dor seriam suprimidos. Os autores, por sua vez, sugeriram que a supressão do comportamento relacionados com dor dar-se-ia através da ativação de mecanismos endógenos de analgesia. Isto é, um estímulo ambiental que prediz uma ameaça potencial aciona o sistema motivacional de medo que é caracterizado por uma ocorrência simultânea de comportamento defensivo e analgesia. Quando a resposta nociceptiva vinda de um tecido lesionado não consegue ser finalizada pelos mecanismos de analgesia, a dor se manifesta, e o comportamento animal é dominado por comportamentos recuperativos que funcionam para promover a cura. Então, de acordo com o modelo de medo e dor proposto por Bolles e Fanselow (1980), Fanselow e Bolles (1979), Fanselow e Sigmundi (1982), uma das funções do mecanismo de analgesia endógena seria prevenir o comportamento recuperativo gerado pela lesão tecidual de interromper as RDEE que o animal utiliza em autodefesa.

O mecanismo de analgesia endógena necessita de um evento chave para ter a sua ativação (Fanselow e Bolles, 1979a, 1979b). Pelo visto, o evento chave mais estudado para o acionamento do mecanismo de analgesia é a exposição ao estresse (Amir, Brown, e Amit, 1980). Se a exposição a um elemento estressor faz o organismo menos sensível à dor, e esta analgesia é reversível com um antagonista opioide, como, por exemplo, a naloxona, então teríamos evidências de que um estressor em particular ativou a analgesia mediada por opioides endógenos. Fanselow (1984) verificou então que um choque de severidade pequena nas patas (1mA, 1s de duração) conseguia produzir uma analgesia do tipo opioide, que era totalmente revertida pela naloxona, denominada analgesia condicionada.

Um estudo utilizando TEP examinou a resposta para um breve estímulo de dor térmico e verificou que a analgesia opioide eliciada por este estímulo de dor,

teve sua ativação estabelecida pela parte rostral do CCA e da ínsula (Sprenger et al., 2006). Ao ser utilizado um estímulo de dor mais prolongado, Zubieta et al (2001) verificaram que a dor aguda acionou de forma significativa a analgesia opioide endógena derivada de atividade não apenas da parte rostral do CCA e ínsula, mas agora recrutando áreas como o córtex pré-frontal e amígdala. Verificou-se que os níveis de intensidade da dor (aspecto sensorial) tiveram uma correlação negativa com o nível de atividade opioide endógena na amígdala e na MCP, enquanto que os níveis de intensidade da dor afetiva tiveram uma correlação negativa com a ativação opioide no CCA. Este último achado é mais consistente com a sugestão de que uma subdivisão dentro do CCA estaria mais envolvida na dimensão do sofrimento afetivo (Prince, 2000). Alguns investigadores, por sua vez, sugeriram que a amígdala estaria envolvida em analgesia opioide através de conexões diretas com a MCP, consistentes com os resultados de Hadjipavlou et al (2006).

A existência de mecanismos endógenos que diminuem a dor através de uma circuitaria de inibição está cada dia mais aceita. Evidências antigas do funcionamento dos mecanismos de modulação da dor vieram das observações de H. K Beecher, que percebeu uma atenuação incrível da dor experienciada por soldados em situações de combate (Beecher, 1946). Observações análogas têm sido vistas em atletas que continuam numa competição, apesar de estarem severamente lesados (Bingel e Tracey, 2008). Beecher, na função de médico de campanha, (serviu no exército dos EUA durante a segunda grande guerra) observou que pelo menos três quartos dos soldados gravemente feridos teriam reportado não sentir sequer dores moderadas e por conta disto não queriam nenhuma medicação que aliviasse a dor (Beecher, 1946). Esta observação feita por Beecher era de fato incrível, partindo do princípio de que as feridas nestes soldados não eram triviais, e sim compostas por fraturas de ossos ou feridas à base de penetração no abdômen, tórax ou crânio. Entretanto, foi observado também que apenas indivíduos, que estavam claramente em estado de alerta, responsivos e não em estado de choque, foram incluídos neste relatório (Beecher, 1946). Isso levou Beecher à conclusão de que “emoções fortes” bloqueiam a dor (Beecher, 1946).

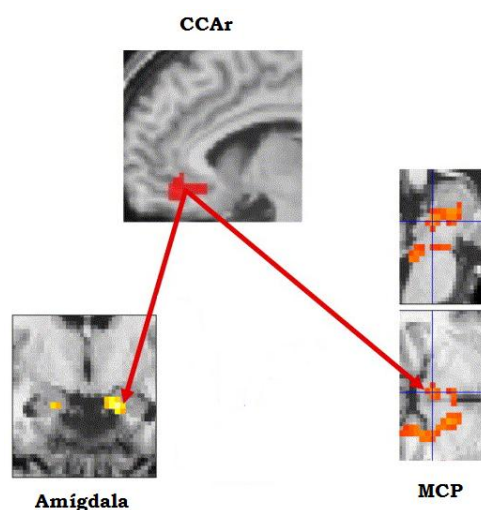
A modulação da dor existe na forma de uma circuitaria descendente de modulação nociceptiva com conexões que vêm de várias áreas, que incluem o

hipotálamo, a amígdala, o CCAr, que envia informação para MCP. Neurônios no interior do núcleo magno da rafe e do núcleo reticular gigante celularis que, por sua vez, estão incluídos na medula ventromedial rostral, enviam projeções para o corno dorsal da medula, para, de maneira direta ou indireta, aumentar ou diminuir o tráfico de nocicepção, mudando assim a experiência da dor (Fields, Basbaum e Heinricher, 2005). Este circuito modulatório descendente é uma circuitaria com receptores sensíveis a opioides e de grande relevância para a experiência humana em diversas funções, incluindo a regulação emocional diante da dor crônica, na ação de analgésicos, canabinoides, opiáceos e no bloqueio da recaptação de serotonina/norepinefrenia que mimetizam, em parte, as ações de opiáceos. Enquanto o mecanismo preciso no qual as drogas produzem alívio da dor não for de todo conhecido, evidências fortes sugerem a ação desta drogas através da circuitaria de modulação da dor e mimetizando as consequências da ativação desta circuitaria descendente.

As vias de modulação descendentes são sugeridas como responsáveis pelo fenômeno clínico importante da “analgesia ao placebo”, que pode ser demonstrado em pelo menos um terço da população (Beecher, 1955). Pacientes que tiveram a remoção dos seus molares e que esperavam alguma ação analgésica demonstraram níveis de dor mais baixos após a injeção de placebo (Levine, Gordon e Fields 1978). Pessoas com uma resposta maior ao efeito placebo e que, de maneira cega, receberam o antagonista opioide naloxona indicaram níveis de dor similares aos não respondentes, indicando que a analgesia ao placebo requer ativação inibitória mediada por opioide endógeno (Levine, Gordon e Fields 1978). Técnicas de neuroimagem, por sua vez, têm sugerido agora que a resposta ao placebo teria a origem de sua mediação na circuitaria de inibição à dor, originária de regiões corticais e subcorticais (Petrovic, Petersson e Ingvar, 2002; Zubieta, 2005). Estudos com humanos, por sua vez, revelaram que a analgesia ao placebo poderia estar relacionada com ativação de receptores opioides- $\mu$  localizados no CCAr, córtex pré-frontal dorsolateral e ínsula (Zubieta, 2005). Aumento do fluxo sanguíneo nestas regiões foi associado com uma grande resposta ao placebo, dando a sugestão de que variações individuais na resposta ao placebo podem estar ligadas às diferenças na concentração e função dos receptores opioides- $\mu$ .

Estudos de imagens sugeriram áreas que, de forma bem consistente, são superativadas diante de um estímulo nocivo. Estas áreas incluiriam o CCAr, a

ínsula, a amígdala e a MCP (Tracey e Mantyh, 2007). De maneira relevante, estas regiões demonstraram uma sobreposição de atividade quando sofrem tanto a ação de opioides quanto o fenômeno de analgesia ao placebo. Outros estudos, por sua vez, sugerem que a ligação entre o CCAr e a MCP tem por base uma ligação opioide endógena e que, de fato, a mesma é essencial tanto para a analgesia opioide quanto para a analgesia ao placebo (Eippert et al., 2009). Deve-se deixar claro que as regiões citadas (Figura 4.) agem juntas dentro de um contexto da modulação da nocicepção e parecem estar intimamente ligadas à experiência da dor (Tracey e Johns, 2010).



**Figura 4.** Circuitaria de antinocicepção proposta por Bingel et al (2006) sugerindo como estruturas principais o CCAr, amígdala e a MCP.

## 5.1

### Opióides Endógenos: Regulação Emocional

Dentro do contexto da dor, algumas regiões do cérebro que formam o sistema límbico rostral (ex: CCA, amígdala e MCP) apresentam receptores opioides, sendo a MCP uma das estruturas que expressa, de forma significativa, atividade de analgesia opioide. Dada a presença de receptores opioides nestas regiões cerebrais, é provável que a atividade opioide possa ter algum impacto na regulação emocional relacionada com estas áreas. Estudos experimentais sugerem um possível papel para os opioides endógenos no processo de regulação emocional. Por exemplo, episódios de depressão maior em humanos e medo contextual em ratos (Sanders, Kieffer e Fanselow, 2005). Em situações não patológicas, altos níveis de circulação de opioides endógenos têm sido

demonstrados diante de grande estabilidade emocional (Zorrilla et al., 1995) e em humor positivo após a feitura de exercícios (Wildmann et al., 1986). Em adição, alguns estudos sugerem que o bloqueio farmacológico opioide resultaria num aumento substancial da raiva (ex: Martin Del Campo et al., 1994; Pickar et al., 1982). De forma complementar, estudos clínicos com abuso de heroína verificaram que um déficit na atividade endógena opioide está associado com aumento da raiva e ansiedade expressa por estes pacientes (Powell e Taylor, 1992).

De fato, opioides endógenos podem estar envolvidos na regulação de estados emocionais. Um trabalho sugere, de forma direta, a ideia da regulação emocional mediada por opioides (Zubieta et al., 2003). De fato, os autores verificaram que uma grande atividade no CCAr e amígdala resultante de afeto negativo foi associada com uma diminuição da atividade opioide nestas áreas. Frey e Drummond (2008), por sua vez, relataram que a natureza da modulação opioide dos estados emocionais negativos pode ser influenciada por fatores como desordens afetivas e diferenças individuais, que ainda não foram esclarecidas.

Mais recentemente, estudos sugeriram que a atividade opioide, na parte rostral do sistema límbico, também contribuiria com a regulação dos estados emocionais positivos (Boecker, et al., 2008). Juntando com os resultados coletados de Zubieta et al. (2003), sugere-se então que opioides endógenos em regiões chaves do sistema límbico rostral parecem ter um papel relevante em ambos estados emocionais sejam elas emoções negativas ou positivas, o que levanta a questão sobre o papel deste sistema límbico na regulação emocional do estado de medo e pânico.