



**Alice da Luz Saldanha**

**Efeitos da dor neuropática na ansiedade em  
roedores: uma revisão sistemática**

**Dissertação de Mestrado**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia Clínica) do Departamento de Psicologia da PUC-Rio.

Orientador: Prof. J. Landeira-Fernandez

Rio de Janeiro,  
Julho de 2023



**Alice da Luz Saldanha**

**Efeitos da dor neuropática na ansiedade em  
roedores: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia Clínica) da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo.

**Prof. Jesus Landeira-Fernandez**

Orientador

Departamento de Psicologia - PUC-Rio

**Prof. Thomas Eichenberg Krahe**

Departamento de Psicologia - PUC-Rio

**Prof. Bruno de Oliveira Galvão**

USU

Rio de Janeiro, 13 de julho de 2023.

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

**Alice da Luz Saldanha**

Graduou-se em Biomedicina pela UNIRIO (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro) em 2020. Fez estágio dentro da área de bioquímica e biofísica voltados para o estudo da Neurociência.

Ficha Catalográfica

Saldanha, Alice da Luz

Efeitos da dor neuropática na ansiedade em roedores: uma revisão sistemática / Alice da Luz Saldanha; orientador: J. Landeira-Fernandez. – 2023.

71 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Psicologia, 2023.

Inclui bibliografia

1. Psicologia – Teses. 2. Dor neuropática. 3. Ansiedade. 4. Modelo animal. I. Landeira-Fernandez, J. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Psicologia. III. Título.

CDD: 150

## Agradecimentos

Ao longo desses anos de mestrado, tive o prazer de ter ao meu lado, diversas pessoas a quem eu devo um enorme obrigada.

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais, Fernando e Lourdes, que sempre me apoiaram e me influenciam a ser a minha melhor versão, estiveram ao meu lado a todo o momento, sempre me trazendo forças quando eu achava que as tivesse perdido, e agradecer a minha irmã, Joanna, que me trouxe leveza nos momentos difíceis.

Gostaria de agradecer ao Rancho Santa Mônica, local de trabalho, mas que também renovava minhas energias. Lugar esse que me trouxe momentos inesquecíveis, amigos que são meu ponto de luz e alegria em todas as situações, e que tem grande parcela na pessoa que sou hoje.

Durante toda a minha jornada, pude contar com o apoio da família que eu escolhi, dos amigos de longa data que se tornaram irmãos. Foram eles que ouviram todas as minhas reclamações e que estiveram presentes em todos os momentos. Eles têm a habilidade de transformar qualquer momento de tensão, em momentos leves e repletos de gargalhadas. Manoela, Raphaela, Julia, Gustavo, Richard, Júlia e Priscila, a vocês meus amigos, toda a minha gratidão.

Gostaria também de dedicar um parágrafo em especial para minha grande amiga e exemplo de profissional, Camila Bernardes. Você foi essencial nessa caminhada, obrigada por confiar no meu potencial e me ajudar em cada passo ao longo desses anos, sem você teria sido impossível.

Finalmente, agradecer ao Yury por ter me guiado e por toda a paciência e dedicação ao longo desse mestrado e ao meu orientador, Landeira por me ajudar a tornar realidade os meus planos acadêmicos.

À PUC-Rio e a CAPES, pelos auxílios concedidos, sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Resumo

Saldanha, Alice da Luz; Landeira-Fernandez, Jesus. **Efeitos da dor neuropática na ansiedade em roedores: uma revisão sistemática**. Rio de Janeiro, 2023, 71p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

A dor é uma desagradável experiência sensorial, emocional e subjetiva, podendo ou não estar associada a um dano tecidual, sendo possível dividi-la em 3 categorias: em dor nociceptiva, inflamatória, e patológica, esta podendo ser neuropática ou disfuncional. A dor neuropática irá aparecer após uma lesão nervosa, ou até mesmo por uma doença no sistema nervoso incluindo as fibras periféricas e neurônios centrais. Essas lesões e doenças podem levar à transmissão alterada e desordenada de sinais sensoriais na medula espinhal e no cérebro. Foi relatado que emoções negativas acabam exacerbando a dor crônica, o que resulta em doenças refratárias. Uma ampla variedade de áreas no cérebro constitui a matriz da dor, essas regiões são ativadas durante a codificação da localização, intensidade, duração, qualidade e associações emocionais da dor nociceptiva, e vai mostrar como a dor pode ser influenciada pelo humor. Diversas evidências apontam que a dor crônica compartilha muitas características com doenças neurodegenerativas, incluindo o desenvolvimento da depressão maior e ansiedade. Experimentos de dor usando seres humanos são bastante desafiadores, subjetivos e eticamente autolimitados, assim, quando o intuito é entender melhor os mecanismos da dor, modelos animais são mais amplamente utilizados. Os modelos animais oferecem uma vantagem no que diz respeito a padronização de antecedentes genéticos e ambientais, sem contar na economia e segurança que esses estudos proporcionam. O modelo do *spared nerve injury* (SNI), é um modelo clássico animal para dor que irá exibir manifestações comportamentais típicas de dor neuropática. Provou ser um método efetivo que mostrou substancialmente e de maneira prolongada as mudanças sensitivas, mecânicas e térmicas nas respostas que imitam de maneira bem próxima as configuradas na dor neuropática clínica. Este trabalho, portanto, trata-se de uma revisão sistemática de caráter descritivo. A coleta de artigos foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, Web of Science e Embase. Com os critérios de inclusão sendo estudos experimentais; modelos animais de dor (camundongos e ratos), mais especificamente o modelo de *spared nerve injury* (SNI), e medições do comportamento tipo ansioso através de testes comportamentais. Com base nesses critérios, de 21 artigos elegíveis, foram incluídos 18 resultados. Pesquisas em ratos e camundongos mostraram que alguns dias após o SNI, os animais apresentaram dor neuropática e comportamento semelhante à ansiedade. E alguns estudos apresentaram intervenções capazes

de atenuar tanto a dor neuropática quanto o comportamento do tipo ansioso. A administração de oral 2-OHOA teve potencial analgésico, além de reduzir a ansiedade comportamental, a administração oral do óleo essencial de Ylang-ylang (YEO) em doses analgésicas aumenta o limiar da dor, tem efeito ansiolítico relacionado à ansiedade, uma dose baixa de o paracetamol reduziu os danos nos nervos associados à ansiedade, tratando o núcleo amigdalóide central com tetrapentilamônio (TPA), atenuou o desenvolvimento de dor neuropática e comportamento semelhante à ansiedade, os receptores 5HT1 foram necessários para o efeito ansiolítico do Canabidiol (CBD), o UR13870 oral teve potencial analgésico, além de reduzir a ansiedade comórbida, o ambiente enriquecido reduziu o comportamento ansioso e depressivo na adolescência, a inibição do P2X7R, pode melhorar os sintomas de dor e o P2X7ko teve potencial para prevenir o comportamento semelhante à ansiedade, a administração de elemene reduziu a dor neuropática e demonstrou reduzir comportamento semelhante à ansiedade. O comportamento semelhante à ansiedade foi suprimido pela aplicação local de serotonina no córtex pré-frontal medial. A eletroacupuntura e a inibição específica da via rACC<sub>Glu</sub>-vIPAG podem aliviar comportamentos semelhantes à ansiedade. Temos então a micróglia como um alvo bastante promissor para futuras medidas terapêuticas, mostrando que é possível amenizar a dor e o comportamento tipo ansioso em casos de lesões do nervo periférico, através da sua inibição.

## **Palavras-chave**

Dor neuropática; ansiedade; modelo animal

## Abstract

Saldanha, Alice da Luz. Landeira-Fernandez, Jesus (Advisor). **Effects of neuropathic pain on anxiety in rodents: a systematic review**. Rio de Janeiro, 2023, 71p. MSc Dissertation – Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Pain is a sensory, emotional and subjective experience, which may or may not be associated with tissue damage, being possible to divide it into 3 categories: nociceptive, inflammatory, and pathological pain, which may be neuropathic or dysfunctional. Neuropathic pain will appear after a nervous injury, or even due to a disease in the nervous system, including peripheral fibers ( $A\beta$ ,  $A\delta$  and C) and central neurons. These injuries and diseases can lead to altered and disordered transmission of sensory signals in the spinal cord and brain. Negative emotions have been reported to exacerbate chronic pain, resulting in refractory disease. A wide variety of areas in the brain can be constituted as the pain matrix, these regions are activated during concentration on the location, intensity, duration, quality and emotional associations of nociceptive pain, and will show how pain can be influenced by mood. And several evidences indicate that chronic pain shares many characteristics with neurodegenerative diseases, including the development of major depression and anxiety, with anxiety disorders being one of the most prevalent psychiatric conditions nowadays. Pain experiments using human subjects are quite challenging, subjective and ethically self-limiting, so when the aim is to better understand pain mechanisms, animal models are more widely used, offering an advantage over human studies in terms of standardizing genetic and environmental backgrounds. The spared nerve injury (SNI) model is a classic animal model for pain that will exhibit typical behavioral manifestations of neuropathic pain. It proved to be an effective method that showed substantial and prolonged sensory, mechanical and thermal changes in responses that closely mimic those configured in clinical neuropathic pain. This work, therefore, is a systematic review of a descriptive nature. A systematic search was conducted in MEDLINE/PubMed, Embase and Web of Science, and was performed according to PRISMA guidelines. The inclusion criteria was mainly the mention of neuropathic pain, an anxiety disorder and the spared nerve injury model in the same study. Quality of studies was evaluated according to the table of risk of bias from SYRCLE. From 21 eligible studies, 18 were included. Research in rats and mice shows that a few days after the SNI, the animals presented both neuropathic pain and anxiety-like behavior. And some studies presented interventions that were able to attenuate both neuropathic pain and the anxiety-like behavior. The administration of 2-OHOA had analgesic potential, in addition to reducing behavioral anxiety associated with SNI, the Ylang-ylang essential oil



(YEO) in analgesic doses increases the pain threshold, has an anxiolytic effect related to the anxiety, a low dose of paracetamol reduced nerve damage associated with anxiety, treating the central amygdaloid nucleus with tetrapentylammonium (TPA), attenuated the development of neuropathic pain and anxiety-like behavior, 5HT1 receptors were necessary for the anxiolytic effect of Cannabidiol (CBD), UR13870 had analgesic potential in SNI, in addition to reducing comorbid anxiety, enriched environment reduced anxious and depressive behavior in adolescence, the inhibition of P2X7R, could improve pain symptoms, and P2X7ko had potential to prevent anxiety-like behavior, elemene administration reduced neuropathic pain and was shown to reduce anxiety-like behavior, Anxiety-like behavior was suppressed by local application of serotonin to the medial prefrontal cortex. Electroacupuncture and specific inhibition of the rACCglu-vIPAG pathway can alleviate anxiety-like behaviors.

## **Keywords**

Neuropathic pain; anxiety; rodents

## Sumário

1. Introdução.....	16
1.1 Conceito da dor .....	16
1.2 Diferentes tipos de dor .....	18
1.2.1 Dor Neuropática .....	21
1.3 Circuitaria neural no processamento da dor.....	24
1.4 Modelo Animal de Dor .....	28
1.4.1 Modelo de dor por lesão nervosa poupada - <i>spared nerve injure</i> (SNI) .....	29
1.5 A Relação da Dor e Ansiedade .....	30
2. Objetivo.....	33
2.1 Objetivo Geral.....	33
2.2 Objetivos Específicos.....	33
3. Metodologia .....	34
4. Resultados .....	36
5. Discussão.....	47
6. Conclusão .....	54
7. Referências.....	55
8. Anexo A .....	69
Estratégia de busca.....	69

## Lista de Figuras

Figura 1. Neurônios no processo nociceptivo .....	17
Figura 2. Classificação da dor. ....	19
Figura 3. Caminho da dor. ....	24
Figura 4. Diferentes nociceptores detectam diferentes tipos de dor.....	26
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos com base nas diretrizes PRISMA .....	35

**Lista de Tabela**

Tabela 1. Características dos artigos da revisão sistemática .....44

## Lista de Abreviaturas

2-OHOA - 2-hidroxi ácido oleico

5-HT - Serotonina ou 5-hidroxitriptamina (*Serotonin or 5-hydroxytryptamine*)

5-HT1A – Receptor de serotonina subtipo 1A (*Serotonin 1A receptor*)

ACC - córtex cingulado anterior

AO - Ácido oleico

AP – Alopregnanolona

ASICs – Canais de íons com detecção de ácido (*acid-Sensing Ion Channels*)

CB1 – Receptor canabinoide do tipo 1

CBD – Cannabidiol

CGRP - Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*)

DOC – Deoxicorticosterona

DRN - Núcleo dorsal da rafe (*dorsal raphe nucleus*)

GABA - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*)

GDNF - Fator neurotrófico derivado da glia (*glial cell line-derived neurotrophic factor*)

IL-10 – Interleucina 10

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 beta

MAPK – Proteína-quinases ativadas por mitógenos (*mitogen-activated protein kinases*)

mPFC - Córtex prefrontal medial

NGF - Fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor*)

P2X7R - subtipo de receptor purinérgico da família P2X

PREG – Pregnenolona

PROG – Progesterona

rACCGlu – córtex rostral cingulado anterior (*rostral anterior cingulate cortex (rACCGlu)*)

Rgs9-2 - Regulador da sinalização da proteína G 9-2 (*Regulator of G protein signaling 9-2*)

SERT – Transportador da serotonina

SNC – Sistema nervoso central

SNI – Lesão nervosa poupada (*spared nerve injury*)

THDOC – Tetrahydrodesoxicorticosterona

TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa (*alfa tumor necrosis factor*)

TPA – Tetrapentilamônio

TrkA - Receptor neurotrófico tirosina quinase A (*tropomyosin receptor kinase A*)

TRP – Receptor de potencial transitório (*transient receptor potential*)

TRPA1 – Membro 1 da subfamília A (anquirinas) receptor de potencial transitório catiônico (*Transient receptor potential cation channel, subfamily A (ankyrin), member 1*)

TRPM8 - Membro 8 da subfamília M (melastatina) receptor de potencial transitório catiônico (*Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8*)

TRPV1 - Receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*)

TRPV2 - Receptor de potencial transitório vaniloide tipo 2 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 2*)

TSPO – Proteína translocadora (*translocator protein*)

TTXr – Tetrodotoxina resistente (*tetrodotoxin-resistant*)

vIPAG - substância cinza periaquedutal ventrolateral (*ventrolateral periaqueductal gray*)

YEO – óleo essencial de Ylang-ylang

*Eu, da raça dos descobridores, desprezo o que seja menos do que descobrir um novo mundo. Proclamo isso bem alto, braços erguidos, fitando o Atlântico e saudando abstratamente o infinito.*

*Ultimatum, Álvaro de Campos*

## 1. Introdução

### 1.1 Conceito da dor

Durante boa parte da história da humanidade, acreditava-se que a dor era uma forma de punição divina, ou até mesmo uma maneira do ser humano de purificar a alma. O conceito, porém, evoluiu e hoje sabemos que as origens da dor são baseadas em circuitos biológicos para as sensações (Bourke, 2014; Sabatowski et al., 2004).

As questões envolvendo a dor tem ganhado um maior destaque com o passar dos anos. Na plataforma Pubmed, entre Janeiro de 2020 e Janeiro de 2022 foi possível encontrar mais de setenta e quatro mil artigos com a palavra-chave “dor”. Contudo, apesar dos avanços nos estudos, na criação de modelos animais mais confiáveis, entender a fisiopatologia da dor, e avaliar novos fármacos, continua sendo uma questão de saúde pública e um problema social (Allegri et al., 2012).

De acordo com a Associação Internacional do Estudo da Dor, podemos defini-la como uma desagradável experiência sensorial, emocional e subjetiva, podendo ou não estar associada a um dano tecidual. Assim, um mesmo estímulo doloroso pode ser percebido de maneira diferente em pessoas diferentes. E ao contrário de outras modalidades somatossensoriais, como visão e audição, possui uma característica urgente e primitiva, além dos componentes afetivos, emocionais, cognitivos e comportamentais (IASP, 1994; Kandel et al., 2014).

Toda sensação é, por definição, um fato psíquico, o resultado da transformação de um influxo nervoso, originado na periferia, por um estímulo mecânico. [...] A dor é um fenômeno puramente subjetivo e estritamente individual, que não existe por si própria, fora de nós. (René Leriche, professor e cirurgião francês do início do século XX)

A sensação dolorosa vai possuir um aspecto discriminativo, ou seja, o estímulo nocivo vai ser analisado quanto à sua localização, duração e intensidade, sendo produzido e processado no sistema tálamo-cortical lateral, que consiste em núcleos de retransmissão no tálamo lateral e nas áreas somestésicas primária (SI) e secundária (SII) no giro pós-central (Schaible & Richter, 2004). E além do aspecto discriminativo, um segundo componente da sensação dolorosa é o aspecto afetivo, o estímulo nocivo é desagradável e provoca reações aversivas. Esse componente é produzido no sistema tálamo-cortical medial, que consiste em núcleos de retransmissão no tálamo central e medial, no córtex cingulado anterior (ACC), na insula e no córtex pré frontal (Kandel et al., 2014; Treede et al., 1999).

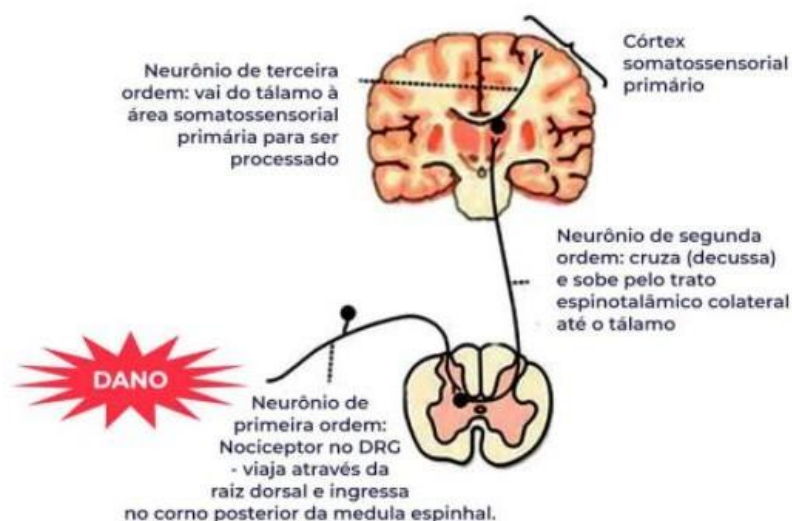


A via clássica da dor pode ser explicada através de uma cadeia de três principais neurônios, que irão transportar o estímulo da periferia para o Sistema Nervoso Central (SNC), mais especificamente para o tálamo e o córtex cerebral (Smyth, 2007). Os neurônios de primeira ordem, de natureza aferente, farão sinapses com os neurônios de segunda ordem no corno dorsal (onde geralmente estão localizados), levando esse estímulo até o tálamo, onde ocorrerá a sinapse com os neurônios de terceira ordem. Essas informações somatossensoriais são então organizadas no córtex central (Figura 1) (Smyth, 2007).

Podemos perceber, portanto que há diversas áreas do cérebro atuando nesse processo da dor, e há dois componentes ativamente envolvidos em seus estágios iniciais: os neurônios sensoriais primários na periferia e os neurônios centrais presentes no corno dorsal da medula espinhal (Basbaum & Woolf, 1999).

Esses neurônios sensoriais primários são justamente as terminações nervosas que vão estar envolvidas no processo de nocicepção - que é quando estímulos intensos térmicos, mecânicos ou químicos são detectados por uma subpopulação de fibras nervosas periféricas, os chamados nociceptores, presentes na pele, nos músculos e nas articulações (Kandel et al., 2014).

Dessa forma, é possível compreender que a dor tem origem em uma variedade de sensores que detectam os estímulos nocivos nos tecidos internos e os produzidos no meio externo. A informação é posteriormente distribuída para uma série de complexos circuitos neurais no corno dorsal da medula espinhal e em seguida, para várias regiões do cérebro, produzindo um conjunto diversificado de emoções, ações e sensações (Peirs & P. Seal, 2016).



**Figura 1. Neurônios no processo nociceptivo.** Via clássica da dor com o trajeto desde a lesão com os neurônios de primeira ordem, até o processamento desse estímulo (Smyth, 2007)

## 1.2 Diferentes tipos de dor

A dor é, portanto, uma experiência subjetiva que pode ou não envolver danos teciduais, tendo isso esclarecido, é necessário entender que podemos dividi-la em 3 categorias: em dor nociceptiva, inflamatória, e patológica, esta podendo ser neuropática ou disfuncional (Figura 2). Embora esse tipo de classificação facilite na abordagem clínica para os tratamentos, existe ainda a questão da variabilidade interindividual na resposta dos pacientes (Allegri et al., 2012; Basbaum et al., 2009).

A primeira vai agir como um sistema de proteção fisiológica, essencial para detectar e minimizar o contato com estímulos nocivos. Essa é a dor que sentimos caso encostemos em algum lugar muito quente, frio ou afiado, e como essa dor está relacionada aos estímulos nocivos e na ativação de nociceptores, por isso é chamada de dor nociceptiva (Woolf, 2010).

Seu papel de proteção demanda atenção e ação imediata, que acontecem em virtude do reflexo de retirada que ela ativa, do desagrado intrínseco, e da angústia emocional que a ela está atrelada (Woolf, 2010).

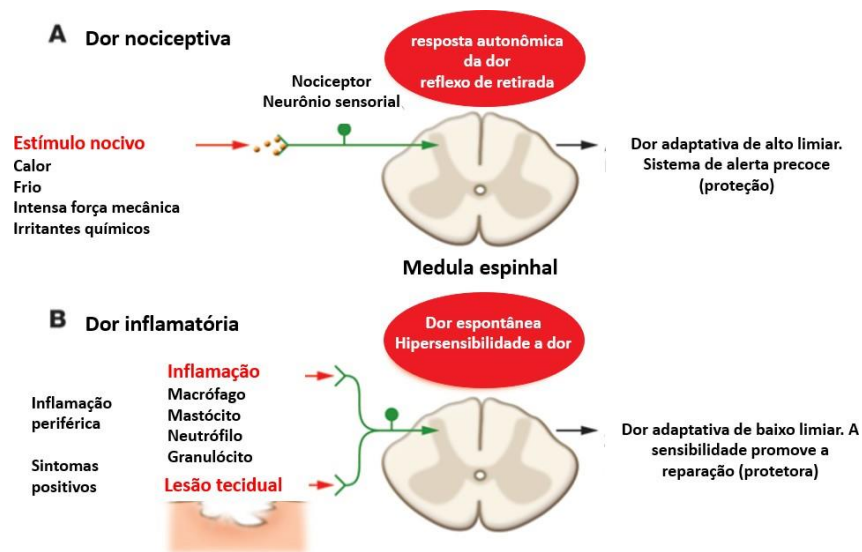
A dor nociceptiva não é um problema clínico, a falta dela sim. Algumas pessoas apresentam uma insensibilidade congênita ou indiferença a dor devido a uma rara deleção cromossômica no gene SC9A, responsável pela codificação de um canal de sódio voltagem-dependente (Raouf et al., 2010). Ou mesmo por mutações que causam perda de função no receptor neurotrófico tirosina quinase (TrkA) e no fator de crescimento do nervo (NGF), e essa falta de sensibilidade pode resultar em automutilações, fraturas ósseas, múltiplas cicatrizes, deformações nas articulações, amputações, e em morte precoce, ressaltando o a importância do papel de proteção desse tipo de dor (Loeser & Treede, 2008; Reilly & Shy, 2009).

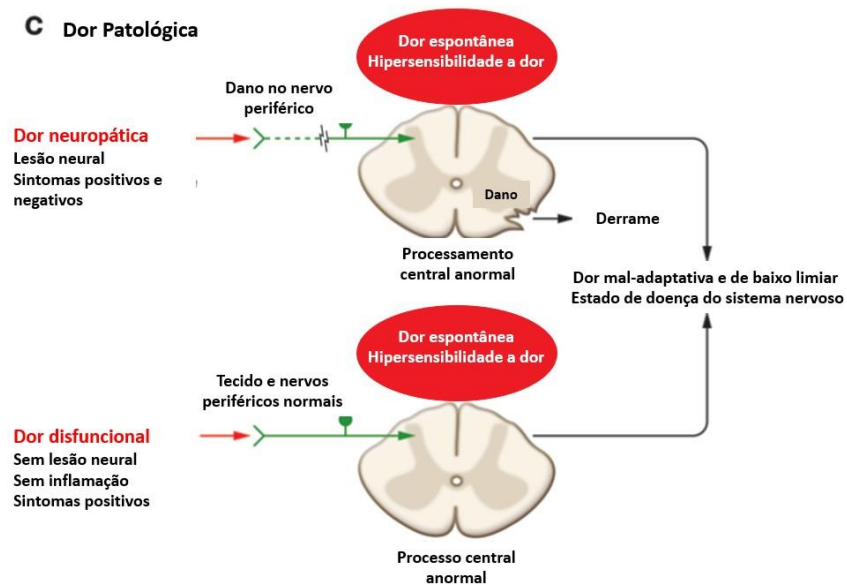
A dor inflamatória também envolve questões adaptativas e de proteção ao aumentar a sensibilidade sensorial após o dano tecidual. Ela irá auxiliar na cicatrização da área lesionada, pois tem uma função de resguardar o local afetado até a sua recuperação, criando uma situação que desencoraja o contato físico e o movimento (Woolf, 2010).

Ou seja, vai se assemelhar a dor nociceptiva por também ativar nociceptores, mas além disso vai promover a produção de mediadores inflamatórios no tecido lesionado e a ativação do sistema imune devido a lesão e/ou a infecção. Assim, essa classificação acaba sendo sugestiva pois dor é uma das características centrais da inflamação (Woolf, 2010).

Por último temos a dor que não está relacionada a proteção, mas sim a uma questão mal adaptativa, resultado de um funcionamento anormal do sistema nervoso. Ou seja, essa dor patológica não é um sintoma de um algum transtorno, mas o estado de uma doença relacionada ao sistema nervoso, que pode aparecer após uma lesão nervosa (dor neuropática), ou aparecer em condições nas quais não há lesão alguma, nem inflamação (dor disfuncional). Como exemplos claros dessa última, temos a fibromialgia, síndrome do intestino irritável, cefaleias (dores de cabeça) do tipo tensional e cistite intersticial (Loeser & Treede, 2008; Woolf, 2010).

A denominada neuropática vai ocorrer quando o sistema nervoso central ou periférico não funciona corretamente, podendo ser devido à lesão ou doença nos tecidos. Para um diagnóstico mais específico, foi proposto um sistema de classificação de dor neuropática em: definida; provável e possível. Esta última só pode ser considerada como uma hipótese de trabalho, enquanto as duas primeiras requerem evidências confirmatórias de um exame neurológico (Loeser & Treede, 2008).





**Figura 2. Classificação da dor.** A dor pode ser dividida em três classes. (A) Dor nociceptiva representa a sensação associada à detecção de estímulos nocivos potencialmente prejudiciais ao tecido, além da função de proteção. (B) Dor inflamatória é associada ao dano tecidual e à infiltração de células imunes e pode promover o reparo por causar hipersensibilidade à dor até que ocorra a cicatrização. (C) Dor patológica é o estado de uma doença causada por dano ao sistema nervoso (neuropático) ou por uma função anormal (disfuncional). (Adaptado de Woolf, 2010).

E como sintomas associados a neuropatia temos a hiperalgesia, que é um termo proposto para se referir a todas condições em que ocorrem o aumento da sensibilidade à dor. E a alodinia, que é um caso particular de hiperalgesia, quando há a percepção dolorosa de estímulos previamente descritos como inócuos, ou seja, que normalmente estão abaixo do limiar da dor (Loeser & Treede, 2008; Schaible & Richter, 2004).

Através de uma analogia podemos entender essas diferentes classificações: se a dor fosse um alarme de incêndio, a nociceptiva seria ativada corretamente somente na presença de um calor intenso, a inflamatória seria ativada com temperaturas quentes, e a patológica seria um falso alarme ocasionado por um mau funcionamento do sistema (Woolf, 2010). E no caso da dor patológica neuropática, temos um problema de saúde pública pois ela é de difícil tratamento e frequentemente torna-se crônica, podendo levar o paciente a incapacitância (Woolf, 2010).

Na dor inflamatória e patológica, temos como principais características os estímulos nocivos que não são necessários de fato para gerar a sensação da dor, ela pode surgir espontaneamente na ausência de qualquer estímulo (Woolf, 2010). Essas mudanças vão

acontecer em nociceptores cujos terminais periféricos ficaram sensibilizados durante a inflamação. Além disso, os axônios podem se tornar hiperexcitáveis para gerar potenciais de ação espontâneos, os corpos celulares vão sofrer mudanças drásticas na expressão e no tráfego das proteínas e as sinapses na medula espinhal podem mudar sua força ou até mesmo passar por uma reorganização estrutural (Woolf, 2010).

Mudanças similares podem acontecer na medula espinhal e no cérebro, envolvendo neurônios e células não neuronais, e essas alterações são responsáveis por facilitar as respostas a *inputs* periféricos – fenômeno conhecido como sensibilização central – de modo que o limiar de produção da dor diminua, e sua duração, amplitude, e distribuição espacial aumente (Latremoliere & Woolf, 2009).

E temos como uma das grandes diferenças entre a dor inflamatória e a patológica o fato que a primeira representa uma hipersensibilidade em reação a uma patologia periférica definida, enquanto a segunda é resultado de um processamento neural alterado (Woolf, 2010). E com o avanço de pesquisas, foi visto que o sistema nociceptivo é capaz de sofrer enorme mudança e/ou plasticidade quando exposto a mediadores inflamatórios e a fatores de crescimento, em resposta à atividade e após a lesão (Costigan et al., 2009).

Muitos estudos abordando esse assunto foram desenvolvidos ao longo dos anos, e a questão genética começou a ser pesquisada para determinar se é possível explicar a variabilidade interindividual da percepção da dor, as respostas a fármacos analgésicos e o risco de se desenvolver síndromes de dor crônica (Møller & Jensen, 2010). Pois dessa maneira, entenderíamos que o processamento da informação sensorial é influenciado pela predisposição genética do indivíduo, por experiências anteriores com estímulos de dor, circunstâncias fisiológicas e psicológicas, assim como sociais e culturais (Turk, 2002).

### **1.2.1 Dor Neuropática**

É por conta do sistema somatossensorial e dos nociceptores já mencionados anteriormente, presentes tanto na pele, quanto em músculos e articulações, que possuímos a percepção do toque, da pressão, de dor, temperatura e vibração. E ao longo dos anos, muitas definições foram usadas para dor neuropática, e a mais aceita é que ela é causada por uma lesão, ou até mesmo uma doença nesse sistema, incluindo as fibras periféricas ( $A\beta$ ,  $A\delta$  and C) e neurônios centrais (Colloca et al., 2017).

Essas lesões e doenças podem levar à transmissão alterada e desordenada de sinais sensoriais na medula espinhal e no cérebro, sendo uma causa comum da dor crônica afetando entre 7-10% da população. Ela é caracterizada por dores espontâneas, agudas e respostas da dor amplificadas causadas após estímulos nocivos ou não nocivos (Jensen & Finnerup, 2014). Sendo o estímulo recebido pelo tálamo e posteriormente redirecionado para o córtex cerebral (Colloca et al., 2017).

Alterações deletérias no sistema nervoso central podem levar a altas taxas de dor neuropática comórbida com condições psicológicas, como ansiedade, depressão, e até distúrbios do sono (Descalzi et al., 2017; Guimarães et al., 2019). Foi relatado que emoções negativas acabam exacerbando a dor crônica, o que resulta em doenças refratárias (Zhu et al., 2022).

Está associada ao aumento nas prescrições de drogas e visitas a profissionais da saúde (Attal et al., 2011; Torrance et al., 2006). Os pacientes muitas vezes experimentam um conjunto distinto de sintomas, como queimação e sensações elétricas e dor resultante de estímulos não dolorosos (como toque leve), e os sintomas quando persistem, tendem a se tornar crônicos e responder menos aos analgésicos (Colloca et al., 2017).

A dor neuropática periférica provavelmente se tornará mais comum devido ao envelhecimento da população global, do aumento da incidência de diabetes mellitus e aumento das taxas de câncer e consequência da quimioterapia, que afetam todas as fibras sensoriais (fibras A $\beta$ , A $\delta$  e C).

E persistindo por 3 meses ou mais, a dor pode ser considerada crônica, sendo debilitante quando o dano tecidual permanece e, em algumas condições, até mesmo após a ferida ter cicatrizado (IASP, 1994; Peirs & P. Seal, 2016).

Originalmente era chamada de “crônica” quando a dor durava mais de seis meses (Russo & Brose, 1998), porém hoje em dia ela é frequentemente definida pelo seu caráter ao invés do tempo. Em muitos de seus estados, a relação causal entre nocicepção e dor não é estreita e a dor não reflete em dano tecidual, em vez disso, temos como determinantes da dor fatores psicológicos e sociais, como por exemplo, em muitos casos de dor lombar (Kendall, 1999).

Contudo, quando a dor crônica aumenta e se desenvolve, o uso de analgésicos tanto para ela quanto para a dor aguda pode se fazer necessário, e devemos lembrar das questões de variabilidade de indivíduo para indivíduo. Essa falta de previsibilidade para a resposta

comportamental a um estímulo nocivo, para o desenvolvimento de dor crônica após lesão e para o alívio da mesma por analgésicos, intriga pesquisadores. E um potencial coringa para isso é a questão da variabilidade genética (Møller & Jensen, 2010).

A grande diferença entre a dor aguda e a crônica enfatiza que a dor não é um processo imutável e conectado, e sim resultado de um engajamento de moléculas e circuitos altamente plásticos, tendo as bases moleculares bioquímicas e neuroanatômicas como foco dos estudos atuais (Basbaum et al., 2009).

A dor crônica muitas vezes leva ao estresse emocional e ao declínio físico por limitar habilidades funcionais. E somado a isso, esse tipo de dor pode estar associada a um aumento da probabilidade de experimentar psicopatologias comórbidas como redução da performance no trabalho, além do uso inadequados de serviços médicos e de analgésicos (McWilliams et al., 2003; Spengler et al., 1986; Stewart et al., 2003).

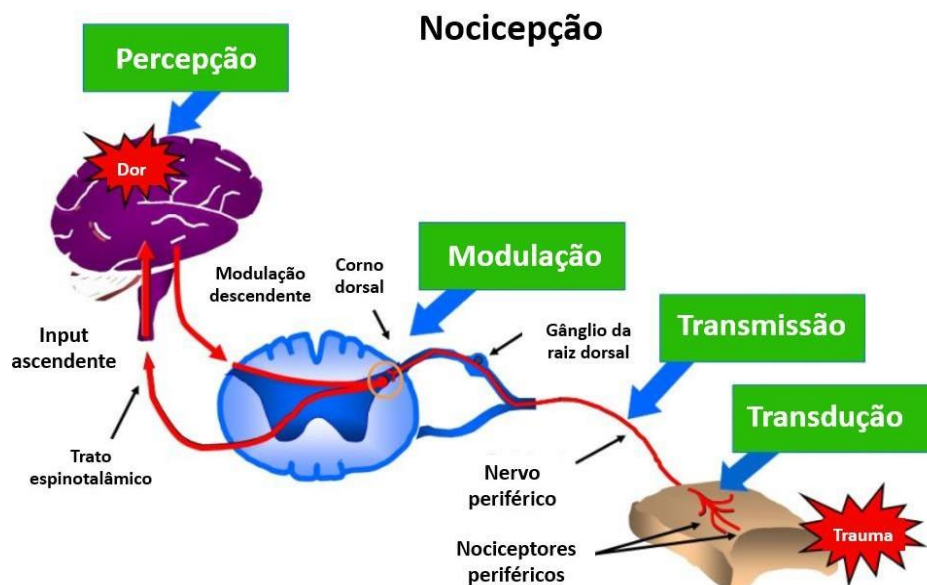
É uma desordem bastante prevalente e complexa, que afeta não somente o indivíduo em questão, mas também sua família, amigos, empregadores/empregados (Dueñas et al., 2016; Gaskin & Richard, 2012). Apesar da atenção que casos clínicos e a pesquisa vêm recebendo, a dor crônica continua sendo um importante problema de saúde pública, devido a falta de compreensão da infinidade de fatores que estão relacionados ao transtorno, incluindo emoções que afetam a experiência e a expressão da dor. Ela é considerada uma experiência física-emocional que prejudica o funcionamento físico, a performance de atividades diárias, além do engajamento em eventos sociais, que podem causar graus variados de ansiedade, medo, preocupação e raiva, além de aumentar os índices de transtornos psiquiátricos (Mittinty et al., 2018).

E em casos mais severos, esses pacientes vão ter uma maior propensão a depressão e em última instância, ao suicídio (Hassett et al., 2014). A literatura nos mostra que a dor pode ser impulsionada, mantida e, às vezes, aumentada por fatores psicossociais (Asmundson et al., 2012). Mas essas respostas emocionais e comportamentais são fortemente guiadas principalmente por dois fatores relacionados, o medo e ansiedade (Crombez et al., 2012; Mittinty et al., 2018).

### 1.3 Circuitaria neural no processamento da dor

O “sistema da dor” poderia ser facilmente chamado de “sistema nociceptivo” justamente pela dor ser um resultado subjetivo da nocicepção, e esse evento vai consistir em quatro processos básicos: a transdução, transmissão, percepção e modulação (Schaible & Richter, 2004; Smyth, 2007).

Os neurônios sensoriais primários podem ser divididos naqueles com terminações periféricas especializados em transduzir estímulos periféricos de baixa intensidade, e nos neurônios sensoriais denominados nociceptores, com terminações periféricas que necessitam de altos limiares nocivos para ativá-los (Basbaum & Woolf, 1999). Os nociceptores vão inervar a pele, tecidos profundos e órgãos internos, possuindo a capacidade de detectar uma grande variedade de estímulos nocivos térmicos, mecânicos e químicos através da ativação de moléculas de transdução sensorial específicas (Peirs & P. Seal, 2016) (Figura 3).



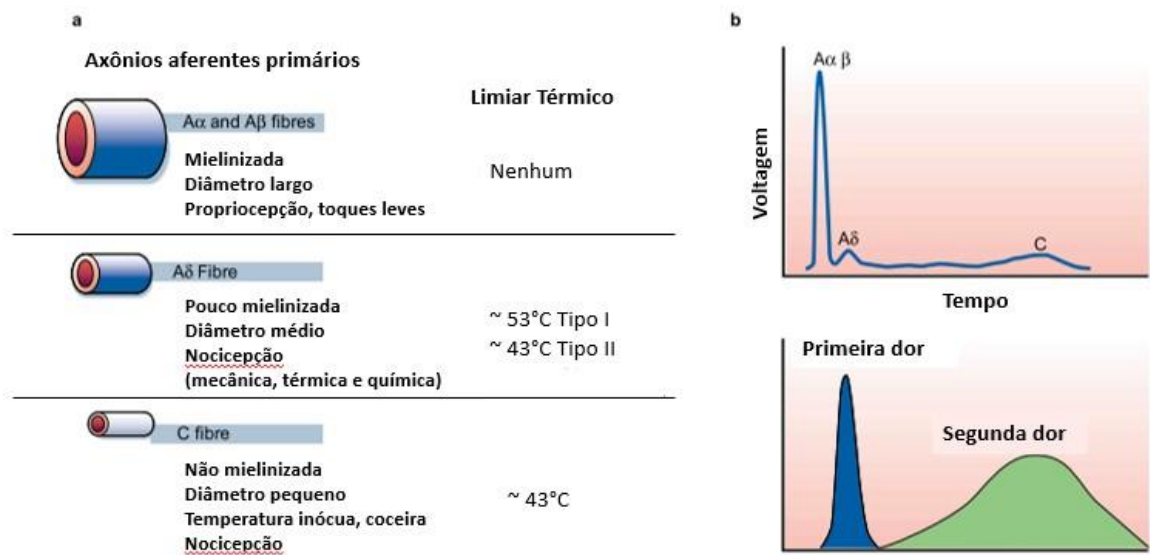
**Figura 3. Caminho da dor.** A nocicepção é dividida em transdução, transmissão, percepção e modulação. Vai haver um trauma, neurônios especializados em transduzir estímulos vão reconhecer a lesão e transmitir a informação até o tálamo, o sistema de modulação vai reduzir essa atividade para finalmente a mensagem chegar ao cérebro



A dor vai então ser produzida através da ativação desses nociceptores que podem ser categorizados de acordo com sua anatomia e funcionalidade (Julius & Basbaum, 2001). Os corpos celulares com grandes diâmetros dão origem as fibras sensoriais primárias A $\beta$ , mielinizadas e de rápida condução, contudo, elas detectam estímulos inócuos aplicados à pele, músculos e articulações, não contribuindo na produção da dor em si. Por outro lado, os corpos celulares de pequeno e médio diâmetro dão origem a maioria dos nociceptores referentes a dor, incluindo as fibras C não mielinizadas de condução lenta, e as fibras A $\delta$  que são pouco mielinizadas e de condução um pouco mais rápida (Julius & Basbaum, 2001; Peirs & P. Seal, 2016). A velocidade que uma fibra nervosa individual conduz os potenciais de ação está relacionada ao seu diâmetro (Fein, 2010).

Dentro dessas categorias, pode-se observar 3 principais classes de nociceptores, os polimodais, os mecânicos e os térmicos. Os polimodais são em grande parte composto das fibras C, respondendo aos estímulos nocivos mecânicos, químicos e térmicos. Enquanto do outro lado, temos as fibras A $\delta$  dividida em dois grupos, ambos vão responder aos estímulos mecânicos intensos, mas irão se diferenciar quanto a resposta ao calor intenso e/ou como são afetadas pelo dano tecidual. (Julius & Basbaum, 2001; Schmidt et al., 1995).

Essas 3 classes (Figura 4), são amplamente distribuídas e com frequência são coativadas. As fibras A $\delta$  e C são apontadas como mediadoras da “primeira” e da “segunda” onda de dor respectivamente, que podem ser descritas como a dor rápida, aguda e pontual e a dor tardia, mais lenta e difusa provocadas pelo estímulo nocivo (Kandel et al., 2014).



**Figura 4. Diferentes nociceptores detectam diferentes tipos de dor.** A) Nervos periféricos que incluem os de pequeno diâmetro (A $\delta$ ), e os mielinizados de médio a grande diâmetro (A $\alpha$ ,  $\beta$ ), assim como os de pequeno diâmetro não mielinizados (C). B) Como a velocidade de condução está diretamente relacionada ao diâmetro da fibra, a maioria dos nociceptores são ou fibras A $\delta$  ou fibras C, e a diferença de velocidade entre elas é responsável pela primeira (rápida) e segunda (devagar) resposta da dor ao dano (Adaptado de Julius & Basbaum, 2001)

Todavia, é possível observar que há uma dificuldade em definir um nociceptor com base somente no seu limiar de ativação ou se sua ativação irá provocar dor. Nos dentes, por exemplo, quase todo estímulo produz dor, já a dor visceral não possui um primeiro e um segundo componentes, ela é geralmente mal localizada, profunda e maçante, e sua ocorrência não requer de um dano tecidual, podendo ser, por exemplo, resultado de uma distensão excessiva (Julius & Basbaum, 2001).

Dessa forma, notamos a presença de uma quarta classe, mais enigmática de nociceptores, encontrados nas vísceras, onde seus estímulos naturais são de difícil identificação. São os chamados nociceptores “silenciosos” ou “adormecidos”, pois a inflamação e vários agentes químicos tendem a reduzir seu limiar de disparo (Kandel et al., 2014).

E por causa de todos os avanços na pesquisa, já foram identificadas grande parte dessas moléculas capazes de transduzir os efeitos sensoriais após o estímulo nocivo (Julius & Carlson, 2015). Sendo que a maioria dos estímulos nesse processo pode ocorrer através da ativação de mais de um transdutor. E serão os receptores presentes nas membranas de nociceptores os encarregados de converter os estímulos nocivos recebidos em potencial elétrico, e a família das proteínas de canais iônicos de receptores de potencial transitório (TRP, *transient receptor potential*), é uma das grandes responsáveis por esse feito (Kandel et al., 2014).

A variedade de canais TRP expressos pelos neurônios nociceptivos talvez seja a base para uma ampla percepção na variedade de temperaturas. As correntes de membrana mediadas pelo receptor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1) são aumentadas na redução do pH, uma característica do meio químico da inflamação, e além disso, são ativados pelo calor, sugerindo que eles normalmente transduzem a sensação de dor em queimação. Como outro exemplo, temos o canal TRPV2, que vai estar presente nos terminais das fibras A $\delta$ , sendo ativado por temperaturas bem elevadas; no frio e na presença de substâncias químicas como o mentol, o canal ativado será o membro 8 da subfamília M (melastatina) (TRPM8). No meio ácido, os protagonistas são os canais de íons com detecção de ácidos (ASICs), e quando há a presença de outros fatores químicos irritantes, temos em ação o membro 1 da subfamília A (anquirinas) (TRPA1) (Julius & Basbaum, 2001; Kandel et al., 2014).

Portanto, como já vimos, os nociceptores ativam e expressam diversas moléculas que estão relacionadas ao processo de sensibilização da dor, entre elas temos o canal de sódio resistente à tetrodotoxina (TTXr), e os receptores para prostaglandinas, ATP, serotonina, capsaicina, entre tantos outros (Basbaum & Woolf, 1999).

E a partir da caracterização neuroanatômica e molecular dos nociceptores, mostrou-se a heterogeneidade principalmente das fibras C (Snider & McMahon, 1998). Esses neurônios sensoriais podem ser divididos em duas classes distintas de acordo com a sua capacidade de resposta a fatores neurotróficos.

Em uma classe, conhecida como “peptidérgica”, teremos os nociceptores contendo peptídeos, que sintetizam, armazenam e liberam neuropeptídios; substância P (neuromodulador neuropeptídeo, que facilita processos inflamatórios), neurocinina A e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (Schaible & Richter, 2004). Eles estarão estreitamente relacionados na indução da vasodilatação, no extravasamento do plasma, além da atração de macrófagos ou degranulação de mastócitos, e essa inflamação proveniente de nociceptores é chamada de inflamação neurogênica (Foreman, 1987; Lynn, 1996). Além disso, os nociceptores desta classe vão expressar o receptor de neurotrofina TrkA, responsivos ao fator de crescimento nervoso (NGF) (Basbaum & Woolf, 1999).

Na segunda classe, formada pela população “não peptidérgica”, os nociceptores C irão expressar menos peptídeos, e são distinguidos pois expressam o receptor da neurotrofina c-Ret que é alvo do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF). E por uma grande porcentagem da

população de c-Ret positiva se ligar a isolectina IB4, bem como subtipos específicos de receptores purinérgicos, tal qual o P2X3 (Basbaum et al., 2009; Basbaum & Woolf, 1999).

Por muitos anos, o estudo da dor nociceptiva era restrito a análise de neurônios sensoriais e circuitos na medula espinhal, por ser difícil examinar como o cérebro processava os sinais da dor em animais anestesiados, onde a definição padrão de anestesia adequada é a perda do comportamento relacionado à dor (Woolf, 2010).

Contudo, através da imagem funcional em voluntários humanos e pacientes, foi possível começar a observar e detectar alterações no metabolismo, fluxo sanguíneo além da composição química, em áreas do cérebro ativadas pelos estímulos nociceptivos (Schweinhart & Bushnell, 2010).

O trabalho de Schweinhart e Bushnell (2010) mostrou uma ampla variedade de áreas no cérebro que constituem a matriz da dor, essas regiões são ativadas durante a codificação da localização, intensidade, duração, qualidade e associações emocionais da dor nociceptiva, e vai mostrar como a dor pode ser influenciada pela atenção, distração além do humor. Além disso, essa pesquisa focou a atenção nos componentes não sensoriais da dor, e revelaram que a dor crônica está associada a mudanças estruturais aparentes no cérebro, reforçando a noção desta como uma doença do sistema nervoso (Schweinhart & Bushnell, 2010; Woolf, 2010).

#### **1.4 Modelo Animal de Dor**

A revista *Pain* realizou uma meta análise de todos os artigos publicados por ela entre os anos de 1975, primeiro ano de publicação da revista, e 2007. E aproximadamente dois terços das publicações eram de estudos em humanos, com pacientes com dor e voluntários saudáveis, o restante era composto por artigos de estudos em animais de laboratório. Porém, grande parte tinha como objetivo caracterizar os estados da dor, apenas uma pequena porcentagem dos estudos em humanos visava entender os mecanismos fisiológicos, anatômicos e bioquímicos da dor (Mogil et al., 2009).

Dessa forma, pode-se constatar que experimentos de dor usando seres humanos são bastante desafiadores, fundamentalmente subjetivos e eticamente autolimitados, assim, quando o intuito é entender melhor os mecanismos da dor, modelos animais são mais amplamente

utilizados (Mogil, 2009). Entretanto, o uso de modelos animais apresenta seus próprios desafios e suas próprias limitações éticas.

Uma das vantagens de ter o ser humano como objeto de estudo, é que ele é capaz de fazer uma autoavaliação da dor através de questionários e de escalas de uma forma precisa, confiável e versátil tanto para medição da dor experimental quanto clínica (Price et al., 1983).

Contudo, a subjetividade dessas medidas desencadeou anos de estudo na procura de biomarcadores, e não foi encontrado nenhum com sensibilidade e especificidade razoavelmente altas e passível de replicabilidade de forma independente. Uma possibilidade seria o estudo de biomarcadores genéticos, todavia, é provável que muitos genes estejam envolvidos nessa questão (Lacroix-Fralish & Mogi, 2009; Mogil, 2009).

Em contrapartida, apesar de animais não serem aptos a fazer auto relatos, seus comportamentos em resposta a estímulos nocivos podem ser estudados de maneira confiável e objetiva (Mogil, 2009). Os modelos animais oferecem uma caracterização refinada da neuroquímica e anatômica, além de um registro direto da eletrofisiologia. E mais, oferecem uma vantagem sobre os estudos humanos no que diz respeito a padronização de antecedentes genéticos e ambientais, sem contar na economia e segurança que esses estudos proporcionam. É possível também, por exemplo, realizar uma investigação mais controlada em relação as condições de dores crônicas que em humanos não seria viável (Mogil et al., 2010).

Os mecanismos fisiológicos da dor são apenas uma das duas principais razões pelas quais os animais foram empregados na pesquisa da dor, a outra seria a predição da eficácia analgésica que leva ao desenvolvimento de medicamentos clínicos (Mogil et al., 2010).

#### **1.4.1 Modelo de dor por lesão nervosa poupada - *spared nerve injure* (SNI)**

Um dos grandes avanços na ciência foi o reconhecimento de que uma lesão em um nervo periférico poderia gerar mecanismos patofisiológicos distintos dos conhecidos de um estímulo nocivo agudo (Wall & Gutnick, 1974). Isso fez com que fosse interessante desenvolver um modelo animal que levasse a um comportamento semelhante ao da dor neuropática (Decosterd & Woolf, 2000).

A dor neuropática periférica é produzida por múltiplos fatores que iniciam uma série de mecanismos, que vão operar em diferentes locais e momentos, expressando os diversos estados da doença (Decosterd & Woolf, 2000).

E um grande passo foi o reconhecimento de que a maioria dos pacientes com dor neuropática possuem uma lesão parcial do nervo, uma lesão completa geralmente só é vista em casos de amputação onde há a dor do membro fantasma (Decosterd & Woolf, 2000).

O modelo do *spared nerve injury* (SNI), em tradução livre, lesão nervosa poupada, é um modelo clássico animal para dor que irá exibir manifestações comportamentais típicas de dor neuropática (Fang et al., 2022). Ele provou ser um método efetivo que nos mostrou substancialmente e de maneira prolongada, as mudanças sensitivas, mecânicas e termais nas respostas que imitam de maneira bem próxima as configuradas na dor neuropática clínica (Decosterd & Woolf, 2000).

Decosterd & Woolf (2000), estabeleceram um protocolo utilizando ratos machos e adultos da linhagem Sprague Dawley. O procedimento consiste na ligadura dos nervos tibial e fibular comum, deixando o nervo sural, puramente sensitivo, intacto. O procedimento provocou uma hipersensibilidade comportamental mecânica e térmica de início imediato e de ação prolongada nos animais.

### **1.5 A Relação da Dor e Ansiedade**

Os transtornos ansiosos estão entre as condições psiquiátricas mais prevalentes na atualidade, e de acordo com os dados publicados pela Organização Mundial da Saúde, a ansiedade afeta cerca de 264 milhões de pessoas, correspondendo a 3,6% da população mundial (Allgulander, 2006; World Health Organization, 2017). Sendo o Brasil, o país com a maior taxa de pessoas com transtornos ansiosos do mundo, o que vem a se tornar portanto, um problema de saúde pública (World Health Organization, 2017).

Entre os principais sintomas estão a ansiedade e o medo excessivos e irracionais, em conjunto a uma intensa excitação fisiológica (de Castro Gomes & Landeira-Fernandez, 2008). Dessa maneira, passa a ser considerado patológico quando esses sintomas são desproporcionais em relação a situação vivenciada e interferem diretamente na qualidade de vida e no equilíbrio pessoal (Nardi et al., 1996), podendo ser tão incapacitante quanto o transtorno depressivo

(Wittchen et al., 2000). Sendo episódios que ocorrem na maioria dos dias por pelo menos 6 meses, sobre uma série de eventos ou atividades (American Psychiatric Association, 2013).

Além disso, sua manifestação pode ter complicação de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, como a depressão maior, síndrome do pânico, uso abusivo de substâncias/álcool, o que podem levar ao agravamento da doença, dificultando a resposta a um tratamento (Nutt et al., 2006). O estresse oxidativo já foi relacionado a manifestações patológicas de diversos transtornos neurológicos, como fobia social, depressão além da própria ansiedade (Dean et al., 2009; Liu et al., 2008).

Atualmente temos a nossa disponibilidade diversos tratamentos efetivos com diferentes abordagens na doença, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, buspirona e terapia cognitivo-comportamental (Fricchione, 2004; Hunot et al., 2007). Contudo, eles não estão isentos de apresentar efeitos adversos e desvantagens no seu uso, como a sedação, náusea, tontura (Luyten et al., 2011).

Por se tratar de um transtorno complexo e multifuncional e os indivíduos apresentarem variações quanto aos níveis de ansiedade, a utilização de modelos animais colaboram para um melhor conhecimento neuroendócrino, neuroquímico, os mecanismos neurogenéticos da doença além de novas abordagens farmacológicas (HASSAN et al., 2013).

E diversas evidências apontam que a dor crônica compartilha muitas características com doenças neurodegenerativas, incluindo o desenvolvimento da depressão maior e ansiedade (Suzuki et al., 2007), redução da massa cinzenta do cérebro (Apkarian et al., 2004), e interrupções da atividade neural supra espinhal (Schweinhardt & Bushnell, 2010). E consequentemente, a manipulação do ambiente também pode modular a dor crônica (Vachon et al., 2013).

Logo vemos que a depressão e ansiedade são transtornos que muitas vezes estão atrelados como comorbidades a dor crônica em humanos, e a serotonina (5-HT) é um neurotransmissor envolvido nessas três questões (Bardin et al., 2000; Vachon et al., 2013; Wolfe et al., 1997). E em estudos pré-clínicos foi confirmado o desenvolvimento desse comportamento ansioso e depressivo em ratos e camundongos junto a dor inflamatória persistente (De Gregorio et al., 2019; Ressler & Nemeroff, 2000).

A dor neuropática se tornou um grande problema socio econômico para o mundo devido a falta de terapias seguras e efetivas, até porque o desenvolvimento de comorbidades como ansiedade, depressão diminui drasticamente a qualidade de vida das pessoas. Isso sem contar com os efeitos inapropriados de drogas analgésicas que são um problema no gerenciamento da dor neuropática (Borgonetti et al., 2022).

O que vem sendo pesquisado é que terapias alternativas e complementares oferecem uma nova saída para diminuir a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, e isso vai desde a aromaterapia, ao uso de plantas e óleos medicinais. (Hamlin & Robertson, 2017; Mansfield & Keene, 2012).



## **2. Objetivo**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo geral deste trabalho foi fazer uma revisão sistemática sobre os efeitos da dor neuropática no comportamento tipo ansioso em modelos animais de ratos e camundongos.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar os tratamentos e alvos terapêuticos
- Avaliar a resposta do modelo de dor a neuropatia
- Avaliar e comparar os resultados obtidos nos artigos

### 3. Metodologia

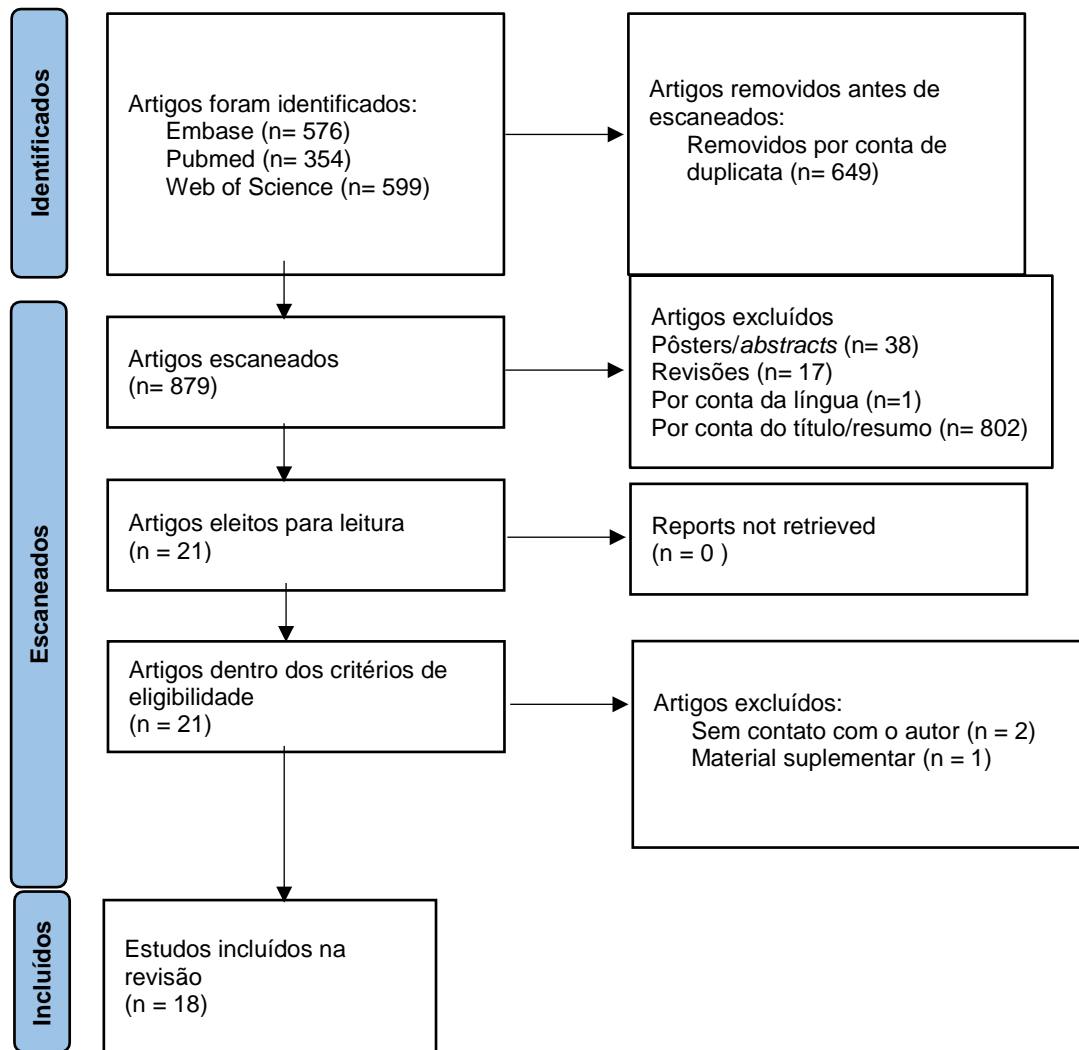
Trata-se de uma revisão sistemática de caráter descritivo. A coleta de artigos foi realizada por meio de um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, Web of Science e Embase, a partir dos descritores: Neuropathic Pain\*, Rodents, Anxiety. Recorreu-se aos operadores lógicos “AND” e “OR” para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações.

Através desse método de busca e seguindo as recomendações do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), foram identificadas, a princípio, 879 publicações potencialmente elegíveis para integrar esta revisão.

Em seguida, distinguiram-se os artigos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: estudos experimentais; estudos em inglês e português; modelos animais de dor (camundongos e ratos), mais especificamente o modelo de *spared nerve injury* (SNI), um modelo de dor neuropática periférica, grupo controle, e medições do comportamento tipo ansioso através de testes comportamentais.

Entre os critérios de exclusão estavam: estudos clínicos, pré clínicos, qualitativos em humanos ou in vitro, não estar presente concomitantemente uma intervenção de dor neuropática e medições comportamentais de ansiedade, além de revisões, pôsteres, resumos de conferências, comentários ou artigos teóricos.

Com base nesses critérios, chegamos em 21 resultados, contudo, procurar os documentos para lê-los na íntegra, nos deparamos com 2 pôsters referentes a apresentações de congressos e um material suplementar. Entrei em contato com os autores para buscar o artigo, ou se de fato houve um artigo referente ao estudo, mas não obtive resposta.



**Figura 5.** Fluxograma de seleção de estudos com base nas diretrizes PRISMA (Liberati et al., 2009)

## 4. Resultados

Os principais achados foram agrupados e descritos em uma tabela (Tabela 1).

Dentre os testes utilizados, os mais populares foram o labirinto de cruz elevada (11) e o de campo aberto (11), já a caixa claro-escuro (4) foi mais comum de ser utilizada junto a outros testes. Apenas no artigo de Chen et al., (2019) ela foi usada sozinha. O labirinto em Y (1), a suspensão pela cauda (1), o teste de preferência pela sacarose (1), nado forçado (2), e o teste *mable burying* (1), eram usados também em conjunto com algum outro, fosse o labirinto de cruz elevada, o campo aberto ou a caixa claro-escuro.

Em dois artigos, não houve explicitação de quando os testes foram realizados após o procedimento do SNI, sendo eles Hestehave et al., (2019) e Ma et al., (2021).

Quando o intuito é tentar avaliar o comportamento tipo ansioso esses são os principais testes, contudo, o nado forçado, o de preferência a sacarose e a suspensão pela cauda são mais comumente utilizados para avaliar o comportamento do tipo depressivo pois é possível observar a desistência do animal naquela atividade. E no caso dos artigos de Hu et al., (2020) e Terzi et al., (2014), esses testes comportamentais foram usados exatamente com esse intuito. E quando estamos falando sobre modelos animais, a ansiedade e a depressão muitas vezes se misturam e conversam entre si.

Os testes de labirinto de cruz elevada e o teste de campo aberto foram os mais utilizados. O labirinto de cruz elevada consiste em uma cruz que possui dois braços fechados, e dois braços abertos, e para avaliar a ansiedade dos animais, é contabilizado o tempo que eles passam no braço aberto, que poderia ser considerado um ambiente “hostil”, o braço fechado por sua vez se apresenta como um ambiente seguro e protegido. E podemos facilmente entender o campo aberto pelo nome do teste, consistindo em uma caixa fechada nas laterais, clara, sem nenhum lugar que poderia ser considerado de proteção, nela avaliamos o caráter exploratório do animal.

Quanto aos resultados obtidos, Vachon et al., (2013) propôs avaliar se a manipulação ambiental de animais com dor neuropática crônica pré-existente teria algum impacto nas alterações da expressão de neuropeptídeos e nos componentes sensoriais e afetivos da dor crônica. Os testes comportamentais foram feitos 3 meses após a SNI, contudo, chegaram ao resultado de que o ambiente enriquecido não estava afetando o comportamento ansioso nos animais com dor neuropática. Um segundo artigo que não obteve os resultados esperados foi o de Karl et al., (2017) pois os animais não apresentaram o comportamento tipo ansioso.

Chen et al., (2019) testou se a microglia amiloide poderia contribuir para o desenvolvimento do comportamento de dor após a lesão do nervo, além de avaliar o tratamento da amígdala com tetrapentilamônio (TPA), um inibidor da micróglia para atenuar a hipersensibilidade à dor e ansiedade comórbida pós lesão. E foi observado que ao tratar o núcleo amigdalóide com TPA, o desenvolvimento da dor neuropática e do comportamento tipo ansioso foram atenuados.

Em 2018, Chen investigou se a administração intraperitoneal aguda de paracetamol afetaria o comportamento de ratos adultos saudáveis em testes que medem ansiedade, anedonia, desempenho motor e memória. E com altas doses de paracetamol, o comportamento do tipo ansioso foi aumentando em animais não operados, ou seja, animais saudáveis, enquanto nos animais expostos ao SNI, uma baixa dose de paracetamol foi capaz de reduzir a lesão nervosa associada a ansiedade.

Já no artigo de Zhang et al., (2017), decidiram examinar os níveis hipocámpais de cinco neuroesteróides, sendo eles a pregnenolona (PREG) e dehidroepiandrosterona, bem como seus sulfatos, progesterona (PROG); deoxicorticosterona (DOC); os metabólitos reduzidos, como alopregnanolona (AP) e tetrahidrodesoxicorticosterona (THDOC), além da enzima esteroidogênica TSPO, que é uma proteína translocadora, sob estados de dor fisiológica e neuropática. E com isso, investigar o possível papel desses neuroesteróides na dor e no comportamento semelhante à ansiedade em ratos.

Os níveis de neuroesteróides foram comparáveis entre os grupos SNI e os animais sham até 28 dias, quando PREG, PROG, DOC e AP mostraram aumentos significativos no grupo SNI, e o THDOC mostrou uma tendência de aumento, embora não estatisticamente significativa. O estudo mostrou também o efeito ansiolítico dos neuroesteroides no hipocampo ventral em ratos naïve e ratos com dor neuropática persistente, concluindo que TSPO hipocámpal e os neuroesteroides em questão podem ter um potencial terapêutico no tratamento da ansiedade.

Galan-Arriero propôs que a inibição das células microgliais, através do p38 $\alpha$  MAPK, poderia ser um possível tratamento para a dor neuropática, e com isso, utilizou um tratamento oral com UR13870 por ser um inibidor p38 $\alpha$  altamente específico. Através disso, a intenção era de avaliar o efeito antinociceptivo desse tratamento em resposta a hipersensibilidade reflexa a estímulos mecânicos e frios, a inibição da reatividade das células microgliais no corno dorsal da medula espinhal lombar após SNI. Além de, possivelmente, prevenir o desenvolvimento de

respostas afetivas relacionadas à dor, examinando especificamente o comportamento de evitação de fuga e a ansiedade induzida por campo aberto.

O tratamento oral com UR13870, foi capaz de demonstrar potenciais propriedades analgésicas no modelo SNI, pois reduziu a ansiedade induzida por campo aberto que se desenvolveu 21 dias após o a lesão do nervo, sugerindo que esse agente pode modular comorbidades de dor clinicamente relevantes.

A proposta feita por Ma et al., (2021) foi de investigar os efeitos do elemene na ativação de astrócitos e na expressão de NDRG2 no corno dorsal da coluna vertebral, o que poderia fornecer uma base teórica para compreender seu papel de analgesia.

A emulsão injetável, intraperitonealmente, de elemene é um composto natural extraído da *Curcuma aromatica Salisb cv. Wenyujun* que possui uma potente atividade antitumoral (Zhai et al., 2018). Em meados dos anos 90, o efeito analgésico desse composto foi observado por pesquisadores chineses (Xin et al., 1996) e investigações posteriores indicaram que o elemene poderia ter um efeito neuroprotetor, e possivelmente um papel de alívio na dor neuropática (Zhang et al., 2013).

Ma et al., observou que administrações consecutivas de elemene na dosagem de 40 mg/kg por dia, durante 14 dias reduziu consideravelmente a dor neuropática provocada pelo SNI, além do comportamento tipo ansioso.

Recentemente, Fang et al., (2022) avaliou se as variações do metabolismo da glicose e dos neurotransmissores nas regiões afetivas e somatossensoriais induzidas pelo SNI podem desempenhar um papel no aparecimento e desenvolvimento de componentes cognitivos e afetivos negativos, como ansiedade e depressão.

Este estudo confirmou que os animais experimentaram dor crônica na adolescência com ansiedade induzida e déficits sociais, bem como déficits de reconhecimento e memória espacial. Os neurometabólitos, receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e glutamato, no córtex prefrontal e no hipocampo foram afetados pelos transportadores e metabolismo da glicose, que podem ser os principais parâmetros do comprometimento cognitivo associado a dor crônica na adolescência. Os achados sugerem que o metabolismo elevado da glicose nos neurônios pode ser considerado uma nova estratégia eficaz para o tratamento do comprometimento cognitivo em pacientes com dor crônica.

Por sua vez, temos o receptor P2X7 (P2X7R), um subtipo de receptor purinérgico da família P2X (Arulkumaran et al., 2011). No sistema nervoso central, ele é majoritariamente expresso na microglia, enquanto no gânglio da raiz dorsal do sistema nervoso periférico, é expresso em células satélites, podendo também estar bastante presente na amígdala (Atkinson et al., 2004; Monif et al., 2010; Skaper et al., 2010), e por ser relacionado a dor, tem sido considerado um importante alvo terapêutico para dor neuropática. Em 2020, Hu et al., decidiu avaliar os efeitos do P2X7R na amígdala sobre os sintomas da dor neuropática através do seu antagonista farmacológico (A-438079) ou do seu agonista (BzATP).

A inibição do P2X7R pode vir a melhorar os sintomas de dor provocados pelo SNI, sua inibição provocou efeitos neuroprotetores ao suprimir a ativação induzida por SNI da microglia espinhal e astrócitos. Além disso, o nocaute P2X7 (P2X7KO) tem potencial de prevenir o desenvolvimento de comportamentos depressivos e ansiosos causados por estressores crônicos imprevisíveis.

O grupo de Avila-Martin et al., (2015) propôs estudar a molécula de ácido oleico (OA), capaz de modular a artrite reumatoide e a dor orofacial, e mais especificamente o 2-hidroxi OA (2-OHOA), que sabidamente medeia a hipotensão e tem propriedades anticancerígenas (Alemany et al., 2006; Martínez et al., 2005). Eles queriam mostrar se a administração oral de 2-OHOA inibiria a hipersensibilidade mecânica e térmica, se normalizaria o comportamento de ansiedade na dor crônica e se reduziria a reatividade da microglia no corno dorsal da coluna lombar após SNI.

Viram que a administração oral de 2-OHOA demonstra potenciais propriedades analgésicas conforme testado no modelo SNI, caracterizado por uma redução da hipersensibilidade reflexa a estímulos mecânicos e frios sem perda da função motora voluntária. Além disso, ressaltaram que o 2-OHOA reduziu a ansiedade comportamental associada ao SNI, sugerindo que pode modular comorbidades clinicamente relevantes.

No artigo de Borgonetti et al., (2022) investigaram as propriedades analgésicas do óleo essencial de Ylang-ylang (YEO), obtido das flores da árvore *Cananga odorata* (Lam.) e que tem sido amplamente utilizada na medicina tradicional com muitas finalidades, incluindo ansiedade e estados neuronais alterados.

Com isso, o objetivo do artigo era de avaliar essas propriedades analgésicas em um modelo de camundongo de dor neuropática, e os efeitos sedativos já conhecidos de YEO deram

a oportunidade de investigar sua possível aplicação na redução de alterações de humor associadas à neuropatia

Foi observado que YEO em doses analgésicas, administradas oralmente, aumenta o limiar de dor em camundongos naive em uma condição de nocicepção térmica aguda. Além disso, uma única administração oral de YEO reverteu a alodinia mecânica no modelo SNI, aumentando o limiar de dor com uma intensidade comparável à pregabalina, usada como droga de referência. Nas doses analgésicas, também observamos efeitos do tipo ansiolítico em camundongos naive e neuropáticos. Especificamente, o YEO, administrado em doses analgésicas, melhora os sintomas relacionados à ansiedade que apareceram 28 dias após a cirurgia.

Zhu et al., (2022) viu que a ativação de projeções glutamatérgicas do córtex cingulado anterior rostral (rACCGlu) para a substância cinzenta periaquedutal ventrolateral (vlPAG) induziu hiperalgesia e comportamento do tipo ansioso em camundongos sham. A proposta então foi explorar se a eletroacupuntura (EA) poderia aliviar a dor neuropática induzida por SNI e o comportamento semelhante à ansiedade relacionados à dor por meio deste circuito rACCGlu-vlPAG.

E de fato, a eletroacupuntura aliviou a hiperalgesia e comportamentos do tipo ansioso em modelos de camundongos SNI. Resultados indicam que a ativação específica da via rACCGlu-vlPAG antagonizou o efeito analgésico da EA, mas não o seu efeito ansiolítico. Mostraram também que a inibição específica desta via aliviou a hiperalgesia e os comportamentos do tipo ansioso no modelo de camundongos SNI. Mostraram também que a EA pode reduzir a sensibilização à dor neuropática, que foi revertida pela ativação da via rACCGlu-vlPAG. Enquanto os comportamentos do tipo ansioso foram aliviados pela EA, o efeito ansiolítico não pôde ser revertido ativando a via rACCGlu-vlPAG. Isso sugere que a EA pode modular a sensação de dor inibindo o circuito rACCGlu-vlPAG, mas não comportamentos do tipo ansioso.

Um alvo de estudo foi a administração aguda intravenosa de cannabidiol CBD, se poderia vir a modular a atividade neuronal da serotonina (5-HT) no núcleo dorsal da rafe (DRN) em animais naive por meio de mecanismos mediados por receptores, o de serotonina subtipo 1A (5-HT1A), o canabinoide tipo 1 (CB1) ou receptor de potencial transitório vaniloide (TRPV-1). E se o tratamento repetido com baixas doses de CBD na alodinia mecânica teria



algum efeito positivo nesse comportamento do tipo ansioso e na atividade neuronal no modelo de SNI (De Gregorio et al., 2019).

Foi visto que os canais TRPV1 não tiveram efeito ansiolítico do CBD, mas os receptores 5-HT1A foram necessários para esse efeito ansiolítico do CBD em ratos com SNI.

O tratamento com baixa dose de CBD foi capaz de prevenir a alodinia mecânica através da ativação do receptor TRPV1, aliviar o comportamento semelhante à ansiedade induzida pela dor através de mecanismos mediados pelo receptor 5-HT1A e de prevenir grandes alterações na neurotransmissão 5-HT em um modelo SNI. O que forneceu novos insights sobre o papel terapêutico de CBD e seu mecanismo de ação.

Gong et al., (2018), mediu as citocinas inflamatórias críticas, interleucina 10 e 1beta (IL-10 e IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), após lesão do nervo em filhotes e mediram as mudanças dessas citocinas no sistema nervoso central após o tratamento em um ambiente enriquecido para explorar os mecanismos potenciais dos efeitos do mesmo.

O estudo mostrou que a lesão do nervo infantil resultou em comportamentos do tipo ansioso e depressivo na adolescência, enquanto o ambiente enriquecido (EE) reduziu os comportamentos ansiosos e depressivos do adolescente e suprimiu a inflamação do sistema nervoso central. Comportamentos tipo ansioso, incluindo teste de campo aberto e medidas de teste de labirinto em cruz elevado, atingiram o pico 40 dias pós-operatório. Após a lesão do nervo infantil, EE foi empregado para combater esses comportamentos. Os resultados mostraram que o EE é ansiolítico e antidepressivo. Mostraram também que a lesão do nervo infantil induziu comportamentos do tipo ansioso e depressivo na adolescência. Testaram esses comportamentos a partir do dia 20 pós-operatório, para evitar possível estresse causado pela separação de suas mães. Contudo, os comportamentos tipo ansioso e depressivo não eram permanentes e desapareceram no dia 70 pós-operatório mesmo em ratos não tratados.

Foi visto também que o ambiente enriquecido aumentou IL-10 no cérebro, e por sua vez, diminuiu IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , sendo estas duas últimas citocinas pró inflamatórias, enquanto a primeira, anti-inflamatória, e tanto a ansiedade quanto a depressão são consideradas doenças inflamatórias (Gong et al., 2018).

Sang et al., (2018) examinou o papel da plasticidade pré-frontal na patogênese da ansiedade induzida pela dor, utilizando biologia molecular integrativa, eletrofisiologia in vivo e abordagens comportamentais dois meses após SNI.

E observou que o córtex prefrontal medial (mPFC) sofreu alterações plásticas na dor crônica, conforme indicado por uma elevação da expressão do transportador da serotonina (SERT). E os comportamentos do tipo ansioso dos ratos SNI foram efetivamente suprimidos pela aplicação local de serotonina no mPFC. A alteração da neurotransmissão da serotonina pode constituir uma parte importante do mecanismo subjacente ao papel do mPFC na promoção da ansiedade relacionada à dor.

A expressão do regulador da sinalização da proteína G 9-2 (Rgs9-2) possui um importante papel na transmissão dopaminérgica e opioidérgica. E a presença do Rgs9-2 em regiões do SNC associadas a transtornos de humor e transmissão nociceptiva, levou a supor que essa proteína modula respostas de dor crônica, bem como comportamentos semelhantes a ansiedade/depressão observados em condições desse tipo de dor (Terzi et al., 2014).

Nos achados, viram que os resultados indicam que o Rgs9-2 modula comportamentos do tipo ansioso e depressivo observados várias semanas após a indução da dor neuropática. E especula-se que o Rgs9-2 modula positivamente a informação nociceptiva nos estágios iniciais da dor neuropática. Os níveis de Rgs9-2 no núcleo acumbens são significativamente reduzidos em momentos posteriores, o que sugere que essa diminuição na atividade de Rgs9-2 está relacionada ao desenvolvimento do comportamento tipo ansioso. Os achados comportamentais de grupos de camundongos Rgs9WT e Rgs9KO apoiam a hipótese de que a inibição da atividade de Rgs9-2 exacerba comportamentos semelhantes a ansiedade e depressão várias semanas após a indução de dor neuropática.

Por fim, dois artigos trouxeram uma proposta diferente, escolheram observar diferentes linhagens de ratos e ver como a dor neuropática e a ansiedade comorbida se apresentariam em cada uma delas.

Decidiram caracterizar os perfis sensoriais cutâneos das patas traseiras, a resposta a lesões neuropáticas e a sensibilidade ansiolítica de várias linhagens de ratos, escolhidas com base na sua reatividade já bem caracterizada ao estresse, e fenótipos ansiosos e depressivos (Hestehave et al., 2019).

Observaram-se claras diferenças tensão-dependentes nos limiares sensoriais nociceptivos das patas traseiras na ausência de lesão. No entanto, foram incapazes de conciliar essas diferenças com a reatividade inerente ao estresse das cepas testadas. Foi notado que os ratos F344 e WKY sensíveis ao estresse apresentaram um fenótipo sensorial hipoalgésico, enquanto os ratos LEW apresentaram um fenótipo hiperalgésico. Posteriormente, apenas ratos

LEW falharam em mostrar uma considerável hipersensibilidade neuropática após SNI. Apesar da complexa interação entre estresse e perfil de resposta nociceptiva na ausência ou presença de lesão neuropática, descobriu-se que a capacidade de resposta funcional do estado afetivo anterior à lesão pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento de dor crônica.

No ano seguinte, o mesmo autor (Hestehave et al., 2020) no entanto, veio com o objetivo de caracterizar ainda mais as respostas sensoriais e emocionais à lesão do nervo periférico dessas diferentes linhagens de ratos, porém decidiram compará-las aos ratos Sprague-Dawley. Dado o envolvimento do estresse na dor, depressão e ansiedade, também avaliaram as facetas de reatividade ao estresse das linhagens incluídas.

Apesar de detectar diferenças no comportamento semelhante à dor evocado entre as cepas, não viram nenhuma correlação entre a magnitude do comportamento semelhante à dor neuropática e as alterações afetivas indicativas da presença de comportamento semelhante à ansiedade ou depressivo. O estudo mostrou diferenças claras no desenvolvimento de dor e, em menor grau, nos comportamentos tipo depressivos e ansiosos em resposta à lesão do nervo periférico (SNI) em diferentes linhagens de ratos. Assim, diferentes cepas de ratos parecem desenvolver fenótipos sintomáticos e sensoriais distintos após lesão neuropática.

**Tabela 1.** Características dos artigos da revisão sistemática

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Espécie, peso, idade</b>	<b>Quando os testes foram realizados pós SNI</b>	<b>Testes de ansiedade</b>	<b>Intervenções</b>	<b>Resultados</b>
<b>Avila-Martin et al.</b>	2015	Ratos machos Wistar 10 semanas 250–300 g	21 dias	Campo aberto	administração oral de 2-OHOA	A adm de 2-OHOA tem potencial analgesico, além de reduzir a ansiedade comportamental
<b>Borgonetti et al.</b>	2022	Camundongos machos CD1 4–6 semanas 22–24 g	21-28 dias	marble-burying caixa claro-escuro	investigar as propriedades analgésicas de YEO	YEO em doses analgésicas aumenta o limiar de dor, possui efeito ansiolítico relacionado a ansiedade pós SNI
<b>Chen et al.</b>	2018	Ratos machos Hannover–Wistar 7–10 semanas 200–300g	7 dias	campo aberto labirinto de cruz elevada caixa claro-escuro	administração aguda de paracetamol	na neuropatia, uma dose baixa de paracetamol reduz a lesão nervosa associada a ansiedade
<b>Chen et al.</b>	2019	ratos machos Hannover–Wistar	3 dias e 14 dias	caixa claro-escuro	Testar a contribuição da microglia amiloide no comportamento de dor e o tratamento da amígdala com TPA	tratar o núcleo amigdalóide central com TPA, inibidor da microglia, atenua o desenvolvimento de dor neuropática e comportamento tipo ansioso
<b>De Gregorio et al.</b>	2019	Ratos machos adultos Wistar 6 semanas 250–260 g	23 dias	labirinto de cruz elevada	tratamento com doses de CBD	Os canais TRPV-1 não tiveram efeito ansiolítico, mas os receptores 5HT1 foram necessários pro efeito ansiolítico do CBD
<b>Fang et al.</b>	2022	Ratos machos Sprague–Dawley 4 semanas 80–100 g	Entre 56 e 63 dias	campo aberto labirinto em Y		metabolismo elevado de glicose nos neurônios pode ser uma nova estratégia para o tratamento de pacientes com dor crônica
<b>Galan-Arriero et al.</b>	2015	Ratos machos Sprague Dawley 10 semanas 200–250g	21 dias	Campo aberto	tratamento com UR13870 oral	UR13870 tem potencial analgesico em SNI, além de reduzir a ansiedade comorbida

<b>Gong et al.</b>	2018	Ratos filhotes machos Sprague-Dawley 1 semana de idade	20, 40 e 70 dias	campo aberto labirinto de cruz elevada	tratamento de ambiente enriquecido	O ambiente enriquecido reduziu o comportamento ansioso e depressivo na adolescência
<b>Hestehave et al.</b>	2019	Lewis (LEW) Fischer (F344) Wistar Kyoto (WKY) machos		labirinto de cruz elevada		As diferentes cepas tiveram um aumento de exploração após administração de diazepam. LEW foi a exceção, sendo menos sensível a ação ansiolítica de outros benzodiazepínicos
<b>Hestehave et al.</b>	2020	Lewis (LEW) Wistar Kyoto (WKY), Fischer (F344/ICO) e (F344/DU) Controle Sprague-Dawley	Uma vez por mês	labirinto de cruz elevada		Houve diferença da dor neuropática entre as cepas de animais, porém não viram relação entre o comportamento da dor e os comportamentos ansiosos/depressivos
<b>Hu et al.</b>	2020	Ratos machos Sprague-Dawley 6 semanas 160 a 180g	21 dias	suspensão pela cauda nado forçado campo aberto preferência por sacarose	Avaliar os efeitos do P2X7R na amígdala sobre os sintomas da dor neuropática com seu antagonista ou agonista farmacológico	A inibição de P2X7R, receptor purinérgico, pode melhorar os sintomas de dor, e P2X7R tem potencial de prevenir o comportamento tipo ansioso
<b>Karl et al.</b>	2017	Camundongos machos e fêmeas B7-H1 ko C57Bl/6J	3, 7 e 14 dias	caixa claro-escuro labirinto de cruz elevada campo aberto	se a falta de B7-H1 junto com a regulação positiva de miR-21 pode determinar o fenótipo de dor em camundongos B7-H1 ko	Não detectaram o comportamento tipo ansioso influenciado por SNI.
<b>Ma et al.</b>	2021	Ratos machos Sprague-Dawley 180–230 g		labirinto de cruz elevada	administração de elemene	A administração de elemene reduziu a dor neuropática e mostrou redução do comportamento tipo ansioso
<b>Sang et al.</b>	2018	Ratos machos adultos Wistar 180–350g	4ª ou 8ª semana	campo aberto labirinto de cruz elevada		O comportamento tipo ansioso foi suprimido pela aplicação local de serotonina no cortex prefrontal medial

<b>Terzi et al.</b>	2014	Homozygous female Rgs9KO Rgs9WT mice	2 e 8 semanas	campo aberto nado forçado (depressão)		Rgs9-2 modula comportamentos do tipo ansioso e depressivo na dor neuropática, e inibição de sua atividade exacerba comportamento tipo ansioso
<b>Vachon et al.</b>	2013	camundongos machos CD-1 7 a 8 semanas	3 meses	labirinto de cruz elevada	manipulação ambiental	Ambiente enriquecido não afetou o comportamento ansioso nos animais com dor neuropática
<b>Zhang et al.</b>	2017	Ratos machos Sprague-Dawley 240 ± 30 g	drogas foram injetadas 7, 14 e 28 dias pós SNI. Descanso de 7 dias para testes	labirinto de cruz elevada campo aberto	Microinjeção hipocampal dos neuroesteróides	Neuroesteroides e TSPO hipocampal podem ter efeito terapêutico na dor neuropática e no comportamento ansioso comorbido.
<b>Zhu et al.</b>	2022	camundongos machos C57BL/6J 8–10 semanas	15-16 dias	campo aberto labirinto de cruz elevada	eletroacupuntura no alívio da dor neuropática pela via rACCGLu-vIPAG	Eletroacupuntura pode aliviar comportamentos tipo ansioso. A ativação específica da via rACCGLu-vIPAG pode antagonizar o efeito analgésico da EA, mas não o efeito ansiolítico da EA

SNI = lesão do nervo poupada, YEO = óleo essencial Ylang-ylang, CBD = canabidiol, TSPO = proteína translocadora, EA = eletroacupuntura

## 5. Discussão

A dor neuropática é um importante problema de saúde pública, devido a falta de compreensão da infinidade de fatores que estão relacionados ao transtorno, incluindo emoções que afetam a experiência. Podendo causar graus variados de ansiedade, medo, preocupação e raiva, além de aumentar os índices de transtornos psiquiátricos.

Com esse trabalho e através desta seleção de artigos, foi possível avaliar que o modelo escolhido para esta revisão de lesão nervosa periférica (SNI), estabeleceu de fato além da dor neuropática, um comportamento tipo ansioso nos animais. Dentre os dezoito artigos, apenas em um (Karl et al., 2017), mostrou que não foi possível estabelecer uma relação entre o modelo empregado com o desenvolvimento de um comportamento tipo ansioso. Uma possível explicação dada é que os testes comportamentais foram feitos poucos dias após a cirurgia (3, 7 e 14 dias), e resultados anteriores relataram aumento da ansiedade em camundongos em pontos de tempo posteriores, como 30 dias após a SNI. E curiosamente, neste estudo, mais de um teste comportamental foi utilizado, o campo aberto, a caixa claro-escuro e o labirinto em cruz elevada, e nenhum mostrou um resultado significativo para ansiedade.

Contudo, foi possível analisar que artigos como (Chen et al., 2019), os testes na caixa claro-escuro foram realizados entre 3 e 14 dias e no artigo de (Chen et al., 2018) os testes realizados em campo aberto, labirinto de cruz elevada, caixa claro-escuro tiveram início uma semana após o cirurgia de SNI. E em ambos os artigos nos foi mostrado que houve o desenvolvimento do comportamento do tipo ansioso a partir da lesão nervosa. E o que chama atenção nisso é que o mesmo autor conseguiu apresentar um protocolo com poucos dias de espaçamento entre a cirurgia e os testes comportamentais e mesmo assim os animais em questão desenvolverem o comportamento ansioso, diferente do que foi visto por Karl et al., 2017.

Sabe-se que um ambiente enriquecido é capaz de incentivar a socialização, o exercício, além de estimulação cognitiva e sensorial, o que poderia vir a ter algum efeito sobre a ansiedade (McDonald et al., 2018), dois artigos (Gong et al., 2018; Vachon et al., 2013) propuseram então avaliar se um ambiente enriquecido terias esses efeitos positivos sobre um animal com dor neuropática que apresentasse ansiedade.

E o resultado aqui foi antagônico, pois (Vachon et al., 2013) não conseguiu ver alterações no comportamento tipo ansioso dos animais, enquanto (Gong et al., 2018) viu sim uma redução. O primeiro utilizou camundongos e realizou os testes comportamentais 3 meses

após o procedimento de SNI, o que talvez possa ter sido um tempo muito extenso entre um evento e outro. Diferente do feito por Gong, que utilizou ratos filhotes, e os testes foram realizados em diferentes momentos, 20, 40 e 70 dias após a cirurgia de lesão do nervo, porém eles aqui viram que mesmo animais que não foram tratados nos ambientes enriquecidos, já não apresentavam mais um comportamento ansioso no dia 70, o que explicaria o fato de Vachon não ter visto diferença em seus resultados ao fazer os testes com espaçamento de 3 meses.

Estudos anteriores mostraram uma substantiva ligação entre neuroinflamação e distúrbios psicológicos, e a micróglia como uma importante fonte de inflamação no sistema nervoso central, sua ativação estando associada a dor induzida pela lesão do nervo e a ansiedade comorbida (Peng et al., 2016; Sawada et al., 2014; Raghavendra et al., 2003). Assim, é de se pensar que ao inibi-la podemos diminuir ou até abolir o comportamento semelhante ao ansioso (Arakawa et al., 2012). E juntamente ao ambiente enriquecido, Gong testou a minociclina, um inibidor da micróglia através de injeção intracerebroventricular, mostrando resultados em que esse comportamento ansioso em animais adolescentes com lesão periférica na infância, estaria reduzido.

As células microgliais aparentemente possuem um papel central no desenvolvimento e na manutenção da dor neuropática, em parte através da ativação da via de sinalização celular da proteína quinase ativada por mitogênio p38 $\alpha$  (MAPK) (Ji & Suter, 2007).

O SNI inclusive é capaz de induzir a regulação positiva de citocinas amigdaloides em ratos e camundongos (Zhang et al., 2008), que poderiam refletir na ativação da micróglia (Ji et al., 2016; Mika, 2008; Watkins & Maier, 2002), sendo sua ativação associada à hipersensibilidade induzida pela lesão nervosa e ansiedade comorbida (Sawada et al., 2014).

Tivemos Chen et al., (2019) testando essa contribuição da microglia no desenvolvimento do comportamento da dor, e Galan-Arriero et al., (2015) seguindo por um mesmo caminho. Propôs observar o que aconteceria durante a inibição de células microgliais, e ambos os artigos corroboraram com os resultados descritos anteriormente, de que a micróglia está de fato relacionada a dor e ao comportamento tipo ansioso. A inibição de células microgliais com tratamento oral com inibidor específico da p38 $\alpha$  (MAPK), mostrou um potencial analgésico, além de reduzir a ansiedade comorbida.

Chen optou também por avaliar a amígdala, assim como fez Hu et al. O primeiro, através do tratamento com tetrapentilamônio (TPA) para atenuar a hipersensibilidade, o segundo com antagonistas e agonistas do receptor purinérgico P2X7 na amígdala. Essa estrutura é conhecida



por sua importância no processamento primário das emoções (LeDoux, 2007), e estudos anteriores indicaram que lesões nervosas periféricas poderiam causar plasticidade neural que vem acompanhada de dor crônica e mudanças emocionais comorbidas (Gonçalves et al., 2008; Gonçalves & Dickenson, 2012; Ikeda et al., 2007).

Foi visto então que sua inibição pode melhorar os sintomas de dor, e P2X7KO tem potencial de prevenir o comportamento tipo ansioso, e Chen ao tratar a amígdala com TPA, também percebeu uma atenuação no desenvolvimento de dor neuropática e comportamento tipo ansioso, mostrando a importância da estrutura amígdala cerebral no processamento das emoções.

Opções de tratamentos foram propostas; como doses de paracetamol (Chen et al., 2018), emulsão injetável de elemene, que tem um potencial neuroprotetor (Ma et al., 2021), a administração oral de 2-OHOA (Avila-Martin et al., 2015), a utilização do óleo essencial de Ylang-ylang (Borgonetti et al., 2022), a eletroacupuntura (EA) por meio do circuito rACCGlu-vIPAG (Zhu et al., 2022), e até mesmo a administração aguda de cannabidiol (CBD) (De Gregorio et al., 2019).

Os resultados obtidos foram bastante positivos para futuras pesquisas de desenvolvimento de possíveis novos alvos terapêuticos.

O paracetamol é um potente analgésico, inclusive bastante utilizado pela população (Mischkowski et al., 2019). E além do alívio da dor, recentemente, foi sugerido que o paracetamol afeta o processamento emocional, logo podemos compreender a escolha de Chen et al., (2018) no estudo. A constatação aqui foi que uma baixa dose de paracetamol aliviou a dor neuropática sem aumentar o comportamento tipo ansioso, algo relevante também para a medicina humana.

Contudo, resultados encontrados não permitiram concluir se a atenuação da hipersensibilidade neuropática em ratos SNI foi devido a mecanismos centrais, periféricos ou ambos. E em relação ao comportamento tipo ansioso, estudos mais a fundo se fazem necessários, por conta dos resultados encontrados nos testes, enquanto no labirinto de cruz elevada a baixa administração de paracetamol foi capaz de reduzir o comportamento tipo ansioso, na caixa claro-escuro isso não ocorreu, e essa discrepância pode ser reflexo da diferença de sensibilidade dos testes quanto ao comportamento tipo ansioso (Chen et al., 2018)

A emulsão injetável de elemene é usada há mais de 20 anos pra efeitos antitumorais, e quanto a dor, tem efeitos significativos na dor causada pelo câncer, de acordo com a medicina chinesa (Ma et al., 2021). E estudos começaram a relatar o elemene aliviando dores neuropáticas também, foi visto que administrações consecutivas de elemene reduziram consideravelmente a dor neuropática provocada pelo SNI (Zhang et al., 2013). Porém seu mecanismo analgésico ainda não estava claro, e Ma observou que um potencial mecanismo seria com a inibição dos astrócitos espinhais pela regulação negativa da expressão do gene NDRG2, que desempenha um papel crucial na proliferação, na diferenciação e na apoptose celular (Hu et al., 2015).

Mas é importante ressaltar que não há somente benefícios, há também os efeitos colaterais dessa administração, incluindo flebite, febre, dor local, reações alérgicas e reações leves do trato digestivo. (Ma et al., 2021).

Como mencionado na introdução, há uma variedade de canais TRP expressos pelos neurônios nociceptivos que fazem parte dessa ampla percepção de dor, e por conta disso, De Gregorio ao utilizar o CBD como tratamento, observou como ele poderia agir em um desses canais. O escolhido foi o TRPV1, que neste caso não teve um efeito ansiolítico, ao contrário dos receptores 5-HT1A, que conhecidamente possuem um papel em transtornos de humor e demonstraram aliviar o comportamento semelhante à ansiedade.

Foi observado que a molécula de ácido oleico é capaz de modular a artrite reumatoide, que é umas das maiores causas de dores crônicas na população hoje em dia (Kremer et al., 1990), e como mencionado anteriormente, a dor neuropática poderia entrar na categoria de dor crônica. Com isso, é de se entender a opção feita pela administração oral de 2-OHOA, que mostrou ter potenciais propriedades analgésicas em modelo de SNI, e novamente a micróglia também foi afetada aqui, o tratamento com 2-OHOA reduziu sua reatividade, sugerindo um mecanismo modulador da neuroinflamação central (Avila-Martin et al., 2015).

A aromaterapia é uma alternativa aos tratamentos convencionais, hoje em dia a população tem uma maior preocupação em relação a saúde e muitas vezes recorre a métodos mais próximos ao natural. Portanto, acaba sendo uma excelente alternativa, com o uso de óleos essenciais, através de massagens e inalações (Mansfield & Keene, 2012), logo, foram investigar o efeito analgésico do óleo de ylang-ylang no modelo SNI de neuropatia periférica, pois diversos estudos prévios reportaram a eficácia da aromaterapia de inalação do YEO para o comportamento tipo ansioso em ratos naive. (Zhang et al., 2016).

E como já mencionado anteriormente, a MAPK é uma enzima envolvida na evolução patológica da dor neuropática, isso por ser responsável pela sua via fundamental (Borgonetti et al., 2020). O óleo de YEO foi capaz de reduzir a ativação da p38, uma das classes de MAPK, e também indicou o proeminente papel das células gliais no efeito do óleo, assim como envolvimento da micróglia na dor neuropática em camundongos (Bhatia et al., 2017). O que também foi visto por Galan-Arriero através do tratamento oral com UR13870 para a inibição específica da MAPK, que mostrou um potencial analgésico, além de reduzir a ansiedade comorbida.

O último tratamento proposto foi através da eletroacupuntura (EA) pelo circuito rACCGlu-vIPAG, e estudos prévios corroboraram com os resultados encontrados. Que sugeriram que substância cinza periaquedutal ventrolateral (vIPAG) recebe *inputs* de diferentes regiões do cérebro, podendo regular circuitos distintos, onde existem vários tipos de neurônios, incluindo os glutamatérgicos, GABAérgicos e 5-HT (Chen et al., 2016). Essa via é anormalmente ativada em condições patológicas, causando hiperalgesia e comportamentos do tipo ansioso em modelos de camundongos SNI, e a eletroacupuntura pode vir a reduzir a intensidade da dor e a melhorar os distúrbios emocionais causados por ela (Kim et al., 2019). O que foi visto em resultados anteriores, é que a inibição do circuito rACCGlu-vIPAG ou o tratamento com a eletroacupuntura poderia aliviar além da dor, os comportamentos relacionados à ansiedade.

E os resultados de Zhu mostraram que a EA pode reduzir a sensibilização à dor neuropática, sendo revertida pela ativação da via rACCGlu-vIPAG. Enquanto os comportamentos do tipo ansioso foram aliviados pela EA, o efeito ansiolítico não pôde ser revertido ativando a via rACCGlu-vIPAG.

Alguns dos autores optaram também por avaliar alguns mecanismos naturais dos seres vivos, como Zhang et al., (2017), que decidiu examinar os níveis hipocâmpais de neuroesteróides e se eles teriam algum papel nesse comportamento semelhante à ansiedade induzido por uma lesão nervosa. Isso porque os neuroesteróides têm fortes efeitos ansiolíticos tanto em animais quanto em seres humanos, (Bitran et al., 2000; MacKenzie & Maguire, 2013; Mòdol et al., 2011; Schüle et al., 2014) e o hipocampo possui participação nos comportamentos relacionados à dor e à ansiedade (Kjelstrup et al., 2002). Então o interesse aqui era justamente pra saber se essa combinação de neuroesteróides no hipocampo poderia ter relevância no estudo da dor e da ansiedade.

Eles falharam quanto a demonstrar esse efeito analgésico dos neuroesteróides hipocampais, contudo revelaram um efeito ansiolítico dele no hipocampo ventral, e que a administração sistemática de ativadores TSPO ou neuroesteróides também produzem efeitos ansiolíticos. Mas a falta de efeitos moduladores da dor das manipulações TSPO sugere que os neuroesteróides do hipocampo produzem efeitos ansiolíticos diretos, em vez de efeitos indiretos.

Fang et al., (2022) olhou para o metabolismo da glicose e se haveria alterações no aparecimento da ansiedade, foi observada também a plasticidade pré-frontal na própria patogênese da ansiedade (Sang et al., 2018). Já Terzi, estudou um regulador de sinalização da transdução, o Rgs9-2, em regiões do sistema nervoso central que estão associadas a esses transtornos de humor, como a ansiedade. Sabe-se que esse regulador possui um papel chave no sistema dopaminérgico, contudo sua função na dor ainda não é clara, então a intenção foi de avaliar a influência do Rgs9-2 nos sintomas sensoriais (Terzi et al., 2014)

Tanto os neuroesteróides hipocampais quanto o metabolismo elevado da glicose possuem um efeito terapêutico, já no córtex pré-frontal, foi visto que aplicação local de serotonina seria capaz de suprimir o comportamento ansioso, assim como o Rgs9-2 que foi capaz de modular comportamentos do tipo ansioso e depressivo na dor neuropática, e sua inibição exacerba esse comportamento (Fang et al., 2022; Sang et al., 2018; Terzi et al., 2014; Zhang et al., 2017). Esses foram alvos promissores para o entendimento da dor neuropática associada a ansiedade.

E em anos consecutivos, o grupo de Hestehave, publicou artigos com propostas semelhantes e complementares, no ano de 2019 a proposta foi de caracterizar os perfis sensoriais cutâneos a resposta a lesões neuropáticas e a sensibilidade ansiolítica de várias linhagens de ratos, sendo elas Lewis (LEW), Fischer (F344), Wistar Kyoto (WKY) (Hestehave et al., 2019).

Logo no ano seguinte ele expandiu a sua ideia, querendo caracterizar ainda mais essas respostas sensoriais e emocionais à lesão do nervo periférico das mesmas linhagens de ratos (LEW, WKY, F344/ICO, e F344/DU), porém decidiram compará-las aos ratos Sprague-Dawley, que são mais comumente utilizados nos modelos animais desta área (Hestehave et al., 2020). Foi observado que as diferentes cepas tiveram um aumento de exploração após administração de Diazepam, contudo LEW foi a exceção, eles foram menos sensíveis a ação ansiolítica de benzodiazepínicos, diferente dos demais (Hestehave et al., 2019). Já no segundo artigo, houve diferença da dor neuropática entre as cepas de animais, contudo, não foi vista uma

relação entre o comportamento da dor e os comportamentos ansiosos/depressivos (Hestehave et al., 2020).

## 6. Conclusão

A principal questão deste trabalho é que ajude a preencher campos de conhecimento da ciência. A literatura nos mostra que a dor pode ser impulsionada, mantida e, às vezes, aumentada por fatores psicossociais, como a ansiedade.

Estudos futuros devem ser realizados não apenas para confirmar e expandir o conhecimento disponível, mas também fornecer pistas potenciais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da dor neuropática e comorbidades com transtornos semelhantes à ansiedade.

Temos inclusive a micróglia, que seria um alvo bastante promissor para futuras medidas terapêuticas, pois as células micróglias sendo especificamente inibida, mostrou que é possível amenizar a dor e o comportamento tipo ansioso em casos de lesões do nervo periférico.

## 7. Referências

- Alemaný, R., Vögler, O., Terés, S., Egea, C., Baamonde, C., Barceló, F., Delgado, C., Jakobs, K. H., & Escribá, P. V. (2006). Antihypertensive action of 2-hydroxyoleic acid in SHR<sub>s</sub> via modulation of the protein kinase A pathway and Rho kinase. *Journal of Lipid Research*, 47(8), 1762–1770. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500520-JLR200>
- Allegri, M., Clark, M. R., de Andrés, J., & Jensen, T. S. (2012). Acute and chronic pain: Where we are and where we have to go. *Minerva Anestesiologica*, 78(2), 222–235.
- Allgulander, C. (2006). Generalized anxiety disorder: What are we missing? *European Neuropsychopharmacology*, 16(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.002>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/APPLBOOKS.9780890425596>
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2004). Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10410–10415. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004>
- Arakawa, S., Shirayama, Y., Fujita, Y., Ishima, T., Horio, M., Muneoka, K., Iyo, M., & Hashimoto, K. (2012). Minocycline produced antidepressant-like effects on the learned helplessness rats with alterations in levels of monoamine in the amygdala and no changes in BDNF levels in the hippocampus at baseline. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 100(3), 601–606. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2011.09.008>
- Arulkumaran, N., Unwin, R. J., & Tam, F. W. K. (2011). A potential therapeutic role for P2X<sub>7</sub> receptor (P2X<sub>7</sub>R) antagonists in the treatment of inflammatory diseases. *Http://Dx.Doi.Org/10.1517/13543784.2011.578068*, 20(7), 897–915. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.578068>
- Asmundson, G., Parkerson, H. A., Petter, M., & Noel, M. (2012). What is the role of fear and escape/avoidance in chronic pain? Models, structural analysis and future directions. *Http://Dx.Doi.Org/10.2217/Pmt.12.15*, 2(3), 295–303. <https://doi.org/10.2217/PMT.12.15>

- Atkinson, L., Batten, T. F. C., Moores, T. S., Varoqui, H., Erickson, J. D., & Deuchars, J. (2004). Differential co-localisation of the P2X7 receptor subunit with vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in rat CNS. *Neuroscience*, 123(3), 761–768. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2003.08.065>
- Attal, N., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Fermanian, J., & Bouhassira, D. (2011). The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain*, 152(12), 2836–2843. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2011.09.014>
- Avila-Martin, G., Galan-Arriero, I., Ferrer-Donato, A., Busquets, X., Gomez-Soriano, J., Escribá, P. V., & Taylor, J. (2015). Oral 2-hydroxyoleic acid inhibits reflex hypersensitivity and open-field-induced anxiety after spared nerve injury. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 19(1), 111–122. <https://doi.org/10.1002/ejp.528>
- Bardin, L., Lavarenne, J., & Eschalier, A. (2000). Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain*, 86(1–2), 11–18. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00307-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00307-3)
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 139(2), 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Basbaum, A. I., & Woolf, C. J. (1999). Pain. *Current Biology*, 9(12), 429–431.
- Bhatia, H. S., Roelofs, N., Muñoz, E., & Fiebich, B. L. (2017). Alleviation of Microglial Activation Induced by p38 MAPK/MK2/PGE2 Axis by Capsaicin: Potential Involvement of other than TRPV1 Mechanism/s. *Scientific Reports* 2017 7:1, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00225-5>
- Bitran, D., Foley, M., Audette, D., Leslie, N., & Frye, C. A. (2000). Activation of peripheral mitochondrial benzodiazepine receptors in the hippocampus stimulates allopregnanolone synthesis and produces anxiolytic-like effects in the rat. *Psychopharmacology*, 151(1), 64–71. <https://doi.org/10.1007/S002130000471/METRICS>
- Borgonetti, V., Governa, P., Biagi, M., Pellati, F., & Galeotti, N. (2020). Zingiber officinale Roscoe rhizome extract alleviates neuropathic pain by inhibiting neuroinflammation in mice. *Phytomedicine*, 78, 153307. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2020.153307>
- Borgonetti, V., López, V., Galeotti, N., Lopez, V., Galeotti, N., López, V., & Galeotti, N. (2022). Ylang-ylang (*Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson) essential oil reduced



- neuropathic-pain and associated anxiety symptoms in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 294, 115362. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115362>
- Bourke, J. (2014). *The Story of Pain: From Prayer to Painkillers* (1<sup>a</sup>). Oxford University Press.
- Chen, T., Li, J., Feng, B., Hui, R., Dong, Y. L., Huo, F. Q., Zhang, T., Yin, J. Bin, Du, J. Q., & Li, Y. Q. (2016). Mechanism Underlying the Analgesic Effect Exerted by Endomorphin-1 in the rat Ventrolateral Periaqueductal Gray. *Molecular Neurobiology*, 53(3), 2036–2053. <https://doi.org/10.1007/S12035-015-9159-5/METRICS>
- Chen, Z., Wei, H., Pertovaara, A., Wang, J., & Carlson, S. (2018). Anxiety- and activity-related effects of paracetamol on healthy and neuropathic rats. *Pharmacology Research and Perspectives*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/prp2.367>
- Chen, Z. Y., Wei, H., Sagalajev, B., Koivisto, A., Pertovaara, A., Pertovaara, A., & Pertovaara, A. (2019). Amygdaloid administration of tetrapentylammonium attenuates development of pain and anxiety-like behavior following peripheral nerve injury. *Pharmacological Reports*, 71(1), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.08.005>
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., & Raja, S. N. (2017). Neuropathic Pain. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3(10), 1–45. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01926-4>
- Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, C. J. (2009). Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 1–32. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.051508.135531>
- Crombez, G., Eccleston, C., Van Damme, S., Vlaeyen, J. W. S., & Karoly, P. (2012). Fear-avoidance model of chronic pain: the next generation. *The Clinical Journal of Pain*, 28(6), 475–483. <https://doi.org/10.1097/AJP.0B013E3182385392>
- Dean, O., den Buuse, M., Bush, A. I., Copolov, D. L., Ng, F., Dodd, S., & Berk, M. (2009). A Role for Glutathione in the Pathophysiology of Bipolar Disorder and Schizophrenia? Animal Models and Relevance to Clinical Practice. *Current Medicinal Chemistry*, 16(23), 2965–2976. <https://doi.org/10.2174/092986709788803060>

- de Castro Gomes, V., & Landeira-Fernandez, J. (2008). Amygdaloid lesions produced similar contextual fear conditioning disruption in the Carioca high- and low-conditioned freezing rats. *Brain Research*, 1233, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.044>
- Decosterd, I., & Woolf, C. J. (2000). Spared nerve injury: An animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*, 87(2), 149–158. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00276-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00276-1)
- De Gregorio, D., McLaughlin, R. J., Posa, L., Ochoa-Sanchez, R., Enns, J., Lopez-Canul, M., Aboud, M., Maione, S., Comai, S., & Gobbi, G. (2019). Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 136–150. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>
- Descalzi, G., Mitsi, V., Purushothaman, I., Gaspari, S., Avrampou, K., Loh, Y. H. E., Shen, L., & Zachariou, V. (2017). Neuropathic pain promotes gene expression adaptations in brain networks involved in stress and depression. *Science Signaling*, 10(471). <https://doi.org/10.1126/SCISIGNAL.AAJ1549>
- Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research*, 9, 457. <https://doi.org/10.2147/JPR.S105892>
- Fang, Y., Chen, C., Zhong, Q., Wang, L., Gui, Z., Zhu, J., Manyande, A., Xu, F., Wang, J., & Zhang, Z. (2022). Influence of Cerebral Glucose Metabolism by Chronic Pain–Mediated Cognitive Impairment in Adolescent Rats. *Molecular Neurobiology*, 59(6), 3635–3648. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02816-4>
- Fein, A. (2010). Nociceptores: as células que sentem dor. *Dor On Line*, 106.
- Foreman, J. C. (1987). Peptides and neurogenic inflammation. *British Medical Bulletin*, 43(2), 386–400. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A072189>
- Fricchione, G. (2004). Generalized Anxiety Disorder. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp022342>, 351(7), 675–682. <https://doi.org/10.1056/NEJMCP022342>
- Galan-Arriero, I., Avila-Martin, G., Ferrer-Donato, A., Gomez-Soriano, J., Piazza, S., & Taylor, J. (2015). Early treatment with UR13870, a novel inhibitor of p38 $\alpha$  mitogenous

- activated protein kinase, prevents hyperreflexia and anxiety behaviors, in the spared nerve injury model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 604, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.07.044>
- Gaskin, D. J., & Richard, P. (2012). The Economic Costs of Pain in the United States. *The Journal of Pain*, 13(8), 715–724. <https://doi.org/10.1016/J.JPAIN.2012.03.009>
- Gonçalves, L., & Dickenson, A. H. (2012). Asymmetric time-dependent activation of right central amygdala neurones in rats with peripheral neuropathy and pregabalin modulation. *European Journal of Neuroscience*, 36(9), 3204–3213. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2012.08235.X>
- Gonçalves, L., Silva, R., Pinto-Ribeiro, F., Pêgo, J. M., Bessa, J. M., Pertovaara, A., Sousa, N., & Almeida, A. (2008). Neuropathic pain is associated with depressive behaviour and induces neuroplasticity in the amygdala of the rat. *Experimental Neurology*, 213(1), 48–56. <https://doi.org/10.1016/J.EXPNEUROL.2008.04.043>
- Gong, X., Chen, Y., Chang, J., Huang, Y., Cai, M., & Zhang, M. (2018). Environmental enrichment reduces adolescent anxiety- and depression-like behaviors of rats subjected to infant nerve injury. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1301-7>
- Guimarães, M. R., Soares, A. R., Cunha, A. M., Esteves, M., Borges, S., Magalhães, R., Moreira, P. S., Rodrigues, A. J., Sousa, N., Almeida, A., & Leite-Almeida, H. (2019). Evidence for lack of direct causality between pain and affective disturbances in a rat peripheral neuropathy model. *Genes, Brain and Behavior*, 18(6). <https://doi.org/10.1111/GBB.12542>
- Hamlin, A. S., & Robertson, T. M. (2017). Pain and Complementary Therapies. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 29(4), 449–460. <https://doi.org/10.1016/J.CNC.2017.08.005>
- Hassett, A. L., Aquino, J. K., & Ilgen, M. A. (2014). The Risk of Suicide Mortality in Chronic Pain Patients. *Current Pain and Headache Reports* 2014 18:8, 18(8), 1–7. <https://doi.org/10.1007/S11916-014-0436-1>
- Hestehave, S., Abelson, K. S., Brønnum Pedersen, T., & Munro, G. (2019). Stress sensitivity and cutaneous sensory thresholds before and after neuropathic injury in various inbred and

- outbred rat strains. *Behavioural Brain Research*, 375, 112149. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112149>
- Hestehave, S., Abelson, K. S. P., Pedersen, T. B., Finn, D. P., Andersson, D. R., Munro, G., Brønnum Pedersen, T., Finn, D. P., Andersson, D. R., & Munro, G. (2020). The influence of rat strain on the development of neuropathic pain and comorbid anxio-depressive behaviour after nerve injury. *Scientific Reports*, 10(1), 20981. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77640-8>
- Hunot, V., Churchill, R., Teixeira, V., & Silva De Lima, M. (2007). Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001848.PUB4>
- Hu, W., Fan, C., Jiang, P., Ma, Z., Yan, X., Di, S., Jiang, S., Li, T., Cheng, Y., Yang, Y., Hu, W., Fan, C., Jiang, P., Ma, Z., Yan, X., Di, S., Jiang, S., Li, T., Cheng, Y., & Yang, Y. (2015). Emerging role of N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) in cancer. *Oncotarget*, 7(1), 209–223. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.6228>
- Hu, X., Liu, Y. Y., Wu, J., Liu, Y. Y., Liu, W., Chen, J., & Yang, F. (2020). Inhibition of P2X7R in the amygdala ameliorates symptoms of neuropathic pain after spared nerve injury in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.030>
- IASP. (1994). *Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised)* - IASP. <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>
- Ikeda, R., Takahashi, Y., Inoue, K., & Kato, F. (2007). NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain*, 127(1–2), 161–172. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2006.09.003>
- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 13(9), 924–935. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)
- Ji, R. R., Chamessian, A., & Zhang, Y. Q. (2016). Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, 354(6312), 572–577. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAF8924>
- Ji, R. R., & Suter, M. R. (2007). p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Molecular Pain*, 3, 33. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-33>

- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, *413*(3), 203–210. <https://doi.org/10.1201/b14255-2>
- Julius, D., & Carlson, J. R. (2015). Editorial overview: molecular biology of sensation. *Current Opinion in Neurobiology*, *34*, v–vi. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2015.07.001>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2014). *Princípios da Neurociência* (5ª). AMGH Editora Ltda.
- Karl, F., Griebhammer, A., Üçeyler, N., Sommer, C., Griesshammer, A., Uceyier, N., & Sommer, C. (2017). Differential Impact of miR-21 on Pain and Associated Affective and Cognitive Behavior after Spared Nerve Injury in B7-H1 ko Mouse. *FRONTIERS IN MOLECULAR NEUROSCIENCE*, *10*, 219. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00219>
- Kendall, N. A. S. (1999). Psychosocial approaches to the prevention of chronic pain: the low back paradigm. *Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, *13*(3), 545–554. <https://doi.org/10.1053/BERH.1999.0044>
- Kim, K. W., Park, K., Park, H. J., Jahng, G. H., Jo, D. J., Cho, J. H., Song, E. M., Shin, W. C., Yoon, Y. J., Kim, S. J., Eun, S., & Song, M. Y. (2019). Effect and neurophysiological mechanism of acupuncture in patients with chronic sciatica: protocol for a randomized, patient-assessor blind, sham-controlled clinical trial. *Trials*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/S13063-018-3164-8>
- Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H. A., Murison, R., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2002). Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(16), 10825. <https://doi.org/10.1073/PNAS.152112399>
- Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Jubiz, W., Digiacomio, R., Rynes, R., Bartholomew, L. E., & Sherman, M. (1990). Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with Rheumatoid Arthritis clinical and immunologic effects. *Arthritis & Rheumatism*, *33*(6), 810–820. <https://doi.org/10.1002/ART.1780330607>
- Lacroix-Fralish, M. L., & Mogi, J. S. (2009). Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *49*, 97–121. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103222>

- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 10(9), 895. <https://doi.org/10.1016/J.JPAIN.2009.06.012>
- LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current Biology*, 17(20), R868–R874. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.005>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1000100>
- Liu, W., Liu, Z., Liu, L., Xiao, Z., Cao, X., Cao, Z., Xue, L., Miao, L., He, X., & Li, W. (2008). A novel human foamy virus mediated gene transfer of GAD67 reduces neuropathic pain following spinal cord injury. *Neuroscience Letters*, 432(1), 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.11.054>
- Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137(3), 473–477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
- Luyten, L., Vansteenwegen, D., Van Kuyck, K., Gabriëls, L., & Nuttin, B. (2011). Contextual conditioning in rats as an animal model for generalized anxiety disorder. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 11(2), 228–244. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0021-6>
- Lynn, B. (1996). Neurogenic inflammation caused by cutaneous polymodal receptors. *Progress in Brain Research*, 113(C), 361–368. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61098-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61098-5)
- MacKenzie, G., & Maguire, J. (2013). Neurosteroids and GABAergic signaling in health and disease. *Biomolecular Concepts*, 4(1), 29. <https://doi.org/10.1515/BMC-2012-0033>
- Ma, L.-T. T., Bai, Y., Li, J., Qiao, Y., Liu, Y., & Zheng, J. (2021). Elemene Emulsion Injection Administration Reduces Neuropathic Pain by Inhibiting Astrocytic NDRG2 Expression within Spinal Dorsal Horn. *CHINESE JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE*, 27(12), 912–918. <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3438-3>

- Mansfield, K. D., & Keene, J. D. (2012). Neuron-specific ELAV/Hu proteins suppress HuR mRNA during neuronal differentiation by alternative polyadenylation. *Nucleic Acids Research*, 40(6), 2734–2746. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKR1114>
- Martínez, J., Vögler, O., Casas, J., Barceló, F., Alemany, R., Prades, J., Nagy, T., Baamonde, C., Kasprzyk, P. G., Terés, S., Saus, C., & Escribá, P. V. (2005). Membrane Structure Modulation, Protein Kinase C $\alpha$  Activation, and Anticancer Activity of Minerval. *Molecular Pharmacology*, 67(2), 531–540. <https://doi.org/10.1124/MOL.104.000778>
- McDonald, M. W., Hayward, K. S., Rosbergen, I. C. M., Jeffers, M. S., & Corbett, D. (2018). Is environmental enrichment ready for clinical application in human post-stroke rehabilitation? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 135. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2018.00135/BIBTEX>
- McWilliams, L. A., Cox, B. J., & Enns, M. W. (2003). Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: An examination in a nationally representative sample. *Pain*, 106(1–2), 127–133. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00301-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00301-4)
- Mika, J. (2008). Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. *Pharmacol Rep*, 60(3), 297–307.
- Mischkowski, D., Crocker, J., & Way, B. M. (2019). A Social Analgesic? Acetaminophen (Paracetamol) Reduces Positive Empathy. *Frontiers in Psychology*, 10(MAR), 538. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.00538>
- Mittinty, M. M., McNeil, D. W., Brennan, D. S., Randall, C. L., Mittinty, M. N., & Jamieson, L. (2018). Assessment of pain-related fear in individuals with chronic painful conditions. *Journal of Pain Research*, 11, 3071. <https://doi.org/10.2147/JPR.S163751>
- Mòdol, L., Darbra, S., & Pallarès, M. (2011). Neurosteroids infusion into the CA1 hippocampal region on exploration, anxiety-like behaviour and aversive learning. *Behavioural Brain Research*, 222(1), 223–229. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2011.03.058>
- Mogil, J. S. (2009). Animal models of pain: Progress and challenges. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(4), 283–294. <https://doi.org/10.1038/nrn2606>
- Mogil, J. S., Davis, K. D., & Derbyshire, S. W. (2010). The necessity of animal models in pain research. *Pain*, 151(1), 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.015>

- Mogil, J. S., Simmonds, K., & Simmonds, M. J. (2009). Pain research from 1975 to 2007 : A categorical and bibliometric meta-trend analysis of every Research Paper published in the journal , *Pain*. *Pain*, *142*(1–2), 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.11.012>
- Møller, A. T., & Jensen, T. S. (2010). Pain and genes: Genetic contribution to pain variability, chronic pain and analgesic responses. *European Journal of Pain Supplements*, *4*(4), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.eujps.2010.09.010>
- Monif, M., Burnstock, G., & Williams, D. A. (2010). Microglia: Proliferation and activation driven by the P2X7 receptor. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *42*(11), 1753–1756. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2010.06.021>
- NARDI, A. E., MENDLOWICZ, M., FIGUEIRA, I., ANDRADE, Y., CAMISAO, C., MARQUES, C., KINRYS, G., COSCARELLI, P., & VERSIANI, M. (1996). Transtorno de ansiedade generalizada I: questoes teoricas e diagnosticas. *J. Bras. Psiquiatr*, 173–178.
- Nutt, D., Argyropoulos, S., Hood, S., & Potokar, J. (2006). Generalized anxiety disorder: A comorbid disease. *European Neuropsychopharmacology*, *16*(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.003>
- Peirs, C., & P. Seal, R. (2016). Neural circuits of pain: Recent advances and current perspectives. *Science*, *354*(6312), 578–583.
- Peng, J., Gu, N., Zhou, L., B Eyo, U., Murugan, M., Gan, W. B., & Wu, L. J. (2016). Microglia and monocytes synergistically promote the transition from acute to chronic pain after nerve injury. *Nature Communications* 2016 7:1, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms12029>
- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, *17*(1), 45–56. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90126-4)
- Raghavendra, V., Tanga, F., & Deleo, J. A. (2003). Inhibition of Microglial Activation Attenuates the Development but Not Existing Hypersensitivity in a Rat Model of Neuropathy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *306*(2), 624–630. <https://doi.org/10.1124/JPET.103.052407>
- Raouf, R., Quick, K., & Wood, J. N. (2010). Pain as a channelopathy. *The Journal of Clinical Investigation*, *120*(11), 3745. <https://doi.org/10.1172/JCI43158>



- Reilly, M. M., & Shy, M. E. (2009). Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80(12), 1304–1314. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2008.158295>
- Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of Serotonergic and Noradrenergic Systems in the Pathophysiology of Depression and Anxiety Disorders . *Depression and Anxiety*, 12, 2–19. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:1+<2::AID-DA2>3.0.CO;2-4)
- Russo, C. M., & Brose, W. G. (1998). Chronic Pain. *Annual Review of Medicine*, 49, 123–133. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.MED.49.1.123>
- Sabatowski, R., Schäfer, D., Kasper, S., Brunsch, H., & Radbruch, L. (2004). Pain treatment: a historical overview. *Current Pharmaceutical Design*, 10(7), 701–716. <https://doi.org/10.2174/1381612043452974>
- Sang, K., Bao, C., Xin, Y., Hu, S., Gao, X., Wang, Y., Bodner, M., Zhou, Y.-D. Y.-D., & Dong, X.-W. X.-W. (2018). Plastic change of prefrontal cortex mediates anxiety-like behaviors associated with chronic pain in neuropathic rats. *Molecular Pain*, 14, 1744806918783931. <https://doi.org/10.1177/1744806918783931>
- Sawada, A., Niiyama, Y., Ataka, K., Nagaishi, K., Yamakage, M., & Fujimiya, M. (2014). Suppression of bone marrow-derived microglia in the amygdale improves anxiety-like behavior induced by chronic partial sciatic nerve ligation in mice. *Pain*, 155(9), 1762–1772. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.031>
- Schaible, H. G., & Richter, F. (2004). Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 389(4), 237–243. <https://doi.org/10.1007/S00423-004-0468-9>
- Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E., & Handwerker, H. (1995). Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *Journal of Neuroscience*, 15(1 I), 333–341. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-01-00333.1995>
- Schüle, C., Nothdurfter, C., & Rupprecht, R. (2014). The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Progress in Neurobiology*, 113, 79–87. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2013.09.003>
- Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease--how far have we come? *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3788–3797. <https://doi.org/10.1172/JCI43498>

- Skaper, S. D., Debetto, P., & Giusti, P. (2010). The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders. *The FASEB Journal*, 24(2), 337–345. <https://doi.org/10.1096/FJ.09-138883>
- Smyth, C. (2007, April 12). *Pathophysiology of Pain*. Pain Core Program. <https://slideplayer.com/slide/6872979/>
- Snider, W. D., & McMahon, S. B. (1998). Tackling Pain at the Source: New Ideas about Nociceptors. *Neuron*, 20(4), 629–632. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81003-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81003-X)
- Spengler, D. M., Bigos, S. J., & Martin, N. A. (1986). Back Injuries in Industry: A Retrospective Study 1. Overview and Cost Analysis. *Spine*, 11, 241–245.
- Stewart, W. F., Ricci, J. A., Chee, E., Morganstein, D., & Lipton, R. (2003). Lost Productive Time and Cost Due to Common Pain Conditions in the US Workforce. *Journal of the American Medical Association*, 290(18), 2443–2454. <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2443>
- Suzuki, T., Amata, M., Sakaue, G., Nishimura, S., Inoue, T., Shibata, M., & Mashimo, T. (2007). Experimental neuropathy in mice is associated with delayed behavioral changes related to anxiety and depression. *Anesthesia and Analgesia*, 104(6), 1570–1577. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000261514.19946.66>
- Terzi, D., Gaspari, S., Manouras, L., Descalzi, G., Mitsi, V., & Zachariou, V. (2014). RGS9-2 modulates sensory and mood related symptoms of neuropathic pain. *NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY*, 115, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.005>  
WE - Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) WE - Social Science Citation Index (SSCI)
- Torrance, N., Smith, B. H., Bennett, M. I., & Lee, A. J. (2006). The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *Journal of Pain*, 7(4), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2–3), 105–111. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00184-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00184-5)
- Turk, D. C. (2002). Remember the Distinction Between Malignant and Benign Pain? Well, Forget It. *The Clinical Journal of Pain*, 18(2), 75–76.

- Vachon, P., Millecamps, M., Low, L., Thompson, S. J., Pailleux, F., Beaudry, F., Bushnell, C. M., & Stone, L. S. (2013). Alleviation of chronic neuropathic pain by environmental enrichment in mice well after the establishment of chronic pain. *BEHAVIORAL AND BRAIN FUNCTIONS*, 9(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-9-22> WE - Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)
- Wall, P. D., & Gutnick, M. (1974). Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974 248:5451, 248(5451), 740–743. <https://doi.org/10.1038/248740a0>
- Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2002). Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiological Reviews*, 82(4), 981–1011. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00011.2002/ASSET/IMAGES/LARGE/9J0420212003.JPEG>
- Wittchen, H. U., Carter, R. M., Pfister, H., Montgomery, S. A., & Kessler, R. C. (2000). Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *International Clinical Psychopharmacology*, 15(6), 319–328. <https://doi.org/10.1097/00004850-200015060-00002>
- Wolfe, F., Russell, I., Vipraio, G., Ross, K., & Anderson, J. (1997). Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *The Journal of Rheumatology*.
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3742–3744. <https://doi.org/10.1172/JCI45178>
- World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. *World Health Organization*, 1–24. <https://doi.org/CC BY-NC-SA 3.0 IGO>
- Zhai, B., Zeng, Y., Zeng, Z., Zhang, N., Li, C., Zeng, Y., You, Y., Wang, S., Chen, X., Sui, X., & Xie, T. (2018). Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient  $\beta$ -elemene, and its derivatives in cancer therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 6279. <https://doi.org/10.2147/IJN.S174527>
- Zhang, F., Vadakkan, K. I., Kim, S. S., Wu, L. J., Shang, Y., & Zhuo, M. (2008). Selective activation of microglia in spinal cord but not higher cortical regions following nerve injury in adult mouse. *Molecular Pain*, 4, 15. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-15>

- Zhang, M., Liu, J., Zhou, M.-M. M.-M., Wu, H., Hou, Y., Li, Y.-F. Y.-F., Yin, Y., Zheng, L., Cai, J., Liao, F.-F. F.-F., Liu, F.-Y. F.-Y., Yi, M., & Wan, Y. (2017). Anxiolytic effects of hippocampal neurosteroids in normal and neuropathic rats with spared nerve injury. *Journal of Neurochemistry*, *141*(1), 137–150. <https://doi.org/10.1111/jnc.13965>
- Zhang, N., Zhang, L., Feng, L., & Yao, L. (2016). The anxiolytic effect of essential oil of *Cananga odorata* exposure on mice and determination of its major active constituents. *Phytomedicine*, *23*(14), 1727–1734. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2016.10.017>
- Zhu, X., Xu, Y. Y., Shen, Z., Zhang, H., Xiao, S., Zhu, Y., Wu, M., Chen, Y., Wu, Z., Xu, Y. Y., He, X., Liu, B., Liu, J., Du, J., Sun, J., Fang, J., & Shao, X. (2022). Rostral Anterior Cingulate Cortex–Ventrolateral Periaqueductal Gray Circuit Underlies Electroacupuncture to Alleviate Hyperalgesia but Not Anxiety-Like Behaviors in Mice With Spared Nerve Injury. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 757628. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.757628>

## 8. Anexo A

### Estratégia de busca

#### Neuropathic Pain

“Neuropathic Pain\*” OR “Neuralgia\*” OR "Pain, Neuropathic" OR “Pains, Neuropathic” OR "Neurodynia\*" OR "Neuralgia, Atypical" OR “Neuralgias, Atypical” OR "Atypical Neuralgia\*" OR "Neuralgia, Iliohypogastric Nerve\*" OR "Iliohypogastric Nerve Neuralgia\*" OR "Nerve Neuralgia, Iliohypogastric" OR “Nerve Neuralgias, Iliohypogastric” OR "Paroxysmal Nerve Pain\*" OR "Nerve Pain, Paroxysmal" OR “Nerve Pains, Paroxysmal” OR "Pain, Paroxysmal Nerve" OR "Pains, Paroxysmal Nerve" OR "Neuralgia, Perineal" OR “Neuralgias, Perineal” OR "Perineal Neuralgia\*" OR "Neuralgia, Stump\*" OR "Stump Neuralgia\*" OR "Neuralgia, Supraorbital" OR “Neuralgias, Supraorbital” OR "Supraorbital Neuralgia\*" OR "Neuralgia, Vidian" OR “Neuralgias, Vidian” OR "Vidian Neuralgia\*" OR "Nerve Pain\*" OR "Pain, Nerve" OR “Pains, Nerve” OR "Neuralgia, Ilioinguinal\*" OR "Ilioinguinal Neuralgia\*"

#### Rodents

AND (“Rats” OR “Rat” OR “Rattus” OR “Rattus norvegicus” OR “Rats, Norway” OR “Rats, Laboratory” OR “Laboratory Rat” OR “Laboratory Rats” OR “Rat, Laboratory” OR “Mice” OR “Mus” OR “Mouse” OR “Mus musculus” OR “Mice, House” OR “House Mice” OR “Mouse, House” OR “House Mouse” OR “Mus domesticus” OR “Mus musculus domesticus” OR “domesticus, Mus musculus” OR “Mice, Laboratory” OR “Laboratory Mice” OR “Mouse, Laboratory” OR “Laboratory Mouse” OR “Mouse, Swiss” OR “Swiss Mouse” OR “Swiss Mice” OR “Mice, Swiss”)

#### Anxiety

AND (“Anxiety Disorders” OR “Anxiety Disorder” OR “Disorder, Anxiety” OR “Disorders, Anxiety” OR “Neuroses, Anxiety” OR “Anxiety Neuroses” OR “Anxiety States, Neurotic” OR “Anxiety State, Neurotic” OR “Neurotic Anxiety State” OR “Neurotic Anxiety States” OR “State, Neurotic Anxiety” OR “States, Neurotic Anxiety” OR “Anxiety” OR “Anxiety, Separation” OR “Separation Anxiety” OR “Separation Anxiety Disorder” OR “Anxiety Disorder, Separation” OR “Anxiety” OR “Angst” OR “Nervousness” OR “Hypervigilance” OR

“Anxiousness” OR “Social Anxiety” OR “Anxieties, Social” OR “Anxiety, Social” OR “Social Anxieties” OR “Mutisms” OR “Selective Mutism” OR “Mutism, Selective” OR “Mutism, Voluntary” OR “Mutisms, Voluntary” OR “Voluntary Mutism” OR “Voluntary Mutisms” OR “Mutism, Elective” OR “Elective Mutism” OR “Elective Mutisms” OR “Mutisms, Elective” OR “Mutism, Organic” OR “Mutisms, Organic” OR “Organic Mutism” OR “Organic Mutisms” OR “Kussmaul Aphasia” OR “Aphasia, Kussmaul” OR “Kussmauls Aphasia” OR “Aphasia, Kussmauls” OR “Kussmauls Aphasia” OR “Mutism, Conversion” OR “Conversion Mutism” OR “Conversion Mutisms” OR “Mutisms, Conversion” OR “Panic Disorder” OR “Disorder, Panic” OR “Disorders, Panic” OR “Panic Disorders” OR “Panic Attacks” OR “Attack, Panic” OR “Attacks, Panic” OR “Panic Attack” OR “Agoraphobia” OR “Agoraphobias” OR “Generalized Anxiety Disorder” OR “GAD”)

Os termos combinados:

(“Neuropathic Pain\*” OR “Neuralgia\*” OR “Pain, Neuropathic” OR “Pains, Neuropathic” OR “Neurodynia\*” OR “Neuralgia, Atypical” OR “Neuralgias, Atypical” OR “Atypical Neuralgia\*” OR “Neuralgia, Iliohypogastric Nerve\*” OR “Iliohypogastric Nerve Neuralgia\*” OR “Nerve Neuralgia, Iliohypogastric” OR “Nerve Neuralgias, Iliohypogastric” OR “Paroxysmal Nerve Pain\*” OR “Nerve Pain, Paroxysmal” OR “Nerve Pains, Paroxysmal” OR “Pain, Paroxysmal Nerve” OR “Pains, Paroxysmal Nerve” OR “Neuralgia, Perineal” OR “Neuralgias, Perineal” OR “Perineal Neuralgia\*” OR “Neuralgia, Stump\*” OR “Stump Neuralgia\*” OR “Neuralgia, Supraorbital” OR “Neuralgias, Supraorbital” OR “Supraorbital Neuralgia\*” OR “Neuralgia, Vidian” OR “Neuralgias, Vidian” OR “Vidian Neuralgia\*” OR “Nerve Pain\*” OR “Pain, Nerve” OR “Pains, Nerve” OR “Neuralgia, Ilioinguinal\*” OR “Ilioinguinal Neuralgia\*”) AND (“Rats” OR “Rat” OR “Rattus” OR “Rattus norvegicus” OR “Rats, Norway” OR “Rats, Laboratory” OR “Laboratory Rat” OR “Laboratory Rats” OR “Rat, Laboratory” OR “Mice” OR “Mus” OR “Mouse” OR “Mus musculus” OR “Mice, House” OR “House Mice” OR “Mouse, House” OR “House Mouse” OR “Mus domesticus” OR “Mus musculus domesticus” OR “domesticus, Mus musculus” OR “Mice, Laboratory” OR “Laboratory Mice” OR “Mouse, Laboratory” OR “Laboratory Mouse” OR “Mouse, Swiss” OR “Swiss Mouse” OR “Swiss Mice” OR “Mice, Swiss”) AND (“Anxiety Disorders” OR “Anxiety Disorder” OR “Disorder, Anxiety” OR “Disorders, Anxiety” OR “Neuroses, Anxiety” OR “Anxiety Neuroses” OR “Anxiety States, Neurotic” OR “Anxiety State, Neurotic” OR “Neurotic Anxiety State” OR “Neurotic Anxiety States” OR “State, Neurotic Anxiety” OR

“States, Neurotic Anxiety” OR “Anxiety” OR “Anxiety, Separation” OR “Separation Anxiety”  
 OR “Separation Anxiety Disorder” OR “Anxiety Disorder, Separation” OR “Anxiety” OR  
 “Angst” OR “Nervousness” OR “Hypervigilance” OR “Anxiousness” OR “Social Anxiety” OR  
 “Anxieties, Social” OR “Anxiety, Social” OR “Social Anxieties” OR “Mutisms” OR “Selective  
 Mutism” OR “Mutism, Selective” OR “Mutism, Voluntary” OR “Mutisms, Voluntary” OR  
 “Voluntary Mutism” OR “Voluntary Mutisms” OR “Mutism, Elective” OR “Elective Mutism”  
 OR “Elective Mutisms” OR “Mutisms, Elective” OR “Mutism, Organic” OR “Mutisms,  
 Organic” OR “Organic Mutism” OR “Organic Mutisms” OR “Kussmaul Aphasia” OR  
 “Aphasia, Kussmaul” OR “Kussmauls Aphasia” OR “Aphasia, Kussmauls” OR “Kussmauls  
 Aphasia” OR “Mutism, Conversion” OR “Conversion Mutism” OR “Conversion Mutisms” OR  
 “Mutisms, Conversion” OR “Panic Disorder” OR “Disorder, Panic” OR “Disorders, Panic” OR  
 “Panic Disorders” OR “Panic Attacks” OR “Attack, Panic” OR “Attacks, Panic” OR “Panic  
 Attack” OR “Agoraphobia” OR “Agoraphobias” OR “Generalized Anxiety Disorder” OR  
 “GAD”)