



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SOFIA CAROLINA AGUIAR LIMA

BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA ACUPUNTURA MÉDICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTORA MARIA FILOMENA RABAÇA ROQUE BOTELHO

MAIO/2020

BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA ACUPUNTURA MÉDICA

SOFIA CAROLINA AGUIAR LIMA

MARIA FILOMENA RABAÇA ROQUE BOTELHO

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada Institucional:

Polo III - Polo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas - 3000-548 Coimbra

Endereço de Correio Eletrónico:

mfbotelho@fmed.uc.pt

*“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe.
A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.”*

Hipócrates

Índice

Lista de Abreviaturas	2
Resumo	3
Abstract	4
Introdução.....	5
Materiais e Métodos.....	7
Resultados.....	8
Teoria “Gate-Control”	8
I. Via opioide endógena	8
II. Sistema Serotoninérgico.....	9
III. Sistema Adrenérgico	10
IV. Sistema Glutamatérgico.....	10
V. Substâncias anti-inflamatórias	11
Neuroglia.....	12
Neuroimagem.....	13
Discussão e Conclusão	15
Limitações	17
Agradecimentos.....	18
Referências	19

Lista de Abreviaturas

AM - Acupuntura Manual

DMN - Rede de Modo Padrão

EA - Eletroacupuntura

EEG - Eletroencefalograma

fMRI - Imagem por Ressonância Magnética funcional

MTC - Medicina Tradicional Chinesa

NMDAR - Recetor N-metil-D-aspartato

NRM - Núcleo Magno da Rafe

PAG - Substância Cinzenta Periaqueductal

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

RVM - Medula Ventromedial Rostral

SNC - Sistema Nervoso Central

S.P.M.A. - Sociedade Portuguesa Médica de Acupunctura

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

VI - Matéria ventrolateral

vIPAG - Substância Cinzenta Periaqueductal ventrolateral

Resumo

Introdução e objetivos: A acupuntura médica é uma modalidade terapêutica utilizada no tratamento da dor. É aplicada em diversas Unidades Multidisciplinares de Tratamento de Dor do Serviço Nacional de Saúde. Este artigo de revisão tem como objetivo analisar e sintetizar os estudos mais recentes sobre as bases neurofisiológicas da acupuntura médica para compreensão do seu mecanismo intrínseco e suas aplicações na prática clínica.

Métodos e Materiais: Realizou-se uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed e Mendeley nos últimos 5 anos. Foram utilizados os termos “acupuncture”, “analgesia” e “neuro”. A pesquisa baseou-se em estudos de qualquer tipo, quer feitos em humanos ou animais e que permitiam a leitura do texto completo gratuito, em inglês.

Resultados: Verificou-se que a Teoria “Gate Control” é a principal suspeita de mecanismo intrínseco com ativação de sistemas endógeno opioide, serotoninérgico, adrenérgico e glutamatérgico, assim como a atuação de substâncias anti-inflamatórias e envolvimento da neuroglia. Além disso, demonstraram-se alterações significativas da atividade cerebral em resposta à terapêutica com acupuntura, através de exames imagiológicos como EEG, fMRI e PET cerebrais.

Discussão e Conclusão: A Teoria “Gate Control” é a hipótese mais provável para o mecanismo subjacente ao efeito analgésico que a acupuntura médica proporciona. Esta é capaz de explicar como as substâncias que são libertadas aquando de um tratamento com a técnica de acupuntura irão contribuir para a modulação de sensação de dor. Através de exames de neuroimagem averiguou-se interação entre sistemas corticais, nomeadamente sensorial, límbico e motor, através dos sinais exteroceptivos incitados pela aplicação desta técnica. Conclui-se que parece haver fortes suspeitas de bases neurofisiológicas da acupuntura médica que permitem uma mediação da antinocicepção e, como tal, controlo da dor.

Palavras-chave: Acupuntura; Analgesia; Neurofisiologia.

Abstract

Introduction and objectives: Medical acupuncture is a therapeutic modality used to treat pain. It is applied in several Multidisciplinary Pain Treatment Units of the National Health Service. This review paper aims to analyze and synthesize the most recent studies on the neurophysiological bases of medical acupuncture to understand its intrinsic mechanism and its applications in clinical practice.

Methods and Materials: A literature review was carried out in the PubMed and Mendeley databases in the last 5 years. The terms “acupuncture”, “analgesia” and “neuro” were used. The research was based on studies of any kind, whether done on humans or animals and that allowed the reading of the complete free text, in English.

Results: It was found that the “Gate Control” Theory is the main suspicion of an intrinsic mechanism with activation of endogenous opioid, serotonergic, adrenergic and glutamatergic systems, as well as the performance of anti-inflammatory substances and neuroglia involvement. In addition, significant changes in brain activity in response to acupuncture therapy have been demonstrated throughout brain imaging such as brain EEG, fMRI and PET.

Discussion and Conclusion: The “Gate Control” Theory is the most likely hypothesis for the mechanism underlying the analgesic effect that medical acupuncture provides. This is able to explain how the substances released during a treatment with the acupuncture technique will contribute to the modulation of the sensation of pain. Through neuroimaging exams, it was verified interaction between cortical systems, namely sensory, limbic and motor, due to the exteroceptive signs prompted by the application of this technique. In conclusion, seems to be a strong suspicion of neurophysiological bases of medical acupuncture that allow antinociception mediation and, as such, pain control.

Keywords: Acupuncture; Analgesia; Neurophysiology.

Introdução

A acupuntura é uma técnica aplicada em quase todo o mundo. Originalmente implementada na China, desde há mais de 3000 anos, como constituinte da Medicina Tradicional Chinesa (MTC)¹, começou a ter popularidade nos países ocidentais, a partir da década de 70 do século XX, que praticam uma Medicina Baseada na Evidência.² A acupuntura praticada segundo as orientações da MTC tem fundamentos que não serão abordados neste trabalho de revisão de literatura. Esta revisão ir-se-á focar na Acupuntura Médica uma modalidade terapêutica adotada por vários países, nomeadamente por Portugal.

A Acupuntura Médica foi regulamentada em Portugal pela Ordem dos Médicos em 2002 com a criação de “Competência em Acupuntura Médica” que obedece ao conteúdo programático definido pelo Conselho Nacional Executivo da Ordem dos Médicos em Junho de 2010.³ De acordo com o que estipula a Ordem dos Médicos, esta técnica tem como base a punção e torção de agulhas sólidas e extremamente finas nos tecidos cutâneo ou muscular, designada de Acupuntura Manual (AM), que geram estímulos das terminações nervosas que, por sua vez, vão libertar substâncias que vão permitir modular o funcionamento do Sistema Nervoso, Sistema Endócrino, glândulas exócrinas e Sistema Imunitário restituindo a normalidade dos mesmos.³ Esta modalidade terapêutica tem uma vertente que utiliza eletroestimulação periférica, chamada de Eletroacupuntura (EA).³

Segundo a Sociedade Portuguesa Médica de Acupuntura (S.P.M.A.)³ a Acupuntura Médica poderá ser encontrada em mais de metade das Unidades Multidisciplinares de Tratamento de Dor do Serviço Nacional de Saúde. Há vários artigos que relatam que a acupuntura tem efeito analgésico, sendo fundamental perceber como funciona o mecanismo da dor e como este é percecionado de um ponto de vista neurofisiológico para compreensão da atuação desta técnica terapêutica.

Um estímulo doloroso é percecionado pelos recetores periféricos e conduzido por fibras aferentes nociceptivas que traduzem a maioria da informação em descargas excitatórias de neurónios multirrecetivos no Sistema Nervoso Central (SNC). Através da AM são ativadas fibras mielinizadas A β e A δ de condução rápida e fibras C não mielinizadas de condução lenta^{4,5}, enquanto que na EA são ativadas fibras aferentes mielinizadas A β e algumas A δ consoante a frequência utilizada. O sinal irá ser transmitido ao cérebro, mais concretamente ao hipotálamo, possibilitando a modulação da dor. Além disso, são descritas atividades funcionais específicas aquando de um estímulo doloroso com repercussão em impulsos de vias espinhais,⁴ nomeadamente a via ascendente

denominada via espinotalâmica lateral ou anterolateral. O sinal é conduzido a partir de nociceptores distais para o corno dorsal da medula espinhal e através do tronco cerebral até ao núcleo posterolateral ventral do tálamo. Depois de verificado e processado o estímulo é conduzido pela via descendente que é composta pelo córtex, matéria ventrolateral (vl), substância cinzenta periaqueductal (PAG) e ventrolateral, (vlPAG), medula ventromedial rostral (RVM), locus coeruleus, núcleos da rafe, como Núcleo Magno da Rafe (NRM) e sinapses inibitórias no corno dorsal do medula espinhal.⁶

Um estímulo doloroso pode desencadear uma “sensibilização central” que, segundo Lai et al.⁶, retrata a amplificação da sinalização neural no SNC devido a um aumento da excitabilidade e efeito sináptico dos neurónios. A resposta que chega ao corno dorsal da medula espinhal, numa sinapse durante a sensibilização central, vai ser conduzida através de um neurotransmissor que irá atuar nos recetores pós-sinápticos de forma amplificada. Desta forma ocorre um estado persistente de reatividade elevada que vai levar a uma redução da transmissão inibitória provocando hipersensibilidade à dor. Daí que as principais características da sensibilização central são hiperalgesia, ou seja, aumento de sensibilidade à dor e alodinia que se traduz pela produção da dor induzida por estimulação não-nociceptiva.⁶

Neste mesmo estudo⁶ afirmou-se que a acupuntura aumenta o efeito inibitório descendente alterando a sensibilização central e modulando a sensação de dor, daí que na atualidade seja considerada um método terapêutico para aliviar a dor aguda e crónica, apesar de existirem muitas especulações sobre os mecanismos intrínsecos a esse efeito. Através de alguns estudos^{6,7} realizados em doentes com dor surgiram suspeitas de possíveis mecanismos neurofisiológicos que ajudem na diminuição da sensibilização central através do efeito analgésico do tratamento de acupuntura.^{6,7}

Embora haja cada vez mais evidências de atividade cerebral em resposta à acupuntura¹, nomeadamente respostas fisiológicas ao tratamento com acupuntura que são comprovadas a partir de exames imagiológicos cerebrais, tais como imagem por ressonância magnética funcional (fMRI) e tomografia por emissão de positrões (PET)⁸ ainda há muita controvérsia na implementação desta terapia. Tal acontece sobretudo devido à carência de estudos do ou dos mecanismos que a sustenta, tendo sido alvo de ataques persistentes que enaltecem a ausência de credibilidade científica.²

Daí que o objetivo deste artigo de revisão visa sumariar, analisar e sintetizar a informação mais recente e pertinente sobre as bases neurofisiológicas da acupuntura médica para compreensão do seu mecanismo intrínseco e suas aplicações na prática clínica.

Materiais e Métodos

A revisão da literatura foi consultada em bases de dados como a PubMed e Mendeley. Inicialmente foram pré-definidos filtros para ajudarem na restrição e seleção de artigos de uma forma mais eficaz nomeadamente restrição linguística para artigos publicados somente em inglês, sendo que estes deveriam ser recentes, publicados nos últimos 5 anos e apenas foram consultados os que permitiam a leitura do texto completo gratuito. Como tal a pesquisa de revisão de literatura (Fig.1) baseou-se em “acupuncture”, sendo que a acupuntura médica é utilizada para processos de analgesia e como tal também foi considerada a palavra “analgesia” e, por fim, restringir as bases neurofisiológicas da mesma, ou seja, a neurofisiologia envolvida e para isso utilizou-se o termo “neuro”, tendo sido averiguados qualquer tipo de estudo bem como ensaios feitos quer em humanos quer em animais. Após leitura integral dos mesmos foram excluídos alguns artigos por não cumprirem os requisitos estipulados e não apresentarem relevância científica.

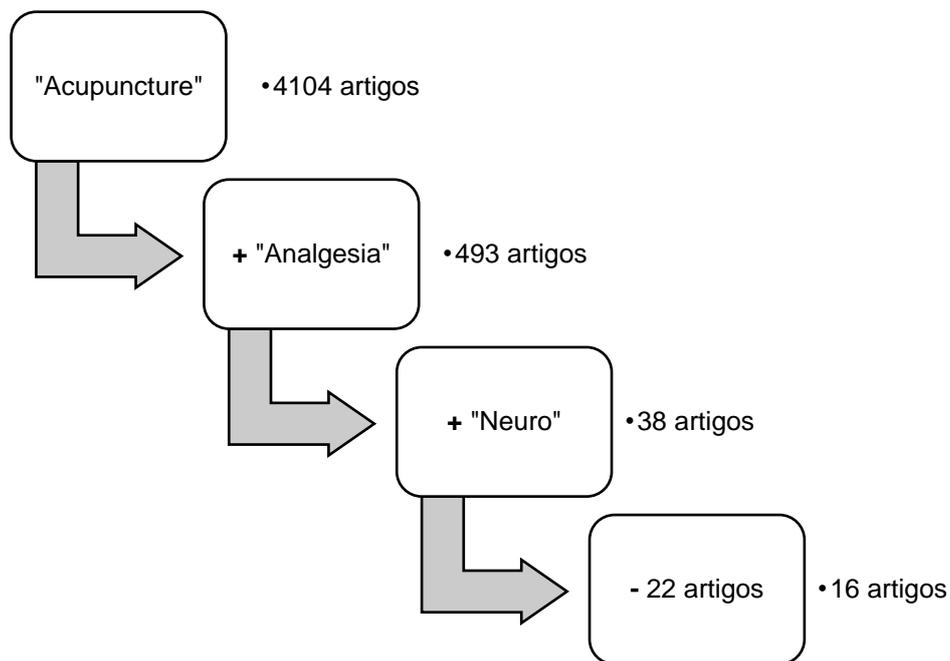


Figura 1: Esquema de pesquisa da revisão de literatura.

Resultados

Teoria “Gate-Control”

Vários estudos sobre a modulação de dor perante a técnica de Acupuntura Médica remetem para a Teoria do “Gate Control”. Esta evidencia que a estimulação elétrica ou manual por punção com agulhas leva à libertação de substâncias endógenas, incluindo neurotransmissores do SNC que irão ser responsáveis pela inibição da sensação de dor.^{4,9} A sensação de dor é proporcional ao número de “loci sensíveis” e dos nociceptores sensibilizados envolvidos. Aquando de um tratamento de acupuntura a punção vai aumentar a pressão sobre o limiar da dor o que pode levar a uma inibição segmentar da medula espinhal com a libertação de substâncias com capacidade de atuação à distância.⁶ Assim, esta teoria explica a contribuição da acupuntura para a diminuição da sensibilização central aquando de um estímulo doloroso. Fazendo jus ao seu nome “Gate-Control” funciona como um portão que controla as substâncias libertadas aquando de um tratamento com esta técnica. Através de estudos^{4,6,7} com doentes e animais com sensação de dor onde foi aplicada esta modalidade terapêutica encontram-se possíveis suspeitas dessas substâncias que contribuem para a modulação da sensação de dor.

I. Via opioide endógena

Segundo Gomes et al.⁴ a substância cinzenta periaqueductal e a medula ventromedial rostral são estruturas ricas em recetores opioides que controlam os mecanismos de modulação de dor, através da modulação da analgesia endógena.⁴ A informação de um estímulo doloroso após chegada ao hipotálamo irá ser analisada pela PAG que a projetará para a RVM, que é a principal mediadora dos neurónios que atuam na analgesia por opiáceos.⁴ Quando estes são estimulados incitam à estimulação por neurotransmissores como a encefalina ou a dinorfina no corno posterior da medula espinhal que ativam os recetores opioides nos axónios das fibras nervosas C e Aδ que transmitiram o estímulo doloroso dos nociceptores ativados na periferia.⁴ Assim, a ativação dos recetores opioides leva à inibição tanto da libertação de substância P, como da ativação dos neurónios responsáveis pela transmissão do sinal de dor até ao trato espinhotalâmico e do núcleo ventroposterolateral do tálamo.⁴

Através de estudos^{4,6,8,10} realizados em animais verificou-se que são ativadas diferentes substâncias que contribuem para a analgesia endógena consoante a frequência de estimulação utilizada na técnica de EA. Para baixas frequências de EA são libertadas substâncias como a encefalina, a β -endorfina e a endomorfina que ativam recetores μ - e δ -opioides.⁶ Enquanto no caso de altas frequências de EA é libertada dinorfina que ativa recetores k-opioides.^{6,8} Afirmando ainda que a combinação de baixas e de altas frequências pode maximizar o efeito terapêutico de analgesia opioide endógena.⁶ Além do que, referem que o processo analgésico pode ser revertido através da administração de baixas doses de opioide antagonista, como a naloxona, juntamente com um anticorpo contra a encefalina ou a dinorfina.⁶

Além disso, estudos recentes¹⁰⁻¹² afirmam que tratamentos com acupuntura contribuem para uma redução do consumo de opioides em doentes com dor crónica. Nos doentes incluídos nestes estudos ficou demonstrado que a acupuntura aplicada em período perioperatório reduziu o consumo de opioides após o procedimento cirúrgico, uma vez que são libertados opioides endógenos que conferem alguma analgesia.¹¹

II. Sistema Serotoninérgico

Vários estudos em animais^{6,13} e em humanos^{4,13} relatam que um dos sistemas que pode estar envolvido é o sistema serotoninérgico. A serotonina é um neurotransmissor sintetizado a partir do aminoácido precursor triptofano e metabolizado em 5-hidroxiindol acetaldéido (5-HIAA) e pode ser quantificado na urina, no soro sanguíneo, no plasma, nas plaquetas e em tecidos.¹³ Os neurónios serotoninérgicos podem ser encontrados no NRM e RVM, provenientes da PAG, que vão ser projetados na medula espinhal.⁶

O trabalho de Lai et al.⁶ teve como objetivo estudar a analgesia pela aplicação de EA em ratos com dor inflamatória. O processo de analgesia foi mediado pelo neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5H-T) que se liga aos recetores 5HT1 e 5HT3. Verificou-se que a serotonina pode diminuir a dor inflamatória mais eficazmente quando aplicadas frequências mais baixas de EA (entre 2 e 10 Hz) do que mais elevadas (100 Hz).⁶ Além disso, Warden¹³ afirma que a acupuntura quando aplicada a doentes com dor crónica aumenta os níveis de serotonina nas plaquetas.

III. Sistema Adrenérgico

Outro sistema que despoleta suspeita no mecanismo de analgesia envolvido na técnica de acupuntura diz respeito ao sistema adrenérgico, uma vez que a noradrenalina é um potente indutor de analgesia na medula espinhal. Na modulação da dor, mais concretamente na via descendente, podem ser libertados neurotransmissores como a adrenalina pelos neurónios nos núcleos da rafe, locus coeruleus da PAG e núcleos A1, A2 e A4-7 do tronco cerebral, que vão passar pelos tratos dorsolaterais da medula espinhal.⁶ Assim, Gomes et al.⁴ e Lai et al.⁶ afirmam que a acupuntura vai desencadear a ativação de mecanismos adrenérgicos e que dessa forma pode reduzir a alodinia.⁶

Segundo este artigo⁶ estudos feitos em animais demonstraram que os recetores que tiveram mais relevância foram os recetores $\alpha 2$ e β -adrenérgicos. Além disso, também é referido noutro estudo⁶ os recetores $\alpha 2C$ vão inibir a libertação de opioides no corno dorsal da medula espinhal.

IV. Sistema Glutamatérgico

O Glutamato e Aspartato são neurotransmissores que apresentam uma atividade excitatória elevada dos neurónios do SNC. O glutamato tem recetores ionotrópicos como ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA), kainato (KA) e N-metil-D-aspartato (NMDA) no corno dorsal dos terminais de fibras da medula espinhal.⁶ Após um impulso nociceptivo vai ser libertada substância P no corno dorsal que irá aumentar a resposta do recetor NMDA e, por isso, propiciar a propagação de estímulos nocivos, além de contribuir para a modulação pré-sináptica da astroglia.⁶

Segundo Lai et al.⁶ vários estudos em animais demonstraram que quando aplicada a técnica de EA há uma diminuição do nível de expressão da subunidade NR-2B do recetor NMDA no corno dorsal da medula espinhal, ou seja, provoca uma regulação negativa da fosforilação deste recetor a nível da medula espinhal que resulta na atenuação da hiperalgesia da dor neuropática.⁶

Outro estudo revela que se além do mencionado for também administrado um antagonista do recetor de NMDA, como por exemplo a ketamina, em baixa concentração, e o efeito da EA sobre o controle da dor neuropática será superior.⁶ Além do mais afirmam que este processo pode ser revertido com a administração de naloxona (antagonista de opioides).⁶

V. Substâncias anti-inflamatórias

O processo de inflamação de uma zona gatilho causa hiperexcitabilidade neuronal e amplifica a nocicepção resultando num processo de dor crónica e neuropática.⁶ Em modelos de estudos de animais o limiar da dor inflamatória usualmente é medido como uma resposta pressão mecânica (alodinia) ou a mudanças térmicas, por norma elevação da temperatura (hiperalgesia térmica).¹⁴

McDonald et al.¹⁴ afirma⁶ que existem estudos que relatam que poucas sessões de EA com baixa frequência (2 Hz) é uma técnica eficaz no alívio da hiperalgesia térmica e alodinia mecânica na dor neuropática em ratos, em comparação com a utilização de altas frequências (100-150 Hz).

Sabe-se que quando uma zona de gatilho está ativa há elevação de concentração de substância P, de bradicinina (BK), de serotonina, de noradrenalina, de fator de necrose tumoral α (TNF- α) e de interleucina-1 β (IL-1 β) devido ao processo inflamatório em comparação com tecido muscular normal.⁶ São estas substâncias químicas que vão ativar os recetores musculares e transferir o impulso nervoso para o cérebro. Além disso, estes produtos químicos também vão recrutar células da microglia que têm como função a libertação de moléculas pró-inflamatórias e a depuração fagocítica das células apoptóticas.⁹ Lim et al.¹⁵ num modelo de estudo com ratos verificou que após a aplicação da técnica de AM a concentração de TNF- α nos soros dos ratos foi menor.

Estudo recente⁶ afirma que após a aplicação de EA há um aumento da produção local de quimiocina, um potente regulador do processo de inflamação, e ativação de péptidos opioides periféricos, que contribuem para a ativação da antinocicepção.⁶ Assim sendo, Lai et al.⁶ e McDonald et al.¹⁴ referem que há uma interação entre os mediadores das respostas anti-inflamatórias e os recetores opioides locais na resposta a um tratamento de acupuntura.^{6,14}

Neuroglia

Há evidências⁹ que referem que as células da glia como a microglia e os astrócitos estão envolvidas na indução e na progressão de uma resposta inflamatória assim como na dor neuropática. Em caso de lesão da medula espinhal pode aumentar acentuadamente a ativação da microglia e, como tal, uma resposta neuronal exagerada, com alterações nos limiares do comportamento da dor.⁹ Estas células quando ativadas são capazes de secretar mediadores pró-inflamatórios neurotóxicos, bem como induzir uma proliferação rápida dos mesmos, levando ao aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS) na região do hipocampo.⁹

Estudos recentes^{6,9} afirmam que a acupuntura inibe a ativação das células da glia e como tal provoca analgesia. Relatam que a EA aliviou os danos provocados pelas ROS no hipocampo e suprimiu significativamente a hipersensibilidade nociceptiva que provocava dor crónica.⁹ Além disso foi demonstrado que atenuou a regulação positiva do antigénio macrófago-1 (MAC-1) que é um marcador de ativação da microglia.⁹

Além do mais, comprovou-se que se adicionar um inibidor da microglia, como a minociclina, ao tratamento com EA aumenta significativamente os efeitos inibitórios na alodinia e na hiperalgesia.⁹ A combinação de EA com uma concentração baixa de propentofilina, um derivado de xantina com efeitos neuroprotetores, levou à supressão dramática da alonidia.⁹ Quanto ao mecanismo desses processos suspeita-se que a EA pode afetar diretamente as células da glia ou indiretamente a via endógena de opioides.⁹

Neuroimagem

Várias pesquisas^{1,16-18} sobre o estudo da atividade cerebral utilizaram como auxiliar exames de imagiologia do cérebro, que mostraram alterações significativas da atividade do mesmo quando de um tratamento de acupuntura.

Alguns estudos^{1,16,17} indicam que existem respostas multidimensionais cerebrais quando da aplicação desta modalidade terapêutica, entre os quais a ativação do sistema sensório-motor cortical e dos córtices somato-sensorial primário e secundário, bem como do sistema límbico. No entanto, a contribuição de cada dimensão para os efeitos da acupuntura não acarreta certezas e por isso ainda é alvo de estudo.

Uma dessas investigações foi elaborada por Hauck et al.¹⁷ que realizou um ensaio clínico controlado com dupla ocultação, envolvendo participantes saudáveis, onde foram testados os efeitos analgésicos de um tratamento real de acupuntura em contraste com um tratamento simulado da mesma, perante dor induzida por laser. Esta pesquisa focou-se na modulação de oscilações gama induzidas por laser em regiões cerebrais relacionadas com a dor, e que foram avaliadas por EEG (Eletroencefalograma).¹⁷ Verificou-se que as oscilações gama no EEG diminuiriam consideravelmente na população onde foi aplicado o tratamento real de acupuntura em comparação com a que foi empregue o simulado.¹⁷ Ademais verificou-se que essas oscilações relacionadas com a dor foram localizadas no córtex pré-frontal bilateralmente, córtex cingulado médio, córtex somato-sensorial primário e ínsula.¹⁷

Um estudo recente¹ relativamente ao que ocorre no cérebro definiu como rede modo padrão (DMN) um sistema que mostra uma atividade cerebral elevada quando o cérebro está em repouso. A imagem por ressonância magnética funcional cerebral em estado de repouso identifica interações de distintas regiões do cérebro, nomeadamente córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, ínsula, entre outros.¹ Constatou-se que as regiões do cérebro que pertencem à DMN se sobrepõem em grande parte às regiões responsivas à acupuntura.¹ Foi demonstrado, através do estudo por fMRI quando de um tratamento com a técnica de acupuntura, que ocorre uma desativação significativa de certas regiões da DMN, em comparação com um tratamento de acupuntura simulado ou apenas estimulação tátil.¹ Porém, Zhang et al.¹ frisa que são necessários mais estudos para comprovar a hipótese de que a acupuntura contribui para a modulação da interação das regiões do cérebro da DMN.

O estudo de Yap et al.⁸ confirma que as evidências de respostas neurofisiológicas são bem esclarecidas a partir da fMRI e PET cerebrais. Corroborando os estudos

anteriormente mencionados, refere relação da rede límbica, hipotálamo e ínsula aquando de um tratamento com acupuntura.⁸

Discussão e Conclusão

Segundo os atuais estudos publicados que abordam as prováveis bases neurofisiológicas da acupuntura médica, a Teoria do “Gate Control” sobressai como o mecanismo subjacente ao efeito analgésico que esta terapia proporciona. Como foi referido nos resultados a sensação de dor desaparece, uma vez que o sinal nociceptivo é inibido antes de conseguir alcançar a área cortical que o irá interpretar como dor.⁴

Verificou-se que a Teoria do “Gate Control” é capaz de explicar como as substâncias que são libertadas aquando de um tratamento com a técnica de acupuntura irão contribuir para a modulação de sensação de dor^{4,6}. Os resultados provenientes de uma variedade de estudos recentes onde foi aplicada a técnica de acupuntura, tanto em humanos como em animais, demonstraram a ativação de diversos sistemas.⁴ De entre estes podemos salientar os sistemas endógeno opioide, serotoninérgico, adrenérgico e glutamatérgico, assim como a atuação de substâncias anti-inflamatórias⁴ e envolvimento da neuroglia.⁶ Atestou-se que aquando de um tratamento de acupuntura estas substâncias irão promover a modulação da sensação dolorosa, confirmando, não só o efeito analgésico que esta terapia proporciona, mas também os intervenientes do mecanismo neurofisiológico que a sustenta.

A dor crónica afeta 20 a 50% da população mundial em idade adulta e é um dos motivos mais frequentes para a prescrição de medicamentos analgésicos a longo prazo, nomeadamente opioides.¹¹ O uso excessivo de opioides pode levar a efeitos adversos consideráveis, como disfunção vesical, supressão imunológica, sedação e até a morte.¹¹ Daí que várias organizações profissionais de saúde comecem a incentivar a promoção de abordagens multidisciplinares, incluindo intervenções não farmacológicas, para reduzir, a longo prazo, o consumo exagerado de opioides.¹¹ Na presente revisão de literatura verificou-se que a AM, bem como a EA, contribuem para a promoção da analgesia opioide endógena^{4,6} e, desta forma, podem contribuir para a redução do consumo de opioides em doentes com dor crónica.¹¹ Constatou-se que a acupuntura é uma modalidade terapêutica com potencial para colmatar e auxiliar o alívio da dor crónica com a estimulação da produção de opioides endógenos fisiológicos.^{4,6} Além disso, foi demonstrado que a combinação de baixas e altas frequências de EA pode maximizar o efeito terapêutico da analgesia opioide endógena, uma vez que são libertadas substâncias distintas como foi comprovado nos resultados.⁶

O corrente estudo demonstrou interação entre os sistemas que são afetados pela técnica de acupuntura.⁶ Podemos realçar o recetor NMDA do sistema glutamatérgico e

sistema opioide endógenos.⁶ Foi também demonstrada interação entre os mediadores das respostas anti-inflamatórias e os recetores opioides locais na resposta a um tratamento de acupuntura.⁶ Já perante a ativação do sistema adrenérgico foi verificado que este pode levar à inibição do sistema opioide endógeno.⁶

Averiguou-se que a acupuntura inibe a ativação das células da glia e, como tal, provoca analgesia e que a EA alivia os danos provocados pelas ROS no hipocampo e suprime, significativamente, a hipersensibilidade nociceptiva que provocava dor crónica.⁹ Daí ter-se reconhecido que o efeito analgésico da acupuntura pode ser parcialmente mediado pela inibição das ROS induzidas por ativação da microglia e resposta inflamatória proporcionando, desta forma, uma possibilidade de tratamento não farmacológico na abordagem terapêutica de uma lesão medular induzida por dor crónica neuropática.⁹

Em jeito de conclusão, o atual artigo compilou estudos recentes de neuroimagem que demonstraram alterações significativas da atividade cerebral em resposta à terapêutica com acupuntura, através de exames imagiológicos como EEG, fMRI e PET cerebrais.¹ Os resultados sugerem que o processo analgésico induzido por acupuntura possa estar relacionado com a regulação de interação entre sistemas corticais, nomeadamente sensorial, límbico e motor, através dos sinais exteroceptivos incitados pela aplicação deste técnica. Parece pois haver fortes suspeitas de bases neurofisiológicas da acupuntura médica, que permitem uma mediação da antinociceção e, como tal, controlo da dor.

Limitações

Como primeira limitação deste trabalho refiro a dificuldade de distinção entre a técnica de acupuntura subjacente à MTC em comparação com a que visa uma Medicina Baseada em Evidência. Os mecanismos neurofisiológicos sugerem um carácter semelhante embora com princípios diferentes, nomeadamente no que denominam como “pontos de acupuntura”, uma vez que na MTC já estão pré-estipulados enquanto na acupuntura médica são apenas referidos “pontos gatilho” perante um estímulo doloroso. Como tal seria importante investigar se o local da puntura influenciará ou não a atividade cerebral e, como tal, os mecanismos estimulados para promoção de um processo de analgesia endógeno. Estes esclarecimentos, num futuro próximo, poderão auxiliara a desenvolver protocolos globais para uniformização desta técnica de acupuntura médica.²

Na mesma linha de pensamento seria importante estudar a duração dos tratamentos e averiguar se influencia a resposta obtida ou, se a partir um certo limiar, já não há efeito da mesma. Não só duração da puntura como também duração de tratamento para uma maior eficácia da analgesia.

Finalizando com a necessidade de mais estudos de investigação para confirmação dos mecanismos neurofisiológicos e em consonância com estudos de neuroimagem que possam comprovar essas suspeitas de mecanismos para difundir a credibilidade científica desta modalidade terapêutica.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, irmã e avós pelo apoio e amor incondicionais.

Ao Eduardo e amigos estou grata pelo amparo e companheirismo ao longo do meu percurso académico.

À Prof. Doutora Maria Filomena Rabaça Roque Botelho agradeço a disponibilidade, orientação e dedicação na realização deste trabalho.

Referências

1. Zhang Y, Zhang H, Nierhaus T, Pach D, Witt CM, Kettner NW. Default Mode Network as a Neural Substrate of Acupuncture: Evidence, Challenges and Strategy. 2019;13(February):1-5. doi:10.3389/fnins.2019.00100
2. Langevin HM, Wayne PM. What Is the Point? The Problem with Acupuncture Research That No One Wants to Talk About. 2018;24(3):200-207. doi:10.1089/acm.2017.0366
3. Sociedade Portuguesa Médica de Acupuntura. A Acupuntura [Web page]. [citado em 01-04-2020]. Disponível a partir de: <https://www.spma.pt/a-acupuntura/>.
4. Gomes R, Lea P, Carlos R. Recent Approaches on Signal Transduction and Transmission in Acupuncture: A Biophysical Overview for Medical Sciences. 2020;13(1). doi:10.1016/j.jams.2019.11.003
5. Quiroz-González S, Torres-Castillo S, López-Gómez RE, Jiménez Estrada I. Acupuncture Points and Their Relationship with Multireceptive Fields of Neurons. *JAMS J Acupunct Meridian Stud.* 2017;10(2):81-89. doi:10.1016/j.jams.2017.01.006
6. Lai HC, Lin YW, Hsieh CL. Acupuncture-Analgesia-Mediated Alleviation of Central Sensitization. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2019;2019(1). doi:10.1155/2019/6173412
7. Kim Y, Park J, Kim S, et al. What intrinsic factors influence responsiveness to acupuncture in pain?: a review of pre-clinical studies that used responder analysis. 2017:1-12. doi:10.1186/s12906-017-1792-2
8. Yap SH. Acupuncture in pain management. *Anaesth Intensive Care Med.* 2016:4-6. doi:10.1016/j.mpaic.2016.06.004
9. Lin L, Skakavac N, Lin X, et al. Acupuncture-induced analgesia: The role of microglial inhibition. *Cell Transplant.* 2016;25(4):621-628. doi:10.3727/096368916X690872
10. Wu SLY, Leung AWN, Yew DTW. Acupuncture for Detoxification in Treatment of Opioid Addiction. 2016;3.
11. Lee S, Jo DH. Acupuncture for reduction of opioid consumption in chronic pain: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).*

2019;98(51):e18237. doi:10.1097/MD.00000000000018237

12. Crawford P, Jackson JT, Ledford CJW. The association between acupuncture training and opioid prescribing practices. *Pain Med (United States)*. 2019;20(5):1056-1058. doi:10.1093/pm/pny243
13. Lee EJ, Warden S. The effects of acupuncture on serotonin metabolism. *Eur J Integr Med*. 2016. doi:10.1016/j.eujim.2016.06.022
14. McDonald JL, Cripps AW, Smith PK. Mediators , Receptors , and Signalling Pathways in the Anti-Inflammatory and Antihyperalgesic Effects of Acupuncture. 2015;2015. doi:10.1155/2015/975632
15. Lim H, Kim M, Lee C, Namgung U. Anti-Inflammatory Effects of Acupuncture Stimulation via the Vagus Nerve. 2016:1-15. doi:10.1371/journal.pone.0151882
16. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. 2008;85(4):355-375. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.05.004
17. Hauck M, Schröder S, Meyer-hamme G, Lorenz J, Friedrichs S. Acupuncture analgesia involves modulation of pain-induced gamma oscillations and cortical network connectivity. 2017;(February):1-12. doi:10.1038/s41598-017-13633-4
18. Mccambridge AB, Zaslowski C, Bradnam L V. Investigating the mechanisms of acupuncture on neural excitability in healthy adults. 2018:71-76. doi:10.1097/WNR.0000000000001159