

LUIZ FABIO DIMOV

Efeito da estimulação elétrica do córtex insular sobre a sensibilidade dolorosa de ratos com neuropatia periférica induzida por um modelo de constrição crônica do nervo isquiático

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Ciências Morfofuncionais

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Camila Squarzoni Dale

Versão original

SÃO PAULO  
2016

## RESUMO

DIMOV, L. F. **Efeito da estimulação elétrica do córtex insular sobre a sensibilidade dolorosa de ratos com neuropatia periférica induzida por um modelo de constrição crônica do nervo isquiático.** 2016. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

A dor neuropática é considerada uma patologia, pois a percepção dolorosa pode ser gerada por estímulos inócuos e espontâneos, perdendo o caráter de alerta da dor fisiológica. A estimulação encefálica é uma alternativa terapêutica aplicada em pacientes com dor neuropática refratária aos tratamentos convencionais. No entanto, parte dos pacientes não responde nem a este tipo tratamento, sugerindo que novos alvos precisam ser encontrados. O córtex insular é capaz de modificar a percepção à dor, uma vez que possui conexões com estruturas encefálicas envolvidas com a via analgésica descendente de dor, via integrações que possibilitam a modulação das dimensões cognitivo-avaliativas, afetivo-motivacionais e sensitivo-discriminativas. O objetivo deste trabalho foi investigar o efeito da estimulação elétrica do córtex insular (EECI) sobre a sensibilidade dolorosa de ratos submetidos ao modelo de constrição crônica do nervo isquiático (CCI), bem como as possíveis vias envolvidas no efeito. Ratos machos Sprague Dawley (280g-340 g) foram submetidos à CCI na coxa direita e eletrodos concêntricos foram implantados no córtex insular do hemisfério cerebral esquerdo. A sensibilidade dolorosa mecânica foi avaliada pelos testes de pressão da pata e por filamentos de von Frey ao final de uma sessão de 15 min de EECI (60 Hz,  $\mu$ s, 1 V). Animais implantados e não estimulados foram avaliados como grupo controle. Para investigar o envolvimento das vias opióide, noradrenérgica, serotoninérgica e/ou canabinóide na antinocicepção induzida pela EECI, grupos distintos de animais receberam **Naloxona** (2 mg/kg s.c.), **loimbina** (30  $\mu$ g em 50  $\mu$ L i.t.), **Metisergida** (30  $\mu$ g em 50  $\mu$ L i.t.) ou **Rimonabanto** (2 mg/kg i.p) antes de serem submetidos à sessão de EECI. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  e.p.m. e analisados estatisticamente usando Análise de Variância (ANOVA) de duas vias, seguido pelo pós-teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). A EECI induziu antinocicepção na pata contralateral ao hemisfério cerebral estimulado, sem alterar o limiar de resposta da pata ipsilateral ( $n =$

13 a 18 animais por grupo). O tratamento com naloxona e rimonabanto reverteram a antinocicepção induzida pela EECl (n = 5 a 8 animais por grupo). Os tratamentos com ioimbina e metisergida não interferiram na antinocicepção provocada pela EECl (n = 6 a 8 animais por grupo). Desta maneira, observamos que a EECl induz antinocicepção em animais submetidos a CCl, sendo que este efeito envolve a participação de opióides e canabinóides, mas não envolve a participação dos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico. Em conclusão, este estudo propõe um novo modelo experimental de estimulação cerebral profunda para o tratamento de dor neuropática e caracteriza o córtex insular como um alvo promissor no estudo de novas terapêuticas para controlar dor crônica refratária.

**Palavras-chave:** Ratos. Dor. Neuropatia periférica. Estimulação cerebral. Córtex Insular.

## ABSTRACT

DIMOV, L. F. **Effect of insular cortex electrical stimulation on painfull sensitivity of rats with a peripheral neuropathy induced by the chronic constriction injury of the sciatic nerve.** 2016. 73 p. Master thesis (Morphofunctional Sciences) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Neuropathic pain is considered a pathology, since the pain perception is generated by innocuous and spontaneous stimuli, losing the characteristics of physiological pain. Brain stimulation is a therapeutic alternative that has been applied in patients refractory to conventional therapy. However, some patients still do not respond even to such treatment, suggesting that more specific targets need to be found. The insular cortex is likely to modify pain perception, once it has connections with brain structures involved with descending analgesic pathway, via integrations that enable the modulation of cognitive-evaluative dimensions, affective-emotional and sensory-discriminative dimensions. The aim of this study was to evaluate the effects of the electrical stimulation of the insular cortex (ICS) on pain sensitivity of rats subjected to an experimental model of peripheral neuropathy induced by chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve, as well as some of the pathways associated to this the effect. Male Sprague Dawley rats were submitted to the CCI on the right tight and concentric electrodes were implanted in the insular cortex of the left brain hemisphere. Mechanical pain sensitivity was evaluated by the paw pressure test and von Frey filaments at the end of a 15-minutes session of ICS (60 Hz, 210 uS, 1 V). Non stimulated implanted rats were used as controls. To investigate the involvement of opioid, noradrenergic, serotonergic and/or cannabinoid pathways on ICS-induced antinociception, different groups of animals received **Naloxone** (2 mg/kg, sc), **Yohimbine** (30 µg in 50 µL saline, it), **Methysergide** (30 µg in 50 µL saline, it), or **Rimonabant** (2 mg/kg, ip) before the ICS. Results were presented as mean ± s.e.m. and statistically analyzed using two-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Tukey post hoc test. ICS induced antinociception in the paw contralateral to the stimulated brain hemisphere, without changing mechanical thresholds of the ipsilateral paw (n = 13 to 18 animals per group). Treatment with naloxone or rimonabant reversed ICS-induced antinociception (n = 5 to 8 animals per group). Treatments with yohimbine or methysergide did not affect the antinociception

caused by ICS (n = 6 to 8 animals per group). Thus, we observed that ICS induces antinociception in animals subjected to CCI, and this effect involves the participation of opioids and cannabinoids and does not involve the participation of the noradrenergic and serotonergic systems. In conclusion, this study proposes a new experimental model of deep brain stimulation for the treatment of neuropathic pain and featuring the insular cortex as a promising target in the study of new therapies to control refractory chronic pain.

**Keywords:** Rats. Pain. Peripheral neuropathy. Brain stimulation. Insular cortex.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Dor, nocicepção e transmissão do impulso nociceptivo

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões (IASP, 1994). A sensação de dor contribui com uma das funções fundamentais do sistema nervoso, que é fornecer informações sobre a ocorrência ou perigo de lesões (RAJA et al., 1999). A dor é o resultado subjetivo da nocicepção, sendo postulado que a nocicepção refere-se à manifestação neurofisiológica gerada por estímulos nocivos, enquanto que a dor também envolve a percepção do estímulo aversivo (MILLAN, 1999; SCHAIBLE; RICHTER, 2004), frequentemente gerando sofrimento, ou seja, reação afetiva negativa elaborada no encéfalo frente à sua ocorrência, medo, ansiedade, depressão e outras condições.

Pode-se destacar a dor fisiológica, a qual alerta o indivíduo de uma lesão iminente (RAJA et al., 1999) e a dor patológica, a qual é reflexo de lesão tecidual que pode estar associada com inflamação ou injúria nervosa (KLAUMANN et al., 2008). As dores patológicas são divididas em inflamatória, neuropática e disfuncional. A dor inflamatória desencadeia a produção de diversos mediadores químicos (citocinas, bradicinina) que atuam tanto ativando receptores para dor quanto diminuindo seu limiar de ativação, levando à hiperalgesia (DRAY, 1995; KIDD; URBAN, 2001). Em geral, nessa situação, a sensação dolorosa cessa com a resolução do processo inflamatório. A dor neuropática é associada a lesões no sistema nervoso, sendo caracterizada por manter as sensações dolorosas mesmo após o tratamento da lesão inicial. Isto acontece, pois ocorrem modificações fenotípicas irreversíveis na estrutura do sistema nociceptivo, desse modo, a dor passa a ter caráter patológico uma vez que perde sua função de alerta (ZIMMERMANN, 2001). Outro tipo de dor patológica descrita é a dor disfuncional, caracterizada por dor generalizada sem uma causa definida, gerada por uma disfunção do sistema nociceptivo (WOOLF, 2010).

A propagação da dor inicia-se pela geração de potenciais de ação nas terminações nervosas das fibras aferentes primárias de pequeno e médio diâmetro,

classificadas como fibras C e A $\delta$ , respectivamente. Estas terminações são denominadas de nociceptores sendo receptores específicos para a dor, os quais respondem a estímulos de origem mecânica, térmica ou química e são diferenciados de outros receptores sensoriais por possuírem limiar de ativação mais alto, sendo normalmente ativados por estímulos de intensidade lesiva (ALMEIDA et al., 2004; RIEDEL; NEECK, 2001). Os neurônios aferentes primários fazem conexões com neurônios de projeção, na coluna posterior da medula espinal (CPME) e levam a informação nociceptiva para centros superiores do Sistema Nervoso Central (SNC). Na medula espinal há também interneurônios excitatórios, que exacerbam os impulsos sensoriais para os neurônios de projeção, e interneurônios inibitórios, que regulam o fluxo de informação nociceptiva para os centros superiores (JESSEL; KELLY, 1991).

Os neurônios de projeção levam a informação nociceptiva, por diferentes vias ascendentes, para estruturas do tronco encefálico e diencéfalo (MILLAN, 1999). A mais proeminente das projeções supraespinais da via nociceptiva é a espinotalâmica (BASBAUM; JESSEL, 2003), a qual se projeta para os núcleos talâmicos específicos: ventral pósterolateral (VPL) e ventral pósteromedial (VPM), envolvidos com os componentes discriminativos da sensibilidade dolorosa e para os núcleos talâmicos inespecíficos: núcleo lateral central e complexo intralaminar, relacionados com os componentes afetivos da dor (JESSEL; KELLY, 1991). Há também descrições de projeções espinotalâmicas que contatam com a porção posterior do núcleo ventral medial do tálamo (VMpo), o qual é considerado um relé relacionado à dor e à sensação de temperatura em humanos (BLOMQUIST et al., 2000; MONTES et al., 2005).

No tálamo ocorre a recepção, integração e transferência do potencial nociceptivo para o córtex cerebral, onde a informação pode ser somatotopicamente organizada (CRAIG; DOSTROVSKY, 1999). Baseando-se em critérios funcionais, as principais regiões corticais envolvidas na resposta dolorosa são os córtices: somatossensorial primário (S-I), somatossensorial secundário (S-II), motor (BROMM; TREEDE, 1987; SCHNITZLER; PLONER, 2000), do cíngulo anterior e insular (BUSHNELL et al., 1999). No entanto, mesmo com tal relevância, o envolvimento dessas regiões corticais durante a percepção da resposta nociceptiva ainda permanece sem ser elucidada.

Dentre as regiões corticais citadas, o córtex insular chama atenção por ser a

região mais frequentemente ativada em estudos de neuroimagem funcional em humanos saudáveis e pacientes com dor neuropática (GARCIA-LARREA; PEYRON, 2013; PEYRON et al., 2000), além de disso as respostas autonômicas frente a experiências emocionais e os estados corporais em geral são representados corticalmente nesta região (MORAGA-AMARO; STEHBERG, 2012). Sendo assim, o córtex insular medeia a consciência interoceptiva e a experiência subjetiva de sentimentos, e pode interferir na percepção dolorosa visto que as emoções interferem de maneira afetiva e motivacional no processo de percepção da dor (CRITCHLEY, 2005; OSSIPOV et al., 2010).

Desta forma, sabendo-se que os comportamentos dolorosos são influenciados por fenômenos ambientais experienciados ou antecipados (OSSIPOV et al., 2010) e considerando que o córtex insular participa dos mecanismos das reações comportamentais e corresponde a área na qual a sensação de dor é julgada por sua gravidade (BALIKI et al., 2009), esta área deve ser considerada como possível elemento de interesse de manipulação para o tratamento da dor.

## **1.2 Sistema supressor de dor**

Em 1911, Head e Holmes postularam a existência de um sistema modulatório de dor descendente (HEAD; HOLMES, 1911). Esta hipótese foi retomada com a elaboração da teoria da comporta (MELZACK; WALL, 1965). Segundo esses autores, fibras A $\beta$  ativam interneurônios inibitórios presentes na substância gelatinosa da CPME, os quais realizam inibição pré-sináptica dos neurônios nociceptivos na medula espinal. Os potenciais gerados por este interneurônios são negativos e se somam aos potenciais positivos das fibras aferentes primárias, modulando o potencial nociceptivo que ascende para os centros superiores (MELZACK; WALL, 1965).

Foi demonstrado que estruturas encefálicas também exercem atividade inibitória sobre os neurônios nociceptivos da CPME, fenômeno confirmado pela demonstração de que a estimulação elétrica de regiões limitadas da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica (PAG) produz analgesia sem afetar outras formas de sensibilidade



(REYNOLDS, 1969).

No SNC há demonstrações da existência de receptores opióides em regiões corticais, amígdala, tálamo, hipotálamo, núcleo acumbens, PAG e substância gelatinosa (KUHAR et al., 1973; YAKSH, 1999). No sistema nervoso periférico, esses receptores foram encontrados em neurônios aferentes primários, gânglios autonômicos, nervos entéricos (NORTH; EGAN, 1983) e gânglio da raiz posterior (COGGESHALL et al., 1997; MANSOUR et al., 1994). Além disso, foi verificado que a PAG e a substância cinzenta periventricular estão diretamente envolvidas com o efeito analgésico induzido pela morfina (LEWIS; GEBHART, 1977).

A PAG recebe aferências de diferentes origens, tais como: hipotálamo, córtex frontal, córtex insular, amígdala, *locus ceruleus*, formação reticular e CPME (BASBAUM et al., 1991) e possui neurônios que se projetam para o bulbo ventromedial rostral (RVM) (SANDKUHLER, 1996). A conexão entre a PAG e o RVM é crítica para a modulação da dor, uma vez que lesões do RVM impedem a analgesia induzida pela PAG (BEHBEHANI; FIELDS, 1979).

Dentre os núcleos do RVM implicados no mecanismo de supressão da dor destacam-se o núcleo magno da rafe (NMR), rico em neurônios serotoninérgicos, e os neurônios da formação reticular que recebem projeções oriundas da PAG, do hipotálamo posterior e do *locus ceruleus*, rico em neurônios noradrenérgicos (BASBAUM, 1999; ROSENFELD, 1994; FIELDS). Neurônios do RVM projetam-se para a medula espinal, onde inibem a transmissão nociceptiva (BASBAUM; FIELDS, 1978).

A CPME é o local onde axônios eferentes de neurônios serotoninérgicos e/ou noradrenérgicos contatam com os neurônios de projeção e com os interneurônios inibitórios encefalinérgicos (JESSELL; KELLY, 1991). Neste local, há também a ativação de interneurônios que inibem a liberação, no neurônio de projeção, de neurotransmissores por interneurônios excitatórios (MALCANGIO; BOWERY, 1996).

Outra estrutura capaz de ativar o sistema analgésico descendente de dor é o córtex cerebral (HAGBARTH; KERR, 1954; OHARA et al., 2005). Há evidências de que colaterais do trato córtico-espinal oriundos do córtex motor e dos córtices S-I e S-II exercem atividade inibitória nos neurônios da CPME (CARPENTER et al., 1962; YUAN et al., 1993). Apesar das observações que sugerem a relação entre atividade cortical e

a modulação do limiar nociceptivo (JASMIN et al., 2003), a participação do córtex cerebral e das suas projeções para estruturas envolvidas na antinocicepção é pouco clara.

Outro sistema endógeno envolvido com as vias nociceptivas é o sistema endocanabinóide, no qual destacam-se os receptores canabinóide do tipo 1 (CB1) e do tipo 2 (CB2) (PERTWEE, 2001). O CB1 é abundante em regiões corticais, hipocampo, gânglios basais e cerebelo (MATSUDA et al., 1990). Além de ser encontrado em estruturas das vias nociceptivas, como córtex do cíngulo anterior, tálamo, PAG, RVM, CPME, gânglio da raiz posterior e fibras aferentes primárias (GLASS et al., 1997; HERKENHAM, 1991; HOHMANN; HERKENHAM, 1999; HOOT et al., 2010; MAIONE et al., 2006). Os efeitos analgésicos de canabinóides são potentes (LICHTMAN et al., 1996) por possuir importante participação da transmissão da dor no SNC (CALIGNANO et al., 1998; RICHARDSON et al., 1998).

### **1.3 Estimulação elétrica encefálica**

Opióides, anticonvulsivos, antidepressivos, antagonistas de NMDA e anti-inflamatórios não-esteróides são normalmente utilizados para o tratamento de dor neuropática (COLLINS et al. 2010; FINNERUP et al., 2015). Em muitos casos, essas terapias são úteis para controlar a dor, porém até 40% dos pacientes são à terapia convencional e permanecem sintomáticos apesar do tratamento farmacológico otimizado (HANSSON et al., 2009).

Nestas condições, a neuromodulação é uma alternativa terapêutica para o tratamento da dor neuropática. O conceito de que a dor pode ser alterada por modulação cortical é confirmada por muitas observações e procedimentos clínicos (FAGUNDES-PEREYRA et al., 2010; GARCIA-LARREA et al., 1999; NGUYEN et al., 2000; RAINOV et al., 1997; SENAPATI et al., 2005a, 2005b). Durante a década de 1990 a utilização de estimulação elétrica epidural cortical para o tratamento da dor neuropática de origem central em humanos foi inicialmente reportada por Tsubokawa et al. (1991). Desde então, a estimulação cortical ganhou atenção por sua eficácia no tratamento de várias síndromes dolorosas (GARCIA-LARREA et al., 1999; NGUYEN, et

al., 1999).

Experimentalmente, Rusina et al. (2005) demonstraram que a estimulação subdural do córtex motor induz antinocicepção contralateral no modelo de pressão de pata de ratos, sem interferir com a resposta nociceptiva dos animais do teste de retirada da cauda. Em adição, foi demonstrado por eletrofisiologia que a inibição da atividade de neurônios da CPME, em resposta a estímulos mecânicos, é induzida por estimulação do S-I e do córtex motor, sendo este efeito observado apenas durante a estimulação (SENAPATI et al., 2005a). Ainda, foi recentemente demonstrado que a estimulação elétrica do córtex motor (ECM) induz antinocicepção em ratos *naive*, devido a inibição de núcleos talâmicos e a desinibição da PAG, sendo esse efeito mediado VPM de ratos com constrição crônica do nervo isquiático (PAGANO et al., 2011).

Da mesma maneira, resultados satisfatórios vêm sendo obtidos a partir de estimulações não invasivas, como a estimulação magnética transcraniana (EMT) (ANDRE-OBADIA et al., 2008; MIGITA et al., 1995) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em pacientes (ANTAL et al., 2010; FREGNI et al., 2006a, 2006b; SOLER et al., 2010) e experimentalmente em animais (LASTE et al., 2012; SPEZIA ADRACHI et al., 2012).

Embora várias teorias tenham sido propostas, não foram ainda determinados os mecanismos que mediam a analgesia induzida pela ECM. A hipótese é de que existam ao menos dois mecanismos simultâneos: a ativação de circuitos envolvidos nos aspectos emocionais da dor e a ativação de circuitos inibitórios para a medula espinal. Estes mecanismos também estariam por trás dos efeitos imediatos e duradouros da ECM. De fato experimentos demonstraram que a ECM é capaz de diminuir a frequência de disparos de potencial de ação de neurônios da CPME, submetidos a estímulos mecânicos de alta intensidade em seus campos receptivos (SENAPATI et al., 2005b). Além disso, estudos de imagem com a tomografia por emissão de pósitrons (*PET-scan*) demonstraram que a ECM desencadeia aumento no fluxo sanguíneo no córtex do cíngulo anterior e na ínsula anterior (associados aos aspectos afetivos da dor), no tálamo lateral e medial (importante relé da circuitaria nociceptiva) e no tronco cerebral (origem das projeções inibitórias descendentes) (GARCIA-LARREA et al., 1999; PEYRON et al., 1995).

Embora a ECM seja um método potencialmente eficaz no tratamento da dor em pacientes selecionados, o alívio da dor é geralmente parcial a longo prazo em cerca de 50% dos pacientes com dor neuropática refratária (FONTAINE et al 2009). Sendo assim, ainda se faz necessária a busca de novos alvos corticais seguros e eficazes para o tratamento destes pacientes. Entre esses potenciais novos alvos corticais, o córtex insular emerge como uma região atraente onde a neuromodulação é capaz de modificar a percepção da dor, motivando a exploração de novas técnicas de neuromodulação para alívio da dor (CIAMPI DE ANDRADE et al., 2012)

Considerando os achados citados anteriormente e as conexões de diversas estruturas encefálicas, o córtex insular vem chamando atenção de nosso grupo de pesquisa, dado que há evidências de que parte das sensações transmitidas pelo trato espinotalâmico lateral conectam com a VMpo e projetam-se na região posterior do córtex insular (região interoceptivo) (BLOMQUIST et al., 2000; CRAIG, 2003a). O córtex insular relaciona-se intimamente aos córtices S-I (SHI; CASSELL, 1998a; SHI; CASSELL, 1998b), S-II (BECHARA; DAMASIO, 2005), pré-frontal (HURLEY et al., 1991), do cíngulo anterior (MORAGA-AMARO; STEHBERG, 2012) e amígdala (NAKASHIMA et al., 2000), via conexões que possibilitam a modulação das dimensões cognitivo-avaliativas, afetivo-emocionais e sensitivo-discriminativas da dor.

Já foi demonstrada a inocuidade da ETM no córtex insular posterior de humanos saudáveis (CIAMPI DE ANDRADE et al., 2012). Este contexto, somado a tudo que foi exposto, sugere que a estimulação elétrica do córtex insular posterior poderá constituir objeto de neuroestimulação com eletrodos implantáveis para tratar a dor neuropática. É possível, portanto, que a estimulação do córtex insular posterior seja melhor alternativa que a ECM para tratar doentes com dor neuropática, uma vez que o estado emocional pode alterar a experiência dolorosa e o córtex insular está estritamente relacionado a interpretações emocionais (OSSIPOV et al., 2010).

#### 1.4 Conexões e funções do córtex insular

O córtex insular foi descrito pela primeira vez por Reil (1809 apud MORAGA-AMARO; STEHBERG, 2012) em 1809, do qual recebeu o nome de "Ilha de Reil". As subdivisões mais aceitas do córtex insular de ratos foram descritas por Cecheto e Saper (1987) com base na citoarquitetura do plano ventrodorsal. Estas incluem três regiões: (1) o córtex insular agranular (IA), (2) o córtex insular disgranular (ID) e (3) o córtex insular granular (IG) (CECHETO; SAPER, 1987).

No plano rostrocaudal, considera-se uma região posterior e outra rostral, a qual é subdividida em: rostral posterior e rostral anterior (MORAGA-AMARO; STEHBERG, 2012). Esta região rostral anterior recebe projeções das regiões da amígdala relacionadas ao movimento (SHI; CASSELL, 1998a), do *locus ceruleus* e do NMR (JASMIN et al., 2003).

A região rostral posterior possui as três subdivisões dorsoventrais descritas (IA, ID e IG) (CECHETO; SAPER, 1987). Em ratos, IG projeta-se, entre outros, aos núcleos: talâmico visceral (divisão parvocelular do núcleo ventral postéro-lateral; VPLpc) (GROENEWEGEN et al., 1988) e reticular (STEHBERG et al., 2001). Corticalmente é conectado com o S-I e o S-II, o córtex infralímbico (HURLEY et al., 1991) e a amígdala (YASUI, 1991). Já o ID projeta-se, entre outros, aos núcleos: tálamo gustativo, VPLpc, núcleo basolateral da amígdala e núcleo central da amígdala (ALLEN, 1991). A parte mais posterior, que se estende no sentido caudal é descrita como estando envolvida em funções sensoriais, incluindo a dor (GAURIAU; BERNARD, 2004; RODGERS et al., 2008).

Em humanos encontram-se ligações do córtex insular com estruturas cerebrais envolvidas na via descendente analgesia (TRACEY; MANTYH, 2007), sendo a região mais frequentemente ativada em estudos de neuroimagem funcional em humanos saudáveis e pacientes com dor neuropática (GARCIA-LARREA; PEYRON, 2013; PEYRON et al., 2000). Ainda, o córtex insular anterior é uma estrutura de interface entre redes de dor sensoriais e límbicas (MESULAM; MUFSON, 1982; CRAIG, 2003b). Em adição, temos o córtex insular-opercular como principal alvo sensorial do sistema espinotâmico em primatas (DUM et al. 2009).

Nosso sistema nervoso responde a experiências emocionais com alterações fisiológicas, principalmente mediadas pelo sistema nervoso autônomo e pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. As emoções são os sentimentos que resultam destas alterações fisiológicas (MORAGA-AMARO; STEHBERG, 2012). O córtex insular é um possível local onde essas respostas autonômicas e estados corporais em geral estão representados corticalmente. Essas representações são criadas em resposta a estímulos emocionais e medeiam a consciência interoceptiva e a experiência subjetiva de sentimentos (CRITCHLEY, 2005).

Estudos experimentais demonstram que o córtex insular está envolvido com percepções somatossensoriais (STEPHANI et al., 2011), como temperatura e dor (OSTROWSKY et al., 2002), e com o processamento das informações víscero-sensoriais (SAPER, 2002). Estudos em humanos têm sugerido funções para o córtex insular relacionado à capacidade de sentir estados emocionais negativos como dor (PEYRON et al., 2000) e exclusão social (EIBENBERGER et al., 2003), e estados emocionais positivos (BARTELS; ZEKI, 2004), como empatia (STERZER et al., 2007). Além de controle cardíaco e percepção corporal (CAMERON, 2002).

O córtex insular é um importante componente do sistema interoceptivo. Cameron (2002) define interocepção como a capacidade de processar informações sensório-perceptivas para os eventos que ocorrem no interior do corpo, incluindo a percepção visceral (ou seja, a percepção consciente da função visceral). A região posterior do córtex insular recebe informações de órgãos internos e da pele, estabelecendo uma representação do estado atual do corpo (KARNATH et al., 2005). A região anterior do córtex insular, mais diretamente ligada as funções emocionais, recebe as informações sensoriais processadas na região posterior, as integra com as informações afetivas e emocionais e produz a percepção final de autoconsciência do corpo (KARNATH et al., 2005).

## 1.5 Dor neuropática e modelo experimental por constrição crônica do nervo isquiático

Segundo a IASP a dor neuropática é aquela iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso (IASP, 1994). A injúria do nervo periférico muitas vezes resulta em dor neuropática crônica, caracterizada por dor espontânea em queimação, alodinia e hiperalgesia (PAYNE, 1986).

A persistência de uma lesão nervosa induz alterações no sistema nervoso periférico, resultando em sensibilização e contribuindo para o desenvolvimento da dor neuropática (DWORKIN et al., 2003). Neste caso, observa-se aumento nos níveis de canais de sódio voltagem-dependente Nav1.8 nos nociceptores, ativação de microglia na CPME e uma reorganização do sistema nervoso simpático que passa a ativar as vias nociceptivas (JOSHI et al., 2006; MCLACHLAN et al., 1993).

A alta frequência de estímulos ectópicos provoca a liberação exacerbada de neurotransmissores excitatórios como Substância P e glutamato na medula espinal, sensibilizando os neurônios desta região (DEVOR; WALL, 1990; GRACEY et al., 1992) o que se traduz no fenômeno de (CAVIEDES; HERRANZ, 2002; LIM et al., 2006). A Substância P ativa os receptores NK1 e NK2 e o glutamato atua sobre receptores AMPA e cainato, promovendo despolarização constante (CAVIEDES; HERRANZ, 2002). Como consequência da sensibilização central, as fibras nociceptivas ascendentes começam a ser estimulados por mecanorreceptores, normalmente envolvidos com transmissão de impulso não nocivos (CAVIEDES; HERRANZ, 2002).

Já o fenômeno de alodinia, no qual a dor é causada por um estímulo que normalmente não provoca dor (IASP, 1994) é observado a partir de mudanças por toda a via nociceptiva. Ocorre uma reorganização central das vias aferentes e fibras A $\beta$  passam a inervar a lâmina II da CPME, transmitindo os estímulos táteis como dolorosos (SCHAIBLE; RICHTER, 2004).

Como as terminações nervosas de fibras C também são lesadas ocorre uma diminuição da liberação de ácido gama-aminobutírico (GABA) pelos neurônios inibitórios espinais (CAVIEDES; HERRANZ, 2002). Além disso, as fibras aferentes

tornam-se sensíveis a mediadores adrenérgicos (DEVOR; SELTZER, 1999; SCHAIBLE; RICHTER, 2004), os quais passam a provocar estímulos ectópicos (DEVOR; GOVRIN-LIPPMANN, 1983). A sensibilização adrenérgica está relacionada com liberação de neuropeptídeos pelas terminações nociceptivas lesadas (NAM et al., 2000).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na dor neuropática são ainda pouco conhecidos, particularmente pela escassez de modelos animais disponíveis para estes estudos. Principalmente nestas últimas duas décadas, vários modelos de dor neuropática foram propostos, os quais têm possibilitado o estudo dos mecanismos fisiopatológicos e de drogas com atividade analgésica neste tipo de dor (SELTZER et al., 1990).

Os modelos experimentais utilizados para o estudo da dor neuropática incluem modelos de dor neuropática induzida por diabetes mellitus e dor provocada por injúrias espinais ou parciais de nervos periféricos (BENNETT; XIE, 1988; KIM; CHUNG, 1992). A injúria parcial de nervos pode ser gerada por constrições crônicas do nervo isquiático (*chronic constriction injury* – CCI) (BENNETT; XIE, 1988). Neste modelo, quatro ligaduras frouxas são realizadas no nervo isquiático, simulando condições clínicas da compressão nervosa como irritação da medula espinal induzida pela hérnia de disco (ZIMMERMANN, 2001). A lesão no nervo gera no membro correspondente hipersensibilidade mecânica e térmica, provocando alterações comportamentais como hiperalgesia, alodinia e dor espontânea (BENNETT; XIE, 1988; PERTWEE, 2001).

Os sintomas hipernociceptivos iniciam-se entre o primeiro e o quinto dia após a indução da lesão e prolongam-se por, pelo menos, dois meses (BENNETT; XIE, 1988). Mudanças estruturais do sistema nervoso também aparecem, como a degeneração de fibras A e a maioria das fibras C (BASBAUM et al., 1991; CARLTON et al., 1991), bem como a sensibilização central (SCHAIBLE; RICHTER, 2004).



## **6 CONCLUSÕES**

A EECI em ratos submetidos ao modelo de CCI induz antinocicepção na pata contralateral ao hemisfério cerebral estimulado, sem alterar o limiar de resposta da pata ipsilateral.

Este efeito envolve a participação de opióides e canabinóides, mas não a participação dos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico.

## REFERENCIAS\*

ADAMS, D. O **Guia do mochileiro das galáxias**. Edição Popular. Rio de Janeiro: Sextante, 2010. 156 p.

AKIL, H.; MAYER, D. J.; LIEBESKIND, J. C. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. **Science**, v. 191, n. 4230, p. 961-962, 1976.

ALLEN, G. V.; SAPER, C. B.; HURLEY, K. M.; CECHETTO, D. F. Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 311, n. 1, p. 1-16, 1991.

ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. **Brain Research**, v. 1000, n. 1, p. 40-56, 2004.

AMARAL, D. G. A organização anatômica do sistema nervoso central. In: KANDELL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M.; SIEGELBAUM, A.; HUDSPETH, J. (Ed.). **Princípios da Neurociência**, Barueri: Manole, 2003, p. 385-399.

AMBRIZ-TUTUTI, M.; SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, V.; DRUCKER-COLÍN, R. Transcranial magnetic stimulation reduces nociceptive threshold in rats. **Journal of Neuroscience Research**, v. 90, n. 5, p. 1085-1095, 2012.

ANDRE-OBADIA, N.; MERTENS, P.; GUEGUEN, A.; PEYRON, R.; GARCIA-LARREA, L. Pain relief by rTMS Differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. **Neurology**, v. 71, n. 11, p. 833-840, 2008.

ANTAL A.; TERNEY, D.; KÜHNEL, S.; PAULUS W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. **Journal Pain Symptom Manage**, v. 39, p. 890-903, 2010.

\* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração, Rio de Janeiro, 2002.

BALIKI, M. N.; GEHA, P. Y.; APKARIAN, A. V. Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation. **Journal of Neurophysiology**, v. 101, n. 2, p. 875-887, 2009.

BARTELS, A.; ZEKI, S. The neural correlates of maternal and romantic love. **Neuroimage**, v. 21, n. 3, p. 1155-1166, 2004.

BASBAUM, A. I.; FIELDS, H. L. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. **Annals of Neurology**, v. 4, p. 451-462, 1978.

BASBAUM, A. I.; FIELDS, H. L. The origin of descending pathways in the dorsolateral funiculus of the spinal cord of the cat and rat: further studies on the anatomy of pain modulation. **Journal of Comparative Neurology**, v. 187, n. 3, p. 513-531, 1979.

BASBAUM, A. I.; GAUTRON, M.; JAZAT, F.; MAYES, M.; GUILBAUD, G. The spectrum of fiber loss in a model of neuropathic pain in the rat: an electron microscopic study. **Pain**, v. 47, n. 3, p. 359-367, 1991.

BASBAUM, A. I.; JESSEL, T. M. Percepção da Dor. In: KANDELL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M.; SIEGELBAUM, A.; HUDSPETH, J. (Ed.). **Princípios da Neurociência**. Tradução: Medeiros, M.A., Barueri: Manole, 2003, p. 472-491.

BECHARA, A.; DAMASIO, A. The somatic marker hypothesis: a neural theory of economic decision. **Games and Economic Behavior**, v. 52, p. 336-372, 2005.

BEHBEHANI, M. M.; FIELDS, H. L. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. **Brain Research**, v. 170, n. 1, p. 85-93, 1979.

BENNETT, G. J.; XIE, Y.-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. **Pain**, v. 33, p. 87-107, 1988.

BLOMQVIST, A.; ZHANG, E.-T.; CRAIG, A. D. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. **Brain**, v. 123, n. 3, p. 601-619, 2000.

BROMM, B.; TREED, R. D. Human cerebral potentials evoked by CO<sub>2</sub> laser stimuli causing pain. **Experimental Brain Research**, v. 67, p. 153-162, 1987.

BUSHNELL, M. C.; DUNCAN, G. H.; HOFBAUER, R. K.; HA, B.; CHEN, J. I.; CARRIER, B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 14, p. 7705-7709, 1999.

CALIGNANO, A.; LA RANA, G.; GIUFFRIDA, A.; PIOMELLI, D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. **Nature**, v. 394, p. 277-281, 1998.

CAMERON, O. G. Definitions. In: CAMERON, O. G. **Visceral Sensory Neuroscience: Interception**, New York: Oxford University Press, 2002, p. 03-07.

CARLTON, S. M.; DOUGHERTY, P. M.; POVER, C. M.; COGGESHALL, R. E. Neuroma formation and numbers of axons in a rat model of experimental peripheral neuropathy. **Neuroscience Letters**, v. 131, n. 1, p. 88-92, 1991.

CARPENTER, D.; LUNDBERG, A.; NORRSELL, U. Effects from the pyramidal tract on primary afferents and on spinal reflex actions to primary afferents. **Experientia**, v. 18, p. 337-338, 1962.

CAVIEDES, B. E.; HERRANZ, J. L. Advances in physiopathology and the treatment of neuropathic pain. **Revista de Neurologia**, v. 35, p.1037-1048, 2002.

CECHETTO, D. F.; SAPER, C. B. Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 262, p. 27-45, 1987.

CHAPLAN, S.; BACH, F.; POGREL, J.; CHUNG, J.; YAKSH, T. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 53, n. 1, p. 55-63, 1994.

CIAMPI de ANDRADE, D.; GALHARDONI, R.; PINTO, L. F.; LANCELOTTI, R.; ROSI, J.; MARCOLIN, M. A.; TEIXEIRA, M. J. Into the Island: A new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 42, n. 6, p. 363-368, 2012.

COGGESHALL, R. E.; ZHOU, S.; CARLTON, S. M. Opioid receptors on peripheral sensory axons. **Brain Research**, v. 764, p. 126-132, 1997.

COLLINS, S.; SIGTERMANS, M. J.; DAHAN, A.; ZUURMOND, W. W.; PEREZ, R. S. NMDA Receptor Antagonists for the Treatment of Neuropathic Pain. **Pain medicine**, v. 11, n. 11, p. 1726-1742, 2010.

CRAIG, A. D. A new view of pain as a homeostatic emotion. **Trends of Neurosciences**, v. 26, n. 6, p. 303-307, 2003a.

CRAIG, A. D. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. **Current Opinion in Neurobiology**. v. 13, p. 500-505, 2003b.

CRAIG, A. D.; DOSTROVSKY J. O. Medulla to thalamus. In: P.D.M. Wall, (Ed.), **Textbook of Pain**, London: Churchill Livingstone, 1999, p. 183-214.

CRITCHLEY, H. D. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. **Journal of Comparative Neurology**, v. 493, p. 154-166, 2005.

DESBONNET, L.; TEMEL, Y.; VISSER-VANDEWALLE, V.; BLOKLAND, A.; HORNIKX, V.; STEINBUSCH, H. W. Premature responding following bilateral stimulation of the rat subthalamic nucleus is amplitude and frequency dependent. **Brain research**, v. 1008, n. 2, p. 198-204, 2004.

DESMEULES, J. A.; CEDRASCHI, C.; RAPITI, E.; BAUMGARTNER, E.; FINCKH, A.; COHEN, P.; DAYER, P.; VISCHER, T. L. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 48, n. 5, p. 1420-1429, 2003.

DEVOR, M.; GOVRIN-LIPPMANN, R. Axoplasmic transport block reduces ectopic impulse generation in injured peripheral nerves. **Pain**, v.16, n.1, p.73-85, 1983.

DEVOR, M.; SELTZER, Z. Pathophysiology of damage nerves in relation to chronic pain. In: WALL, P. D.; MELZACK; R. (Ed.). **Textbook of Pain**, London: Churchill Livingstone, 1999, p.129-164.

DEVOR, M.; WALL, P. D. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve-injured and intact rats. **Journal of Neurophysiology**, v. 64, n. 6, p. 1733-1746, 1990.

DRAY, A. Inflammatory mediator of pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, p. 125-131, 1995.

DUM, R. P.; LEVINTHAL, D. J.; STRICK, P. L. The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 45, p. 14223-14235, 2009.

DWORKIN, R. H.; BACKONJA, M.; ROWBOTHAM, M. C.; ALLEN, R. R.; ARGOFF, C. R.; BENNETT, G. J.; BUSHNELL, M. C.; ... WEINSTEIN, S. M. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. **Archives of Neurology**, v. 60, p. 1524-1534, 2003.

EISENBERGER, N. I.; LIEBERMAN, M. D.; WILLIAMS, K. D. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion, **Science**, v. 302, p. 290–292, 2003.

FAGUNDES-PEREYRA, W. J.; TEIXEIRA, M. J.; REYNS, N.; TOUZET, G.; DANTAS, S.; LAUREAU, E.; BLOND, S. Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 68, n. 6, p. 923-929, 2010.

FANG FANG; H. K. P. Spinal cholinergic and monoamine receptors mediate the antinociceptive effect of morphine microinjected in the periaqueductal gray on the rat tail, but not the feet. **Brain Research**, v. 722, n. 1, p. 95-108, 1996.

FARQUHAR-SMITH, W. P.; JAGGAR, S. I.; RICE, A. S. C. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB1 and CB2-like receptors, **Life Science**, v. 97, n. 1-2, 2002.

FIELDS, H. L.; BASBAUM, A. I. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: WALL, P. D.; MELZACK; R. (Ed.). **Textbook of Pain**, London: Churchill Livingstone, 1999, p. 309-29.

FINN, D. P.; BECKETT, S. R. G.; RICHARDSON, D.; KENDALL, D. A.; MARSDEN; C. A.; CHAPMAN, V. Evidence for differential modulation of conditioned aversion and fear-conditioned analgesia by CB1 receptors. **European Journal of Neuroscience**, v. 20, p. 848-852, 2004.

FINNERUP, N. B.; ATTAL, A. N.; HAROUTOUNIAN, S.; MCNICOL, E.; BARON, R.; DWORKIN, R. H.; KAMERMAN, P. R. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162-173, 2015.

FONOFF, E. T.; DALE, C. S.; PAGANO, R. L.; PACCOLA, C. C.; BALLESTER, G.; TEIXEIRA, M. J.; GIORGI, R. Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opioid system. **Behavioural Brain Research**, v. 196, n. 1, p. 63-70, 2009.

FONTAINE, D.; HAMANI, C.; LOZANO, A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. **Journal of Neurosurgery**, v. 110, p. 251-256, 2009.

FORD, G.K.; MORIARTY, O., OKINE, B.N.; TULLY, E.; MULCAHY, A.; HARHEN, B.; FINN, D.P. Involvement of the endocannabinoid system in attentional modulation of nociceptive behaviour in rats. **European Journal of Pain**, v. 19, n. 8, p. 1177-1178.

FRANCA, N. R.; TONIOLO, E. F.; FRANCIOSI, A. C.; ALVES, A. S., DE ANDRADE, D. C.; FONOFF, E. T., ... DALE, C. S. (2013). Antinociception induced by motor cortex stimulation: Somatotopy of behavioral response and profile of neuronal activation. **Behavioural Brain Research**, v. 250, p. 211-221, 2013.

FREGNI, F.; BOGGIO, P.; LIMA, M.; FERREIRA, M.; WAGNER, T.; RIGONATTI, S.; CASTRO, A. W.; SOUZA, D. R.; RIBERTO, M.; FREEDMAN, S. D.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A. A sham- controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. **Pain**, v. 122, p. 197-209, 2006a.

FREGNI, F.; GIMENES, R.; VALLE, A. C.; FERREIRA, M. J.; ROCHA, R. R.; NATALIE, L.; ... PASCUAL-LEONE, A. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 12, p. 3988-3998, 2006b.

GARCIA-LARREA, L.; PEYRON, R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. **Pain**, v. 154, p. S29-S43, 2013.

GARCIA-LARREA, L.; PEYRON, R.; MERTENS, P.; GREGOIRE, M. C.; LAVENNE, F.; LE BARS, D.; LAURENT, B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. **Pain**, v. 83, p. 259-273, 1999.

GAURIAU, C.; BERNARD, J.-F. Posterior triangular thalamic neurons convey nociceptive messages to the secondary somatosensory and insular cortices in the rat. **The Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 3, p. 752-761, 2004.

GLASS, M.; DRAGUNOW, M.; FAULL, R. L. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. **Neuroscience**, v. 77, n. 2, p. 299-318, 1997.

GRACEY, R. H.; LYNCH, S. A.; BENNETT, G. J. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input, **Pain**, v. 51, n. 2, p. 175-94, 1992.

GROENEWEGEN, H. J. Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat, related to the mediodorsal-prefrontal topography. **Neuroscience**, v. 24, n. 2, p. 379-431, 1988.

GUBELLINI, P.; SALIN, P.; KERKERIAN-LE GOFF, L.; BAUNEZ, C. Deep brain stimulation in neurological diseases and experimental models: from molecule to complex behavior. **Progress in Neurobiology**, v. 89, n. 1, p. 79-123, 2009.

GUINDON, J.; HOHMANN, A. G. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. **British Journal of Pharmacology**, v. 153, n. 2, p. 319-334, 2008.

HAGBARTH, K.-E.; KERR, D. I. B. Central influences on spinal afferent conduction. **Journal of Neurophysiology**, v. 17, n. 3, p. 295-307, 1954.

HANSSON, P. T.; ATTAL, N.; BARON, R.; CRUCCU, G. Toward a definition of pharmaco-resistant neuropathic pain. **European Journal of Pain**, v. 13, n. 5, p. 439-440, 2009.

HEAD, H.; HOLMES, G. Sensory disturbances from cerebral lesions. **Brain**, v. 34, n. 2-3, p. 102-254, 1911.



HERKENHAM, M.; LYNN, A. B.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; DE COSTA, B. R.; RICE, K. C. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. **The Journal of Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 563-583, 1991.

HOHMANN, A. G.; HERKENHAM, M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study. **Neuroscience**, v. 90, n. 3, p. 923-931, 1999.

HOOT, M. R.; SIM-SELLEY, L. J.; POKLIS, J. L.; ABDULLAH, R. A.; SCOGGINS, K. L.; SELLEY, D. E.; DEWEY, W. L. Chronic constriction injury reduces cannabinoid receptor 1 activity in the rostral anterior cingulate cortex of mice. **Brain Research**, v. 21, p. 18-25, 2010.

HURLEY, K. M.; HERBERT, H.; MOGA, M. M.; SAPER, C. B. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 308, n. 2, p. 249-276, 1991.

IASP (International Association for the Study of Pain). **IASP Taxonomy – Introduction to the 1994 list**. (1994). Disponível em: <<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>> Acesso em: 06.abr.2016.

JASMIN, L.; RABKIN, S. D.; GRANATO, A.; BOUDAH, A.; OHARA, P. T. Analgesia and hyperalgesia from GABA mediated modulation of the cerebral cortex. **Nature**, v. 424, p. 316-320, 2003.

JESSEL, T. M.; KELLY, D. D. Pain and Analgesia. In: KANDELL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. (Ed.) **Principles of Neural Science**, New York: Elsevier, 1991, p. 385-399.

JONES, S. L. Descending noradrenergic influences on pain. **Progress in Brain Research**, v. 88, p. 381-394, 1991.

JOSHI, S. K.; MIKUSA, J. P.; HERNANDEZ, G.; BAKER, S.; SHIEH, C. C.; NEELANDS, T.; ... KRAFTE, D. Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. **Pain**, v. 123, n. 1-2, p. 75-82, 2006.

KARNATH, H.-O.; BAIER, B.; NÄGELE, T. Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex? **The Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 31, p. 7134-7138, 2005.

KAWAMATA, T.; OMOTE, K.; TORIYABE, M.; YAMAMOTO, H.; NAMIKI, A. The activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors evokes GABA release in the spinal cord. **Brain Research**, v. 978, p. 250-255, 2003.

KIDD, B. L.; URBAN, L. A. Mechanisms of inflammatory pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 87, n. 1, p. 3-11, 2001.

KIM, S. H.; CHUNG, J. M. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. **Pain**, v. 50, n. 3, p. 355-363, 1992.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor (Pathophysiology of pain). **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.

KLAVIR, O.; WINTER, C.; JOEL, D. High but not low frequency stimulation of both the globus pallidus and the entopeduncular nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 216, p. 84-93, 2011.

KOO, S. T.; LIM, K. S.; CHUNG, K.; JU, H.; CHUNG, J. M. Electroacupuncture-induced analgesia in a rat model of ankle sprain pain is mediated by spinal  $\alpha$ -adrenoceptors, **Pain**, v. 135, n. 1-2, p. 11-19, 2008.

KUHAR, M. J.; PERT, C. B.; SNYDER, S. H. Regional Distribution of Opiate Receptor Binding in Monkey and Human Brain, **Nature**, v. 245, p. 447-50, 1973.

LANZ, S.; SEIFERT, F.; MAIHÖFNER, C. Brain activity associated with pain, hyperalgesia and allodynia: an ALE meta-analysis. **Journal of Neural Transmission**, v. 118, n. 8, p. 1139-1154, 2011.

LASTE, G.; CAUMO, W.; ADACHI, L. N. S.; ROZISKY, J. R.; MACEDO, I. C.; MARQUES FILHO, P. R.; PARTATA, W. A.; FREGNI, F.; TORRES, I. L. S. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. **Experimental Brain Research**, v. 221, n. 1, p. 75-83, 2012.

LEWIS, V. A.; GEBHART, G. F. Evaluation of the periaqueductal central gray (PAG) as a morphine-specific locus of action and examination of morphine-induced and stimulation-produced analgesia at coincident PAG loci. **Brain Research**, v. 124, n. 2, p. 283-303, 1977.

LICHTMAN, A. H.; COOK, S. A.; MARTIN, B. R. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: evidence supporting periaqueductal gray involvement. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 276, n. 2, p. 585-593, 1996.

LIM, J.; LIM, G.; SUNG, B.; WANG, S.; MAO, J. Intrathecal midazolam regulates spinal AMPA receptor expression and function after nerve injury in rats. **Brain Research**, v. 1123, n. 1, p. 80-88, 2006.

MAEDA, Y.; IKEUCHI, M.; WACNIK, P.; SLUKA, K. A. Increased c-fos immunoreactivity in the spinal cord and brain following spinal cord stimulation is frequency-dependent. *Brain research*, v. 1259, p. 40-50, 2009.

MERRILL, D. R.; BIKSON, M.; JEFFERYS, J. G. R. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 141, p. 171-198, 2005

MAIONE, S.; BISOGNO, T.; DE NOVELLIS, V.; PALAZZO, E.; CRISTINO, L.; VALENTI, M.; ... DI MARZO, V. Elevation of endocannabinoid levels in the ventrolateral periaqueductal grey through inhibition of fatty acid amide hydrolase affects descending nociceptive pathways via both cannabinoid receptor type 1 and transient receptor potential vanilloid type-1 receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 316, n. 3, p. 969-982, 2006.

MALCANGIO, M.; BOWERY, N. G. GABA and its receptors in the spinal cord. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 17, n. 12, p. 457-462, 1996.

MANSOUR, A.; FOX, C. A.; BURKE, S.; MENG, F.; THOMPSON, R. C.; AKIL, H.; WATSON, S. J. Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an in situ hybridization study. **Journal of Comparative Neurology**, v. 350, n. 3, p. 412-438, 1994.

MATSUDA, L. A.; LOLAIT, S. J.; BROWNSTEIN, M. J.; YOUNG, A. C.; BONNER, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v. 346, n. 346, p. 561-564, 1990.

MCLACHLAN, E. M.; JANIG, W.; DEVOR, M.; MICHAELIS, M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. **Nature**, v. 363, n. 6429, p. 543-546, 1993.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory. **Science**, v. 150, p. 971-979, 1965.

MESULAM, M. M.; MUFSON, E. J. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. **Journal of Comparative Neurology**, v. 212, n. 1, p. 38-52, 1982.

MHALLA, A.; BAUDIC, S.; ANDRADE, D. C. de; GAUTRON, M.; PERROT, S.; TEIXEIRA, M. J., ATTAL, N.; BOUHASSIRA, D. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. **Pain**, v. 152, n 7, p. 1478–1485, 2011.

MIGITA, K., UOZUMI, T., ARITA, K., MONDEN, S., BURCHIEL, K., YOUNG, R. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain. Commentary. **Neurosurgery**, v. 36, n. 5, p. 1037-1040, 1995.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, p. 1–164, 1999.

MONTES, C.; MAGNIN, M.; MAARRAWI, J.; FROT, M.; CONVERS, P.; MAUGUIERE, F.; GARCIA-LARREA, L. Thalamic thermo-algescic transmission: ventral posterior (VP) complex versus VMpo in the light of a thalamic infarct with central pain. **Pain**. v. 113, p. 223-232, 2005.

MORAGA-AMARO, R.; STEHBERG, J. The Insular Cortex and the Amygdala: Shared Functions and Interactions. In: FERRY, B. (Ed.). **The Amygdala – A Discrete Multitasking Manager**. Rijeka: InTech, 2012, p. 231-256.

NAKASHIMA, M.; UEMURA, M.; YASUI, K.; OZAKI, H.; TABATA, S.; & TAEN, A. An anterograde and retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amygdaloid complex. **Neuroscience Research: The Official Journal of the Japan Neuroscience Society**, v. 36, p. 297-309, p. 2000.

NAM, T. S.; YEON, D. S.; LEEM, J. W.; PAIK, K. S. Adrenergic sensitivity of uninjured C-fiber nociceptors in neuropathic rats. **Yonsei Medical Journal**, v. 41, n. 2, p. 252-257, 2000.

NGUYEN, J. P.; LEFAUCHEUR, J. P.; DECQ, P.; UCHIYAMA, T.; CARPENTIER, A.; FONTAINE, D.; BRUGIERES, P.; POLLIN, B.; FEVE, A.; ROSTAING, S.; CESARO, P.; KRAVEL, Y. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. **Pain**, v. 82, n 3, p. 245-251, 1999.

NGUYEN, J. P.; LEFAUCHER, J. P.; LE GUERINEL, C.; EIZENBAUM, J. F.; NAKANO, N.; CARPENTIER, A. ... KRAVEL, Y. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. **Archives of Medical Research**, v. 31, n. 3, p., 263-265, 2000.

NORTH, R. A.; EGAN, T. M. Action and distributions of opioid peptides in peripheral tissue. **British Medical Bulletin**, v. 39, n. 1, p. 71-75, 1983.

NUTI, C.; PEYRON, R.; GARCIA-LARREA L; BRUNON, J.; LAURENT, B.; SINDOU, M.; MERTENS, P. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy, **Pain**, v. 118, n. 1-2, p. 43-52, 2005.

OHARA, P. T.; VIT, J. P.; JASMIN, L. Cortical modulation of pain. **Cell Molecular Life Science**, v. 62, n. 1, p. 44-52, 2005.

OSSIPOV, M. H.; DUSSOR, G. O.; PORRECA, F. Central modulation of pain. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 3779-3787, 2010.

OSTROWSKY, K.; MAGNIN, M.; RYVLIN, P.; ISNARD, J.; GUENOT, M.; MAUGUIÈRE, F. Representation of Pain and Somatic Sensation in the Human Insula: a Study of Responses to Direct Electrical Cortical Stimulation. **Cerebral Cortex**, v. 12, n. 4, p. 376-385, 2002.

PAGANO, R. L.; ASSIS, D. V.; CLARA, J. A.; ALVES, A. S.; DALE, C. S.; TEIXEIRA, M. J.; FONOFF, E. T.; BRITTO, L. R. Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. **European Journal of Pain**, v. 15, n. 3, p. 268-277, 2011.

PAGANO, R. L.; FONOFF, E. T.; ASSIS, D. V.; ALVES, A. S.; DALE, C.S.; BALLESTER, G.; TEIXEIRA, M. J.; BRITTO, L. R. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. **Pain**, v. 153, n. 12, p. 2359-2369, 2012.

PAXINOS, G. W.; WATSON, C. **The rat brain in stereotaxic coordinates**. San Diego: Academic Press, 2005.

PAYNE, R. Neuropathic Pain Syndromes, with Special Reference to Causalgia and Reflex Sympathetic Dystrophy. **The Clinical Journal of Pain**, v. 2, n. 1, p. 59-73, 1986.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid receptors and pain. **Progress in Neurobiology**, v. 63, n. 5, p. 569–611, 2001.

PEYRON, R.; GARCIA-LARREA, L.; DEIBER, M. P.; CINOTTI, L.; CONVERS, P.; SINDOU, M.; MAUGUIÈRE, F.; LAURENT, B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain. Electrophysiological and PET study. **Pain**, v. 62, p. 275–286, 1995.

PEYRON, R.; LAURENT, B.; GARCIA-LARREA, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. **NeurophysiolClin**, v. 30, p. 263-288, 2000.

RAINOV, N. G.; FELS, C.; HEIDECKE, V.; BURKERT, W. Epidural electrical stimulation of the motor cortex in patients with facial neuralgia. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 99, n. 3, p. 205-209, 1997.

RAJA, S. N.; MEYER, R. A.; RINGKAMP, M.; CAMPBELL, J. N. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: WALL, P. D.; MELZACK, R. (Ed.). **Textbook of Pain**, 4<sup>a</sup> Ed. London: Churchill Livingstone, 1999, p. 11-57.

RANDALL, L. O.; SELITTO, J. J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**, v. 111, n. 4, p. 409-419, 1957.

RASCHE, D.; RUPPOLT, M.; STIPPICH, C.; UNTERBERG, A.; TRONNIER, V. M. Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: a 10 year experience. **Pain**, v. 121, n. 1-2, p. 43-52, 2006.

REIL, J. Die sylvische Grube. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 9, p. 195-208, 1809.

REYNOLDS, D. V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. **Science**, v. 164, p. 444-445, 1969.

RIBERTO, M.; ALFIERI, F. M.; PACHECO, K. M. B.; LEITE, V. D.; KAI-HAMI, H. N.; FREGNI, F.; RIZZO BATTISTELLA, L. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. **The Open Rheumatology Journal**, v. 5, 45-50, 2011.

RICHARDSON, J. D; KILO, S.; HARGREAVES, K. M. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. **The Journal of Neuroscience**, v. 75, n. 1, p. 111-119, 1998.

RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain and antinociception: current concepts. **Zeitschrift für Rheumatologie**, v. 604, n. 6, p. 404-415, 2001.

RODGERS, K. M.; BENISON, A. M.; KLEIN, A.; BARTH, D. S. Auditory, somatosensory, and multisensory insular cortex in the rat. **Cerebral Cortex**, v. 18, p. 2941- 2951, 2008.

RINALDI-CARMONA, M.; PIALOT, F.; CONGY, C.; REDON, E.; BARTH, F.; BACHY, A.; ... LE FUR, G. Characterization and distribution of binding sites for [3 H]-SR 141716A, a selective brain (CB1) cannabinoid receptor antagonist, in rodent brain. **Life Sciences**, v. 58, n. 15, p. 1239-1247, 1996.

ROSENFELD, J. P. Interacting brain stem components of opiate-activated, descending, pain-inhibitory systems. **Neuroscience and Biobehavior Reviews**, v. 18, n. 3, p. 403-409, 1994.

RUSINA, R.; VACULIN, S.; YAMAMOTOVA, A.; BAREK, S.; DVORAKOVA, H.; ROKYTA, R. The effect of motor cortex stimulation in deafferentated rats. **Neuroendocrinology Letters**, v. 26, n 4, p. 283-288, 2005.

SANDKUHLER, J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems, **Progress in Neurobiology**, v. 50, n. 1, p. 49-81, 1996.

SAPER, C. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. **Annual Review of Neuroscience**, v. 25, p. 433-469, 2002.

SCHAIBLE, H. G.; RICHTER, F. Pathophysiology of pain. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 389, n. 4, p. 237-43, 2004.

SCHNITZLER, A.; PLONER, M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. **Clinical Neurophysiology**, v. 17, n. 6, p. 592-603, 2000.

SELTZER, Z. E.; DUBNER, R.; SHIR, Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. **Pain**, v. 43, n. 2, p. 205-218, 1990.

SENAPATI, A. K.; HUNTINGTON, P. J.; LAGRAIZE, S. C.; WILSON, H. D.; FUCHS, P. N.; PENG, Y. B. Electrical stimulation of the primary somatosensory cortex inhibits spinal dorsal horn neuron activity. **Brain Research**, v. 1057, n. 1, p. 134-140, 2005a.

SENAPATI, A. K.; HUNTINGTON, P. J.; PENG, Y. B. Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. **Brain Research**, v. 1036, p. 173-9, 2005b.

SHI, C.; CASSELL, M. Cascade projections from somatosensory cortex to the rat basolateral amygdala via the parietal insular cortex. **Journal of Comparative Neurology**, v. 399, p. 469-491, 1998b.

SHI, C.; CASSELL, M. Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. **Journal of Comparative Neurology**, v. 399, p. 440-468, 1998a.

SOLER, M. D.; KUMRU, H.; PELAYO, R.; VIDAL, J.; TORMOS, J. M.; FREGNI, F.; NAVARRO, X.; PASCUAL-LEONE, A. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. **Brain**, v. 133, n. 9, p. 2565–2577, 2010.



SPEZIA ADACHI, L. N.; CAUMO, W.; LASTE, G.; MEDEIROS, L. F.; ROZISKY, J. R.; de SOUZA, A.; TORRES, I. L. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. **Brain Research**, v. 1489, p. 17-26, 2012.

STAMFORD, J. A. Descending control of pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, p. 217-227, 1995.

STEHBERG, J.; ACUNA-GOYCOLEA, C.; CERIC, F.; TORREALBA, F. The visceral sector of the thalamic reticular nucleus in the rat. **Neuroscience**, v. 106, p. 745-755, 2001.

STEPHANI, C.; VACA, G. F. B.; MACIUNAS, R.; KOUBEISSI, M.; LÜDERS, H. O. Functional neuroanatomy of the insular lobe. **Brain Structure and Function**, v. 216, p.137-149, 2011.

STERZER, P.; STADLER, C.; POUSTKA, F.; KLEINSCHMIDT, A. A structural neural deficit in adolescents with conduct disorder and its association with lack of empathy. **NeuroImage**. v. 37, p. 335-342, 2007.

STRANGMAN, N. M.; PATRICK, S. L.; HOHMANN, A. G.; TSOU, K.; WALKER, J. M. Evidence for a role of endogenous cannabinoids in the modulation of acute and tonic pain sensitivity. **Brain Research**, v. 813, n. 2, p. 323-328, 1998.

TAMADDONFARD, E.; ERFANPARAST, A.; TAATI, M.; DABBAGHI, M. Role of opioid system in verapamil-induced antinociception in a rat model of orofacial pain. **Veterinary Research Forum**, v. 5, n. 1, p. 49-54, 2014.

TEMEL, Y. Deep brain stimulation in animal models. In: Lozano, A. M.; HALLETT, M. (Ed.). Handbook of Clinical Neurology - **Brain Stimulation**. Amsterdam: Elsevier, 2013, p. 19-25.

TRACEY, I.; MANTYH, P. W. The cerebral signature for pain perception and its modulation. **Neuron**, v. 55, n. 3, p. 377-391, 2007.

TSOU, K.; BROWN, S.; SANUDO-PENA, M. C.; MACKIE, K.; WALKER, J. M. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. **Neuroscience**, v. 83, n. 2, p. 393-411, 1998.

TSUBOKAWA, T.; KATAYAMA, Y.; YAMAMOTO, T.; HIRAYAMA, T.; KOYAMA, S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. **Acta Neurochirurgica**, v. 52, p. 137-139, 1991.

VANDERAH, T. W. Pathophysiology of pain. **Medical Clinics of North America**, v. 91, p. 1-12, 2007.

WILLIAMS, J. A.; IMAMURA, M.; FREGNI, F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 41, n. 5, p. 305-311, 2009.

WOOLF, C. J. What is this thing called pain? **The Journal of Clinical Investigation**. v.120, n.11, p.3742-3744. 2010.

YAKSH, T. L. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. **Trends Pharmacology of Science**, v. 20, n. 8, p. 329-337, 1999.

YASUI, Y.; BREDER, C. D.; SAPER, C. B.; CECHETTO, D. F. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 303, p. 355-374, 1991.

YUAN, B.; WANG, G. X.; PANG, T. C.; LIU, X. L. Effects of stimulation of SI cortex and cerebral peduncle on the nociceptive responses of spinal dorsal horn neurons in the rat. **Sheng Li Xue Bao**, v. 45, n. 1, p. 26-35, 1993.

ZIMMERMANN, M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain**, v. 16, n. 2, p. 109-110, 1983.

ZIMMERMANN, M. Pathobiology of neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, v. 429, p. 23-37, 2001.