

ADRIANO CARDOZO FRANCIOSI

**Investigação da neuroplasticidade associada ao efeito terapêutico da
estimulação elétrica cortical em modelos animais de síndromes dolorosas
complexas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Farmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Camila Squarzoni Dale

Versão Original

**São Paulo
2016**

RESUMO

FRANCIOSI, A. C. **Investigação da neuroplasticidade associada ao efeito terapêutico da estimulação elétrica cortical em modelos animais de síndromes dolorosas complexas.** 2016. 77 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciência Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

A dor crônica é o sintoma principal de algumas síndromes complexas caracterizadas pela ausência de lesão no tecido nervoso, sendo agrupadas sob a denominação de dor disfuncional. A Fibromialgia é uma integrante deste grupo com considerável prevalência na população, sendo caracterizada principalmente pela presença de dor crônica disseminada, alterações sensoriais como sensação de inchaço, formigamento e perda de sensibilidade, sintomas não-sensoriais, como fadiga, sono não reparador, rigidez articular, além de comorbidades psiquiátricas como ansiedade e depressão. Com a ausência de tratamento específico, grande parcela dos pacientes fibromiálgicos tornam-se refratários à terapêutica farmacológica adotada. Uma alternativa emergente para o tratamento de pacientes refratários é a estimulação do córtex motor (ECM). Esta abordagem, através de técnicas não-invasivas, tem obtido bons resultados no tratamento de pacientes fibromiálgicos. Embora os mecanismos envolvidos na analgesia induzida pela ECM sejam ainda pouco conhecidos, seu efeito provavelmente está vinculado à modulação da plasticidade sináptica em estruturas neurais que compõem a matriz da dor. Assim, o objetivo deste trabalho foi reproduzir um modelo de fibromialgia induzido pela depleção monoaminérgica, avaliar o efeito antinociceptivo da ECM neste modelo e os níveis de proteínas envolvidas na neuroplasticidade, em áreas cerebrais relacionadas à nocicepção (corno posterior da medula espinal, substância cinzenta periaquedutal (PAG) e córtex cingulado anterior (ACC)). Ratos da linhagem Sprague-Dawley foram tratados sub-cronicamente com reserpina (2 mg/kg, s.c., 3 dias consecutivos) para induzir a depleção monoaminérgica e foram avaliados para alterações de sensibilidade mecânica. A estimulação foi aplicada na área representativa da pata posterior utilizando os seguintes parâmetros: 1 V, 210 μ s e 60 Hz, por 15 minutos. As proteínas BDNF e GDNF foram quantificados por ELISA, e CDNF, TNF- α , GFAP, OX-42, TrkB, AKT e ERK-1/2 através de western blot. A depleção monoaminérgica causou um aumento consistente da sensibilidade mecânica e a ECM foi capaz de restaurar a sensibilidade mecânica dos animais tratados com reserpina, tanto através da aplicação de uma única sessão, quanto com a aplicação de 5 sessões de estimulação. No corno posterior da medula espinal, BDNF diminuiu em função da depleção monoaminérgica, sendo seu níveis restaurados pela aplicação de ECM, que também causou aumento de BDNF no grupo Veículo. A fosforilação do receptor TrkB no corno posterior foi diminuído por múltiplas sessões de ECM concomitantes à depleção monoaminérgica. Na PAG, todas as alterações detectadas ocorreram no grupos tratados com Veículo, havendo aumento de GDNF após sessão única de ECM, e diminuição de GFAP e da fosforilação de AKT e ERK-1/2 em decorrência de múltiplas sessões de ECM. No ACC, a aplicação de múltiplas sessões de ECM diminuiu a fosforilação de AKT no grupo Veículo, enquanto a depleção monoaminérgica causou um aumento de GFAP, que permaneceu em níveis normais nos grupos que receberam ECM. E ainda no ACC, a aplicação de sessão única de ECM aumentou os níveis de BDNF, mas somente na presença de depleção monoaminérgica. Assim, o efeito antinociceptivo da ECM no modelo de fibromialgia

está associada com uma variedade de eventos neuroplásticos diferencialmente alterados nas estruturas envolvidas com a modulação da dor.

Palavras-chave: Dor. Fibromialgia. Estimulação do córtex motor. Neuroplasticidade. Ratos.

ABSTRACT

FRANCIOSI, A. C. **Investigation of neuroplasticity associated with the therapeutic effects of electrical cortical stimulation in animal models of complex painful syndromes.** 2016. 77 p. Ph.D thesis (Pharmacology) – Instituto de Ciência Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Chronic pain is a major symptom of some complex syndromes characterized by absence of nervous tissue damage, being grouped under a denomination of dysfunctional pain. Fibromyalgia is a member of this group with considerable prevalence in the population, being characterized mainly by the presence of chronic widespread pain, sensory alterations as a sensation of swelling, tingling and numbness, non-sensorial symptoms such as fatigue, unrefreshing sleep, joint stiffness, and also, psychiatric comorbidities such as anxiety and depression. Without specific treatment, most fibromyalgic patients become refractory to the adopted pharmacological therapy. An emerging alternative for the treatment of refractory patients is the motor cortex stimulation (MCS). This approach, through non-invasive techniques, has obtained good results in such refractory fibromyalgic patients. Although the mechanisms involved in MCS-induced analgesia are still poorly understood, their effect is likely linked to the modulation of synaptic plasticity in neural structures composing the pain matrix. Thus, the objective of this study was to reproduce a model of fibromyalgia induced by monoaminergic depletion, evaluating the antinociceptive effect of MCS in this model, as well as, the levels of proteins involved in neuroplasticity in cerebral areas related to nociception (spinal cord dorsal horn, periaqueductal gray (PAG) and anterior cingulate cortex (ACC)). Sprague-Dawley rats were treated sub-chronically with reserpine (2 mg / kg, s.c., 3 consecutive days) to induce monoaminergic depletion and were assessed for mechanical sensitivity. The stimulation was applied in the representative area of the hind paw using the following parameters: 1 V, 210 μ s and 60 Hz, for 15 minutes. BDNF and GDNF proteins were quantified by ELISA, and CDNF, TNF- α , GFAP, OX-42, TrkB, AKT and ERK-1/2 by western blotting. The monoaminergic depletion caused a consistent increase in mechanical sensitivity and MCS was able to restore it in animals treated with reserpine, by the application of a single session, as by the application of 5 sessions of MCS. In the spinal cord dorsal horn, BDNF decreased by the monoaminergic depletion, and its levels were restored by MCS, which also caused an increase in BDNF in the Vehicle group. Phosphorylation of the TrkB receptor in the dorsal horn was decreased by multiple session MCS concomitant with monoaminergic depletion. In PAG, all changes were detected in Vehicle-treated groups, being a GDNF increase after single session MCS, and a decrease in GFAP and phosphorylation of AKT and ERK-1/2 by multiple session MCS. In the ACC, multiple session MCS decreased AKT phosphorylation in Vehicle group, while the monoaminergic depletion caused an increase in GFAP, which remained at normal levels in the groups receiving MCS. In addition, in the ACC, a single session of MCS increased BDNF levels, but only in the presence of monoaminergic depletion. Thus, the antinociceptive effect of MCS in the fibromyalgia model is associated with a variety of differentially altered neuroplastic events in structures involved in pain modulation.

Keywords: Pain. Fibromyalgia. Motor cortex stimulation. Neuroplasticity. Rats.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Dor

A sensação dolorosa é desagradável e pode progredir para níveis debilitantes e prejudicar a qualidade de vida e execução das tarefas cotidianas. Fisiologicamente, a dor é desencadeada por estímulos potencialmente lesivos, de diversas modalidades (térmica, mecânica, química), tendo assim, um importante papel na manutenção da integridade do organismo. A função de alerta da dor é também essencial após a ocorrência de lesão tecidual, uma vez que assegura comportamentos de precaução para com a área lesada. Embora funcionais e até mesmo consideradas fisiológicas, as situações acima descrevem dois subtipos de dor, nociceptiva e inflamatória respectivamente, que diferem em características e mecanismos¹.

Diferentemente do que acontece com a dor nociceptiva e inflamatória, em que a sensação termina com o cessar do estímulo ou resolução do processo inflamatório, lesões no sistema nervoso, podem levar a um quadro de manutenção das sensações dolorosas, mesmo após a cura da lesão inicial. Desta maneira a dor passa a ter caráter patológico, sendo por isso chamada dor neuropática².

Curiosamente, existem ainda, situações em que as sensações dolorosas originam-se e são mantidas sem que sejam detectados sinais de processo inflamatório, ou tampouco qualquer tipo de lesão ao sistema nervoso. Estas condições vêm sendo chamadas de dor disfuncional, exatamente por ser postulado que a gênese da dor seja a disfunção do sistema nociceptivo^{3; 4}. Algumas síndromes dolorosas disfuncionais possuem etiologia conhecida, como a eritromelalgia, causada por uma mutação com ganho-de-função no canal de sódio Nav1.7, Porém a maioria não tem etiologia definida, como é o caso da síndrome de dor complexa regional-tipo 1, da síndrome do intestino irritável e da fibromialgia⁴.

1.2 Síndrome Fibromiálgica

A fibromialgia é uma síndrome complexa caracterizada principalmente pela presença de dor crônica disseminada. Além da ocorrência de dor espontânea, a percepção dolorosa se apresenta de forma desproporcionalmente exagerada frente a estímulos nódicos (hiperalgesia) e também pode ser evocada por diferentes modalidades de estímulos inócuos (alodinia). Além de dor, pode haver outras alterações sensoriais como sensação de inchaço, formigamento e perda de

sensibilidade, bem como sintomas não-sensoriais, como fadiga, sono não reparador, rigidez articular, além de comorbidades psiquiátricas como ansiedade e depressão.

Por ser desconhecida a etiologia e não haver marcadores ou qualquer tipo de exame laboratorial, o diagnóstico da fibromialgia é essencialmente clínico. Atualmente o critério diagnóstico estabelecido pelo Colégio Americano de Reumatologia em 2010, consiste na avaliação dos sintomas através de duas escalas, uma para averiguar a distribuição dos sintomas dolorosos (índice de dor disseminada – WPI) e outra para a intensidade dos sintomas dolorosos e não-dolorosos (escala de severidade de sintomas – SS). E para que seja satisfeito o diagnóstico, é preciso uma combinação de valores obtidos nas duas escalas ($WPI \geq 7$ e $SS \geq 5$ ou $WPI 3-6$ e $SS \geq 9$), que os sintomas avaliados por estas ferramentas estejam presentes a pelo menos 3 meses na mesma intensidade e que não haja doença que os justifique⁵.

Apesar das variações em função do critério diagnóstico utilizado e dos status socioeconômicos da população avaliada, as estimativas dão conta de uma prevalência média de 2,7% na população geral, numa proporção 3:1 de mulheres para homens⁶. Além disso, com idade média de 50 anos, estes pacientes compõem a população economicamente ativa. Isto, aliado ao alto grau de debilidade e baixo índice de qualidade de vida reportado pelos pacientes⁷, está associado à queda de produtividade, afastamentos e perda de emprego⁸, o que inevitavelmente implica em um problema de saúde-pública.

Com relação à patogênese da fibromialgia, a ausência de lesão ou processo inflamatório detectável somado à complexa sintomatologia, apontam para alterações no funcionamento de estruturas do sistema nervoso central. Em suporte a essa hipótese, estudos clínicos mostram alterações nos níveis de vários neurotransmissores no fluido cérebro-espinal de pacientes fibromiálgicos, como aumento de Substância P⁹, Met-enkefalina¹⁰, glutamato, fator de crescimento do nervo (NGF) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)¹¹, e diminuição de somatostatina, fator neurotrófico derivado da glia (GDNF)¹² e dos metabólitos de noradrenalina, dopamina e serotonina¹³. A diminuição no *turnover* dos neurotransmissores monoaminérgicos tem uma implicação direta na sinalização nociceptiva, uma vez que importantes regiões do sistema de controle descendente (bulbo rostral ventromedial (RVM) e *locus ceruleus* (LC)) sinalizam através desses transmissores (serotonina e noradrenalina, respectivamente). Adicionalmente, outra

evidência que sugere o envolvimento da disfunção dos sistemas monoaminérgicos com a neurobiologia da fibromialgia é a associação entre a ocorrência de polimorfismos no gene da enzima catecol O-metiltransferase (COMT) (responsável pelo metabolismo de monoaminas) e a severidade dos sintomas nos pacientes fibromiálgicos^{14; 15; 16}. Porém, este mecanismo parece ser apenas mais um na constelação de alterações observadas no sistema nervoso de pacientes fibromiálgicos. Por exemplo, estudos utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) demonstraram uma desregulação no sistema opioidérgico endógeno, como resultado da diminuição na disponibilidade de receptores μ opióide (MOR)^{17; 18}. Esses resultados se alinham com o nível elevado de opióides endógenos encontrados no líquido cérebro-espinhal dos pacientes, de modo que tal aumento crônico no tônus opioidérgico pode levar à dessensibilização e infra-regulação dos receptores. Tais resultados também corroboram o fato de fármacos opióides serem ineficazes no tratamento da fibromialgia. Reforçando ainda mais o componente central na neurobiologia da fibromialgia, estudos de neuroimagem por ressonância magnética em pacientes fibromiálgicos mostram um aumento da conectividade entre áreas envolvidas com processamento da informação dolorosa como amígdala, córtex cingulado anterior (ACC), ínsula e substância cinzenta periaquedutal (PAG)^{19; 20}. Outros trabalhos mostram através de ressonância funcional, que a ativação de tais áreas é exacerbada em pacientes fibromiálgicos quando submetidos a um estímulo doloroso^{21; 22}.

Aliados a estas evidências, na tarefa de melhor entender os mecanismos fisiopatológicos da fibromialgia, modelos animais têm sido sugeridos²³. Tentando exatamente reproduzir um achado clínico, a diminuição dos neurotransmissores monoaminérgicos, Nagakura demonstrou que tal depleção, farmacologicamente induzida pela administração de reserpina, desencadeia redução dos limiares de sensibilidade, alterações comportamentais associadas à depressão, além de reponsividade terapêutica similar à observada na prática clínica²⁴.

Embora tenha havido algum progresso no entendimento de alguns mecanismos associados a sua patogênese, o tratamento farmacológico da fibromialgia é baseado em inibidores de recaptção de serotonina/noradrenalina (duloxetina e minalciprana), anticonvulsivantes (pregabalina) e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), sendo que apenas os três primeiros possuem utilização aprovada e apenas em alguns países. E

ainda, a eficácia desses medicamentos é muito baixo, com apenas a minoria dos pacientes apresentando alívio significativo dos sintomas²⁵. Uma opção que emerge para o tratamento destes pacientes refratários à terapêutica farmacológica é o uso de técnicas neuromodulatórias principalmente tendo o córtex motor como alvo.

1.3 Estimulação do córtex motor

A estimulação do córtex motor (ECM) como tratamento da dor neuropática é um procedimento recente, sendo primeiramente demonstrado por Tsubokawa no início dos anos 90. Neste trabalho seminal, foi demonstrado que a estimulação elétrica do córtex motor produzia melhor controle da dor do que a estimulação do córtex somatossensorial e até mesmo a estimulação do tálamo²⁶. Desde então, a estimulação do córtex motor tem sido utilizada no tratamento da dor neuropática de diversas etiologias e que se apresentam refratárias ao tratamento farmacológico²⁷. Do mesmo modo, o córtex motor vem sendo abordado como alvo de técnicas não-invasivas como a estimulação magnética transcraniana (TMS) e a estimulação transcutânea por corrente contínua (tDCS). Através dessas duas técnicas, a estimulação do córtex motor tem mostrado resultados satisfatórios e promissores no tratamento da fibromialgia^{28; 29}.

Embora seja demonstrado que aproximadamente 80% dos pacientes inicialmente responsivos à estimulação epidural continuam a se beneficiar de efeitos significativos, uma parcela considerável dos pacientes (por volta de 40%) não respondem satisfatoriamente à estimulação epidural ou por TMS^{30; 31; 32}. Felizmente, a responsividade ao TMS é um bom preditivo de resposta à estimulação invasiva³³, e por conseguinte, uma forma de selecionar bons-respondedores e evitar o fracasso de um procedimento cirúrgico complexo.

Para que a estimulação do córtex motor alcance resultados melhores e para um número maior de pacientes, é fundamental que se compreenda os mecanismos por trás dos efeitos. Uma característica importante da estimulação do córtex motor diz respeito à intensidade do estímulo. Independente da técnica utilizada, epidural ou TMS, a estimulação é administrada em intensidades inferiores ao limiar de resposta motora. Tais estímulos sublimiáres são mais propensos a ativar os axônios do que propriamente os corpos celulares³⁴. Deste modo, impulsos ortodrômicos e antidrômicos são conduzidos a áreas distantes do córtex motor³⁵. Tal característica

fornece o substrato neurobiológico para dois aspectos do efeito terapêutico da ECM, a ativação de áreas envolvidas no processamento da informação dolorosa e os efeitos de longo prazo associados à neuroplasticidade.

Com relação à ativação de áreas relacionadas ao processamento da informação dolorosa, também chamada de matriz da dor, estudos de neuroimagem demonstraram que a ECM desencadeia aumento no fluxo sanguíneo no ACC 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 descendentes)^{36; 37}. Similarmente, trabalhos realizados em animais experimentais demonstram o mesmo perfil de atividade neuronal (imunoreatividade à proteína Fos), sendo aumento de expressão no ACC e PAG, e diminuição da expressão no tálamo ventral/lateral e no corno posterior da medula espinal³⁸. Reforçando o papel da ativação do circuito descendente no efeito da ECM, a administração do antagonista opióide naloxona, sistemicamente³⁹ ou microinjetado na PAG⁴⁰, bem como a inibição farmacológica do RVM⁴¹, que recebe projeções da PAG, revertem o efeito antinociceptivo da ECM. Adicionalmente, corroborando a hipótese de que, além da ativação do circuito descendente, a ECM também opere através da ativação de circuitos envolvidos nos aspectos emocionais da dor⁴², um estudo de ressonância magnética funcional em animais demonstrou que o efeito antinociceptivo da ECM está associado à diminuição na atividade do córtex pré-frontal⁴³. Ainda, outro trabalho utilizando uma abordagem comportamental com a aplicação de condicionamento operante demonstrou que a ECM apresenta efeito sobre dor espontânea em ratos com lesão medular, efeito este, que envolve mecanismos de recompensa⁴⁴.

Apesar destas evidências, pouco se sabe a respeito dos mecanismos moleculares, principalmente os associados ao efeito tardio da ECM. Nesse sentido, algumas possibilidades emergem das características dos impulsos elétricos gerados pela ECM, como citada anteriormente. Por exemplo, enquanto os impulsos ortodrômicos podem influenciar a plasticidade sináptica aumentando a liberação de neurotransmissores do terminal pré-sináptico, os impulsos antidrômicos podem levar a liberação de transmissores retrógrados ou modificar a disponibilidade e a cinética de receptores pós-sinápticos, e assim modular fenômenos plásticos. Porém a maneira como tais fenômenos neuroplásticos tomam lugar na estimulação do córtex motor, continuam pouco compreendidos.

1.4 Neuroplasticidade

A plasticidade sináptica nada mais é senão o remodelamento morfológico e funcional da sinapse culminando com a alteração de sua atividade, seja no sentido do aumento ou da diminuição da sua eficiência. O aumento da eficiência sináptica, por exemplo, pode ser desencadeado por diversos tipos de eventos celulares e que impactam em seu decurso e duração, dentre os quais, a ativação de proteínas de sinalização, a incorporação de receptores e canais à membrana e a ativação da transcrição gênica⁴⁵. Cada vez mais moléculas são associadas à neuroplasticidade na dor patológica, porém algumas já figuram como clássicos, dado o volume de dados que reforçam suas importâncias. Por exemplo os receptores glutamatérgicos N-metil D-Aspartato (NMDA) e ácido α -Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), proteínas quinases como proteína quinase C (PKC) e quinase regulada por sinal extracelular (ERK), fatores de transcrição como proteína de ligação ao elemento responsivo do AMP cíclico (CREB) e fatores neurotróficos e seus receptores como BDNF e quinase relacionada à tropomiosina B (TrkB)⁴⁶.

Os fatores neurotróficos ou neurotrofinas, além de essenciais para a diferenciação e sobrevivência de linhagens neuronais durante o desenvolvimento, têm mostrado possuir papel chave na plasticidade sináptica em diversas regiões do sistema nervoso⁴⁷. O BDNF ao ligar-se à isoforma completa de seu receptor específico TrkB desencadeia uma atividade catalítica de autofosforilação, seguida pela fosforilação de sítios de ligação à enzimas, como a fosfolipase C- γ , e a ativação sequencial de cascatas de sinalização que culminam, por exemplo, com a ativação da proteína quinase dependente de cálcio/calmodulina II (CamKII) que leva à incorporação de vesículas contendo receptores à membrana plasmática ou a ativação de ERK-1/2 que transloca ao núcleo e por sua vez ativa o fator de transcrição CREB⁴⁸;
49; 50.

Não obstante a sua elaborada cascata de sinalização, BDNF merece ainda um lugar de destaque devido à complexidade de mecanismos que controla e a que está submetido, como a regulação epigenética da expressão via microRNA⁵¹, secreção de forma não-processada e madura⁵², que interagem com diferentes receptores⁵³, liberação por dendritos e sinalização autócrina⁵⁴, além de localização pré- e pós-sináptica de pelo menos 3 isoformas distintas de seu receptor^{55; 56}.

A demonstração de que BDNF é essencial para a plasticidade sináptica hipocampal e a formação e consolidação da memória levou a um grande interesse por esta família de proteínas e suas funções⁵⁷. Isto desencadeou a descoberta de novos fatores neurotróficos, como a famílias dos fatores neurotróficos gliais⁵⁸ e nos últimos anos, de novos integrantes como o fator neurotrófico dopaminérgico cerebral (CDNF) e fator neurotrófico derivado de astrócitos mesencefálico (MANF)⁵⁹. Apesar de não serem conhecidos os seus receptores, sabe-se que estas neurotrofinas desempenham função protetora de neurônios dopaminérgicos em modelos animais de lesão induzida por 6-hidroxi-dopamina e 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP)^{60; 61}, provavelmente através do mecanismo de proteção ao estresse do retículo endoplasmático⁶².

Além da plasticidade funcional decorrente da interação entre os elementos moleculares citados, as células gliais perfazem junto aos neurônios os elementos celulares que estabelecem a plasticidade estrutural. Embora amplamente estabelecido o papel do astrócitos e da micróglia nas situações patológicas como a dor neuropática^{63; 64}, vem sendo demonstrado que ambas células gliais também desempenham importante papel na neuroplasticidade de condições fisiológicas, como a seleção e eliminação de sinapses em processos cognitivos e de memória^{65; 66}.

Tendo em vista que fenômenos neuroplásticos estão associados ao efeito terapêutico da estimulação do córtex motor, e que a fisiopatologia da síndrome fibromiálgica também esteja associada a tais fenômenos, é essencial entender de que forma se estabelecem as alterações moleculares e celulares subjacentes à doença e à terapia, e de que maneira elas interagem para culminar na resolução ou melhora dos sintomas.

2 CONCLUSÕES

O modelo de fibromialgia induzido pela depleção monoaminérgica acarretou aumento da sensibilidade mecânica cutânea e profunda em ratos. A estimulação do córtex motor, aplicada através de protocolos de sessão única e de sessões múltiplas foi capaz de reverter a hipersensibilidade induzida pelo modelo de fibromialgia. Tanto a hipersensibilidade desencadeada pelo modelo empregado, como o efeito antinociceptivo da estimulação, encontrou paralelo em alterações moleculares nas regiões avaliadas. No corno posterior da medula espinal, BDNF e TrkB estão associados à hipersensibilidade e ao efeito antinociceptivo de ECM. Na PAG, os astrócitos, GDNF e a ativação de AKT e ERK-1/2 mostraram-se envolvidos apenas no efeito antinociceptivo de ECM. E, no ACC, enquanto a ativação de AKT parece estar envolvida apenas no efeito antinociceptivo da ECM, astrócitos e BDNF estão envolvidos com a hipersensibilidade e o efeito terapêutico de ECM.

REFERÊNCIAS*

- 1 SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. Can we conquer pain? **Nat Neurosci**, v. 5 Suppl, p. 1062-1067, Nov 2002. ISSN 1097-6256 (Print)1097-6256.
- 2 ZIMMERMANN, M. Pathobiology of neuropathic pain. **Eur J Pharmacol**, v. 429, n. 1-3, p. 23-37, Oct 19 2001. ISSN 0014-2999 (Print)0014-2999. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 3 WOOLF, C. J. What is this thing called pain? **J Clin Invest**, v. 120, n. 11, p. 3742-3744, Nov 2010. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci45178> >.
- 4 COSTIGAN, M.; SCHOLZ, J.; WOOLF, C. J. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. **Annu Rev Neurosci**, v. 32, p. 1-32, 2009. ISSN 0147-006x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531> >.
- 5 WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 5, p. 600-610, May 2010. ISSN 2151-464x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20140> >.
- 6 QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Curr Pain Headache Rep**, v. 17, n. 8, p. 356, Aug 2013. ISSN 1534-3081. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5> >.
- 7 VERBUNT, J. A.; PERNOT, D. H.; SMEETS, R. J. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. **Health Qual Life Outcomes**, v. 6, p. 8, 2008. ISSN 1477-7525. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-6-8> >.
- 8 SKAER, T. L. Fibromyalgia: disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden. **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 5, p. 457-466, May 2014. ISSN 1170-7690. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-014-0137-y> >.
- 9 RUSSELL, I. J. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. **Arthritis Rheum**, v. 37, n. 11, p. 1593-1601, Nov 1994. ISSN 0004-3591 (Print)0004-3591. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 10 BARANIUK, J. N. et al. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 5, p. 48, Dec 09 2004. ISSN 1471-2474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-5-48> >.
- 11 SARCHIELLI, P. et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. **J Pain**, v. 8, n. 9, p. 737-745, Sep 2007. ISSN 1526-5900 (Print)1526-5900. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2007.05.002> >.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- 12 SARCHIELLI, P. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. **Cephalalgia**, v. 26, n. 4, p. 409-415, Apr 2006. ISSN 0333-1024 (Print)0333-1024. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01048.x> >.
- 13 RUSSELL, I. J. et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 35, n. 5, p. 550-556, May 1992. ISSN 0004-3591 (Print)0004-3591. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 14 FERNANDEZ-DE-LAS-PENAS, C. et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences anxiety, depression, and disability, but not pressure pain sensitivity, in women with fibromyalgia syndrome. **J Pain**, v. 13, n. 11, p. 1068-1074, Nov 2012. ISSN 1526-5900. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.08.001> >.
- 15 MARTINEZ-JAUAND, M. et al. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. **Eur J Pain**, v. 17, n. 1, p. 16-27, Jan 2013. ISSN 1090-3801. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00153.x> >.
- 16 DESMEULES, J. et al. Central pain sensitization, COMT Val158Met polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. **J Pain**, v. 15, n. 2, p. 129-135, Feb 2014. ISSN 1526-5900. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.004> >.
- 17 HARRIS, R. E. et al. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. **J Neurosci**, v. 27, n. 37, p. 10000-10006, Sep 12 2007. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2849-07.2007> >.
- 18 SCHREPF, A. et al. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. **Pain**, v. 157, n. 10, p. 2217-2225, Oct 2016. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000633> >.
- 19 TRUINI, A. et al. Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia. **Clin Exp Rheumatol**, v. 34, n. 2 Suppl 96, p. S129-133, Mar-Apr 2016. ISSN 0392-856X (Print)0392-856x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 20 ICHESCO, E. et al. Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. **Eur J Pain**, v. 20, n. 7, p. 1079-1089, Aug 2016. ISSN 1090-3801. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.832> >.
- 21 DIERS, M. et al. Differential central pain processing following repetitive intramuscular proton/prostaglandin E(2) injections in female fibromyalgia patients and healthy controls. **Eur J Pain**, v. 15, n. 7, p. 716-723, Aug 2011.

- ISSN 1090-3801. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.12.002> >.
- 22 PUJOL, J. et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. **PLoS One**, v. 4, n. 4, p. e5224, 2009. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005224> >.
- 23 DESANTANA, J. M.; DA CRUZ, K. M.; SLUKA, K. A. Animal models of fibromyalgia. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n. 6, p. 222, 2013. ISSN 1478-6354. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/ar4402> >.
- 24 NAGAKURA, Y. et al. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. **Pain**, v. 146, n. 1-2, p. 26-33, Nov 2009. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.05.024> >.
- 25 HAUSER, W. et al. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. **Arthritis Res Ther**, v. 16, n. 1, p. 201, Jan 17 2014. ISSN 1478-6354. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/ar4441> >.
- 26 TSUBOKAWA, T. et al. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 14, n. 1, p. 131-134, Jan 1991. ISSN 0147-8389 (Print)0147-8389. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 27 NUTI, C. et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. **Pain**, v. 118, n. 1-2, p. 43-52, Nov 2005. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214292> >.
- 28 PASSARD, A. et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. **Brain**, v. 130, n. Pt 10, p. 2661-2670, Oct 2007. ISSN 1460-2156. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17872930> >.
- 29 MHALLA, A. et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. **Pain**, v. 152, n. 7, p. 1478-1485, Jul 2011. ISSN 1872-6623. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397400> >.
- 30 FONTAINE, D.; HAMANI, C.; LOZANO, A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. **J Neurosurg**, v. 110, n. 2, p. 251-256, Feb 2009. ISSN 0022-3085 (Print)0022-3085. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3171/2008.6.17602> >.
- 31 LIMA, M. C.; FREGNI, F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. **Neurology**, v. 70, n. 24, p. 2329-2337, Jun 10 2008. ISSN 0028-3878. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000314649.38527.93> >.

- 32 LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol**, v. 125, n. 11, p. 2150-2206, Nov 2014. ISSN 1388-2457. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021> >.
- 33 LEFAUCHEUR, J. P. et al. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. **J Pain**, v. 12, n. 10, p. 1102-1111, Oct 2011. ISSN 1526-5900. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2011.05.004> >.
- 34 LEFAUCHEUR, J. P. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. **Pain**, v. 157 Suppl 1, p. S81-89, Feb 2016. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000401> >.
- 35 LEFAUCHEUR, J. P. Neurophysiology of cortical stimulation. **Int Rev Neurobiol**, v. 107, p. 57-85, 2012. ISSN 0074-7742 (Print)0074-7742. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-404706-8.00005-x> >.
- 36 GARCIA-LARREA, L. et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. **Pain**, v. 83, n. 2, p. 259-273, Nov 1999. ISSN 0304-3959 (Print)0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 37 PEYRON, R. et al. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. **Neuroimage**, v. 34, n. 1, p. 310-321, Jan 01 2007. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.037> >.
- 38 PAGANO, R. L. et al. Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. **Eur J Pain**, v. 15, n. 3, p. 268.e1-14, Mar 2011. ISSN 1532-2149. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817578> >.
- 39 FONOFF, E. T. et al. Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opioid system. **Behav Brain Res**, v. 196, n. 1, p. 63-70, Jan 3 2009. ISSN 0166-4328. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2008.07.027> >.
- 40 CHIOU, R. J.; CHANG, C. W.; KUO, C. C. Involvement of the periaqueductal gray in the effect of motor cortex stimulation. **Brain Res**, v. 1500, p. 28-35, Mar 15 2013. ISSN 0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.022> >.
- 41 VIISANEN, H.; PERTOVAARA, A. Roles of the rostroventromedial medulla and the spinal 5-HT(1A) receptor in descending antinociception induced by motor cortex stimulation in the neuropathic rat. **Neurosci Lett**, v. 476, n. 3, p. 133-137, Jun 07 2010. ISSN 0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.014> >.

- 42 GARCIA-LARREA, L.; PEYRON, R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. **Neuroimage**, v. 37 Suppl 1, p. S71-79, 2007. ISSN 1053-8119 (Print)1053-8119. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.062> >.
- 43 JIANG, L. et al. Motor cortex stimulation suppresses cortical responses to noxious hindpaw stimulation after spinal cord lesion in rats. **Brain Stimul**, v. 7, n. 2, p. 182-189, Mar-Apr 2014. ISSN 1876-4754. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2013.12.013> >.
- 44 DAVOODY, L. et al. Conditioned place preference reveals tonic pain in an animal model of central pain. **J Pain**, v. 12, n. 8, p. 868-874, Aug 2011. ISSN 1526-5900. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2011.01.010> >.
- 45 LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. **J Pain**, v. 10, n. 9, p. 895-926, Sep 2009. ISSN 1528-8447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712899> >.
- 46 LUO, C.; KUNER, T.; KUNER, R. Synaptic plasticity in pathological pain. **Trends Neurosci**, v. 37, n. 6, p. 343-355, Jun 2014. ISSN 0166-2236. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2014.04.002> >.
- 47 PARK, H.; POO, M. M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. **Nat Rev Neurosci**, v. 14, n. 1, p. 7-23, Jan 2013. ISSN 1471-003x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3379> >.
- 48 ERNFORS, P.; BRAMHAM, C. R. The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP. **Trends Neurosci**, v. 26, n. 4, p. 171-173, Apr 2003. ISSN 0166-2236 (Print)0166-2236. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-2236\(03\)00064-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-2236(03)00064-x) >.
- 49 NUMAKAWA, T. et al. BDNF function and intracellular signaling in neurons. **Histol Histopathol**, v. 25, n. 2, p. 237-258, Feb 2010. ISSN 0213-3911. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 50 MINICHIELLO, L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 12, p. 850-860, Dec 2009. ISSN 1471-003x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2738> >.
- 51 CAPUTO, V. et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression is regulated by microRNAs miR-26a and miR-26b allele-specific binding. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. e28656, 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0028656> >.
- 52 YANG, J. et al. Neuronal release of proBDNF. **Nat Neurosci**, v. 12, n. 2, p. 113-115, Feb 2009. ISSN 1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2244> >.

- 53 REICHARDT, L. F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. In: (Ed.). **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v.361, 2006. p.1545-1564. ISBN 0962-8436 (Print)1471-2970 (Electronic).
- 54 HARWARD, S. C. et al. Autocrine BDNF-TrkB signalling within a single dendritic spine. **Nature**, v. 538, n. 7623, p. 99-103, Sep 28 2016. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature19766> >.
- 55 SALIO, C. et al. Ultrastructural evidence for a pre- and postsynaptic localization of full-length trkB receptors in substantia gelatinosa (lamina II) of rat and mouse spinal cord. **Eur J Neurosci**, v. 22, n. 8, p. 1951-1966, Oct 2005. ISSN 0953-816X (Print)0953-816x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04392.x> >.
- 56 FENNER, B. M. Truncated TrkB: beyond a dominant negative receptor. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 23, n. 1-2, p. 15-24, Feb-Apr 2012. ISSN 1359-6101. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2012.01.002> >.
- 57 MALCANGIO, M.; LESSMANN, V. A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. **Trends Pharmacol Sci**, v. 24, n. 3, p. 116-121, Mar 2003. ISSN 0165-6147. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628355> >.
- 58 AIRAKSINEN, M. S.; SAARMA, M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. **Nat Rev Neurosci**, v. 3, n. 5, p. 383-394, May 2002. ISSN 1471-003X (Print)1471-003x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrn812> >.
- 59 LINDHOLM, P.; SAARMA, M. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors. **Dev Neurobiol**, v. 70, n. 5, p. 360-371, Apr 2010. ISSN 1932-8451. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/dneu.20760> >.
- 60 AIRAVAARA, M. et al. CDNF protects the nigrostriatal dopamine system and promotes recovery after MPTP treatment in mice. **Cell Transplant**, v. 21, n. 6, p. 1213-1223, 2012. ISSN 0963-6897. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3727/096368911x600948> >.
- 61 LINDHOLM, P. et al. Novel neurotrophic factor CDNF protects and rescues midbrain dopamine neurons in vivo. **Nature**, v. 448, n. 7149, p. 73-77, Jul 05 2007. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature05957> >.
- 62 PARKASH, V. et al. The structure of the conserved neurotrophic factors MANF and CDNF explains why they are bifunctional. **Protein Eng Des Sel**, v. 22, n. 4, p. 233-241, Apr 2009. ISSN 1741-0126. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/protein/gzn080> >.
- 63 INOUE, K.; TSUDA, M. Microglia and neuropathic pain. **Glia**, v. 57, n. 14, p. 1469-1479, Nov 01 2009. ISSN 0894-1491. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/glia.20871> >.

- 64 ROMERO-SANDOVAL, A. et al. A comparison of spinal Iba1 and GFAP expression in rodent models of acute and chronic pain. **Brain Res**, v. 1219, p. 116-126, Jul 11 2008. ISSN 0006-8993 (Print)0006-8993. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.05.004> >.
- 65 MORRIS, G. P. et al. Microglia: a new frontier for synaptic plasticity, learning and memory, and neurodegenerative disease research. **Neurobiol Learn Mem**, v. 105, p. 40-53, Oct 2013. ISSN 1074-7427. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2013.07.002> >.
- 66 CHUNG, W. S.; ALLEN, N. J.; EROGLU, C. Astrocytes Control Synapse Formation, Function, and Elimination. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 7, n. 9, 2015. ISSN 1943-0264 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a020370> >.
- 67 ZIMMERMANN, M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. **Pain**, v. 16, n. 2, p. 109-110, Jun 1983. ISSN 0304-3959 (Print)0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 68 FONOFF, E. T. et al. Functional mapping of the motor cortex of the rat using transdural electrical stimulation. **Behav Brain Res**, v. 202, n. 1, p. 138-141, Aug 24 2009. ISSN 0166-4328. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.018> >.
- 69 TAL, M.; BENNETT, G. J. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. **Pain**, v. 57, n. 3, p. 375-382, Jun 1994. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7936715> >.
- 70 CODERRE, T. J. et al. Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. **Pain**, v. 112, n. 1-2, p. 94-105, Nov 2004. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494189> >.
- 71 CHAPLAN, S. R. et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. **J Neurosci Methods**, v. 53, n. 1, p. 55-63, Jul 1994. ISSN 0165-0270 (Print)0165-0270. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 72 LUCAS, J. M.; JI, Y.; MASRI, R. Motor cortex stimulation reduces hyperalgesia in an animal model of central pain. **Pain**, v. 152, n. 6, p. 1398-1407, Jun 2011. ISSN 1872-6623. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396776> >.
- 73 FRANÇA, N. R. et al. Antinociception induced by motor cortex stimulation: somatotopy of behavioral response and profile of neuronal activation. **Behav Brain Res**, v. 250, p. 211-221, Aug 2013. ISSN 1872-7549. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692698> >.

- 74 FREGNI, F. et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 12, p. 3988-3998, Dec 2006. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133529> >.
- 75 CASTILLO SAAVEDRA, L.; MENDONCA, M.; FREGNI, F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. **Med Hypotheses**, v. 83, n. 3, p. 332-336, Sep 2014. ISSN 1532-2777. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992875> >.
- 76 VILLAMAR, M. F. et al. Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. **J Pain**, v. 14, n. 4, p. 371-383, Apr 2013. ISSN 1528-8447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415877> >.
- 77 YAJIMA, Y. et al. Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic pain-like state in mice. **J Neurochem**, v. 93, n. 3, p. 584-594, May 2005. ISSN 0022-3042 (Print)0022-3042. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03045.x> >.
- 78 MILETIC, G.; MILETIC, V. Increases in the concentration of brain derived neurotrophic factor in the lumbar spinal dorsal horn are associated with pain behavior following chronic constriction injury in rats. **Neurosci Lett**, v. 319, n. 3, p. 137-140, Feb 22 2002. ISSN 0304-3940 (Print)0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 79 FANG, M. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor contributes to delayed inflammatory hyperalgesia in adjuvant rat pain model. **Neuroscience**, v. 117, n. 3, p. 503-512, 2003. ISSN 0306-4522 (Print)0306-4522. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 80 DONG, Z. Q. et al. Changes of expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and its receptor in dorsal root ganglions and spinal dorsal horn during electroacupuncture treatment in neuropathic pain rats. **Neurosci Lett**, v. 376, n. 2, p. 143-148, Mar 11 2005. ISSN 0304-3940 (Print)0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2004.11.044> >.
- 81 LINDAHL, M.; SAARMA, M.; LINDHOLM, P. Unconventional neurotrophic factors CDF and MANF: Structure, physiological functions and therapeutic potential. **Neurobiol Dis**, Jul 15 2016. ISSN 0969-9961. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.009> >.
- 82 LIU, H.; TANG, X.; GONG, L. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor and cerebral dopamine neurotrophic factor: New endoplasmic reticulum stress response proteins. **Eur J Pharmacol**, v. 750, p. 118-122, Mar 05 2015. ISSN 0014-2999. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.01.016> >.

- 83 XU, J. T. et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the neuropathic pain induced by Lumbar 5 ventral root transection in rat. **Pain**, v. 123, n. 3, p. 306-321, Aug 2006. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.03.011> >.
- 84 WOOLF, C. J. et al. Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor alpha. **Br J Pharmacol**, v. 121, n. 3, p. 417-424, Jun 1997. ISSN 0007-1188 (Print)0007-1188. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0701148> >.
- 85 BEATTIE, E. C. et al. Control of synaptic strength by glial TNFalpha. **Science**, v. 295, n. 5563, p. 2282-2285, Mar 22 2002. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1126/science.1067859> >.
- 86 SANTELLO, M.; VOLTERRA, A. TNFalpha in synaptic function: switching gears. **Trends Neurosci**, v. 35, n. 10, p. 638-647, Oct 2012. ISSN 0166-2236. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2012.06.001> >.
- 87 ARORA, V. et al. Curcumin ameliorates reserpine-induced pain-depression dyad: behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 10, p. 1570-1581, Nov 2011. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.012> >.
- 88 IKEDA, H.; KIRITOSHI, T.; MURASE, K. Contribution of microglia and astrocytes to the central sensitization, inflammatory and neuropathic pain in the juvenile rat. **Mol Pain**, v. 8, p. 43, Jun 15 2012. ISSN 1744-8069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-8-43> >.
- 89 BEGGS, S.; SALTER, M. W. Microglia-neuronal signalling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. **Curr Opin Neurobiol**, v. 20, n. 4, p. 474-480, Aug 2010. ISSN 0959-4388. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2010.08.005> >.
- 90 TAVES, S. et al. Microglia and Spinal Cord Synaptic Plasticity in Persistent Pain. **Neural Plast**, v. 2013, 2013. ISSN 2090-5904 (Print)1687-5443 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2013/753656> >.
- 91 PEZET, S. et al. Noxious stimulation induces Trk receptor and downstream ERK phosphorylation in spinal dorsal horn. **Mol Cell Neurosci**, v. 21, n. 4, p. 684-695, Dec 2002. ISSN 1044-7431 (Print)1044-7431. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 92 XU, Q. et al. Spinal phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling cascades in inflammation-induced hyperalgesia. **J Neurosci**, v. 31, n. 6, p. 2113-2124, Feb 09 2011. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2139-10.2011> >.

- 93 SHI, T. J. et al. Expression of p-Akt in sensory neurons and spinal cord after peripheral nerve injury. **Neurosignals**, v. 17, n. 3, p. 203-212, 2009. ISSN 1424-862x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1159/000210400> >.
- 94 SHI, X. D. et al. Activation of spinal ERK1/2 contributes to mechanical allodynia in a rat model of postoperative pain. **Mol Med Rep**, v. 7, n. 5, p. 1661-1665, May 2013. ISSN 1791-2997. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2013.1347> >.
- 95 OBATA, K.; NOGUCHI, K. MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity. **Life Sci**, v. 74, n. 21, p. 2643-2653, Apr 09 2004. ISSN 0024-3205 (Print)0024-3205. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2004.01.007> >.
- 96 STEPHENS, R. M. et al. Trk receptors use redundant signal transduction pathways involving SHC and PLC- γ 1 to mediate NGF responses. **Neuron**, v. 12, n. 3, p. 691-705, 1994/03/01 1994. ISSN 0896-6273. Disponível em: < <http://www.cell.com/article/0896627394902232/abstract> >. Disponível em: < <http://www.cell.com/article/0896627394902232/fulltext> >. Disponível em: < <http://www.cell.com/article/0896627394902232/pdf> >.
- 97 BELCHEVA, M. M.; COSCIA, C. J. Diversity of G Protein-Coupled Receptor Signaling Pathways to ERK/MAP Kinase. **Neurosignals**, v. 11, n. 1, p. 34-44, 2002. ISSN 1424-862X (Print)1424-8638 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 98 HEINRICHER, M. M. et al. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. **Brain Res Rev**, v. 60, n. 1, p. 214-225, Apr 2009. ISSN 0165-0173 (Print)0165-0173. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.009> >.
- 99 BENARROCH, E. E. Periaqueductal gray: an interface for behavioral control. **Neurology**, v. 78, n. 3, p. 210-217, Jan 17 2012. ISSN 0028-3878. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823fcdee> >.
- 100 GUO, W. et al. Supraspinal brain-derived neurotrophic factor signaling: a novel mechanism for descending pain facilitation. **J Neurosci**, v. 26, n. 1, p. 126-137, Jan 04 2006. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.3686-05.2006> >.
- 101 MERIGHI, A. Targeting the glial-derived neurotrophic factor and related molecules for controlling normal and pathologic pain. **Expert Opin Ther Targets**, v. 20, n. 2, p. 193-208, 2016. ISSN 1472-8222. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2016.1085972> >.
- 102 KIMURA, M. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-mediated enhancement of noradrenergic descending inhibition in the locus coeruleus exerts prolonged analgesia in neuropathic pain. **Br J Pharmacol**, v. 172, n. 10, p. 2469-2478, May 2015. ISSN 0007-1188. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13073> >.

- 103 CHU, H. et al. Effect of periaqueductal gray melanocortin 4 receptor in pain facilitation and glial activation in rat model of chronic constriction injury. **Neurol Res**, v. 34, n. 9, p. 871-888, Nov 2012. ISSN 0161-6412. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1179/1743132812y.0000000085> >.
- 104 ZHUANG, X. et al. Contribution of Pro-inflammatory Cytokine Signaling within Midbrain Periaqueductal Gray to Pain Sensitivity in Parkinson's Disease via GABAergic Pathway. **Front Neurol**, v. 7, p. 104, 2016. ISSN 1664-2295. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2016.00104> >.
- 105 ZHANG, F. et al. Selective activation of microglia in spinal cord but not higher cortical regions following nerve injury in adult mouse. **Mol Pain**, v. 4, p. 15, Apr 18 2008. ISSN 1744-8069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-4-15> >.
- 106 NI, H. D. et al. Glial activation in the periaqueductal gray promotes descending facilitation of neuropathic pain through the p38 MAPK signaling pathway. **J Neurosci Res**, v. 94, n. 1, p. 50-61, Jan 2016. ISSN 0360-4012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23672> >.
- 107 YIN, J. B. et al. Neurochemical properties of BDNF-containing neurons projecting to rostral ventromedial medulla in the ventrolateral periaqueductal gray. **Front Neural Circuits**, v. 8, p. 137, 2014. ISSN 1662-5110. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fncir.2014.00137> >.
- 108 RENN, C. L. et al. Full-length tropomyosin-related kinase B expression in the brainstem in response to persistent inflammatory pain. **Neuroreport**, v. 17, n. 11, p. 1175-1179, Jul 31 2006. ISSN 0959-4965 (Print)0959-4965. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnr.0000215771.61355.e1> >.
- 109 NORCINI, M. et al. Supraspinal role of protein kinase C in oxaliplatin-induced neuropathy in rat. **Pain**, v. 146, n. 1-2, p. 141-147, Nov 2009. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.017> >.
- 110 HUTCHISON, W. D. et al. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. **Nat Neurosci**, v. 2, n. 5, p. 403-405, May 1999. ISSN 1097-6256 (Print)1097-6256. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/8065> >.
- 111 SHYU, B. C.; CHEN, W. F.; SHIH, H. C. Electrically and mechanically evoked nociceptive neuronal responses in the rat anterior cingulate cortex. **Acta Neurochir Suppl**, v. 101, p. 23-25, 2008. ISSN 0065-1419 (Print)0065-1419. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 112 BLISS, T. V. et al. Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. **Nat Rev Neurosci**, v. 17, n. 8, p. 485-496, Aug 2016. ISSN 1471-003x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2016.68> >.
- 113 THIBAULT, K. et al. BDNF-dependent plasticity induced by peripheral inflammation in the primary sensory and the cingulate cortex triggers cold

- allodynia and reveals a major role for endogenous BDNF as a tuner of the affective aspect of pain. **J Neurosci**, v. 34, n. 44, p. 14739-14751, Oct 29 2014. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0860-14.2014> >.
- 114 YASUDA, S. et al. Imipramine ameliorates pain-related negative emotion via induction of brain-derived neurotrophic factor. **Cell Mol Neurobiol**, v. 34, n. 8, p. 1199-1208, Nov 2014. ISSN 0272-4340. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-014-0097-y> >.
- 115 DING, Z. et al. Normalizing GDNF expression in the spinal cord alleviates cutaneous hyperalgesia but not ongoing pain in a rat model of bone cancer pain. **Int J Cancer**, v. 140, n. 2, p. 411-422, Jan 15 2017. ISSN 0020-7136. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.30438> >.
- 116 GYARFAS, T. et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) by anti-parkinsonian drug therapy in vivo. **Cell Mol Neurobiol**, v. 30, n. 3, p. 361-368, Apr 2010. ISSN 0272-4340. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-009-9458-3> >.
- 117 JIA, D. et al. TNF-alpha involves in altered prefrontal synaptic transmission in mice with persistent inflammatory pain. **Neurosci Lett**, v. 415, n. 1, p. 1-5, Mar 19 2007. ISSN 0304-3940 (Print)0304-3940. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2006.12.032> >.
- 118 LU, Y.; ZHU, L.; GAO, Y. J. Pain-related aversion induces astrocytic reaction and proinflammatory cytokine expression in the anterior cingulate cortex in rats. **Brain Res Bull**, v. 84, n. 2, p. 178-182, Feb 01 2011. ISSN 0361-9230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.12.007> >.
- 119 SONG, Q.; LIU, M. G.; ZHUO, M. Minocycline does not affect long-term potentiation in the anterior cingulate cortex of normal adult mice. **Mol Pain**, v. 11, p. 25, May 02 2015. ISSN 1744-8069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/s12990-015-0025-2> >.
- 120 CHEN, F. L. et al. Activation of astrocytes in the anterior cingulate cortex contributes to the affective component of pain in an inflammatory pain model. **Brain Res Bull**, v. 87, n. 1, p. 60-66, Jan 04 2012. ISSN 0361-9230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.09.022> >.
- 121 NARITA, M. et al. Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex. **Pain**, v. 152, n. 6, p. 1358-1372, Jun 2011. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.016> >.
- 122 ZHANG, L. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the rostral anterior cingulate cortex (rACC) contributes to neuropathic spontaneous pain-related aversion via NR2B receptors. **Brain Res Bull**, v. 127, p. 56-65, Oct 2016. ISSN 0361-9230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.016> >.

- 123 THIBAULT, K. et al. Orofacial Neuropathic Pain Leads to a Hyporesponsive Barrel Cortex with Enhanced Structural Synaptic Plasticity. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0160786, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160786> >.
- 124 DAI, R. P. et al. Biphasic activation of extracellular signal-regulated kinase in anterior cingulate cortex distinctly regulates the development of pain-related anxiety and mechanical hypersensitivity in rats after incision. **Anesthesiology**, v. 115, n. 3, p. 604-613, Sep 2011. ISSN 0003-3022. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182242045> >.
- 125 WEI, F.; ZHUO, M. Activation of Erk in the anterior cingulate cortex during the induction and expression of chronic pain. **Mol Pain**, v. 4, p. 28, Jul 23 2008. ISSN 1744-8069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-4-28> >.
- 126 CAO, H. et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase in the anterior cingulate cortex contributes to the induction and expression of affective pain. **J Neurosci**, v. 29, n. 10, p. 3307-3321, Mar 11 2009. ISSN 0270-6474. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4300-08.2009> >.
- 127 TOYODA, H. et al. Roles of the AMPA receptor subunit GluA1 but not GluA2 in synaptic potentiation and activation of ERK in the anterior cingulate cortex. **Mol Pain**, v. 5, p. 46, Aug 10 2009. ISSN 1744-8069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-5-46> >.
- 128 TOYODA, H. et al. Requirement of extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase for long-term potentiation in adult mouse anterior cingulate cortex. **Mol Pain**, v. 3, p. 36, Dec 01 2007. ISSN 1744-8069. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-3-36> >.
- 129 AKSAMITIENE, E.; KIYATKIN, A.; KHOLODENKO, B. N. Cross-talk between mitogenic Ras/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance. **Biochem Soc Trans**, v. 40, n. 1, p. 139-146, Feb 2012. ISSN 0300-5127. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1042/bst20110609> >.